

# Мелатонин и старение: перспективы терапевтического применения у человека

*Реферативный перевод*

**Источник:** Journal of physiology and pharmacology 2011, 62, 1, 13–19. [www.jpp.krakow.pl](http://www.jpp.krakow.pl)

**Bubenik G. A.<sup>1</sup>, Konturek S. J.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Integrative Biology, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada;

<sup>2</sup> Department of Physiology, Jagellonian University Medical College, Cracow, Poland.

Продолжительность жизни человека, независимо от влияния современной медицины, составляет 85–95 лет. Все живые существа обладают внутренними часами, определяющими суточные (циркадные) или сезонные ритмы. Эти изменения времени сопряжены с изменениями уровня мелатонина — древнего, с эволюционной точки зрения, гормона, который вырабатывается во многих тканях, в том числе, в шишковидной железе, сетчатке и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Свет блокирует, а темнота стимулирует выработку мелатонина в шишковидной железе. Таким образом, суточные колебания секреции мелатонина представляют собой «суточные часы», а годовые колебания — «сезонные часы» организма. Уменьшение секреции мелатонина с возрастом может представлять собой и «возрастные часы». Мелатонин — мощный антиоксидант, устраняющий вредоносное действие свободных радикалов. Поэтому было выдвинуто предположение о том, что снижение уровня мелатонина участвует в процессе старения. Пока известно, что продлить жизнь можно единственным способом — уменьшить потребление калорий на 40 %, что в экспериментах увеличивало продолжительность жизни у крыс, собак и обезьян на 30–40 %. Большая группа людей попыталась воспроизвести на себе этот эксперимент, но его результаты станут известны только через несколько десятилетий. Каким образом голод продлевает жизнь?

Существует взаимосвязь между уменьшением калорийности пищи и уровнем мелатонина в ЖКТ. В экспериментах на животных было убедительно показано, что голодание сильно стимулирует выработку мелатонина в ЖКТ. Поэтому, вместо того, чтобы всё время голодать, продолжительность жизни можно увеличить заместительной терапией мелатонином. Ежедневный приём мелатонина на ночь может обеспечить такой же уровень мелатонина в крови, как голодание и защитить людей от некоторых «возрастных» болезней, например, болезни Паркинсона или Альцгеймера. Существует большая группа людей, ежедневно принимающих мелатонин и убеждённых в том, что мелатонин — «основа молодости». Настанет день, и эти люди смогут предоставить экспериментальные подтверждения эффективности мелатонина.

## ВВЕДЕНИЕ

Сколько существует на Земле человек, он пытается продлить свою жизнь. Уже много раз сообщалось об открытии «средства вечной молодости», но, к сожалению, все предложенные методы по замедлению процесса старения на самом деле оказывались неэффективны. Как можно остановить старение, если мы не знаем, что его вызывает? Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что продолжительность жизни человека предопределена, воз-

можно, генетически и не меняется в течение тысячелетий. Большинство из нас смогут прожить, в лучшем случае, 85–95 лет, даже с учётом достижений медицины. Это ненамного больше, чем жизнь Микеланджело, Гёте, Пикассо или Ньютона, которые прожили долгую и плодотворную жизнь без помощи современной медицины.

Возрастные анатомические и физиологические изменения в организме человека связаны с процессом репродукции. Изменения при менопаузе у женщин и андропаузе у мужчин касаются не только снижения секреции половых, но и других гормонов, в частности, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, гормонов коры надпочечников, тироксина, мелатонина дигидроэпиандростерона (ДГЭА) и тестостерона, лютеинизирующего гормона, лептина и пролактина [1, 3–7]. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами для женщин хорошо изучена, хотя и имеет свои ограничения, а ЗГТ андрогенами для мужчин находится ещё в зачаточном состоянии [4].

Все живые существа обладают внутренними часами, определяющими суточное (циркадное) или сезонное время. Эти изменения времени зависят от суточных и сезонных колебаний освещённости и тесно связаны с секрецией мелатонина [8, 9]. Мелатонин — производное серотонина [10], и вырабатывается во многих органах, в том числе, в шишковидной железе, сетчатке и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [11]. В дневное время интенсивный солнечный свет блокирует секрецию мелатонина в шишковидной железе. С наступлением сумерек

сетчатка улавливает уменьшение света и передаёт сигнальную информацию к шишковидной железе (рис. 1) [12], которая усиливает секрецию мелатонина в кровь. Повышение концентраций мелатонина является удобным сигналом о наступлении ночи для всех клеток организма. Таким образом, суточные колебания секреции мелатонина представляют собой «суточные часы», а годовые колебания — «сезонные часы» человека. Уменьшение секреции мелатонина с возрастом может также представлять собой «возрастные часы» [4, 10, 12]. У новорожденных шишковидная железа функционирует не полностью, и дети получают «мелатониновые сигналы» через материнское молоко [10, 13]. Поэтому дети на грудном вскармливании спят лучше, чем при питании искусственными смесями. Потом секреция мелатонина быстро нарастает, достигает пиковых значений в период от 2 до 4 лет, и затем опять начинает быстро снижаться, достигая плато в период пубертата (рис. 2) [14]. После полового созревания до старости происходит процесс постепенного снижения концентраций мелатонина (рис. 3) [2, 9, 15, 16]. Это снижение считается предрасполагающим фактором к развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [17]. У молодых людей суточные перепады в концентрации мелатонина очень сильны, но к 60 годам различия между дневными и ночными концентрациями этого гормона уже на 80 % ниже, чем у подростков, а у стариков практически отсутствуют [16]. Эти возрастные изменения (рис. 3) активно обсуждаются, поскольку существуют и большие индивидуальные различия

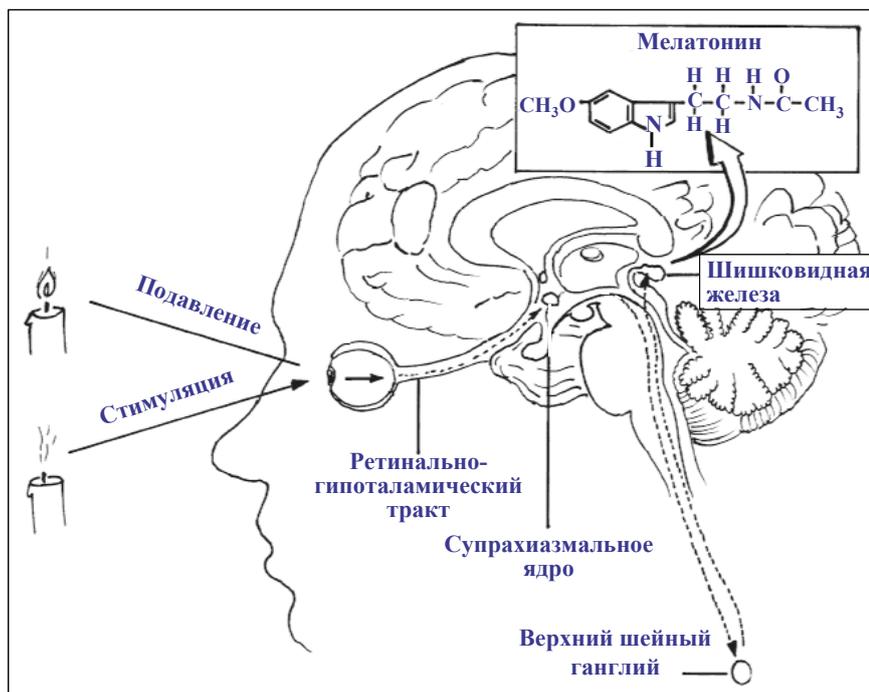


Рис. 1. Подавление и стимуляция синтеза мелатонина в шишковидной железе через ретинально-шишковидный путь (с изменениями из Konturek et al. 2007).

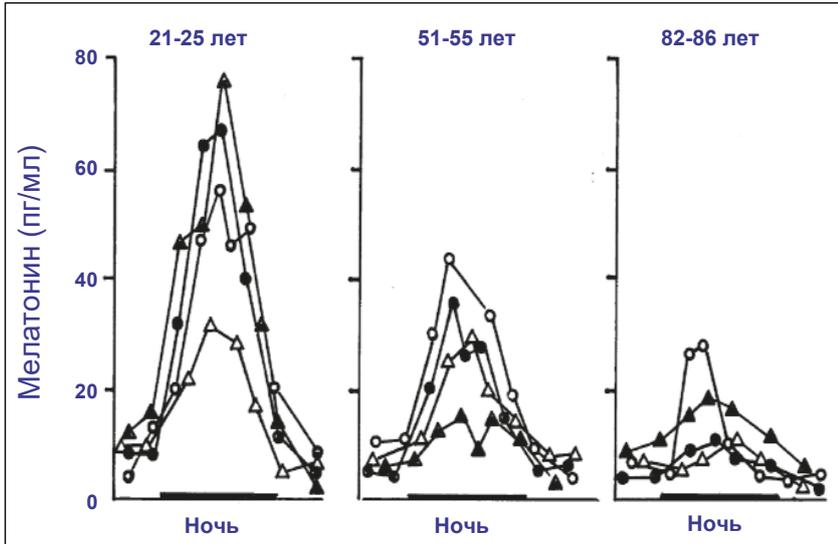


Рис. 2. Суточные изменения концентраций мелатонина в разных возрастных группах людей. Обращает на себя внимание ночной пик концентраций в самой молодой группе (с изменениями из Reiter *et al.* 1995).

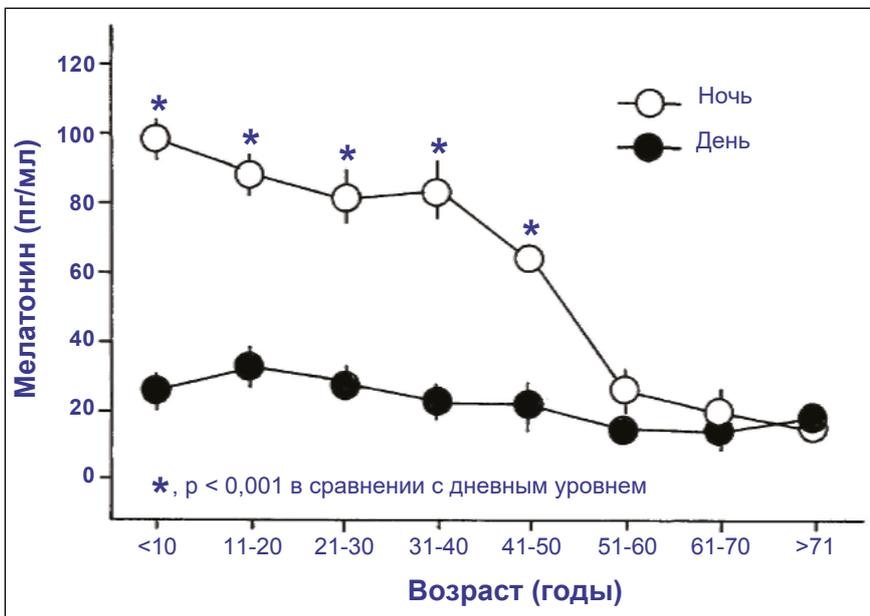


Рис. 3. Изменения дневных и ночных концентраций мелатонина в сыворотке с возрастом. Обращает на себя внимание снижение концентраций мелатонина в ночное время (преимущественно, из шишковидной железы), в то время как дневные концентрации мелатонина (преимущественно из ЖКТ) с возрастом не меняются (с изменениями из Benot *et al.* 1998).

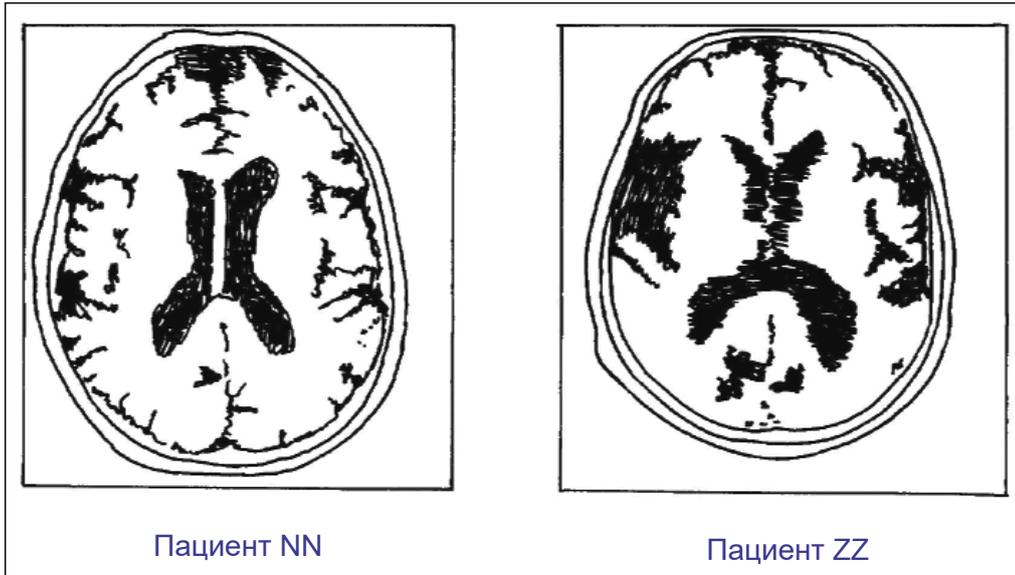
в ночных концентрациях мелатонина. Также неизвестно, являются ли изменения в ритме секреции мелатонина причиной или следствием старения человека [5]. Возможно, это является биологическим сигналом к началу старения. Исходя из этого, была предложена заместительная терапия мелатонином, которая практикуется многими людьми по всему миру, несмотря на недостаточность сведений о её эффективности и безопасности.

Мелатонин обладает естественным снотворным эффектом. Возможно, изменение суточных колебаний его секреции является причиной бессонницы у пожилых людей. Они страдают не только от смещения времени засыпания, но и от фрагментации сна. Засыпание связано со снижением температуры тела. Молодые люди обычно предпочитают ложиться спать, когда температура тела достигает миниму-

ма. Известно, что мелатонин снижает температуру тела, и это может лежать в основе его снотворного действия.

За последние 100 лет были научно проанализированы разные методы увеличения продолжительности жизни, но эффективным оказалось только ограничение приёма пищи [3]. Длительное, начиная с молодости, снижение калорийности пищи на 40 % в течение всей жизни, увеличивало её продолжительность у мышей, крыс, собак и обезьян на 30–50 %. При дефиците питания животные позже достигали половой зрелости, и в старческом возрасте реже страдали от различных опухолей и катаракты, чем животные с неограниченным доступом к пище.

Существует взаимосвязь между мелатонином и ограничением питания: голодание сохраняет ночной пик секреции мелатонина, который практиче-



**Рис. 4.** Сравнение МРТ головного мозга монозиготных близнецов, страдавших болезнью Альцгеймера. Пациент слева (NN) получал мелатонин (6 мг/сутки) в течение 36 месяцев, а пациент справа (ZZ) — плацебо. Обратите внимание на битемпоральную атрофию и расширение желудочков у пациента ZZ (получавший плацебо) (с изменениями из Brusco *et al.* 1998).

ски исчезает в пожилом возрасте [9, 12]. Кроме того, у голодающих животных отмечено повышение числа адренергических рецепторов в шишковидной железе, которые отвечают за секрецию мелатонина [22]. В разных исследованиях на животных, мелатонин не только увеличивал продолжительность жизни, но и повышал уровень тестостерона, тиреоидных гормонов и показатели иммунной защиты [23, 25, 26]. В элегантных, но противоречивых исследованиях группы Pierpaoli, пересадка шишковидной железы от молодых крыс старым животным продлевала жизнь на 42 %, а от старых животных молодым — наоборот, сокращала продолжительность жизни на 29 % [24]. В экспериментах у пожилых крыс восстановленные суточные концентрации мелатонина, аналогичные таковым у молодых животных, способствовали уменьшению висцеральной жировой ткани, уровней инсулина плазмы и лептина, восстанавливали поведенческие реакции, характерные для молодых животных. Интересно, что при введении мелатонина молодым крысам их поведение или уровни гормонов не изменялись [29].

Способность ограниченного питания продлевать жизнь связана с секрецией мелатонина в ЖКТ, но не шишковидной железой [30]. В нашем исследовании 2 дня голодания у мышей в 2 раза увеличивали концентрацию мелатонина практически во всех отделах ЖКТ, особенно в желудке [31]. В ЖКТ мелатонин вырабатывается, предположительно, энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки [32]. Благодаря большой протяжённости ЖКТ, в его тканях содержится в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [33].

Вместе с нарушением ритма секреции мелатонина в процессе старения происходит десинхронизация

и других важных биоритмов человека, что делает его более уязвимым к болезням «старшего возраста». Высказано предположение о том, что продолжительность и амплитуда ночного повышения уровня мелатонина, которые уменьшаются с возрастом, являются следствием запрограммированной скорости старения [3, 9]. По другой версии, скорость старения зависит от накопления свободных радикалов. Поскольку мелатонин в достаточно высокой степени защищает ДНК и другие макромолекулы от повреждающего действия свободных радикалов [16], он может быть важным фактором, определяющим старение [9]. Антиокислительные свойства мелатонина в несколько раз выше, чем у витамина Е [34]. Согласно версии Maestroni и Conti [35], мелатонин представляет собой адаптогенный гормон, регулирующий реакции организма на условия окружающей среды.

Благодаря сильным антиоксидантным свойствам, мелатонин может быть эффективен в профилактике нейродегенеративных заболеваний [40, 42]. Он либо уменьшает токсичность бета-амилоида, либо полностью предотвращает гибель клеток в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера [36, 37] и Паркинсона (рис. 4). В клиническом исследовании группы Brusco мелатонин назначался одному из гомозиготных братьев-близнецов. Через три года ежедневного приёма мелатонина симптомы болезни Альцгеймера были существенно менее выражены, чем у брата, не получавшего терапии [38]. В другом исследовании мелатонин оказался эффективен при лёгких когнитивных нарушениях, предшествующих деменции [41].

В то же время, группой Анисимова недавно было показано, что наряду с продлением жизни мелатонин увеличивает и частоту развития опухолей у са-

мок крыс [27, 28]. Таким образом, применение мелатонина как геронтопротектора пока не может быть рекомендовано и требует большего количества исследований. Пока мелатонин не был официально опробован в качестве «эликсира молодости». Но так как он не может быть запатентован и во многих странах доступен по невысокой цене большому количеству населения, существует достаточно большая популяция людей, ежедневно принимающих это вещество. Однажды эти люди смогут предоставить пока отсутствующие экспериментальные данные об отдалённой эффективности и безопасности мелатонина.

#### Литература

- Qian S-Z, Xu YC, Zhang J. Hormonal deficiency in older males. *Int J Androl* 2000; 23 [Suppl. 2]: 1-3.
- Pandi-Perumal SR, Zisapel N, Srinivasan V, Cardinali DP. Melatonin and sleep in aging population. *Exp Gerontol* 2005; 40: 911-925.
- Masoro ED. Retardation of aging processes by nutritional means. *Physiopathological processes of aging. Ann NY Acad Sci* 1992; 673: 29-35.
- Touitou Y, Bogdan A, Haus E, Touitou C. Modification of circadian and circannual rhythms with aging. *Exp Gerontol* 1997; 32: 603-661.
- Touitou Y, Haus E. Alteration with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Int* 2000; 17: 369-390.
- Rasmussen DD, Mitton DR, Larsen SA, Yellon SM. Antiaging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses. *J Pineal Res* 2001; 31: 89-94.
- Reiter RJ. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone acting pineal hormone. *News Physiol Sci* 1991; 6: 223-227.
- Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Br J Med Biol Res* 1993; 26: 1141-1155.
- Reiter RJ. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Exp Gerontol* 1995; 30: 199-212.
- Touitou Y. Human aging and melatonin. *Clinical relevance. Exp Gerontol* 2001; 36: 1083-1100.
- Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59[Suppl. 2]: 33-51.
- Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654-1664.
- Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 838-841.
- Waldhauser F, Kovacs J, Reiter RJ. Age related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 1998; 33: 759-772.
- Wetterberg L, Bergiannaki JD, Paparrigopoulos T, et al. Normative melatonin excretion: a multinational study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 209-226.
- Benot S, Goberna R, Garcia-Marino S, Osuna C, Reiter RJ, Guerrero M. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum. *J Pineal Res* 1999; 27: 59-64.
- Lahiri DK, Chen D, Lahiri P, Rogers JT, Greigs NH, Bondy S. Melatonin, metals, and gene expression implications in aging and neurodegenerative disorders. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1035: 216-230.
- Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases. Perspectives for prevention, intervention and therapy. *Endocrine* 2005; 27: 201-212.
- Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Molecules in focus. Melatonin. *J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 313-316.
- Stokkan KA, Reiter RJ, Neonaka KO, Lerchl A, Yu BP, Vaughan MK. Food restriction retards aging of the pineal gland. *Brain Res* 1991; 545: 66-72.
- Stokkan KA, Reiter RJ, Vaughan MK, Neonaka KO, Lerchl A. Endocrine and metabolic effects of life-long food restriction in rats. *Acta Endocrinol* 1991; 125: 93-100.
- Henden T, Stokkan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Lerchl A, Jones DJ. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. *Biol Signals* 1992; 1: 34-39.
- Oaknin-Bendahan S, Anis Y, Nir I, Zisapel N. Effect of long-term administration of melatonin and a putative antagonist on the ageing rat. *NeuroReport* 1995; 6: 785-788.
- Lesnikov VA, Pierpaoli W. Pineal cross-transplantation [old to young and vice versa] as evidence for an endogenous "aging clock". *Ann N Y Acad Sci* 1994; 719: 457-460.
- Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1994; 94: 787-791.
- Pierpaoli W, Bulian D. The pineal aging and death program. I. Grafting of old age pineals in young mice accelerates their aging. *J Antiaging Med* 2001; 4: 31-37.
- Anisimov VN, Zavarzina Y, Zabezhinski MA, et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice. *J Gerontol* 2001; 56: B311-B323.
- Anisimov VN. Live span extension and cancer risk: myths and reality. *Exp Gerontol* 2001; 36: 1101-1136.
- Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson SM, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology* 1999; 140: 1009-1012.
- Roky R, Kapas L, Taishi TP, Fang J, Krueger JM. Food restriction alters the diurnal distribution of sleep in rats. *Physiol Behav* 1999; 67: 697-703.
- Bubenik GA, Ball RO, Pang SF. The effect of food deprivation on brain and gastrointestinal tissue levels of tryptophan, serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, and melatonin. *J Pineal Res* 1992; 12: 7-16.
- Raikhlin NT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffin cells. *Acta Histochem* 1976; 55: 19-24.
- Huether G. The contribution of extrapineal sites of circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia* 1994; 49: 665-670.
- Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F. Melatonin: a peroxyl radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences* 1994; 55: 271-276.
- Maestroni JM, Conti A. Melatonin in relation to the immune system. In: *Melatonin Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications*. H-S Yu, RJ Reiter [eds.]. Boca Raton, USA, CRC Press 1994, Chap. 11.
- Pappola MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide. *J Neurosci* 1997; 17: 1683-1690.
- Pappolla MA, Chyan Y-J, Bozner P, et al. Dual anti-amyloidogenic and anti-oxidant properties of melatonin: a new therapy for Alzheimer's disease? In: *Alzheimer's Disease and Related Disorders*. DF Swaab [eds.]. Toronto, John Wiley & Sons, 1999.
- Brusco LI, Marquez M, Cardinali DP. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: case report. *J Pineal Res* 1998; 25: 260-263.
- Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 218-227.
- Reiter RJ. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition* 1998; 14: 691-696.
- Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration. *Drug Develop Res* 2002; 56: 482-490.
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Behav Brain Funct* 2006; 2: 15.