

ЭТОТ ВЕЗДЕСУЩИЙ МЕЛАТОНИН

Пишак В.П., Пишак О.В.*

Национальная академия педагогических наук Украины, Киев, Украина

*Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

Резюме. В статье описана история открытия мелатонина, его функции в организме человека. Показаны основные физиологические эффекты данного гормона. Проанализирован весомый вклад ученых Буковины в исследовании роли пинеальной железы млекопитающих.

Ключевые слова: мелатонин, эпифиз, функции, физиологический эффект.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №1 (63). С.132-135.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.91

ЦЕЙ ВСЮДИСУЩИЙ МЕЛАТОНИН

Пишак В.П., Пишак О.В.

Резюме. У статті описано історію відкриття мелатоніну, його функції в організмі людини. Показано основні фізіологічні ефекти даного гормону. Проаналізовано вагомий внесок учених Буковини у дослідження ролі пинеальної залози ссавців.

Ключові слова: мелатонін, епіфіз, функції, фізіологічний ефект.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №1 (63). С.132-135.

THIS UBIQUITOUS MELATONIN

Pishak V.P., Pishak O.V.

Abstract. The article describes the history of the discovery of melatonin, its function in humans. The main physiological effects of this hormone are shown. The role of Bukovina's scientists in studies of the role of the mammalian pineal gland is analyzed.

Key words: melatonin, epiphysis, function, physiological effect.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №1 (63). P.132-135.

В этом году исполняется 60 лет со времени фундаментального открытия американским дерматологом А. Lerner с сотрудниками из Йельского университета выделенного из экстрактов шишковидной железы (эпифиза) крупного рогатого скота вещества, обладающего свойством просветлять окраску клеток земноводных в ничтожно малых концентрациях (10-12 г/мл раствора) и получившего название "мелатонин". Исследователям понадобилось около 10 тыс. голов животных, чтобы получить ничтожно малое количество исходного материала. Но первый шаг был сделан и началась эпохальная эра изучения многообразных эффектов и функций широко распространенного в природе соединения.

Мелатонин - одно из эволюционно древнейших биохимических веществ. Более поздние исследования шишковидной железы, в частности структуры и функций мелатонина, показали значимость этого гормона у многих организмов, включая не только позвоночных животных - рыб, земноводных, птиц, млекопитающих. Он присутствует даже у животных, стоящих на низших ступенях эволюционной лестницы: у одноклеточных, насекомых, моллюсков и даже растений. Характерно, что уровень мелатонина у беспозвоночных, растений и одноклеточных организмов во много раз выше, чем у позвоночных и человека (R. Hardeland et al., 1997). Однако у этих организмов мелатонин не отвечает свойствам гормона.

Мелатонину принадлежит более 80 различных биологических эффектов и свыше 380 физиологических функций. У позвоночных такое многообразие прямо и опосредовано связывают с шишковидной железой как

нейроэндокринным органом, синтезирующим мелатонин и отвечающим всем свойствам гормона. Все формы экстрапинеального мелатонина не отвечают характеристикам последнего.

История исследования структурно-функциональной организации шишковидной железы полна скепсиса и взлетов, негативизма и пристального внимания.

Не выдерживает критики утверждение Н.К. Кульчицкого "... совершенно естественно, что gl. pineale никакой роли в центральной нервной системе не играет". В труде "Кризис эндокринологии" акад. А.А. Богомолец (1927) категорически заявлял, что эпифиз как железа "... лишена всякого физиологического значения и представляет рудимент пестротой своего морфологического состава уже в норме являющийся тератоидным образованием". Т. Edinger (1956) сообщил, что "... эпифиз - рудимент секреторных и чувствующих органов древних позвоночных" и далее "... эпифиз - рудиментарное анатомическое образование, не выполняющее никакой функциональной роли". А. Romanoff (1960) указывал, что "... иногда об эпифизе думают как об эндокринной железе. Однако никогда не было показано, что он имеет какую-либо секрецию и функции. По-видимому, это рудиментарный орган - гомологичный третьему глазу примитивных позвоночных".

Несмотря на такую категоричность заключений, вторую половину XX ст. - начало XXI ст. характеризует огромный поток научной информации касательно шишковидной железы и ее гормона мелатонина. На сегодня за этим органом признается исключительное будущее в третьем тысячелетии.

И действительно, поисковик Google выдает более 14 млн ссылок по запросу "melatonin", из них свыше 450 тыс. по базе данных PubMed и около 663 тыс. по результатам русскоязычного поиска термина "мелатонин" (Д.Г. Губин, 2016).

Учеными Буковины обосновано положение, что по структурному и функциональному назначению шишковидная железа выполняет ведущую роль в нейроиммуноэндокринной системе позвоночных.

Весомый вклад в становление и развитие различных научных направлений пинеологии на Буковине сделан сотрудниками Черновицкого медицинского института, а ныне Буковинского государственного меди-

цинского университета. В их числе Я.Д. Киршенблат, проф. Н.Г. Туркевич, проф. В.Н. Круцяк, проф. Т.Н. Бойчук, проф. Р.Е. Булык, проф. А.И. Захарчук, доц. Н.В. Черновская, доц. Т.Е. Дьякова, доц. В.В. Степанчук, доц. М.И. Грищук, доц. Ю.В. Ломакина, доц. Н.Н. Шумко, доц. В.Г. Хоменко, доц. М.И. Кривчанская, доц. Ю.М. Вепрюк, доц. А.А. Ходоровская, кандидаты наук М.Ф. Горобец, С.А. Приймак, В.Г. Гуралюк и др.

Мелатонину (N-ацетил-5метокситриптамину) за разнообразие функции и эффекты предпослано много эпитетов: это "своеобразный дирижер в оркестре суточных ритмов" (Г. И. Литвиненко, 2010), "уникальный мелатонин" (Э.Б. Арушанян, 2013), "... молекула XXI

Эффект	Предполагаемый механизм
Отсутствие токсичности в дозировках от 1 до 300 мг	Низкомолекулярное строение, вездесущность, эволюционная древность мелатонина
Выраженный антиоксидантный эффект, защита митохондрий и ядерного генома от окислительных повреждений	Особенности химической структуры; избирательный захват мембранами митохондрий, кариоплазматическая сегрегация
Нивелирование внутреннего десинхронизации экспрессии генов Per1/ Per2 вследствие эктопии эпифиза	Взаимодействие мелатонина с орфановыми ядерными рецепторами pars tuberalis гипофиза
Синхронизация экспрессии ключевых генов БЧ, прежде всего Bmal1 и Clock в тканях	Фазозависимая модуляция активности протеинкиназы Ca, опосредованная MT2 рецепторами
Модуляция электрической активности нейронов СХЯ, регуляция фазы циркадианного ритма	Опосредованная активацией MT-рецепторов и протеинкиназы C
Контрацептивное	Опосредованная активацией MT-рецепторов и протеинкиназы C, регуляция продукции гонадолиберина гипоталамуса
Стабилизация фазы циркадианного ритма температуры тела	Острый фазозависимый гипотермический эффект, хронобиотический эффект, опосредованный СХЯ
Стабилизация циркадианных ритмов АД, ЧСС и температуры, коррекция внутреннего десинхронизации	Острый фазозависимый гипотензивный эффект, координация ЧСС вероятно опосредована СХЯ, отсрочена во времени. Комплексные механизмы защиты сердца и сосудов от «симптоадренальной перегрузки»
Коррекция проявлений внутреннего десинхронизации и нарушений циркадианных ритмов при СД2Т и снижение выраженности клинических симптомов при метаболическом синдроме	Комплексные механизмы, предполагающие участия мелатонина в модуляции циркадианных ритмов метаболизма, в частности, стабилизация, ↑амплитуды ритма продукции инсулина
Улучшение (ускорение) синхронизации межклеточных коммуникаций	Зависимая от фазы суточного ритма, модуляция активности протеинкиназы и процессов фосфорилирования белков
Противодействие развитию болезни Альцгеймера	↓ формирования амилоидных бляшек, взаимодействие с уже имеющимся амилоидным белком
Улучшение коммуникативных функций при аутизме	Улучшение качества сна, многоуровневая межклеточная синхронизация
Улучшение качества сна	Хронобиотический (через рецепторы СХЯ), гипотермический, гипнотический эффекты
Замедление канцерогенеза	Комплексные эффекты на системном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях: контроль гормонального баланса, ↑иммунитета, антиоксидантная защита, ↓пролиферации и активация апоптоза в опухолевых клетках, ↓экспрессии онкогенов регуляция активности теломеразы
Снижение агрегации тромбоцитов	↓ эффектов катехоламинов на агрегацию тромбоцитов
Защита органа зрения (профилактика возрастной макулярной дегенерации и глаукомы)	Антиоксидантные свойства в митохондриях, регуляция теломеразной активности, вероятное участие в регуляции внутриглазного давления
Расслабление гладких мышц	Симпатолитические механизмы, в частности ↑биодоступности NO и модуляция эффектов Ca ²⁺
Противодействие депрессии	Хронобиотическое действие, направленное на нормализацию циркадианных биологических часов

века" (В.П. Пишак, 2000), "... вездесущий Дракула гормональной системы" (Д.Г.Губин, 2016) и др., что отражает его широкое распространение и роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов.

Кроме основной функции ключевого координатора биологических ритмов, мелатонин обладает широким плейотропным спектром метаболических и гомеостатических свойств и тем самым активно участвует в механизмах многих адаптационных и патологических процессов.

Мелатонин рассматривается как антиоксидант, иммуномодулятор, положительно влияет на микроциркуляцию, агрегацию тромбоцитов, пролиферативные процессы, цитопротекцию. Ему свойственны адаптационный, гипотермический, антидепрессантный, снотворный, синхронизирующий, антистрессовый, противосудорожный, хронобиотический, геропротекторный эффекты. Более полно это отображено в табл.

Основные физиологические эффекты мелатонина (по Д.Г. Губин, 2016)

Сегодня миллионы американцев регулярно принимают мелатонин, затрачивая ежегодно свыше 200 млн долларов (A. Lerner, 1998).

За последние годы достигнут существенный прогресс в изучении молекулярных мишеней мелатонина, его эффекты опосредуются с помощью специфических рецепторов, что подтверждено M. Dubocovich и ее сотрудниками из Чикагского университета.

Появилась новая информация о механизмах управления биосинтезом мелатонина в шишковидной железе.

Заслуживают особого внимания ритмоорганизующие свойства мелатонина и значение шишковидной железы в этом как "солнечных часов организма" (по меткому выражению выдающегося геронтолога и хронобиолога В.Н. Анисимова, 2008).

Подчеркивается существенная терапевтическая ценность мелатонина в лечении опухолей и иммунологических расстройств, его хронотропная активность в борьбе с широкими десинхронозами, доказательств специфического действия гормона на экспрессию генов (С.В. Анисимов, 2012).

Наши многолетние исследования пинеальной системы у позвоночных внушают определенный оптимизм и перспективы для использования мелатонина и дают основание согласиться с мнением замечательного французского пинеолога J.-P. Collin (2016) "... представление об эпифизе как о достаточно простой по строению железе себя не оправдывает".

Несомненно, XXI ст. принесет много новых фактов в исследовании вездесущей молекулы мелатонина.

Список литературы

1.Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010; 181:127-51. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81008-4.

2.Hardeland R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. *Biofactors.* 2009; 35(2):183-92. doi: 10.1002/biof.23.

3.Губин ДГ. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. *Успехи физиологических наук.* 2013; 44(4): 65-87.

4.Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012; 52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.

5.Губин ДГ. Многообразие физиологических эффектов мелатонина. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; № 11(6): 1048-53; URL: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=10720> (дата обращения: 16.01.2018).

6.Анисимов ВН, Виноградова ИА, Букалев АВ, Попович ИГ, Забежинский МА, Панченко АВ. и др. Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у лабораторных животных: состояние проблемы. *Вопросы онкологии.* 2014; 60(2): 15-27.

7.Lerner AB. Melatonin - without the hype. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 460: 1-3.

8.Evely KM, Hudson RL, Dubocovich ML, Haj-Dahmane S. Melatonin receptor activation increases glutamatergic synaptic transmission in the rat medial lateral habenula. *Synapse.* 2016;70(5):181-6. doi: 10.1002/syn.21892. Epub 2016 Feb 22.

9.Анисимов ВН. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиол. наук.* 2008; 39(4): 40-65.

10.Bernard M, Guerlotte J, Cogne M, Greve P, Collin JP, Voisin P. Transcriptional regulation of an enzyme involved in the synthesis of melatonin. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1993; 187(1): 69-76. French.

11.Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. *Physiology.* 2014; 29: 325-33.

References

1.Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res.* 2010; 181:127-51. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81008-4.

2.Hardeland R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. *Biofactors.* 2009; 35(2):183-92. doi: 10.1002/biof.23.

3.Gubin DG. Molekulyarnyye mekhanizmy tsirkadiannykh ritmov i printsipy razvitiya desinkhronoza. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2013; 44(4): 65-87.

4. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012; 52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.

5.Gubin DG. Mnogoobraznye fiziologicheskikh effektov melatonina. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy.* 2016; № 11(6): 1048-53; URL: <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=10720> (data obrashcheniya: 16.01.2018).

6. Anisimov VN. Vinogradova IA. Bukalev AV. Popovich IG. Zabezhinskiy MA. Panchenko AV. i dr. Svetovoy desinkhronoz i risk zlokachestvennykh novoobrazovaniy u laboratornykh zhivotnykh: sostoyaniye problemy. *Voprosy onkologii.* 2014; 60(2): 15-27.

7. Lerner AB. Melatonin - without the hype. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 460: 1-3.

8. Evely KM, Hudson RL, Dubocovich ML, Haj-Dahmane S. Melatonin receptor activation increases glutamatergic synaptic transmission in the rat medial lateral habenula. *Synapse.* 2016;70(5):181-6. doi: 10.1002/syn.21892. Epub 2016 Feb 22.

9. Anisimov VN. Epifiz. bioritmy i starenie organizma. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2008; 39(4): 40-65.

10. Bernard M, Guerlotte J, Cogne M, Greve P, Collin JP, Voisin P. Transcriptional regulation of an enzyme involved in the synthesis of melatonin. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1993; 187(1): 69-76. French.

11. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. *Physiology.* 2014; 29: 325-33.

Сведения об авторах:

Пишак В.П., доктор медицинских наук, профессор отделения психологии, возрастной физиологии и дефектологии, Национальной академии Национальная академия педагогических наук Украины, Киев, Украина

Пишак О.В., доктор медицинских наук, профессор Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

Відомості про авторів:

Пішак В.П., доктор медичних наук, професор відділення психології, вікової фізіології та дефектології, Національної академії педагогічних наук України, Київ, Україна

Пішак О.В., доктор медичних наук, професор кафедри безпеки життєдіяльності Чернівецького національного університету імені Ю.Федьковича, Чернівці, Україна

Information about authors:

Pishak V.P., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Psychology, Age Physiology and Defectology, National Academy National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

Pishak O.V., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Safety of Life of Chernivtsi National University named after Y.Fedkovich, Chernivtsi, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 15.01.2018

Рецензент – проф. Мислицький В.Ф.

© В.П. Пишак, О.В. Пишак, 2018