

МЕЛАТОНИН И ПАТОЛОГИЯ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

И. Кветной¹, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Кветная², доктор биологических наук, профессор,
К. Бочарова³, кандидат медицинских наук

¹Институт акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН

³Белгородский государственный национальный
исследовательский университет

E-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

Рассмотрены широкий круг проблем, связанных с физиологическими эффектами мелатонина, а также возможности его применения в диагностике, лечении и профилактике патологии пожилого возраста.

Ключевые слова: мелатонин, патология, пожилой возраст.

Мелатонин (МТ) представляет собой гормон, играющий важную роль в регуляции гомеостаза организма; впервые он был обнаружен в 1958 г. в лаборатории американского дерматолога Аарона Лернера из Йельского университета (США). МТ – 5-метокси-N-ацетилированный дериват серотонина, являющегося, в свою очередь, производным L-триптофана. В процессе образования МТ L-триптофан при посредстве триптофангидроксилазы превращается в 5-гидрокситриптофан, а затем – в серотонин [1]. Ранее считалось, что МТ вырабатывается исключительно в клетках пинеальной железы (эпифизе). К настоящему времени накоплены данные о наличии других эндогенных источников синтеза МТ (сетчатка глаза, слизистая оболочка желудка и кишечника, дыхательных путей, эпителиоциты других органов, мастоциты, эозинофильные лейкоциты, тромбоциты, естественные киллеры) [2].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МТ

Первоначально считалось, что физиологическим эффектом МТ является только регуляция циркадных ритмов. В настоящее время получены данные о его плейотропных влияниях.

Выделяют следующие основные факторы действия МТ: регуляция сна; обеспечение его качества; регуляция температуры тела, ночного АД, уровня тревожности; влияние на формирование риска развития некоторых заболеваний и состояний, например нарушений сердечного ритма. МТ может также рассматриваться как антиоксидант, иммуномодулятор, агент, активно влияющий на микроциркуляцию, пролиферативные процессы, цитопroteкцию, регулятор моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В последнее время описаны радиопротективные свойства МТ, способность тормозить апоптоз, агрегацию тромбоцитов. Ряд авторов описывают такие эффекты МТ, как ингибирующее действие на пигментный метаболизм, антигонадотропное действие, седативное и галлюциногенное влияние на центральную нервную систему, подавление пролиферации клеток и цитостатическое действие в отношении многих экспериментальных опухолей. Кроме того,

МТ способен стимулировать поглощение глюкозы тканями, увеличивать концентрацию аденозинтрифосфата, креатинфосфата и обеспечивать депонирование гликогена в тканях [3].

Возросший интерес к МТ, выявление его новых эффектов обуславливают важность приложения получаемых сведений к повседневной клинической практике как средства ее совершенствования.

МТ И ГЕРОПРОФИЛАКТИКА

Для грамотной донозологической диагностики важны сведения об уровне МТ. Известно, что работа в ночное время ассоциирована с нарушениями ритма сердца, усталостью, утомляемостью, более высокой частотой развития травм, опасностью возникновения хронических заболеваний. Был предложен тест, основанный на определении содержания 6-гидроксимеланинсульфата. Тест апробирован на 2 группах лиц: 1-я группа – работающие ночью, 2-я – днем. У лиц, работавших ночью, были нарушены суточный ритм колебаний МТ, сон, отмечались симптомы утомления, быстрая истощаемость. Выявлено, что риск развития эмоционально-лабильной симптоматики у лиц 1-й группы был в 3,5–8,0 раз больше, чем у тех, кто работал днем [4].

Известно, что в пожилом возрасте МТ способствует восстановлению сна, защите сердечно-сосудистой системы, стимуляции и модуляции иммунной системы, стабилизации/восстановлению биологических ритмов, дает антирадикальные эффекты. Возрастная динамика МТ зависит от уровня циркуляции половых гормонов. В пинеальной железе обнаружены рецепторы к половым стероидам; по мере уменьшения их количества снижается продукция МТ. Экзогенное поступление МТ в этом случае способно повысить адаптацию организма к изменениям, связанным со старением, снизить склонность к нарушениям сна. В обеспечении антиоксидантной защиты, которая имеет огромное значение для профилактики старения, МТ в 2 раза активнее витаминов В и Е, в 5 раз – глутатиона, значительно активнее синтетических антиоксидантов [5].

Таким образом, МТ может использоваться как маркер для раннего выявления патологии пожилого возраста и средство эффективной терапии при возрастном снижении функций.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МТ

Коррекция циркадных ритмов. Наиболее изученным биологическим эффектом МТ является ритмрегуляция, в связи с чем МТ используется в качестве хронобиотического агента и цитопротектора. В последнее время много внимания уделяется нарушению биоритмов при заболеваниях внутренних органов. Система их регуляции сложна: от изменения активности центрального звена – супрахиазматического ядра гипоталамуса – до экспрессии соответствующих регуляторных генов. Циркадные расстройства лечат препаратами нового класса – хронобиотиками, к которым относится и МТ [4]. Он обладает способностью модулировать сон путем синхронизации ритмов при воздействии на МТ-2-рецепторы. Известно, что дневная продукция МТ снижается с возрастом и при некоторых заболеваниях – как нервно-психических, так и соматических. Применение МТ может восполнить этот дефицит. Кроме того, МТ воздействует именно на те фазы сна, которые обладают максимальной способностью к восстановлению. МТ оказывает протективное влияние на нейроны, предотвращая их по-

вреждение цитотоксическими агентами. Такое сочетание хронобиотического и цитопротективного эффектов позволяет расценивать МТ как перспективное лекарственное средство при заболеваниях, ассоциированных с нарушениями циркадных ритмов [6].

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Н.Г. Репетий [7] обнаружил прямую корреляционную зависимость между степенью нарушения продукции МТ и тяжестью артериальной гипертензии (АГ). Наибольшие изменения продукции МТ выявлены у больных АГ средней и высокой степени тяжести, а также у лиц пожилого и старческого возраста. Изменения состояния сердечно-сосудистой системы, определяемые по вариабельности сердечного ритма, имеют четкую корреляционную связь с циркадными показателями суточной продукции МТ. Автором высказано предположение о возможной регуляторной роли МТ в отношении суточных колебаний АД при АГ.

Описано применение трехнедельного курса терапии МТ в суточной дозе 2,5 мг перед сном. Выявлено, что систолическое АД снижалось в среднем на 6 мм рт. ст., а диастолическое — на 4 мм рт. ст. При этом отмечалась нормализация циркадных ритмов. Применение МТ как регулятора биоритмов человека может стать новой стратегией лечения пациентов с АГ [8]. Кроме того, отмечено влияние МТ пролонгированного высвобождения на снижение ночного АД в комплексной терапии у больных АГ [16]. В опубликованном метаанализе показано, что такой эффект характерен лишь для МТ пролонгированного высвобождения, а не быстрого. Основными механизмами снижения ночного АД при этом считаются опосредуемые препаратом вазодилатация и угнетение симпатической системы [17].

АНТИУЛЬЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Изучение роли МТ как нейрогормона, осуществляющего регуляцию биоритмов, привело к разработке новой концепции патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). МТ не только является координатором эндогенных ритмов человека, которые регулируются супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, но и обеспечивает согласование эндогенных ритмов с экзогенными ритмами окружающей среды. Нарушение суточной продукции МТ приводит к нарушению собственных эндогенных ритмов, а также к рассогласованию эндогенных и экзогенных ритмов. Развиваются так называемые внутренний и внешний десинхронозы, которые приводят к запуску всех последующих звеньев патогенетического каскада (изменения ритма и интенсивности секреторной активности кислотопродуцирующих клеток желудка; моторно-эвакуаторные нарушения; снижение локальных цитопротективных механизмов и пр.). Обнаружено, что при различных по тяжести формах ЯБДК нарушены циркадные ритмы синтеза МТ [9]. В случае часто рецидивирующих обострений наблюдаются максимальные сдвиги как в стадии обострения, так и в период ремиссии — суточные колебания уровня МТ в дневное и ночное время достоверно различаются, при этом амплитуда ритма резко снижена по сравнению с нормальной. При редких обострениях ЯБДК продукция МТ носит такой характер: в период обострения отсутствуют суточные колебания, при этом уровень дневной продукции МТ выше, чем в ситуации нормы, а в ночное время — ниже [10]. В стадии ремиссии циркадные ритмы продукции МТ восстанавливаются и не отличаются от нормальных.

Таким образом, степень нарушения продукции МТ прямо коррелирует с тяжестью клинического течения заболевания. Учитывая свойства МТ на уровне как организма в целом (биоритмологические, антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты), так и органов ЖКТ (участие в механизмах моторики, микроциркуляции, пролиферации, цитопротекции), а также результаты многочисленных экспериментальных исследований, продемонстрировавших язвотропные эффекты МТ при различных моделях язв, не приходится сомневаться в том, что нарушение продукции МТ влияет на патогенетические механизмы возникновения и обострения ЯБДК [11].

ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ

МТ обладает иммуностимулирующими и антиапоптозными свойствами, опосредованными через Т-лимфоциты. Доказано, что МТ обладает способностью активировать иммунные клетки и ограничивать цитокиновые механизмы развития воспаления, продукцию оксида азота. МТ расценивается как антиоксидантный агент. Сообщается также о его благоприятном влиянии на состояние эндотелия, заключающемся в усилении антиагрегантного эффекта, который потенцируется витамином Е и ацетилсалициловой кислотой. Известно, что ритм продукции и секреции МТ подвержен возрастным изменениям. Динамика секреции пинеального МТ достоверно изменяется в процессе старения организма. Среднесуточные уровни МТ у пожилых людей на 50% ниже, чем у молодых, в то время как уровни гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов) с возрастом прогрессивно повышаются. В двойном слепом рандомизированном исследовании показано, что снижение концентрации МТ может сигнализировать о затухании функции яичников, в то время как прием экзогенного МТ приводит к значительному снижению концентрации гонадотропных гормонов [12].

Снижение секреции МТ, наблюдающееся при старении, приводит к нарушению хронофизиологических процессов, что играет определенную роль не только в нарушении сна, но и в патогенезе таких состояний, как климактерический синдром и климакс-ассоциированные депрессии. Введение МТ женщинам в менопаузе приводило к нормализации уровней лютропина, фоллитропина и тиреоидных гормонов. МТ используется для лечения депрессии и улучшения настроения, в том числе в климактерический период [13].

МЕЛАТОНИН И САРКОПЕНИЯ

МТ способен влиять на состояние микрофиламентов, микротубулярных структур и вставочной пластины попеременнополосатых мышечных волокон. При этом он выступает в роли цитоскелетного модулятора, влияя на индолзависимые механизмы транспорта, апоптоза и обезвреживания свободных радикалов. Эти данные позволяют расценивать МТ как перспективное средство терапии пациентов с саркопенией [14].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ МТ

Применение МТ в качестве действующего вещества в составе лекарственных препаратов в клинике внутренних болезней обеспечивает ряд научно обоснованных эффектов: синхронизацию циркадных ритмов и ликвидацию десинхроноза; нормализацию сна; адаптогенные и стрессозащитные,

иммуномодулирующие, антиоксидантные, дезагрегантные влияния. МТ положительно действует на жировой и углеводный обмен, дает антихолестериновые эффекты, оказывает мягкое антигипертензивное действие, уменьшает выраженность клинических проявлений климактерического синдрома. Поскольку МТ обладает способностью защищать генетический аппарат клеток от повреждающего воздействия свободных радикалов, целесообразно его использование в системе геропротекции для предупреждения прогерии [15].

В литературе описаны клинические эффекты применения МТ при внутренней патологии, в частности при ЯБДК. Комбинированная терапия ее обострения омепразолом и МТ оказалась более эффективной, чем монотерапия омепразолом, что проявлялось улучшением морфологического состояния слизистой оболочки антрального отдела желудка (выявлены статистически значимые различия в снижении степени, выраженности и активности гастрита, улучшении функционального состояния клеток, обеспечивающих протективные качества слизистой). В стадии ремиссии при комбинированной терапии отмечались снижение уровня G-клеток антрального отдела желудка и повышение количества D-клеток. Вместе с тем сроки купирования болевого и диспепсического синдромов, рубцевания язвенного дефекта достоверно не различались [10].

В литературе приводятся данные о возможности применения МТ в лечении пациентов с АГ. У пациентов, которым к традиционной терапии (β -адреноблокаторы, диуретики) добавляли МТ в дозе 5 мг 1 раз в сутки на протяжении 4 нед, достоверно снижалась выраженность таких частых симптомов заболевания, как нарушения сна, ощущение беспокойства, страха, раздражительность, чувство одиночества, утомляемость (снижение средних показателей на 20–40%), ослабление чувства общей тревоги на 33%. При этом серьезных побочных эффектов не наблюдалось [7].

В настоящее время не вызывает сомнений то, что МТ является гормоном, возросший интерес к которому, несмотря на наличие противоречивых данных, обуславливает тенденцию к всестороннему его изучению. Пробелы в изучении этого биологического агента, порой некорректная стандартизация условий проведения опытов и испытаний, неточный анализ общих выводов и заключений затрудняют получение целостной картины его влияния как лечебного средства на патогенез таких заболеваний, как ревматоидный артрит, бронхиальная астма, аритмии. В настоящее время препараты МТ официально зарегистрированы только для лечения нарушений сна, где накоплен большой клинический опыт и проведены крупномасштабные клинические исследования (в частности, для МТ пролонгированного высвобождения) [18]. Очевидно, что исследования в области биологии и фармакологии МТ являются многообещающими и позволяют открыть новые перспективы профилактики, лечения и реабилитации при патологии внутренних органов у пациентов пожилого и старческого возраста [19].

Литература

1. Кветная Т.В., Князькин И.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / СПб: ВмедА, 2004; 111 с.
2. Кветной И.М., Левин И.М. Мелатонин и опухолевый рост // Экспер. онкол. – 1986; 4: 11–5.
3. Castrillon P., Esquifino A., Varas A. Effect of melatonin treatment on 24th variations in responses to mitogens and lymphocyte subset populations in rat submaxillary lymph nodes // J. Neuroendocrinol. – 2000; 12 (8): 758–65.
4. Cardinali D., Furio A., Reyes M. Clinical perspectives for the use of melatonin as a chronobiotic and cytoprotective agent // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2005; 1057: 327–36.
5. Reiter R. Melatonin: clinical relevance // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003; 17 (2): 273–85.
6. Анисимов В.Н., Арутюнян А.В., Хавинсон В.Х. Антиоксидантная роль эпителиamina и мелатонина. Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма / СПб.: Наука, 1996; с. 15.
7. Репетий Н.Г. К вопросу о значении мелатонина в этиопатогенезе артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. – 2005; 16: 105–9.
8. Aoki M., Yokota Y., Hayashi T. et al. Disorder of the saliva melatonin circadian rhythm in patients with Meniere's disease // Acta Neurol. Scand. – 2006; 113 (4): 256–61.
9. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / М.: Советский спорт, 2000; 184 с.
10. Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клини. мед. – 2006; 1: 5–11.
11. Минушкин О.Н. Язвенная болезнь / М., 1995; 152 с.
12. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // J. Biol. Rhythms. – 2005; 20 (4): 291–303.
13. Maestroni G. The immunotherapeutic potential of melatonin // Exp. Opin. Investig. Drugs. – 2001; 10 (3): 467–76.
14. Benitez-King G. Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease // J. Pineal Res. – 2006; 40 (1): 1–9.
15. Krause D., Dubocovich M. Melatonin receptors // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1991; 31: 549–68.
16. Verdecchia P., Schillaci G., Gatteschi C. et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events // Circulation. – 1993; 88 (3): 986–92.
17. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // Vascular Health and Risk Management. – 2011; 7: 577–84.
18. Wade A., Ford I., Crawford G. et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes // Cur. Med. Res. Opin. – 2007; 23 (10): 2597–605.
19. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроэндокринный маркер возрастной патологии / СПб: ДЕАН, 2005; 144 с.

MELATONIN AND THE PATHOLOGY OF THE ELDERLY

Professor I. Kvetnoy, MD; Professor T. Kvetnaya², Biol.D.; K. Bocharova³, Candidate of Medical Sciences

¹D.O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg

²Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences

³Belgorod State National Research University

The paper considers a wide range of problems associated with the physiological effects of melatonin and the possibilities of its use in the diagnosis, treatment, and prevention of the pathology of the elderly.

Key words: melatonin, pathology, elderly age.