

МЕЛАТОНИН

ФИЗИОЛОГИЯ И ОСОБЕНОСТИ ПРИ НЯКОИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ



д-р Здравка
Василева, дм

ДКЦ Вита II,
гр. София

Интересът към мелатонина нараства в последните десетилетия, като в научната литература се срещат все повече данни за изучаването на ефектите и участието му при различни болестни процеси. Обект на проучване е неговото имуномодулиращо и цитопротективно действие, както и антиоксидантната му активност, които все повече ангажират вниманието на клиницистите.

През 1958 г. Aaron Lerner и сътр. изолират молекулата на мелатонина – индоламин (N-acetyl-5-methoxytryptamine), производно на есенциалната аминокиселина триптофан. Мелатонинът се синтезира основно в епифизата. След раждането жлезата губи невралната връзка с мозъка, но получава симпатикова инервация. Това ѝ позволява да функционира като невроендокринен орган. Светлината оказва основно влияние върху мелатониновия синтез. Светлинните импулси, възприети от фоторецепторите на ретината, преминават през хипоталамичното супрахиазмално ядро (SCN) и достигат до паравентрикуларното ядро (NPV). През светлата част на деня неговата активност е потисната, за разлика от активността на SCN^[1-6].

Мелатонинът, познат още като хормон на съня, от години е обект на проучвания в областта на неврофизиологията, като особен интерес към него се появи по време на COVID-19 пандемията. Той представлява неврохормон, който се секретира от епифизната жлеза с характерна денонощна ритмика. Доказани са разнообразните му физиологични функции в човешкия организъм – регулация на циркадните ритми (денонощни, сезонни), съня и бодърстването, когнитивните функции, участие в процесите на терморегулацията, туморния растеж и стареенето, сексуалната активност и репродуктивните функции. Той притежава още имуномодулираща, цитопротективна и антиоксидантна активност. Предвид това той се ползва широко в медицината като добавка самостоятелно или в комбинация с медикаменти.

В неврологията мелатонинът се прилага с добър профил на ефикасност и безопасност, най-често при нарушения на съня, дегенеративни заболявания, епилепсия.

Доказано е, че синтезът на мелатонин се повишава, когато активността на SCN е ниска. Допуска се, че мелатониновите рецептори в SCN осигуряват механизъм, който поддържа и засилва обратната зависимост. Вероятно чрез мелатонина епифизата осъществява обратна връзка върху SCN и терморегулаторния център в хипоталамуса. Светлинният сигнал се превръща в хормонален посредством сложния процес на невроендокринна трансдукция. През светлата част на деня фоторецепторите са хиперполяризирани, ретино-хипоталамо-епифизарната система е в покой

и отделянето на мелатонин е силно намалено (Фиг. 1)^[1-5,7-9].

След като се синтезира, мелатонинът не се складира в епифизата, а постъпва в кръвообращението и ликвора. Той осъществява физиологичните си функции по два механизма: рецепторен и директен. Действието му се опосредства от два основни типа мембрано-свързани рецептори – MT1 и MT2, а в процес на проучване е и трети рецептор (MT3)^[3,8,10].

Секрецията на неврохормона от епифизата се контролира от циркадния ритъм, но от друга страна,

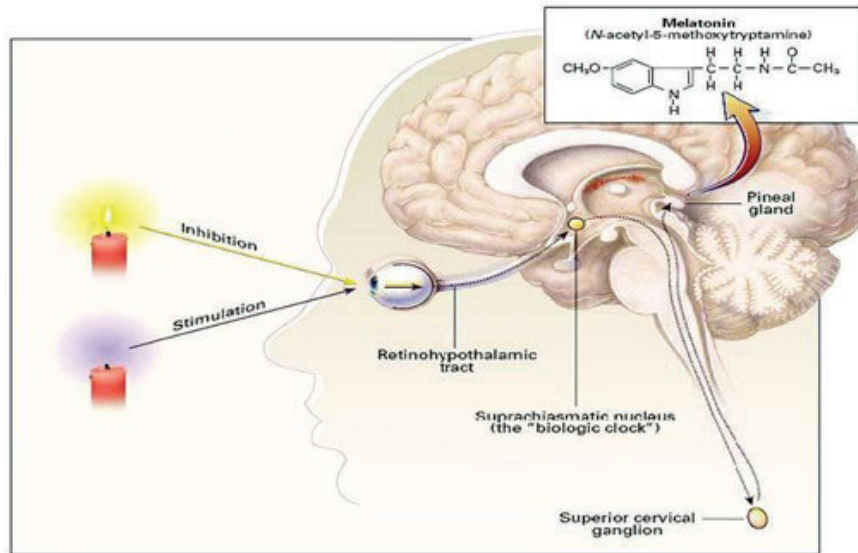
Ключови думи:

мелатонин,
циркаден ритъм,
безсъние, jet-lag,
дегенеративни
заболявания

мелатонинът повлиява регулацията на циркадианната система. Някои от физиологичните му ефекти са по-добре проучени – регулация на цикъла сън-бодърстване, предаване на информация на клетките за цикъла светло-тъмно, участие в процесите на сексуалната активност и репродуктивните функции, на туморния растеж и стареенето, както и в процесите на обучение. На клетъчно ниво се изследват имуномодулиращото и цитопротективното действие, както и антиоксидантната активност^[1,8,9,11-14].

Мелатонинът е част от антиоксидантната защитна система на организма и участва в нея по директен и индиректен механизъм. В мозъка мелатонинът се метаболизира до кинуренова киселина, която представлява антиконвулсивна субстанция. Освен това индиректното антиоксидантно действие се проявява в изпълнението на сигнална функция, отговорна за регулацията на редокс-чувствителни ензими. Друг интересен механизъм на действие е потискане на липидната пероксидация на мембранните структури в митохондриите от концентрации, близки до физиологичните. Той притежава и потенциращ ефект върху класическите антиоксиданти. Счита се, че антиоксидантният му капацитет е 5-15 пъти по-висок от този на редуцирания глутатион. От друга страна, мелатонинът няма доказан прооксидантен ефект^[3,15-20].

Основната физиологична функция на мелатонина е участието му в синхронизацията на циркадните ритми. Чрез характерния мелатонинов ритъм се предава информация за смяната на деня с нощта към мозъка и други органи. Наличието на мелатонинови рецептори в хипота-



Фигура 1:
Секреция на мелатонин – физиология (Amnon Brzezinski, „Melatonin in humans”, NEJM 1997; 336(3): 186-195)

ламуса сочи участието му в синхронизирането на генощните ритми с цикъла светло/тъмно. Някои изследователи го наричат „биологичен модулатор“. Установен е синхрон между секрецията на мелатонина и обичайното време за настъпване на съня. Вечерното покачване на мелатонина обикновено предшества заспиването с около 2 часа и се приема като „пусков“ механизъм за началото на съня. Нарушенията в циркадната система биха могли да се оценят чрез „sleep propensity“ индекс, като един от неговите параметри е екскрецията на мелатонина. Участието на мелатонина в регулацията на съня е опосредствано и от промяна на телесната температура. Увеличаването му през нощта активира терморегулаторната каскада, а понижаването на телесната температура се приема като физиологичен предиктор за началото на съня. Повлияване и на други физиологични функции е свързано с нивата на невротропна хормона, като например генощното регулиране на кръвното налягане и метаболизма. Допуска се и влияние на мелатонина върху моноаминните невротрансмитери и чрез

тях върху механизмите, регулиращи съня^[1-4,6,9,21-23]. Освен вече описаните качества на антиоксидант в ЦНС, се счита, че в най-високите си нощни концентрации мелатонинът инхибира навлизането на калций в невроните. По този начин се редуцира продукцията на азотен оксид и се намалява ексцитаторният ефект на N-метил-D-аспартата (NMDA). Освен цикъла на сън и бодърстване, мелатониновият биоритъм синхронизира и други циклични процеси като активността на ГАМК-бензодиазепиновия рецепторен комплекс. Известно е, че индоламнините потенцират инхибиращата невротрансмисия в ГАМК-ергичните синапси^[24,25].

Счита се, че мелатонинът има участие в регулацията на настроението. При възрастни, мембранни рецептори са установени в малкия мозък, фронтален, париетален и темпорален кортекс и таламуса, което предполага значението му за висшите корови функции и процесите на обучение. Мелатонинът има участие в процесите на полово съзряване и възпроизводство. Установено е, че той осъществява невро-

ендокринен контрол като директно повлиява хипоталамичните неврони, секретират гонадотропен рилин-зинг хормон. Наличието на рецептори за мелатонин в яйчника посочва и друг вероятен механизъм. Мелатонинът повлиява и процесите на стареене като предпазва клетките от окислително увреждане и като засилва имунния отговор. В последните години се проучва онкостатичното действие на мелатонин чрез различни механизми (имуномодулиращ, антиоксидантен, потискане на рецептори в туморните клетки и на растежни фактори, потенциална антимиотична активност). Мелатонинът участва и в имунния отговор като подпомага Th1 клетъчен отговор. Изследват се свойствата му на невропротектор, както и потенциалът му за понижаване на вътреочното налягане, за протективен ефект при миокардната исхемия при тежки дерматози^[1,3,12,15,25,26].

Характерният генонощен ритъм в секрецията на мелатонин е останал непроменен в еволюцията. С настъпване на тъмната фаза между 21:00 и 23:00 часа секрецията постепенно се повишава, като достига максимум между 2:00 и 4:00 часа. След това постепенно се понижава и е най-ниска в средата на деня^[1,3,6,27]. Факторите, които повлияват концентрацията на мелатонин в кръвта, са ендогенни и екзогенни. Най-важният екзогенен фактор е светлината. Допуска се, че ефектът е дозозависим: слабата светлина потиска секрецията на мелатонин през нощта, прагът е между 200 и 400 lux, а максимално потискане се наблюдава при излагане на силна светлина (600 lux и повече). Важен ендогенен фактор, оказващ влияние върху мелатонин, е възрастта. Смята се, че след навършване на

45-50 год. нощната концентрация на мелатонин в серума се понижава. С напредване на възрастта концентрациите в двете фази на генонощето се изравняват, забавя се времето за появата на пик, а максималните стойности са по-ниски. Лечението с някои медикаменти също повлиява синтеза и секрецията на мелатонин в организма^[1-4,6,27].

В последните години в научната литература се съобщават данни от изследване на мелатонин в различни биологични матрици при редица патологични състояния. Мелатонин е проучван при ендокринни разстройства, свързани най-вече с половите хормони и инсулина, както и при кардиоваскуларни, чернодробни и ревматологични заболявания. Концентрации на мелатонин се проучват и при редица неврологични заболявания – инсомнии, остра фаза на мозъчна исхемия, нарушения на съня, болест на Паркинсон, множествена склероза, деменици, епилепсия. Важно място заемат и изследванията на мелатонин при психични разстройства – депресия, шизофрения. Голям дял от проучванията с такава насоченост са в областта на онкологията, като резултатите сочат потенциален инхибиращ ефект върху развитието на различни по произход неоплазии. Установени са още кардиопротективен и аналгетичен ефекти. В последните години се проучва и възможният му протективен ефект при новородени с хипоксично-хипоксемична енцефалопатия^[1,3,6,25,28].

В България също са провеждани изследвания върху мелатониновата концентрация в норма и патология. В областта на неврологията са изследвани пациенти с остър исхемичен инсулт, при които се ре-

гистрират по-ниски нощни концентрации на невдохормона. Проучвана е и слюнчена мелатонинова секреция при пациенти с обструктивна сънна апнея, при които са регистрирани завишени стойности през цялото генонощие. Провеждано е изследване на серумна концентрация на мелатонин при пациенти с добре контролирана и с медикаментозно резистентна епилепсия. Резултатите сочат понижени стойности при тези с недобър пристъпен контрол^[1,3,29,30].

В съвременната медицинска практика мелатонинът се използва най-широко за терапия на инсомния. Ефектите му при нарушения на съня са и най-добре проучените. Известно е, че приемът на мелатонин скъсява времето за заспиване и подобрява качеството на нощния сън. Наред с това се наблюдават и положителни ефекти върху паметта, настроението, работоспособността през деня, обичайно страдащи при нарушение на съня. Особено подобрене на качеството на живот се наблюдава при хора над 55 год., при които физиологичният спад на ендогенната секреция на невдохормона вече е настъпил. Прилаганата доза при нарушения на съня варира от 1 до 5 mg перорален прием, вечер около 2 часа преди лягане. Доказателствата сочат добър профил на безопасност и ефективност при дългосрочна употреба. Предписването на мелатонин като първа стъпка при някои сънни нарушения, значително намалява употребата на хипнотични медикаменти като цяло^[1,3,22,25].

Във връзка с COVID-19 пандемията от 2020 г. насам, доста научни публикации обсъждат мелатонин като адювантна терапия поради антиинфламаторния, имуностимулиращ и

антиоксидантен ефекти по време на острата фаза на заболяването. Предвид на мелатонин ефективността при т.нар. long-COVID-19 и асоциираните с него нарушения на съня, употребата му през този период е значително повишена. Прилага се като невропротектор и при груп симптом от пост-ковид синдрома – “мозъчната мъгла”^[31,32].

Друго много често приложение на невдохормона е при т.нар. jet lag – синдром (физически и психически симптоми, свързани с прекосяване на различни часови зони при пътуване със самолет). Терапията при jet lag – синдром, наричан още десинхроноза или циркадна дисритмия, се изготвя индивидуално спрямо посоката на пътуването и броя прекосени часови зони и се започва преди датата на пътуването^[1,25,33].

В последните години се изследва влиянието на мелатонина и при някои невродегенеративни заболявания, най-вече предвид изразените му качества на антиоксидант в ЦНС. Счита се, че повлияването на нарушенията на съня при пациентите над 55 год. подобрява когнитивните и психичните функции. До момента данните сочат позитивни ефекти върху прогресията на симптомите при болест на Алцхаймер, но липсват убедителни данни за позитивни ефекти в областта на болестта на Паркинсон. Има данни и за приложение на невдохормона при множествена склероза. Проучвания в областта на епилепсията нареждат мелатонина сред потенциалните нови средства за добавка към лечението, особено при пациенти с резистентна на медикаменти форма, на политерапия. При тях, често се наблюдават и асоциирани със заболяването нарушения на съня, по кой-

то механизъм мелатонинът също би имал отношение към подобрене-то на качеството на живот^[1,25,34,35].

В клиничната практика в България се ползва агомелатин – селективен MT1/MT2 рецепторен агонист, както и селективен серотонинов антагонист. Той се прилага като антидепресант в психиатрията със сравнително добър профил на безопасност и ефективност^[1,25,36].

Заклучение

Научните данни показват необходимост от по-нататъшни проучвания относно взаимовръзката между невдохормона мелатонин и влиянието му при различни патологични състояния. Положителните доказателства за влиянието му биха били от полза за нови методични подходи в лечението на различни заболявания. Разширяването на познанията за мелатонина като ендогенен невдохормон с голямо значение за функциите на централната нервна система (ЦНС) стои в основата на продължаващи над 50 години изследвания. ■

Книгопис:

1. Василева З. Проучване върху серумна концентрация на мелатонин и хронотип при български пациенти с епилепсия. Пловдив 2022 г. [дисертация].
2. Куманов Ф. Физиология и патология на пинеалната жлеза. Ендокринология. Акад. Изд. „Проф. Марин Дринов“, София, 2000: 250-258.
3. Терзиева Д. Проучване върху серумната концентрация на мелатонин в норма и патология. Пловдив 2013 г. [дисертация].
4. Brezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997; 336 (3):186-195
5. Lihwak G. Biochemistry of Hormones I: Peptide Hormones. Textbook of Biochemistry with clinical correlations, Third edition; Wiley-Liss, 1992. 847-900.

6. Wurtman R. Melatonin. Encyclopedia of Dietary Supplements. 2005: 457-466.
7. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Melatonin and its relevance to jet lag. Travel Med Infect Dis. 2009 Mar;7(2):69-81.
8. Fourtillan JB, Brisson AM, Fourtillan M, et al. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001 Jan;280(1):E11-22.
9. Provencio I. Chronobiology. Part of "Neural Sciences". In Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 8-th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 161-171.
10. Chan K, Wong Y. A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity. Int J Mol Sci. 2013 Sep 6;14(9):18385-406.
11. Hagan R, Oakley N. Melatonin come of age? Trends in Pharmacol Sci 1995; 16 (3): 81-83.
12. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, et al. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2016 ; 56: 361-383.
13. Reppert S, Weaver D, Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and subtypes Trends in Pharmacol Sci 1996; 17 (3):100-102.
14. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, et al. Melatonin. Nature's most versatile biological signal? FEBS Journal 2006; 273: 2813-2838
15. Galunsk B, Gerova D, Petkova D, et al. Melatonin – not just a hormone of sleep. Vol. 4(8)/dec 2009, Sleepmedicine;
16. Gitto E, Tan D-X, Reiter RJ, et al. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: studies with vitamin E, vitamin C, glutathione and desferrioxamine (desferrioxamine) in rat liver homogenates. J Pharm Pharmacol 2001; 53: 1393-1401
17. Reiter R, Acuña-Castroviejo D, Tan D, et al. Free radical-mediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. Ann NY Acad Sci 2001; 939: 200-215
18. Reismeyer AR, Mayo JC, Zelosko V, et al. Antioxidant properties of the melatonin metabolite N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK): scavenging of free radicals and prevention of protein destruction. Redox Rep 2003; 8: 205-21
19. Solis-Herruzo JA, Solis-Muñoz P. Melatonin and oxidative stress. Rev Esp Enferm Dig 2009; 101(7): 453-459
20. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, et al. Melatonin: a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. J Pineal Res 2003; 34: 75-78
21. Arlt H, Hewison M. Hormones and immune function: implications of aging. Aging cell. 2004; 204-216.
22. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. Br J Pharmacol. 2018 Aug; 175(16): 3190-3199
23. Macchi M, Bruce J. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers of Neuroendocrinology 2004; 25: 177-195.
24. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin; J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2016;35(4):365-374.
25. Srinivasan V, Gobbi G, Samuel D, et al. Melatonin: Therapeutic Value and Neuroprotection; 1st Edition; CRC Press ; Pub. October 15, 2014; 421-23.
26. Sardo F, Muli P, Blandino G, Strano S. Melatonin and Hippo Pathway: Is There Existing Cross-Talk? Int J Mol Sci. 2017 Sep; 18(9): 1913.
27. Aulinas A. Physiology of the Pineal Gland and Melatonin. 2019; e-book: www.endotext.org
28. Li Y, Li S, Zhou Y, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. Oncotarget. 2017 Jun 13; 8(24): 39896-39921.
29. Atanassova P, Terzieva D, Dimitrov B. Impaired Nocturnal Melatonin in Acute Phase of Ischaemic Stroke: Cross-Sectional Matched Case-Control Analysis. J of Neuroendocrinol. Vol21, Issue7, July 2009; 657-663.
30. Билколов Р, Николов М, Чернева Р, и кол. Модел на мелатонинова секреция при пациенти с дишаемни нарушения по време на сън. Топанка Медицина Том VII, юни 2015, бр.2: 63-78.
31. Ho P, Zheng JQ, Wu CC, et al. Perspective Adjunctive Therapies for COVID-19: Beyond Antiviral Therapy. Int J Med Sci. 2021 Jan 1;18(2):314-324
32. Cardinali D, Brown G, Pandi-Perumal S. Possible Application of Melatonin in Long COVID. Biomolecules. 2022 Nov; 12(11): 1646.
33. Brown GM, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al. Melatonin and its relevance to jet lag. Travel Med Infect Dis. 2009 Mar;7(2):69-81. doi: 10.1016/j.tmaid.2008.09.004. Epub 2008 Oct 31.
34. Cardinali D. Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 480;
35. Srinivasan V, Pandi-Perumal S, Maestroni G, et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. Neurotoxicity Research vol. 7, pages293-318 (2005)
36. Norman T, Oliver J. Agomelatine for depression: expanding the horizons? Expert Opin. Pharmacother. 2019 Apr;20(6):647-656.