

З. В. Чумак, Н. В. Шаповал, Г. С. Манасова, Н. Н. Кухар, О. В. Жовтенко

МЕЛАТОНИН И ЕГО РЕГУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ГОРМОНАЛЬНОМ, ТКАНЕВОМ И КЛЕТОЧНОМ УРОВНЯХ

УО «Одесский национальный медицинский университет», Украина

Проведен анализ ряда работ отечественной и зарубежной литературы, посвященных изучению регуляторного влияния мелатонина на организм. Показана возрастная динамика синтеза мелатонина, определенные механизмы влияния на репродуктивную функцию, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, участие в процессах канцерогенеза, посредством изменения пролиферативной и апоптотической активности, угнетения активности теломеразы.

Ключевые слова: эпифиз, мелатонин, биоритмы, канцерогенез, пролиферация, апоптоз,

Z. V. Chumak, N. V. Shapoval, G. S. Manasova, N. N. Kukhar, O. V. Zhovtenko

MELATONIN AND ITS REGULATORY EFFECT ON THE HORMONE, TISSUE AND CELLULAR LEVELS

The analysis of a number of works of domestic and foreign literature devoted to the study of regulatory impact on melatonin hormone, tissue and cellular levels. Has been shown age dynamics of the synthesis of melatonin, has been highlighted certain mechanisms of influence on the reproductive function, antioxidant and immunomodulatory properties. The results of many studies melatonin has confirmed participation in the carcinogenesis process, by changing the proliferative and apoptotic activity, inhibition of telomerase activity.

Key words: pineal gland, melatonin, biorhythms, carcinogenesis, proliferation, apoptosis.

Начиная с открытия в 1958 г. А. Lerner et al. мелатонина, постоянно проводятся его исследования, интерес не перестает угасать, так как появляются все новые данные о свойствах и многогранности влияния на организм [1, 2, 5, 18, 22, 23].

Одна из ключевых ролей — регуляция циркадианных ритмов [3, 6]. Эту физиологическую функцию гормона, выделяют как самую важную, осуществляющую коррекцию эндогенных ритмов организма относительно экзогенных ритмов внешней среды, обеспечивающих стабильность и здоровье [5, 15]. Кроме суточного ритма существует и сезонный: поздней осенью и зимой уровень гормона повышается; весной и летом — снижается [1], такое изменение продукции мелатонина обуславливает сезонные перестройки организма [5].

Возрастная динамика синтеза гормона характеризуется появлением сразу после рождения циркадианного ритма: у доношенных детей он устанавливается к 9–12 нед, а у недоношенных — на 2–3 нед. позже [3], пик отмечается в первые годы (не позже 5 лет) и держится на высоком уровне, продлевая сон и подавляя секрецию половых гормонов [2], затем с возрастом наблюдается снижение, первое резкое снижение — в период полового созревания, второе — после 40 лет [33]. Для каждого человека мелатониновая кривая достаточно индивидуальна [6, 15]. Изменение концентрации мелатонина в течение жизни — не является совпадением со стадиями развития организма, а представляет обусловленную связь, оказывающую влияние на физиологические процессы [5].

Освещение является важным фактором в регуляции концентрации эндогенного мелатонина, подавляя активность ферментов, участвующих в синтезе, поэтому максимальное содержание гормона отмечается только в темное время суток [1, 2]. Ночной пик уменьшает эмоциональную напряженность, снижает температуру тела, ин-

дуцирует сон [4]. Существуют «часовые» гены (Per1, Per2, Per3, Cry-1 Cry-2 и др.), которые способны регулировать активность генов клеточного митоза и апоптоза, а мелатонин, являясь гормоном-посредником, доносит сигналы к тканям и органам [3]. Степень ответа контролируется его уровнем в крови и длительностью ночной секреции [28].

Большое количество исследований посвящено изучению ночного освещения, которое называют «световым загрязнением», «циркадианной деструкцией» на физиологические параметры организма, что сопровождается нарушением эндогенного суточного ритма и подавлением ночной секреции мелатонина [1, 2, 15], приводит к ановуляции, ациклической продукции гонадотропинов, пролактина, эстрогенов, прогестерона, к развитию гиперпластических процессов в молочных железах и в матке, а также к ускоренному климаксу у грызунов и к дисменорее у женщин [1]. В работах было подтверждено изменение концентрации мелатонина у работников ночной и дневной смен, тогда как уровни ЛГ и ФСГ оставались стабильными [24]. Объясняя этот эффект, посредством влияния гонадотропин-рилизинг гормона на гипоталамус-гипофиз [12].

Взаимосвязь нарушений эндогенной суточной концентрации мелатонина при «циркадианной деструкции» и репродуктивной системой изучаются достаточно широко. Рядом экспериментальных работ подтверждается повышение опухолеобразования и увеличения смертности при постоянном освещении [1, 36].

В работах Eva S. Schernhammer et. al. (2001) в результате анализа состояния здоровья 79 тыс медицинских сестер, был обнаружен более высокий риск развития рака молочной железы у работающих в ночное время [1,3], в дальнейшем (2003) автор получила данные об увеличении риска рака толстой и прямой кишки у работников ночных смен. Аналогичные результаты были получены С. Дэвисом (2001), который выявил, что риск рака воз-

растал с увеличением уровня ночного освещения, а также при ночной бессоннице. Влияние циркадных ритмов на опухолевый рост было подтверждено в работах Greene M. W. (2012), их взаимосвязь с инсулиноподобным фактором роста-1, глюкокортикоидами, катехоламинами и мелатонином [9, 15].

Рядом работ, как экспериментального, так и клинического характера установлено регулирующее влияние эпифиза и его нейрогормонов на половой цикл, процессы репродукции, адаптации, гомеостаза в организме, акушерской патологии: фетоплацентарной недостаточности, адаптации плода и новорожденного [4, 9, 18, 20]. Предполагается повышенная потребность мелатонина во время беременности [14], в экспериментальных исследованиях подтверждено снижение неврологических эффектов при использовании мелатонина, после внутриутробной травмы головного мозга, оксидативном стрессе [35]. Эти данные предполагают возможность использования мелатонина при плацентарной дисфункции, преэклампсии, внутриутробной задержки роста плода [11].

В ряде работ подтверждено выраженное антигонотропное действие мелатонина [5, 9, 24]. Влияние пинеальной железы на репродуктивную функцию установлено в экспериментальных и клинических работах В. И. Грищенко (1979) при изучении влияния уровней мелатонина на модулирование циклических процессов [8], его снижения в фолликулиновую фазу и максимального падения в период овуляции, функционирование желтого тела сопровождается нерезко увеличивающейся инкреторной деятельностью эпифиза [4], аналогичные результаты получены и другими исследователями [20], в то же время Reiter R. J. (1980) в своих исследованиях не подтвердил различий между уровнем мелатонина в различные фазы менструального цикла.

Результаты изучения связи мелатонина и секреции пролактина неоднородны. В одних работах подтверждено стимулирующий эффект мелатонина на продукцию пролактина, в других — обратный эффект (Blaicher W. et al., 2000, Rohr U. D. et al., 2002). В клинических исследованиях лечение больных парлоделом приводило к снижению мелатонина, Арушанян Э. Б. (1991), обнаружил снижение уровня пролактина, при экзогенном введении мелатонина [9].

Рядом исследователей изучается влияние мелатонина при бесплодии [30], его концентрация и созревание овоцита, на гранулезных клетках обнаружены рецепторы мелатонина [12, 29], установлены более высокие концентрации мелатонина в преовуляторных фолликулах в сравнении с малыми незрелыми фолликулами [25]. Некоторые авторы предполагают, что экзогенный прием мелатонина, обладая антиоксидантным эффектом интрафолликулярно, повышает уровень зачатия [32], что было выдвинуто после проведения клинических исследований лечения бесплодия, когда в повторных попытках ЭКО использовали мелатонин с 5-го дня менструального цикла, уровни оплодотворения были статистически выше, чем в предыдущих циклах, течение беременности на фоне мелатонина было благоприятней. Высокие дозы мелатонина в комбинации с прогестероном способны подавлять овуляцию [29].

Молекула мелатонина небольших размеров и обладает высокой липофильностью, преодолевает все тканевые преграды, легко проходит через плацентарный и гемато-энцефалический барьеры, клеточные мембраны [2], может влиять на внутриклеточные процессы, связываясь

с мембранными, ядерными рецепторами, а также и минуя их [1, 3, 9].

Нормализация постстрессового состояния происходит под влиянием мелатонина, за счет уменьшения активности тонуса симпатической нервной системы, активности гипоталамо-надпочечниковой системы, снижения уровня кортикостероидов, стимуляции выделения эндорфинов [5].

Интересные выводы представлены в работах Хелимского А. М. (1969), где уделялось внимание влиянию социального стресса на эволюцию человека, опосредованного эпифизом и его гормоном мелатонином. Хронический стресс матери во время беременности способствует повышению кортикостероидов, которые способны проникать к плоду и подавлять формирование эпифиза. По его данным, за первую половину минувшего века средний вес шишковидной железы зрелого плода уменьшился почти в два раза. Автор предполагает, что с уменьшением угнетающего действия мелатонина на функции гипоталамуса связана подростковая акселерация [3].

Мелатонин является мощным естественным антиоксидантом [1, 9, 17, 31, 32], что было впервые установлено Р. Рейтером (1993 г.). Антиоксидантные эффекты осуществляются как через рецепторы (MT₁, MT₂) [3], так и непосредственно, влияя на все клетки организма, даже в которых отсутствуют рецепторы [5]. Описана способность мелатонином нейтрализации свободных радикалов, родственных токсических веществ, устранения H₂O₂, снижения перекисного окисления липидов [3, 16]. В любой клетке организма эта способность гормона направлена на защиту ядерной ДНК, протеинов и липидов, он взаимодействует практически со всеми субклеточными структурами [1, 10]. Антиоксидантное действие мелатонина подобно таковому у глутатиона, превышает таковую аскорбиновой кислоты и в 2 раза сильнее чем у витамина Е [2]. Мелатонин способен усиливать активность других эндогенных антиоксидантов, его метаболиты также обладают антиоксидантными свойствами [5, 17]. Нейрогормон способен связывать ионы металлов с переменной валентностью, обладающих пероксидантным действием [5].

В исследованиях подтверждена возможность применения его антиоксидантных свойств при химио-, лучевой терапии рака молочной железы, для снижения окислительного стресса [22]. Дальнейшие изучения установили клиническую эффективность использования мелатонина в профилактике развития рака молочной железы, авторами был установлен SERM-эффект данного гормона, за счет препятствия активации эстрогеновых рецепторов (ER-β) [21, 22] и нарушения влияния эстрогенов на клетки опухоли, а также влияния на локальный синтез эстрогенов посредством модулирующего действия на ферменты ароматазу и сульфатазу [21].

Wang Y. M. et al. (2012) провели мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, использования мелатонина в комплексной химио- и лучевой терапии солидных опухолей. Авторами подтверждено улучшение полной или частичной ремиссии, повышение 1-летней выживаемости, сокращение побочных эффектов химиотерапии, отсутствие тяжелых побочных эффектов [26].

Онкостатическое влияние мелатонина опосредовано его антипролиферативным действием, стимуляцией иммунного контроля [19, 36], активацией антиоксидантной защиты, снижением митотической активности клеток, повышением апоптоза в клетках опухоли, угнетением активности теломеразы [1, 7]. Подтверждено дифференцированное

влияние мелатонина на апоптоз здоровых и опухолевых клеток [18, 23], установлена индукция апоптоза в раковых клетках при лечении мелатонином, влияя на проапоптотические и антиапоптотические белки bcl-2, bcl-xl [27]. Мелатонин ингибирует факторы роста опухоли, ангиогенез (уменьшение рецепции VEGF) [13, 34], усиливает рецепцию эпидермального фактора роста [36], эндотелина, инсулиноподобного фактора роста-1 [7].

Мелатонин обладает иммуномодулирующим действием, оказывая двойственное влияние на иммунную систему [9, 19]. Рецепторы к нейрогормону обнаружены на мембранах лимфоцитов, нейтрофилов человека, в клетках тимуса и селезенки (лейкоцитах, нейтрофилах, иммунокомпетентных клетках) лабораторных животных (Guerrero JM et al., 2002). Интерес представляет тот факт, что пик митотического индекса клеток костного мозга человека *in vitro* максимален в темное время суток [3], увеличение активности Т- и В-иммунных клеток, в течение суток, происходит параллельно с увеличением концентрации мелатонина [5]. Была подтверждена стимуляция продукции интерлейкинов-1, -6, -12, гамма-интерферона, естественных клеток киллеров, моноцитов, лейкоцитов, фактора некроза опухоли [7], лимфоцитами и иммунокомпетентными клетками селезенки при экзогенном введении мелатонина, что в последствии стимулировало синтез эндогенного [19]. При экзогенном введении гормона восстанавливалась масса тимуса, улучшалась активность клеток [5]. В работах (Carrillo-Vico A et al., 2004) *in vitro* продемонстрировано стимулирующее влияние гормона на секрецию интерлейкина-1. Было подтверждено участие гормона в регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета [3, 5].

Таким образом, в результате проведенного анализа можно заключить наличие у мелатонина способности регулировать биологические ритмы, антиоксидантной и противоопухолевой активности, контроля над эндокринной, нервной, иммунной системами, способности обеспечивать естественную структуру сна, замедлять процессы старения, влияя на развитие беременности и плод.

Учитывая наличие учений от древности до современных работ, посвященных эпифизу, эта эндокринная железа относится к наименее изученным, а гормон мелатонин, который обладает способностью оказывать чрезвычайно широкий спектр биологической активности, предполагает возможность изучения и использования его уникальных клинических свойств.

Литература

1. Анисимов, В. Н. Световой режим, риск возникновения рака. Противоопухолевое действие мелатонина // РМЖ. — 2015.
2. Анисимов, В. Н. Хронометр жизни // Природа. — 2007. — № 7.
3. Беспятых, А. Ю., В. Я. Бродский, О. В. Бурлакова и др. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С. И. Рапопорта, В. И. Голиченкова — М.: ИД «Медпрактика-М», 2009. — 100 с.
4. Гафарова, Е. А. Роль шишковидной железы и ее гормона мелатонина в репродуктивной функции женщины // Практическая медицина. — 06.(11). Акушерство. Гинекология. — ноябрь. — № 15. — 2011.
5. Келадзе, Н. Н., Соболева Е. М., Скоромная Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина // Здоровье ребенка. — 2010. — 2(23), С. 18–25.
6. Ковальзон, В. М. Мелатонин — без чудес // Природа. — 2004. — № 2. — С. 12–19.
7. Action of melatonin on squamous cell carcinoma and other tumors of the oral cavity// Cutando A., Lopes-Valverde A., D. E. Vicente J. et al / *Oncol Lett.* 2014 Apr;7(4)
8. Attarchi, M, Darkhi H, Khodarahmian M, Dolati M, Kashanian M, Ghaffari M, Mirzamohammadi E, Mohammadi S: Characteristics of menstrual cycle in shift workers. *Glob J Health Sci* 2013, 5:163–172.
9. Arushanian, E. B. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders // *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011 May; 5(2): 109–23.
10. Bai, J, Dong L, Song Z, Ge H, Cai X, Wang G, Liu P: The role of melatonin as an antioxidant in human lens epithelial cells. *Free Radic Res* 2013, 47:635–642.
11. Biran, V., Phan Duy A., Decobert F, Bednarek N., Alberti C., Baud O.: Is melatonin ready to be used in preterm infants as a neuroprotectant? *Dev Med Child Neurol* 2014, 56:717–723.
12. Boczek-Leszczczyk, E, Juszczyk M: The influence of melatonin on human reproduction. *Pol Merkur Lekarski* 2007, 23:128–130.
13. Carbajo-Pescador, S, Ordoez R, Benet M, Jover R, Garcia-Palomo A, Mauriz J, González-Gallego J: Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Br J Cancer* 2013, 109:83–91.
14. Carlomagno, G, Nordio M, Chiu TT, Unfer V: Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159:267–272.
15. Circadian rhythms and tumor growth // Greene M. W. / *Breast Cancer res Treat/* 2013 Apr; 132(2): 765–71.
16. Galano, A, Tan D, Reiter R: On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res* 2013, 54:245–257.
17. Mayo, J, Sainz R, Antoli I, Herrera F, Martin V, Rodriguez C: Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cell Moll Life Sci* 2002, 59:1706–1713.
18. Melatonin enhances thapsigargin-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated upregulation of CCAAT- enhancer-binding protein homologous protein in human renal cancer cells // Min K. J., Kim H. S., Park E. J., Kwon T. K. / *J Pineal res.* 2012 Aug; 53(1):91–8.
19. Melatonin, immune function and cancer//Srinivasan V., Pandi-Perumal S. R., Brzezinski A. et al./*World J Gastroenterol.* 2011 Sep 14; 17(34).
20. Melatonin: new application in clinical and veterinary medicine, plant physiology and industry// Reiter R. J., Coto-Montes A., Boga J. A. et al./ *Eksp Klin Farmakol.* 2011;74(9): 39-45.
21. Melatonin modulation of crosstalk among malignant epithelial, endothelial and adipose cells in breast cancer // Cos S., Alvarez-Garcia V., Gonzalez A. et al. / *Oncol Lett.* 2014 Aug;8(2):487–492.
22. Melatonin uses in oncology: breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation // Sanchez-Barcelo E. J., Mediavilla M. D., Alonso-Gonzalez C., Reiter R. J / *Bull Exp Biol Med.* — 2011. Jul; 151(3):363–5.
23. Melatonin potentiates chemotherapy-induced cytotoxicity and apoptosis in rat pancreatic tumor cells // Uguz A. C., Cig B., Espino J. et al. / *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 May;69(5): 1213–20.
24. Miyauchi F, Nanjo K, Otsuka K: Effects of night shift on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin, and menstrual irregularity. *Sangyo Igaku* 1992, 34:545–550.
25. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H: Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril* 2003, 80:1012–1016.
26. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis or randomized controlled trials // Wang Y. M., Jin B. Z., Ai F. et al. / *Cancer Lett.* 2012 May 28; 318(2): 115–23.
27. Overcoming hypoxic-resistance of tumor cells to TRAIL-induced apoptosis through melatonin// Lee Y. J., Lee J. H., Moon J. H. et al./ *Int J Mol Sci.* 2014 jul 4;15(7).

☆ **Обзоры и лекции**

28. *Reiter R, Tan D, Tamura H, Cruz M, Fuentes-Broto L*: Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014, 30:83–89.

29. *Salhab M, Dhorne-Pollet S, Auclair S, Guyader-Joly C, Brisard D, Dalbies-Tran R, Dupont J, Ponsart C, Mermillod P, Uzbekova S*: In-vitro maturation of oocytes alters gene expression and signaling pathways in bovine cumulus cells. *Mol Reprod Dev* 2013, 80:166–182.

30. *Shavi Fernando, Luk Rombauts*. Мелатонин проливает свет на бесплодие? // *Journal of ovarian research*.-2014.- Окт; (16).

31. *Srinivasan V, Spence W, Pandi-Perumal SR, Zakharia R, Bhatnagar K, Brzezinski A*: Melatonin and human reproduction: shedding light on the darkness hormone. *Gynecol Endocrinol* 2009, 25:779–785.

32. *Tamura, H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Maekawa R, Aasada H, Yamagata Y, Sugino N*: The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res* 2012, 5.

33. *Toffol, E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P*: Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. *Menopause* 2014, 21:493–500.

34. *Tomov, B, Popov D, Tomova R, Vladov N, Den Otter W, Krashev Z*: Therapeutic response of untreatable hepatocellular carcinoma after application of the immune modulators IL-2, BCG and melatonin. *Anticancer Res* 2013, 33:4531–4535.

35. *Wong, C, Jow G, Kaizaki A, Fan L, Tien L*: Melatonin ameliorates brain injury induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neuroscience* 2014, 267:147–156.

36. *Zamfir Chiru A. A., Popescu C. R., Gheorghe D. C.* Melatonin plays an important role in cancer (tumor growth and metastasis) through different pathways and may have therapeutic significance // *J. Med. Life*. 2014. Sep. 15;7(3):373-4.

Поступила 12.11.2016 г.