

Мелатонин и старение: перспективы применения у человека

Расширенный реферат статьи Bubenik G.A., Konturek S.J. Melatonin and aging: prospects for human treatment // J Physiol Pharmacol., 2011, 62; 13–19.

Подготовлен Ю.П. Сыч

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 все время голодать, продолжительность жизни можно увеличить заместительной терапией мелатонином. Ежедневный прием 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 убежденных 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, возможно, генетически и не меняется в течение тысячелетий. Большинство из нас смогут прожить в лучшем случае 85–95 лет даже с учетом достижений медицины. Это не намного больше, чем жизнь Микеланджело, Гете, Пикассо или Ньютона, которые прожили долгую и плодотворную жизнь без помощи современной медицины.

Возрастные анатомические и физиологические изменения в организме человека связаны с процессом

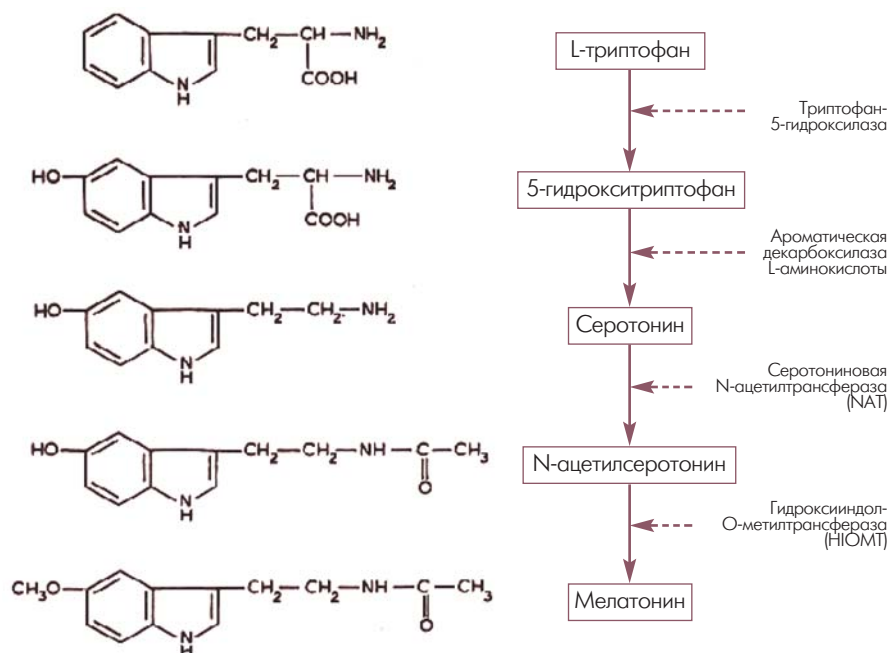


Рис. 1. Синтез мелатонина в шишковидной железе из триптофана через образование серотонина (с изм. из Touitou et al., 2001)

репродукции. Изменения при менопаузе у женщин и андропаузе у мужчин касаются не только сниже-

ния секреции половых, но и других гормонов, в частности гормона роста, инсулиноподобного фактора рос-

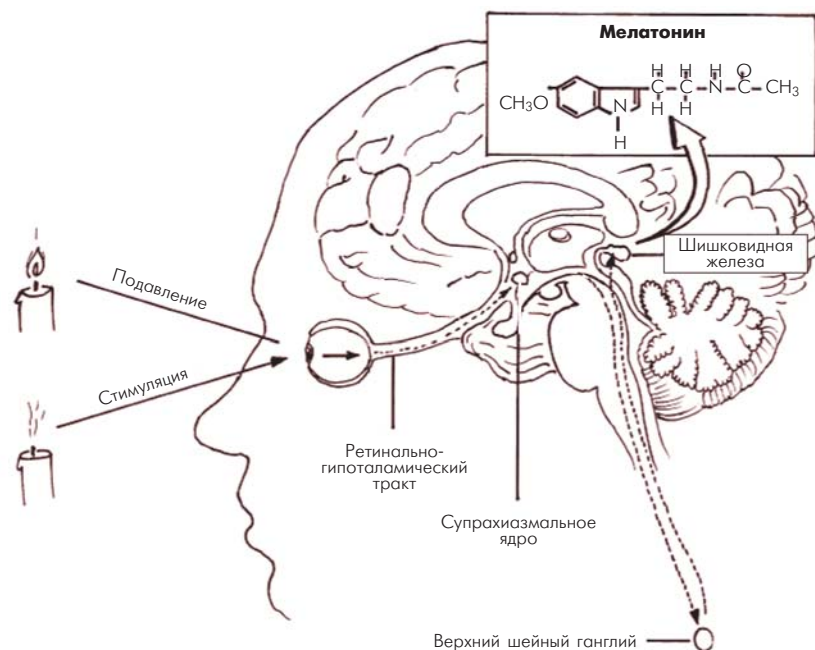


Рис. 2. Подавление и стимуляция синтеза мелатонина в шишковидной железе через ретиально-шишковидный путь (с изм. из Konturek *et al.*, 2007)

та, 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 еще 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 освещенности и тесно связаны с секрецией мелатонина [8, 9]. Мелатонин — производное серотонина [10] (рис. 1) 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 передает сигнальную информацию к шишковидной железе (рис. 2) [12], которая усиливает секрецию мелатонина в кровь. Повышение концентраций мелатонина является удобным сигналом о наступлении ночи для всех клеток организма. Таким образом, су-

точные 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 [14] (рис. 3). После полового созревания до старости происходит процесс постепенного снижения концентраций мелатонина (рис. 4) [2, 9, 15, 16]. Это снижение считается predisposing фактором к развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [17]. У молодых людей суточные перепады в концентрациях 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. 4) активно обсуждаются, поскольку существуют и большие индивидуальные различия 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 недоста-

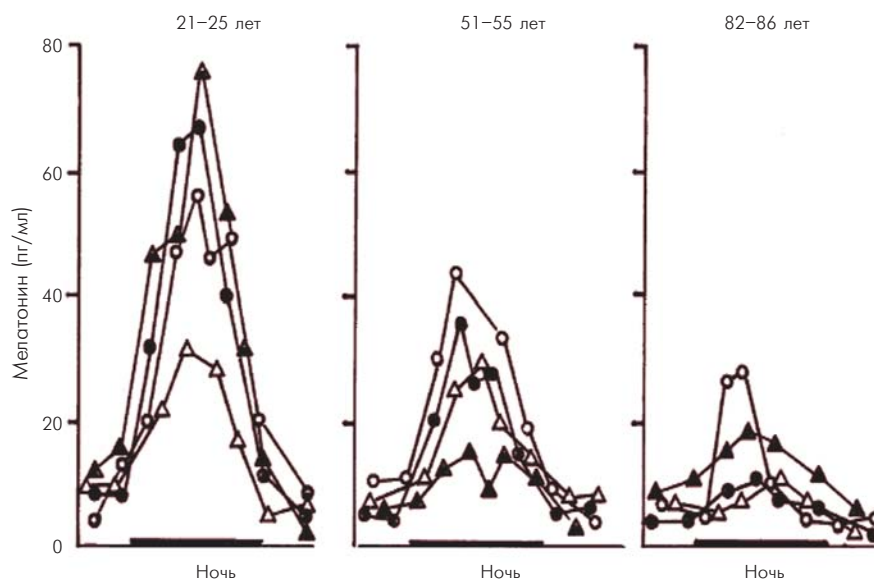


Рис. 3. Суточные изменения концентраций мелатонина в разных возрастных группах людей. Обращает на себя внимание ночной пик концентраций в самой молодой группе (с изм. из Reiter *et al.*, 1995)

точность сведений о ее 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 минимума. 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 приема пищи [3]. Длительное, начиная с молодости, снижение калорийности пищи на 40 % в течение всей жизни увеличивало ее 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 практически исчезает в по-

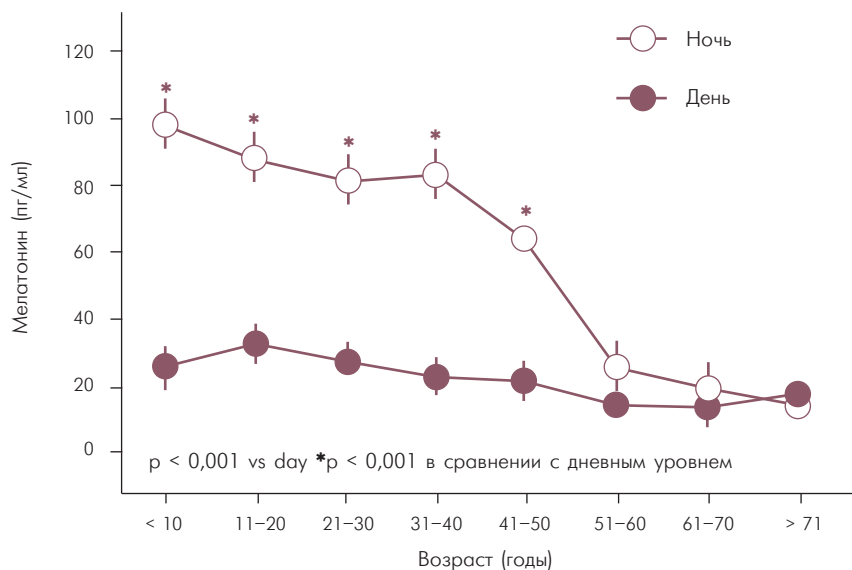


Рис. 4. Изменения дневных и ночных концентраций мелатонина в сыворотке с возрастом. Обращает на себя внимание снижение концентраций мелатонина в ночное время (преимущественно из шишковидной железы), в то время как дневные концентрации мелатонина (преимущественно из ЖКТ) с возрастом не меняются (с изм. из Benot et al., 1998)

жилом возрасте [9, 12]. Кроме того, у голодающих животных отмечено повышение числа адренергических рецепторов в шишковидной железе, которые отвечают за секрецию мелатонина [22] (рис. 5). 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 пе-

ресадка шишковидной железы от молодых крыс старым животным продлевала жизнь на 42 % (рис. 6), 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 изменились [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 (рис. 7) [31]. В ЖКТ мелатонин вырабатывается предположительно энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки [32]. Благодаря большой протяженности ЖКТ в его тканях содержится в 400 раз больше мелатонина, чем в шишковидной железе [33].

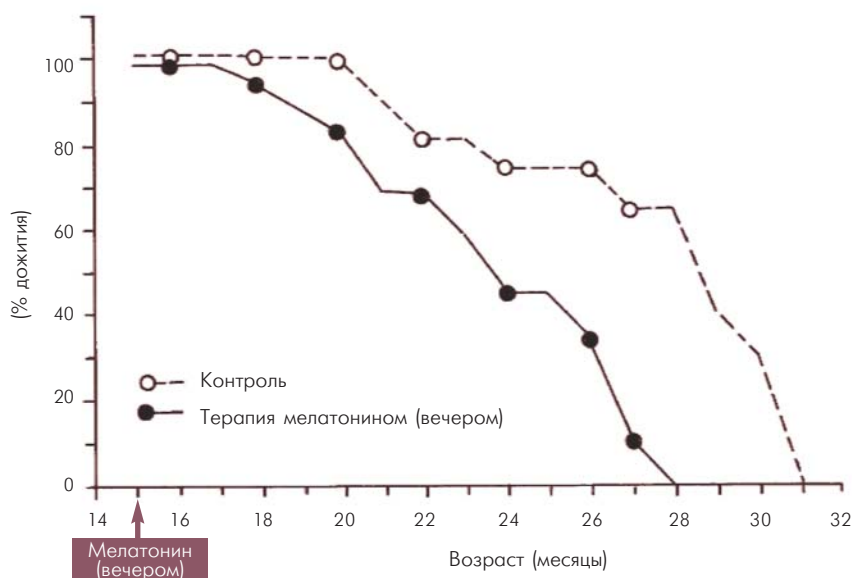


Рис. 5. Увеличение продолжительности жизни на 3 месяца у самок крыс, ежедневно получавших мелатонин в вечернее время (с изм. из Pierpaoli and Regelson, 1994)

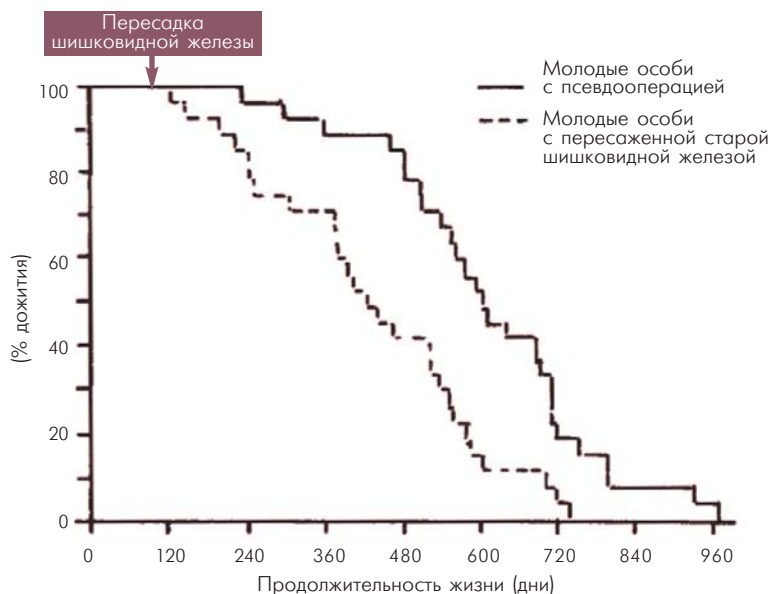


Рис. 6. Пересадка старых шишковидных желез в головной мозг 4-месячных самок мышей вызвало преждевременное старение животных (с изм. из Pierpaoli and Bulian, 2001)

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 Маэстроли (Maestroni) и Конти (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 β-амилоида, либо пол-

ностью предотвращает гибель клеток в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера [36, 37] и Паркинсона (рис. 8). В клиническом исследовании группы Brusco мелатонин назначался одному из гомозиготных братьев-близнецов. Через три года ежедневного приема мелатонина симптомы болезни Альцгеймера были существенно менее выражены, чем у брата, не получавшего терапии [38]. В дру-

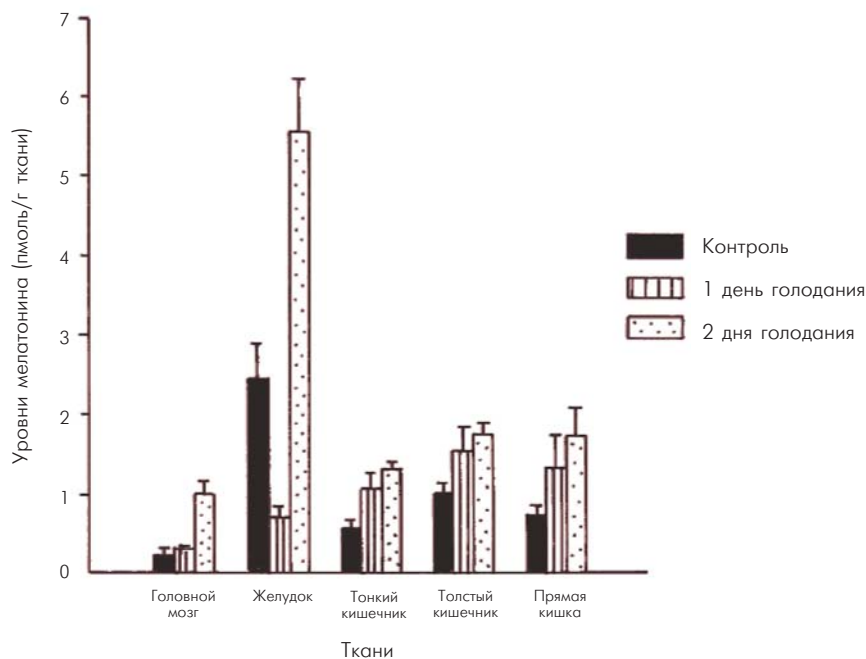


Рис. 7. Концентрации мелатонина в различных отделах ЖКТ мышей, голодавших в течение 1–2 дней. Обратите внимание на двукратное повышение уровня мелатонина у голодавших животных (с изм. из Bubenik *et al.*, 1992)

гом исследовании мелатонин оказался эффективен при легких 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 самок 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 отдаленной эффективности и безопасности мелатонина.

Литература

1. Qian S.-Z., Xu Y.C., Zhang J. Hormonal deficiency in older males // *Int J Androl*, 2000; 23 [Suppl. 2]: 1–3.
2. Pandi-Perumal S.R., Zisapel N., Srinivasan V., Cardinali D.P. Melatonin and sleep in aging population // *Exp Gerontol*, 2005; 40: 911–925.

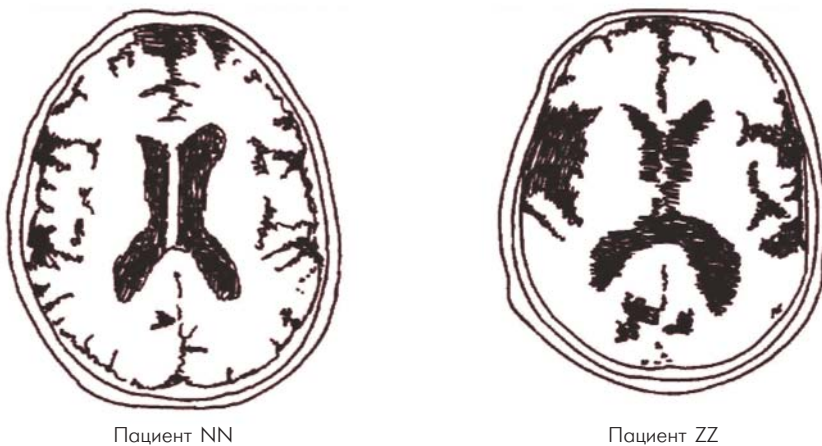


Рис. 8. Сравнение МРТ головного мозга монозиготных близнецов, страдавших болезнью Альцгеймера. Пациент слева (NN) получал мелатонин (6 мг/сут) в течение 36 месяцев, а пациент справа (ZZ) — плацебо. Обратите внимание на битемпоральную атрофию и расширение желудочков у пациента ZZ (получавший плацебо) (с изм. из Brusco et al., 1998)

3. Masoro E.D. Retardation of aging processes by nutritional means. *Physiopathological processes of aging* // *Ann NY Acad Sci*, 1992; 673: 29–35.
4. Touitou Y., Bogdan A., Haus E., Touitou C. Modification of circadian and circannual rhythms with aging // *Exp Gerontol*, 1997; 32: 603–661.
5. Touitou Y., Haus E. Alteration with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans // *Chronobiol Int*, 2000; 17: 369–390.
6. Rasmussen D.D., Mitton D.R., Larsen S.A., Yellon S.M. Antiaging-dependent changes in the effect of daily melatonin supplementation on rat metabolic and behavioral responses // *J Pineal Res*, 2001; 31: 89–94.
7. Reiter R.J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone acting pineal hormone // *News Physiol Sci*, 1991; 6: 223–227.
8. Reiter R.J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review // *Br J Med Biol Res*, 1993; 26: 1141–1155.
9. Reiter R.J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data // *Exp Gerontol*, 1995; 30: 199–212.
10. Touitou Y. Human aging and melatonin. *Clinical relevance* // *Exp Gerontol*, 2001; 36: 1083–1100.
11. Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin // *J Physiol Pharmacol*, 2008; 59[Suppl. 2]: 33–51.
12. Reiter R.J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar // *Experientia*, 1993; 49: 654–1664.
13. Illnerova H., Buresova M., Presl J. Melatonin rhythm in human milk // *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 838–841.
14. Waldhauser F., Kovacs J., Reiter R.J. Age related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders // *Exp Gerontol*, 1998; 33: 759–772.
15. Wetterberg L., Bergiannaki J.D., Paparrigopoulos T., et al. Normative melatonin excretion: a multinational study // *Psychoneuroendocrinology*, 1999; 24: 209–226.
16. Benot S., Goberna R., Garcia-Marino S., Osuna C., Reiter R.J., Guerrero M. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum // *J Pineal Res*, 1999; 27: 59–64.
17. Lahiri D.K., Chen D., Lahiri P., Rogers J.T., Greigs N.H., Bondy S. Melatonin, metals, and gene expression implications in aging and neurodegenerative disorders // *Ann N Y Acad Sci*, 2004; 1035: 216–230.
18. Poeggeler B. Melatonin, aging, and age-related diseases. Perspectives for prevention, intervention and therapy // *Endocrine*, 2005; 27: 201–212.
19. Hardeland R., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. Molecules in focus. Melatonin // *J Biochem Cell Biol*, 2006; 38: 313–316.
20. Stokkan K.A., Reiter R.J., Neonaka K.O., Lerchl A., Yu B.P., Vaughan M.K. Food restriction retards aging of the pineal gland // *Brain Res*, 1991; 545: 66–72.
21. Stokkan K.A., Reiter R.J., Vaughan M.K., Neonaka K.O., Lerchl A. Endocrine and metabolic effects of life-long food restriction in rats // *Acta Endocrinol*, 1991; 125: 93–100.
22. Henden T., Stokkan K.A., Reiter R.J., Nonaka K.O., Lerchl A., Jones D.J. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats // *Biol Signals*, 1992; 1: 34–39.
23. 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.
24. Lesnikov V.A., 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.
25. 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.
26. 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.
27. Anisimov V.N., Zavarzina Y., Zabezhinski M.A., et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CBA mice // *J Gerontol*, 2001; 56: B311–B323.
28. Anisimov V.N. Live span extension and cancer risk: myths and reality. *Exp Gerontol*, 2001; 36: 1101–1136.
29. Rasmussen D.D., Boldt B.M., Wilkinson S.M., Yellon S.M., Matsumoto A.M. Daily melatonin administration at middle age suppresses male visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels // *Endocrinology*, 1999; 140: 1009–1012.
30. Roky R., Kapas L., Taishi T.P., Fang J., Krueger J.M. Food restriction alters the diurnal distribution of sleep in rats // *Physiol Behav*, 1999; 67: 697–703.
31. Bubenik G.A., Ball R.O., Pang S.F. 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.
32. Raikhlin N.T., Kvetnoy I.M. Melatonin and enterochromaffin cells // *Acta Histochem*, 1976; 55: 19–24.
33. Huether G. The contribution of extrapineal sites of circulating melatonin levels in higher vertebrates // *Experientia*, 1994; 49: 665–670.
34. 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.
35. Maestroni J.M., Conti A. Melatonin in relation to the immune system. In: *Melatonin Biosynthesis, Physiological Effects and Clinical Applications*. H.-S. Yu, R.J. Reiter [eds]. Boca Raton, USA, CRC Press 1994, Chap. 11.
36. Pappola M.A., Sos M., Omar R.A., et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide // *J Neurosci*, 1997; 17: 1683–1690.
37. Pappola M.A., 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*. D.F. Swaab [eds]. Toronto, John Wiley & Sons, 1999.
38. Brusco L.I., Marquez M., Cardinali D.P. Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: case report // *J Pineal Res*, 1998; 25: 260–263.
39. Cardinali D.P., Furio A.M., Brusco L.I. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression // *Curr Neuropharmacol*, 2010; 8: 218–227.
40. Reiter R.J. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging // *Nutrition*, 1998; 14: 691–696.
41. Savaskan E. Melatonin in aging and neurodegeneration // *Drug Develop Res*, 2002; 56: 482–490.
42. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P., Poeggeler B., Hardeland R. Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders // *Behav Brain Funct*, 2006; 2: 15.
43. Caroleo M.C., Doria G., Nistico G. Melatonin restores immunodepression in aged and cyclophosphamide-treated mice // *Ann N Y Acad Sci*, 1994; 719: 343–352.
44. Pierpaoli W., Maestroni J.M. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its antiaging effects // *Immunol Lett* 1987; 16: 355–362.