

Пинеална жлеза и мелатонин – биологично значение

Д-р Дора Терзиева, проф. Мария Орбецова

УМБАЛ „Св. Георги“, Медицински университет, Пловдив

Пинеална жлеза и секреция на мелатонин

Пинеалната жлеза (corpus pineale, epiphysis cerebri) е малък нечифтен орган, разположен в центъра на главния мозък в близост до хипоталамуса, зад третия вентрикул. През вековете тя е описвана като „сфинктер, който регулира теченето на мисълта“ (Херофил, III в. до н.е), „седалище на душата“ (Картезий) или „трето око“ (Декарт). Предположението, че в пинеалната жлеза има вещество, което изсветлява кожата на земноводните, е изказано от McCord и Allen през 1917 г., докато изучавали хистологията и биохимията на жлезата¹. Значително по-късно, едва през 1958 г., Lerner et al. изолират мелатонина, което дава възможност за изясняване на функцията на пинеалната жлеза².

Нарастващият брой съобщения относно биологичното действие на мелатонина, особено след 1970 г., довежда до съвременното възприемане на пинеалната жлеза като невроендокринен орган. Интересен факт, който я отличава от останалите мозъчни структури, е, че скоро след раждането жлезата губи невралната връзка с мозъка, но в замяна получава симпатиковата инервация, която ѝ позволява да функционира като невроендокринен орган². Само една част от симпатиковите окончания осъществява директен контакт с главните клетки на жлезата, наречени пинеалцити. Друга част е разположена перикапиларно и в близост до израстъците на пинеалцитите. Това налага релативно по-бавната невротрансмисия чрез дифузия, което вероятно не отговаря напълно на нуждата от бърз отговор спрямо светлинните импулси³.

Благодарение на сложната си връзка с околото посредством нервни влакна, изхождащи от ретината и преминаващи през хипоталамуса, епифизата получава непрекъсната информация за количеството и продължителността на светлината и мрака. Тази информация служи за промяна в хормоналната активност на жлезата. Чрез секретирането на уникалния хормон мелатонин пинеалната жлеза влияе върху различни функции на организма⁴.

Мелатонинът е индоламин (N-acetyl-5-methoxytryptamine), който се синтезира в пинеалцитите от аминокиселината триптофан. Синтезът и секрецията на мелатонина показват ясен циркаден ритъм. Кон-

центрацията на хормона в кръвта може да се повиши около 10 пъти над изходните стойности в резултат на засилената секреция през нощта⁵. Мелатониновият ритъм е под непосредствения контрол на супрахиазмалното ядро (SCN). Всъщност синтезът на мелатонина се повишава, когато активността на SCN е ниска. Тази обратна зависимост се формира от GABA-ергичните синапси в паравентрикуларното ядро. Допуска се, че мелатониновите рецептори в SCN осигуряват механизъм, който поддържа и засилва обратната зависимост. Вероятно чрез мелатонина пинеалната жлеза осъществява обратна връзка върху SCN и терморегулаторния център в мозъка⁵⁻⁷ и се влияе от светлинните сигнали на заобикалящата среда.

Изследователите са единодушни, че най-важният екзогенен фактор, който влияе върху мелатониновия ритъм, са светлинните сигнали от заобикалящата среда. Те повлияват концентрацията на мелатонина, като определят ритъма на неговата секреция от пинеалната жлеза в резултат от смяната на деня с нощта или като потискат отделянето му в резултат от влиянието на кратки импулси с достатъчна интензивност и продължителност. Дори нощем мелатонинът може да се понижи под въздействие на силна светлина. Смята се, че максимално потискане се наблюдава при излагане на силна светлина (600 lux и повече) за един час⁴.

Специфична характеристика на мелатониновия ритъм е изключителната му индивидуална постоянност при наличие на значими различия в нощните плазмени нива между отделните индивиди⁸. Експериментални данни посочват, че при отстраняване на епифизата намалява способността на организма за приспособяване към нови фотопериоди и се нарушават редица физиологични функции.

Туморите на пинеалната жлеза са около 1% от интракраниалните тумори. Няма убедителни данни за клинични симптоми, резултат от променената секреция на мелатонин при тях^{6,9}.

Биологично действие на мелатонина

Най-често мелатонинът е определян като хормон, който участва в регулирането на хранителното поведение, циркадните ритми, съня, настроението, репродуктивните процеси, стареенето и растежа на някои тумори¹⁰.

Според един преглед на проучванията, посветени на физиологията на пинеалната жлеза и биологичното значение на мелатонина при хора, най-добре е проучено действието на мелатонина за синхронизация на циркадните ритми и регулиране на съня и телесната температура³. С помощта на характерния мелатонинов ритъм се предава информация за смяната на деня с нощта към вътрешните отдели на мозъка и други органи, където тя не би могла да се възприеме^{6, 8}. Наличието на рецептори за мелатонина в SCN в хипоталамуса показва вероятното му участие в синхронизацията на денонощните ритми с цикъла светло/тъмно^{4, 6, 7}. Някои изследователи наричат мелатонина „биологичен модулатор“ на циркадните ритми. Установен е синхрон между секрецията на мелатонина от пинеалната жлеза и обичайното време за настъпване на съня^{4, 11}. Смята се, че участието на мелатонина в регулирането на съня е опосредствано от промяна в телесната температура^{3, 8}.

В лабораторни условия е установено, че мелатонинът осъществява невроендокринен контрол върху възпроизводството, като директно повлиява хипоталамичните неврони, секретиратщи GnRH¹⁰. Увеличените нива на мелатонина потискат пулсативността на хипоталамичния GnRH, с което предизвикват серия от изменения в репродуктивната функция. Налице е и пряко въздействие върху хипофизата с потискане на секрецията на LH и FSH. Смята се, че мелатонинът може директно да модулира и яйчниковата функция и да взема участие в интраовариалната регулация на стероидогенезата. Фоликулната течност съдържа мелатонин, а клетъчната мембрана на гранулозните клетки има мелатонинови рецептори. В обобщение, хормонът има инхибиращ ефект върху хипоталамо-хипофизно-гонадната ос, а хипоталамусът се приема като вероятно място на мелатонин-медираната регулация на гонадната активност¹².

Секреционните характеристики на мелатонина се променят в зависимост от фазите на менструалния цикъл. Между прогестерона и мелатонина съществува взаимовръзка – при здрави жени нивата на мелатонин са по-високи в лутеалната фаза, а прилагането на мелатонин при опитни животни индуцира увеличаване на нивата на прогестерона. Неотдавна е доказана ролята на мелатонина и за промяна в поемането на храна през различните фази на менструалния цикъл, опосредствани от индуцираните промени в нивата на серотонина и други невротрансмитери^{13, 14}.

Към биологичните ефекти на мелатонина, които все още са в процес на проучване, се отнасят^{4, 15}:

- Действие като антиоксидант – „чистач“ на свободни радикали. Допуска се, че антиоксидантното действие на мелатонина се проявява при концентрации, по-високи от физиологичните;

- Участие в процесите на стареене. Допуска се роля на мелатонина при остаряването, защото с възрастта концентрацията му в кръвта се понижава. Има обаче и становище, че ниският нощен мелатонин при

възрастните хора е по-скоро следствие, отколкото причина за стареенето;

- Онкостатично действие – данните за ролята на мелатонина при ракови заболявания са противоречиви, но по-голяма част от тях са в подкрепа на неговия онкостатичен ефект;

- Участие в имунния отговор.

Мелатонин и патологични процеси

Промените на мелатонина при патологични процеси се изучават трудно поради многостранното му действие¹⁶, интензивната метаболитна активност¹⁵, сложната индиректна връзка между пинеалната жлеза и околната среда, опосредствана от окото; влиянието на екзогенни и ендогенни фактори върху секрецията на мелатонина¹⁷. В литературата се натрупват все повече данни за връзката между емоционалните разстройства, функцията на епифизата и нивата на мелатонин¹⁸.

Понижена секреция на мелатонин се наблюдава при хипоплазия на пинеалната жлеза. Според хипотезата за т.нар. „фетален произход“ на пинеалната хипоплазия, интраутеринно недохранване и забавяне в растежа на фетуса през второто и третото тримесечие на бременността повлияват клетъчната структура и функция на жлезата, в резултат на което е налице *хроничен дефицит на мелатонин*¹⁹. Възможно е тези промени да са в основата на синдрома на внезапна смърт у деца, но се допуска и генетичен дефект на N-ацетилтрансферазата. При възрастни лица, поради намалената антиоксидантна активност от понижения мелатонин, се повишава рискът от развитието на атеросклероза, инсулт, коронарна болест на сърцето¹⁹.

Експериментални и клинични проучвания показват, че при деца с *фебрилен гърч* мелатониновият ритъм изчезва и има права зависимост между концентрацията на мелатонина и продължителността на гърча²⁰. След гърч плазменият мелатонин се покачва и се нормализира след около 24 часа.

Интересни са *взаимоотношенията между кортизола и мелатонина*. При пациенти с хиперкортизолемиа и депресия максималните нощни концентрации на мелатонина в периферна кръв са по-ниски в сравнение със здрави лица. Така променен мелатонинов ритъм с ниска нощна и съхранена дневна екскреция на мелатонина в урината е установен при пациенти с *исхемичен мозъчен инсулт* в острата и в хроничната фаза. Пациентите имат по-ниско отношение кортизол/мелатонин (като маркер на депресия) в сравнение с това на здравите контроли, което се свързва с нарушения в съня и настроението²¹.

R. Sandyk и G. Awerbuch²² сравняват нощния мелатонин на две групи пациенти с *мултипла склероза – със и без суицидни опити*. Установен е по-нисък мелатонин в 2:00 часа в групата със суицидни опити. Допуска се, че това се дължи на ниско ниво на мелатониновите прекурсори, нарушена норадренергична инервация на пинеалоцита или намален капацитет на пинеалоцита да син-

тезира мелатонин. Вероятно функцията на циркадни осцилатор е потисната поради наличието на демиелинизационни лезии в областта на хипоталамуса.

При *деменция* от дегенеративен тип според някои проучвания при около 31% от болелите мелатониновият ритъм е заличен²³. При останалите пациенти ритъмът е запазен, но дневният мелатонин е значително по-висок, отколкото при здрави лица. Според други проучвания болните с васкуларна деменция имат по-висок дневен мелатонин в сравнение с този при болестта на Алцхаймер или при други видове деменция²⁴. Допуска се, че значение има видът на деменцията и мелатонинът се приема като подходящ диференциално-диагностичен маркер при неубедителни данни от анамнезата и неврологичния статус.

Промените на мелатонина при *психични разстройства* са разгледани подробно в литературен обзор на Raschierotti et al.²⁵ При *сезонното афективно разстройство* концентрацията на кръвния мелатонин е повишена през деня, а през нощта мелатониновата секреция е забавена. Възможно е мелатониновите промени да са причина за заболяването или да се дължат на влиянието на други фактори, като повишена фоточувствителност, нарушен метаболизъм на серотонина или нисък норадреналин²⁶.

При *булимия* мелатонинът е висок през деня, вероятно поради повишен синтез на серотонин. При *нелекувана анорексия* има високи средни стойности през деня и през нощта, вероятно поради намален метаболитен капацитет, намален обем на кръвта и хемоконцентрация или поради развитие на хипоталамичен хипогонадизъм. При разстройствата в настроението депресивната фаза, за разлика от манийната, протича с нисък мелатонин и изместена в по-ранните часове върхова нощна концентрация²⁵.

Хипотезата, че някои от клиничните признаци на *шизофренията* се дължат на хипофункция на пинеалната жлеза и хипомелатонинемия, не е нова. В научната литература има противоречиви данни за концентрацията на мелатонина при шизофрения, вероятно поради различното състояние на жлезата в отделните стадии на болестта. Установени са по-ниски средни дневни и нощни концентрации на мелатонин при болни от шизофрения в сравнение с тези при клинично здрави лица. При около 54% от болните мелатониновият ритъм липсва. При хронично болните средната концентрация на нощния мелатонин е значително по-ниска в сравнение с тази при новооткритите пациенти. Това вероятно се дължи на задълбочаваща се хипофункция на жлезата. При болните от шизофрения кортизоловият ритъм е запазен, но средната концентрация на кортизола е по-висока при пациенти с липсващ спрямо тези със запазен

мелатонинов ритъм. Допуска се взаимовръзка между дисфункцията на пинеалната и надбъбречната жлеза²⁵.

Многообразието на нозологични единици, стадии на заболяванията, начин на протичане и лечение вероятно е причина за разнопосочните резултати от проучванията. Спорните моменти в литературните източници обосновават необходимостта от бъдещи изследвания за изясняване дали промените на мелатонина са етиологичен фактор или само придружаващ симптом в протичането на някои от психичните заболявания.

В последните години особено внимание се отделя на значението на мелатонина в патогенезата на различни заболявания, протичащи с инсулинова резистентност и метаболитни нарушения²⁷. В обзор върху клиничното приложение на мелатонина¹⁷ се посочва, че ролята на мелатонина в *регулацията на кръвната захар* при хората е неясна. Съобщени са ниски стойности на мелатонина в 2:00 часа при опитни животни с експериментален захарен диабет тип 2²⁸. Приложението на триптофан статистически значимо повишава мелатонина, но не повлиява гликемията и стойностите на инсулина. Мелатонинът може да въздейства върху нивата на *холестерола* по два начина – пряко понижаващо действие върху специфични клетъчни структури (напр. левкоцити); непряко действие посредством стимулиране на периферната конверсия на Т4 в биологично активния Т3.

При хора, болели от *неалкохолна чернодробна цироза*, е установен нарушен мелатонинов ритъм с висок ендогенен мелатонин през деня и през нощта и забавена фаза на секреция през нощта²⁹. Получените резултати се отдават на променената функция на „биологичния часовник“ под въздействие на метаболитните промени, предизвикващи симптомите на чернодробна енцефалопатия.

Има проучвания в подкрепа на взаимовръзката между мелатонина и *есенциалната хипертония*. Изследван е мелатонин при лица с високо кръвно налягане със запазен и липсващ „dipper“ профил³⁰. Мелатониновият ритъм е запазен, но е по-слабо изразен при пациенти с „non-dipper“ профил на кръвното налягане. Промените в ритъма са по-отчетливи, когато се отнесат към диастолното артериално налягане. Смята се, че промените се дължат на нарушена функция на циркадния пейсмейкър.

В заключение, познанието за биологичното действие на мелатонина при здрави хора непрекъснато се променя и допълва. Все по-нарастващ е интересът и към ролята му при различни патологични състояния. Мелатонинът се приема като лечебно средство за повишаване на „качеството на живот“.

Литература

1. Simonneaux V., Ch. Ribelayga. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev.* 2003;55:325-395.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.