

J. Arendt (Дж. Арендт)

ЧУДО ИЛИ МИФ?¹**(Исследование мелатонина)**

Биологический факультет Университета Саррей, Гилдфорд, Великобритания

Сегодня о мелатонине говорят, пожалуй, больше, чем о любом другом гормоне. Его считают чуть ли не панацеей от всех болезней, источником молодости; по объему продаж в США он в настоящее время конкурирует с витамином С и аспирином. К сожалению, роль мелатонина чрезмерно преувеличена, и претензии в значительной степени необоснованы или подкрепляются лишь данными, полученными в опытах на животных [1, 2]. Для уточнения механизма действия этого гормона и его взаимосвязи с физиологической хронобиологией необходимо провести гораздо больше исследований. В частности, еще предстоит определить наиболее оптимальные время назначения и дозировку мелатонина для людей, позволяющие добиться максимального воздействия этого препарата на циркадный ритм человека и на множество функций, зависящих от него.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) был открыт Ароном Лернером с сотрудниками в 1958 г. В то время группа Лернера была занята поисками в шишковидной железе фактора, осветляющего кожу [3]. Для получения нескольких микрограммов чистого материала было обработано много тысяч желез. Мелатонин оказался самым мощным из факторов, когда-либо исследованных на культурах клеток пигментированной кожи лягушек. Во избежание неправильного понимания хотелось бы пояснить, что, хотя меланофоры низших позвоночных чувствительны к мелатонину, они отличаются от пигментных клеток млекопитающих, и практически нет доказательств какой-либо осветляющей кожу активности у людей.

Мелатонин является основным гормоном, секретруемым шишковидной железой — крошечным органом, расположенным в промежуточном мозге и соединенным со светочувствительной системой у млекопитающих. У всех исследованных к настоящему времени видов мелатонин в норме синтезируется и высвобождается во время темной фазы суток. Таким образом, имеется очевидная связь со сном у видов, ведущих дневной образ жизни, таких, какими являются люди. Однако у ночных грызунов самые высокие уровни мелатонина наблюдаются в период их активности.

Поскольку мелатонин вырабатывается в темное время суток, его содержание отражает продолжительность ночи (а следовательно, и продолжительность дня). Его первичной физиологической функцией является доведение информации, касающейся суточного прохождения времени, до уровня жизнедеятельности организма. Длитель-

ная продолжительность секреции мелатонина свидетельствует о длинных ночах, а короткая — о коротких. Суточный ритм освещения (фотопериод) и меняющаяся продолжительность дня являются нашими самыми точными ориентирами времени, связанными с окружающей средой. Они лежат в основе организации физиологических и поведенческих функций, которые реагируют на изменения сезонных и циркадных (т. е. суточных) ритмов, таких как сон, бодрствование и внутренняя температура. У человека функции, на которые влияет продолжительность дня и интенсивность света, скорее всего изменяются под воздействием мелатонина. Именно потому, что мелатонин влияет на множество систем организма, можно говорить о потенциальной опасности недифференцированного применения гормона в качестве универсальной панацеи.

Ритм секреции мелатонина генерируется эндогенно

Мелатонин синтезируется из триптофана посредством ацетилирования и последующего O-метилирования серотонина. В организме человека практически весь циркулирующий мелатонин выделяется из шишковидной железы. Небольшое его количество синтезируется в других участках, таких как сетчатка, которая в последнее время привлекает все большее внимание ученых. С другой стороны, секрецию мелатонина можно подавить с помощью β -адренергических антагонистов.

Ежедневный ритм секреции генерируется в головном мозге и в отсутствие ориентиров времени сохраняет свою периодичность в диапазоне около 24 ч, что характерно для истинного циркадного ритма. Достаточно яркий свет синхронизирует ритм до 24 ч и в то же время подавляет выработку мелатонина ночью, устанавливая таким образом специфическую продолжительность его секреции в соответствии с продолжительностью дня [3]. На основе этого наблюдения была сделана попытка лечить ярким светом зимнюю депрессию, хотя, как ни странно, нет убедительных доказательств, свидетельствующих о причастности мелатонина к возникновению этого расстройства.

Когда циклическая смена света/темноты и других ориентиров времени ускоряется или замедляется (например, после перелета через временные пояса или при сменной работе), циркадная система медленно адаптируется к новому положению фаз. В процессе адаптации эндогенные ритмы не совпадают по фазе с внешней окружающей средой и иногда — друг с другом. Считается, что это вызывает многие заболевания и функциональные расстройства у сменных рабочих и путешественников, перелетающих через временные пояса. Кроме того, нарушение циркадных ритмов харак-

¹ Сокращенный перевод из журнала "Orgyn"; 1997. — № 3. — С. 37—40 представлен фирмой "Organon" (Нидерланды).

терно для слепых, лиц пожилого возраста и некоторых психически больных.

Физиологические количества мелатонина оказывают воздействие на синхронизацию репродуктивных функций у видов, зависящих от дневного света [3]. Например, у зародышей и новорожденных млекопитающих этот гормон помогает запрограммировать циркадную систему и определяет время начала и окончания стадий развития организма, особенно полового созревания. С другой стороны, хотя у европейцев действительно наблюдается колебание частоты зачатий (наивысшее увеличение весной и небольшой всплеск осенью), его зависимость от уровня содержания мелатонина не выяснена. Мелатонин оказывает в основном подавляющее воздействие на репродуктивную функцию человека, и путем введения достаточно высокой дозы (80—300 мг в день) можно частично подавить пик лютеинизирующего гормона. Мелатонин был исследован в качестве противозачаточного средства в комбинации с мини-таблеткой прогестина [4]. Однако если учесть, что гораздо более низкие дозы (< 10 мг) оказывают сильное влияние на ритмические функции организма, использование этих больших количеств потенциально опасно.

Было доказано, что мелатонин и шишковидная железа не играют существенной роли в поддержании циркадных ритмов у млекопитающих в нормальной окружающей среде, однако введение мелатонина в определенное время действительно сдвигает циркадные ритмы [3]. Первым человеком, испытавшим на себе действие нового гормона, был сам Арон Лернер. В 1960-е годы некоторые пациенты участвовали в исследовании последствий приема больших доз мелатонина (до 1,5 г), которые вызвали у них сонливость и спазмы мышц живота [3].

Мелатонин в низких дозах оказывает на человека внезапное легкое "снотворное" воздействие и вызывает изменения электроэнцефалограммы, аналогичные, но не идентичные изменениям, вызываемые бензодиазепинами [5, 6]. Предполагалось, что очень низкие, "физиологические" дозы мелатонина (0,3 мг) благотворно влияют на сон, но поступавшие сообщения были противоречивы, и в некоторых случаях отмечалось нарушение сна [7].

При приеме в спокойной обстановке, в затемненном помещении мелатонин в дозе 1—10 мг быстро снимает напряжение, вызывает сонливость, затормаживает некоторые функции и снижает температуру тела в зависимости от дозы [8]. Вечерний прием провоцирует фазовое ускорение циркадных ритмов, а утренний может вызвать фазовое замедление [3]. Яркий свет и мелатонин оказывают сильное, но противоположно направленное воздействие на внутреннюю температуру тела. На основе этих, а также ряда других наблюдений была создана теория, согласно которой вызываемый мелатонином циркадный фазовый сдвиг и сонливость опосредованы изменениями внутренней температуры.

Представляется, что благодаря этим свойствам мелатонин, вводимый в подходящем режиме, является перспективным способом лечения нарушений циркадных ритмов. Можно будет также оказывать помощь при таких состояниях, как бессон-

ница пожилых людей (возможно, связанная со снижающейся выработкой мелатонина), затрудненное засыпание и раннее пробуждение. У многих горожан нередко отсутствуют четкие временные ориентиры, а среди людей, проживающих в умеренной и полярной зонах, наблюдается сильная тенденция к замедлению ритма циркадной системы зимой (в условиях недостаточного освещения). Мелатонин может широко использоваться для "синхронизации" желаемого времени сна с внешней циркадной фазой. Факты коррекции фазового замедления в зимнее время могут служить объяснением всех разрозненных сообщений об "улучшении самочувствия и сна при лечении мелатонином".

Нарушение циркадного ритма при перелете через временные пояса и сменной работе

Когда вы летите в восточном направлении, вам необходимо ускорить циркадные ритмы, а путешествуя на запад — замедлить их. Однако индивидуальное время начала лечения, предназначенного для ускорения или замедления хода биологических часов, может быть определено только тогда, когда известно положение циркадной фазы человека. По этой причине очень трудно лечить пилотов сверхдальних рейсов, которые постоянно пересекают временные пояса. Обычные путешественники с успехом используют мелатонин для облегчения состояния, вызванного нарушением циркадных ритмов при перелете через временные пояса. Исследования показывают, что самостоятельная оценка в баллах действительных нарушений циркадных ритмов при перелете через временные пояса может быть снижена в среднем на 50%. В то же время в имитационных исследованиях наблюдалось субъективное улучшение сна, активности, настроения и работоспособности (сообщения о воздействии на сон были довольно противоречивыми) [3, 8].

Имеется очень мало опубликованных работ об использовании мелатонина сменными рабочими. Любые воздействия этого препарата на работоспособность человека требуют тщательного изучения. Например, не всегда желательна адаптация циркадной системы при быстром чередовании смен, поскольку нарушаются сон и активность в дни отдыха. В этих случаях острые эффекты мелатонина могут быть более полезны, чем его способность сдвигать циркадные фазы. В двух отчетах о полевых исследованиях сообщалось об улучшении сна и некоторой адаптации циркадных ритмов [8].

Нарушения сна

Некоторые слепые люди, ведущие в целом нормальную жизнь, страдают от нарушения ритма сна и бодрствования. В недавно проведенном исследовании 58% обследованных жаловались на расстройство сна [9]. Когда их биологические часы не совпадают по фазе с окружающей средой, у них периодически возникают нарушения, в частности они испытывают сонливость и снижение работоспособности в дневное время и плохо спят ночью. Многие переносят это состояние очень тяжело. До настоящего времени обследовано лишь

небольшое число лиц, но на большинство из них введение мелатонина оказало некоторое благоприятное воздействие, которое заключалось главным образом в стабилизации засыпания. Кроме того, хорошие результаты дало лечение мелатонином детей с множественными расстройствами, преимущественно страдающих нарушениями зрения, поведения и сна [3, 8].

Вечерний прием мелатонина (5 мг) ускоряет время наступления сна у пациентов с синдромом задержки фазы сна, которые не могут заснуть до раннего утра [3]. В ряде предварительных сообщений описаны случаи улучшения сна у лиц пожилого возраста, что было отнесено на счет влияния замещения низкоамплитудного мелатонина его более "юношескими" концентрациями [10]. Представляется, что это, по крайней мере частично, можно объяснить оптимизацией циркадных зависимостей путем усиления стимулов во время пробуждения. Небезуспешными были попытки применения высоких фармакологических доз мелатонина при лечении "хронической бессонницы".

Иммунная функция, "тушение" свободных радикалов и рак

Шумиха, поднятая в последнее время вокруг мелатонина, была связана с его возможностями в плане предотвращения рака и старения [1—3]. Сообщалось, что этот гормон подавляет рост ряда экспериментально вызванных опухолей и клеточных линий *in vitro*. Однако далеко не во всех исследованиях были получены положительные результаты; например, в определенных фотопериоды мелатонин стимулировал рост меланомы у хомяков. Фармакологические дозы мелатонина могут оказывать стимулирующее воздействие на некоторые элементы иммунной системы. Некоторый оптимизм внушают предварительные результаты комбинированного применения мелатонина и тамоксифена или интерлейкина. Полностью отсутствуют данные о возможном использовании мелатонина при лечении СПИДа.

В ряде работ сообщалось об антиоксидантной функции мелатонина [1—3]. Утверждалось, что он представляет собой самый мощный известный нейтрализатор гидроксильных ионов, который защищает ДНК и другие системы от окислительного повреждения. На сегодняшний день известно, что большие дозы мелатонина оказывают некоторое воздействие на животных, но данных о воздействии на людей нет. Более того, имеются серьезные доказательства того, что мелатонин (опять-таки в больших дозах) может усиливать вызванное светом поражение сетчатки у крыс, предположительно вследствие прооксидантного воздействия.

Еще большие надежды возлагали на предполагаемую эффективность мелатонина в качестве средства против старения [1—3]. Основой этих представлений послужили опыты, проведенные с серьезными нарушениями на линиях мышей с ге-

нетической неспособностью вырабатывать мелатонин. Никаких данных о продлении молодости у людей не существует, и трудно представить, как можно провести какие-либо должным образом контролируемые испытания в этой области.

Планы на будущее и перспективы

Наряду с оптимизацией дозы, композиции и времени введения мелатонина необходима соответствующая оценка его безопасности. Такие проблемы, как продолжительность действия, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, применение во время беременности и воздействие на половое созревание у людей, еще недостаточно изучены. При оральном введении мелатонин имеет очень короткий период полувыведения; наблюдаются также огромные индивидуальные различия его фармакокинетики [3]. Действительно, у одних людей имеются очень низкие естественные концентрации мелатонина, в то время как у других эти величины в 100 раз превышают нормальный уровень. Некоторые из уже обнаруженных противоречивых и разрушительных воздействий мелатонина могут быть обусловлены этой индивидуальной метаболической изменчивостью и(или) трудностями определения оптимального времени введения.

Существует вероятность того, что при неправильном определении времени введения мелатонина он может оказать неблагоприятное воздействие на многие системы, включая скорость неврологических процессов. Тем не менее мелатонин является одним из самых перспективных открытий последнего времени. Современные исследования включают разработку ряда аналогов, действие которых будет более стабильным. Помимо этого, было проведено клонирование рецепторов мелатонина, что открывает новые горизонты исследовательских возможностей и привлекает еще большее внимание к этому многогранному биологическому веществу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arendt J. // Brit. med. J. — 1996. — Vol. 312. — P. 1996—1997.
2. Reppert S. M., Weaver D. R. // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 1059—1062.
3. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland. — London, 1994.
4. Cohen M., Josimovich J., Brzezinski A. Melatonin: from Contraception to Breast Cancer Prevention. — Potomac, 1995.
5. Cramer H., Rudolph J., Consbruch V. // Adv. Biochem. Psychopharmacol. — 1974. — Vol. 11. — P. 187—191.
6. Nave R., Herer P., Shlitter A., Lavie P. // J. Sleep Res. — 1997. — in press.
7. Middleton B., Stone B., Arendt J. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 551—552.
8. Arendt J., Deacon S., English J. et al. // J. Sleep Res. — 1995. — Vol. 4, Suppl. 2. — P. 74—79.
9. Lockley S. W., Slene D. J., Tabandeh H. et al. // J. Biol. Rhythms. — 1997. — in press.
10. Haimov L., Lavie P., Laudon M. et al. // Sleep. — 1995. — Vol. 18, Suppl. — P. 98—103.

Поступила 24.09.98