Гормон тьмы

Мелатонин, открытый американским дерматологом Аароном Лернером полвека назад – одно из первых веществ, с помощью которых жизнь на Земле защищалась от губительного воздействия избытка солнечных лучей. Мелатонин присутствует уже у одноклеточных организмов у растений. Он содержится в обычной растительной пище, но в ничтожных, «гомеопатических» концентрациях, не оказывающих никакого воздействие на организм. Так, чтобы повысить уровень мелатонина в крови хотя бы до 50 пикограммов на милилитр ( «вечернее» его содержание у человека), надо съесть за один прием килограммов 200 помидоров или бананов или полтонны отварного риса! (По этому-то применение мелатонина в качестве пищевой добавки, как это все еще практикуется в США, лишено научного осбстанования.)

В организме позвоночных животных главный источник мелатонина – эпифиз, или шишковидная (пинеальная) железа, названная так Галеном (ІІ в.н.э.), которому форма этой железы напомнила сосновую шишку. Рене Декарт (ХVII в.) приписывал эпифизу роль «седалища души».

В свете наших сегодняшних знаний об эпифизе весьма интересно, что Декарт связывал функции этой железы со зрением. Однако на протяжении XVIII- XIXвв. Эпифиз рассматривался лишь как рудиментарной придаток мозга. И только в самом конце XIX в. Немецкий педиатр Хюбнер описал мальчика, отличавшегося преждевременным половым созреванием, у которого при посмертном вскрытии была обнаружена опухоль эпифиза, препятствовавшая, как теперь очевидно, выработке мелатонина. В начале XIX в. Невролог Марбург выдвинул предположение, что эпифиз – верхний придаток мозга, выделяющий какое-то вещество, которое тормозит функции гипоталамуса ( важнейшей структуры в глубине мозга, управляющей нижним придатком мозга, гипофизом) и, соответственно, развитие репродуктивной системы. Примерно в эти же годы было установлено, что эпифиз содержит субстанцию, вызывающую депигмпентацию (побледнение)кожи головастиков. Это и послужило основной для открытия мелатонина через 40 лет. Интересно, что первооткрыватель мелатонина А.Лернер впервые описал и седативный (успокаительный) его эффект при введении человеку.

У зародыша животных эпифиз вначале образуется из выпячивания крыши межуточного мозга, из которого берут свое начало и глаза, и гипоталамус. Исторически все эти образования возникли как единое целое, как некий механизм, способный реагировать на циклические изменения окружающей освещенности. У холоднокровных позвоночных и птиц эпифиз выполняет хорошо известную роль «третьего глаза», снабжая организм животных информацией о суточной и сезонной освещенности. Однако у млекопитающих верхний мозговой придаток оказался «погребенным» под разросшимися полушариями и мощным черепом, потерял непосредственные афферентные (центростремительные) и эфферентные (центроснабжение) связи с мозгом и превратился в железу внутренней секреции. Это произлошло у всех млекопитающих, за исключением неполнозубных (муравьеды,ленивцы), панцирных (броненосцы) и китообразных (киты, дельфины), у которых эпифиз попросту исчез.

Несмотря на то что геомеррически эпифиз находятся в самом центре мозга, он управляется, как обычный периферический орган, при помощи вегетативной нервной системы (рис. 1). Информация – зрительная – от сетчатки через ответвление зрительного нерва попадает в супрахиазмальные ядра (СХЯ) – небольшое парное образование, находящееся в глубине полушарий над зрительным перекрестом. Затем эти сигналы через гипоталамуспо проводящим путям вдоль ствола головного мозга нисходят вниз, в шейный отдел спинного мозга, откуда по симпатическим нервам через отверстия в черепе проникают обратно в головной мозг и, наконец, достигают эпифиза (рис.2). Ночью, в темноте, когда большинство нейронов СХЯ не разряжается, «молчит», нерные окончания выделяют вещество норадреналин, активирующий в клетках эпифиза – пинеалоцитах –синтез ферментов, образующих мелатонин. Эпифиз здорового взрослого взрослого человека, имеющий массу немногим более 100 мг, еженощно выделяет кровь около 30мкг мелатонина. Появление яркого света мгновенно блокирует его синтез, в то время как при пребывании в постоянной темноте суточный ритм выброса мелатонина сохраняется, поддерживаемый периодической активностью СХЯ.

Мелатонин синтезируется из незаменимой (для человека) аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Мелатонин не накапливается в эпифизе, а немедленно выбрасывается в кровяное русло и ликвор (спинно-мозговую жидкость). Суточный ход кривой уровня этого вещества в крови (паттерн) имеет некоторые сходные черты у всех людей. Так, концентрация мелатоноина, ничтожная днем (1-3 пикограмма на милилитр), начинает возрастать часа за два до привчного для данного субъекта времени отхода ко сну (при условии, что в это время человек не находится на ярком свету). Быстрый рост уровня мелатонина наблюдается после выключения света, достигая 100-300 пг/мл. В ранние предутренние часы обычно начинается спад кривой уровня мелатонина, который завершается после пробуждения. Показано, что мелатониновый паттерн у каждого человека на удивление стабилен от ночи к ночи. А вот паттерны разных людей одного пола и возраста в деталях настолько различны, что дают основание говорить об индивидуальном паттерне, характеризующем данную личность. (рис. 3).

Кроме суточного, существует и сзонный паттерн выделения мелатонина, причем не только у млекопитающих с сезонным циклом размножения, но и у человека. Повидимому, именно с ритмом эпифизарного мелатонина связаны, по крайней мере отчасти, хорошо известные сезонные изменения в общей активности и эмоциональном состоянии человека (включая так называемые сезонные депресии).

Молекула мелатонина обладает небольшими размерами и высочайшей липофильностью, в силу чего для нее не существует в организме никаких перград. Недавно был выделен ген, кодирующий основной белок-рецептор мелатонина, находящийся на мембране клеток-мишеней (рис. 4). Взаимодействие мелатонина с рецептором приводит к торможению активности этих клеток. Кроме этого, мелатонин может проникать сквозь мембрану, связываться с белками-рецепторами на поверхность ядра и непосредственно влиять на синтез белка генетическим аппаратом клетки!

Зародыши и наворожденные млекопитающие, включая человека, сами не образуетмелатонина, а пользуются материнским, поступающим через планцетту, после отделения от матери - с молоком. Секреция мелатонина начинается лишь на третьем месяце развития ребенка после рождения. Выделение мелатонина эпифизом увеличивается в течение первых пяти лет жизни, после чего начинается постепенное его снижение, продолжающееся в течение всей жизни человека. Снижение это довольно плавное. Резко падение наблюдается лишь в период полового созревание подростка.

Очевидно, что возрастное снижение выделение мелатонина носит в основном адаптивный характер: по мере ослабления выброса гормонов гоипофизом и угасания деятельности эндокринных желез снижается и может совсем исчезнуть потребность в их периодческом ночном торможении! В этой связи представляются совершенно необстанованными многочисленные публикации о якобы безвредности и даже необходимости постоянного возмещения возрастной «нехватки» мелатонина, что должно улучшить общее состояние здоровья пожилых людей и продлить жизнь. Это способствовало тому, что гормон человека – синтетической мелатонин – был разрешен к повсеместному применению в СШа в качестве пищевой добавки. Такое, по сути, бесконтрольные использование препарата может привести не только к нарушению суточного ритма и цикла сон- бодрствование, но и к общей эндокринной недостаточности из-за неадыкватного и чрезмерного торможения гормонов гипофиза и эндокринных желез в период жизни, когда в подобном торможении уже нет нужды, т.е. в кноечном счете к ухудшению здоровья и укорочению жизни.

Таким образом, у млекопитающих, включая человека, выброс мелатонина эпифизом находится полностью под контролем СХЯ. СХЯ и эпифиз – две половины главных «биологических часов» в нашем организме, находящиеся между собой в тормозных взаимоотношениях. Яркий свет стимулирует нейроны СХЯ и тормозит выработку мелатонина эпифизом; мелатонин же , в свою очередь способен оказывать мощное тормозное воздействие на активность СХЯ – главного «генератора тактовых импульсов» (выражаясь техническим языком) в организме млекопитающих.При этом он вступает во взаимодействие с другими биохимическими факторами, модулирующими активность СХЯ, в числе которых нейромедиаторы глутамат и серотонин, а также некоторые нейропептиды, в первую очеред «нейропептид-тирозин» (NPY) и «вещество П» (substanceP). Таким образом осуществляется так называемый «динамический гомеостаз» в системе внутрисуточной ритмики млекопитающих у чловека.

Необходимо упомянуть в этой связи идеи и разработки отечественного пинеолога (специалиста по эпифизу) А.М.Хелимского, впервые указавшего на социальной «стресс- результат все ускоряющихся темпов и ритмов развития человеческого общества. Стресс стал главной движующей силой эволюции человека», и реализуется эта движущая сила через эпифиз и его основной гормон – мелатонин. Согласно этому автору, хронический стресс матери во время беремнности, столь характерный для жизни в больших городах, вызывает повышенный уровень кортикостероидов –гормонов стресса, обладающих способностью проникать через планцетту и подовлять формирование эпифиза плода. По данным ученного, за первую половину минувшего века средний вес эпифиза зрелого плода снизился почти в два раза! Такова, по-видимому, эпигенетическая (не связанная с наследственностью) раекция человеческой популяции на условия жизни в постиндустриальном обществе, с характерным для них проявлением стрессирующих факторов не только в дневное, но и в ночное время (залитые ярким светом ночные норода – так называемой «эффект Эдисона», ночной шум от автомобилей и самолетов, ночные «будоражащие» передачи по телевидению и т.д.), и полным разрушением естественного для человека чередования периодов активности – покоя и ритма сон – бодрствование.

Снижение тормозящей роли мелатонина эпифиза на функции гипофиза приводит к усиленному выбросу гормона роста, гормонов стресса, половых гормонов, проявляющемуся в подростковой акселерации. В самой акселерации, возможно, и нет ничего плохого, проблема в том, что зачастую она носит дисгормоничный характер. Дисгармония акселерации проявляется у подростков в таких анатомических, физиологических и психологических явлениях, как диспропорциональный рост, раннее гипертиреоидозы (патологическое разрастание щитовидной железы), усиление агрессивных реакций при фрустрации и т.п. И это лишь часть той платы, которую платит человечество за пренебрежение фундаментальными физиологическими факторами человеческого существования.

Извесно, что звери по характеру своей активности подразделяются на дневных, ночных и сумеречных (не считая тех, чья активность не связана со сменной освещенности; к таким относится, например, крот-слепыш). Однако у всех у них выброс мелатонина эпифизом происходит в темноте и блокируется на свету. У всех активность СХЯ подавляется мелатонином. Спрашивается, как может одно и то же время, управлять столь разными типами поведения у разных видов млекопитающих (рис. 5)! Пока у ученных нет окончательного ответа нат этот вопрос, но очевидно, что мелотанин влияет на поведение не непосредственно, а косвенно, через какие –то еще не известные нам механизмы. Недавно были получены данные, что особую роль здесь играет функциональная активность нейронов в области переднего гипоталамуса, находящейся в непосредственной близости к СХЯ и, вероятно, образующей с ней единый функциональный комплекс. В этой области обнаружены клетки, связанные с реальным ритмом активности – покоя у данного животного.

Наши собственные опыты показали сложный и неоднозначный характер воздействия малых ( так называемых «физиологических») доз мелатонина: в некоторых сериях они подовляли сон у лабороторных кроликов (животных с перимущественно сумеречным типом активности), в других – не влияли на него или даже увеличивали процент пародоксального сна. (рис. 6).

По некоторым данным, введение мелатонина кррысам, животным с выраженной ночной активностью, в ряде случаев так же вызывало подъем пародоксального сна. Интересно, что и у некоторых здоровых испытуемых после приема мелатонина отмечалось ускорение наступление быстрого (парадоксального) сна и увеличение его доли в первых двух ночных циклах, а некоторые больные сообщали о проявлении необычайно ярких и эмоцианальных сновидений.

Причина разнообразных действий мелатонина на сон не вполне ясна. Можно предположить, что его эффекты по своему механизму – следствие возникающего изменения гормонального баланса, а также отражают взаимодействие с некоторыми важнейшими регуляторными пептидами, в числе которых соматолиберин, соматостатин, вазоинстестинальный полипептид (ВИП) и кортикотропиноподобный пептид из промежуточной доли гипофиза.(СLIP).

В то же время у диуральных (дневных) млекопитающих, к котором относиться человек, выброс мелатонина эпифизом действительно совпадает с привычными часами сна. Это делает весьма соблазнительной гипотезу о наличии и причинно-следственной связи между этими двумя явлениями. У человека подъем уровня мелатонина не является обязательным сигналом к началу сне. Согласно литературным данным и исследованиям сотрудников Сомнологического центра Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, выполненным в рамках нашего совместного проекта РФФИ, у большинства используемых прием мелатонина (от 0,3 до 3 мг) вызывает лишь мягкий седативный эффект, способствуя некоторому общему расслаблению, снижению реактивности на обычное окружающие стимулы, что приводит к наступлению спакойного бодрствования и плавному засыпанию. Мелатонин не вызывает у человека, подобно мощным «ночным» снотворным бензодиазепинового ряда (феназепам, элениум и т.д.), ощущения невыносимый усталости и непреодолимой тяги ко сну.При желании субъект может легко преодолеть «снотворные» свойства мелатонина.

Исходя из корреляции между субьективно ощущаемым и объективно подтвержденным ежевечерним нарастанием сонлиости, с одной стороны, и началом роста уровня мелатонина в крови, с другой, предпологается, что роль мелатонина у человека состоит скорее в создании «предрасположенности ко сну», в торможении механизмов бодроствования, чем в прямом воздействий на самногенные (запускающие сон) структуры головного мозга. Так, если мелатонин вводится в утренние часы, то он вызывает заддержку фазы суточного ритма человека, а если в вечерние – сдвиг фазы «вперед». Эти фазовые сдвиги не перевышают 30-60мин. В сутки. Таким образом. Путем ежедневного приема мелатонина можно добиться сдвига суточного цикла активности – покоя человека на несколько часов в ту или другую сторону, что бывает необходимо при трансмеридиональных авиаперелетах или при сменной работе. При этом своевременное введение мелатонина может способствовать быстрому «переводу» биологических часов организма на новый ритм.