

УДК (547.757. 577.31: 611.81.)

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ И МЕЛАТОНИН - ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ, ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

М.М. Золотухин

ЦНИЛ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье описывается действие различных факторов на функциональное состояние серотонинергической и мелатонин-продуцирующей систем головного мозга человека.

1. Функционирование серотонинергической и мелатонин-продуцирующей систем может быть изменено воздействием физиологических факторов (диеты, старение, свет высокой интенсивности, занятие спортом).

2. Функционирование обеих систем может быть модифицировано фармакологическими агентами (ингибиторы MAO, антидепрессанты, ингибиторы ферментов и т.д.).

3. Дисфункция серотонинергической и мелатонин-продуцирующей систем проявляется изменением уровней индоламинов (5-HT и Mel) и при некоторых патологиях (нейро-психические и эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, алкоголизм, генные мутации, интоксикации и т.д.).

Ключевые слова: метаболизм триптофана, циркадианные ритмы, головной мозг.

The actions of various factors on functional status of the serotonergic and melatonin-producing systems of human brain are discussed.

1. The functioning of the serotonergic and melatonin-producing system may be changed by physiological factors (diets, aging, high intensity light, sport activities).

2. Functioning of both systems may be modified by pharmacological agents (inhibitors of MAO, antidepressants, enzyme inhibitors, etc).

3. The disfunction of the serotonergic and melatonin-producing systems manifests itself as changes in levels of indoleamines (5-HT and Mel) and can occur in a number of pathologies (neuropsychiatric and endocrine diseases, cancer, alcoholism, gene mutations, intoxications, etc.).

Key words: tryptophan metabolism, circadian rhythm, brain.

Серотонинергическая и мелатонин-продуцирующая системы играют важную роль в жизнедеятельности большинства живых организмов, начиная от низших позвоночных и заканчивая человеком [2, 3]. Обе эти системы у человека регулируют физиологические процессы прямо или опосредованно [2, 4, 5]. Медиатором серотонинергической системы является 5-гидрокситриптамин (серотонин, 5-HT), который выполняет в головном мозге не только транзиттерную функцию, но и роль нейромодулятора [5], антиоксиданта [14] и предшественника в биосинтезе метоксииндоламинов [4].

Мелатонин-продуцирующая система головного мозга является основным источником гормона индольной природы – мелатонина [3], вовлеченного в регуляцию: циркадианных ритмов [2], функционирование гипоталамо-гипофизарной системы [4], регуляцию синаптического выброса 5-HT, ацетилхолина, катехоламинов [16] и выполняющего также функцию антиоксиданта [3]. Все циркадианные изменения в функциональной активности серотонинергической и мелатонин-продуцирующей сис-

тем регулируется главным водителем ритмов – супрахиазматическими ядрами гипоталамуса [4]. Биологические ритмы рассматривают как универсальный критерий нормального функционирования организма, а их нарушения – рассогласование между собой или с датчиками времени – как десинхроноз. Рассогласование ритмов организма между собой приводит к внутреннему десинхронозу, а рассогласование ритмов организма с ритмами окружающей среды – к внешнему. По способности организма адаптироваться к действию возмущающего фактора выделяют физиологический и патологический десинхронозы. О физиологическом десинхронозе говорят в случае успешной адаптации организма. В том случае, если организм не может адаптироваться, развивается патологический десинхроноз [2]. Внутренний и внешний десинхронозы могут являться причинами различных патологических состояний, например: десинхронозы, развивающиеся при сменной работе и перелетах через несколько часовых поясов [1, 2], а также сопровождающие заболевания внутренних органов [2]. Так, было выявлено, что единственной причиной синд-

рома внезапной смерти новорожденных, идиопатической кишечной колики новорожденных [2], сезонных аффективных расстройств, различных нарушений сна является нарушение ритма продукции Mel [1, 2], а свободнотекущие ритмы сна и бодрствования у слепых являются следствием отсутствия коррекции эндогенного около-25-часового ритма Mel внешним ритмом свет-темнота [2].

Изменение уровней некоторых метаболитов гидроксипаза пути обмена триптофана, которыми являются 5-НТ и Mel, было выявлено в различных физиологических и патологических состояниях [1, 2]. Снижение их синтеза встречается у пожилых людей [6, 9, 13, 15, 17], при уменьшении в пищевом рационе содержания триптофана [9], у пациентов с приобретенной и наследственной семейной инсомнией [11], при воздействии электромагнитных полей [9]. Также снижение секреции Mel отмечается при синдроме Кушинга и гипогонадотрофическом гипогонадизме [9].

Так, например, было обнаружено снижение синтеза и секреции Mel у пациентов с циррозом печени, ревматоидным артритом, диабетической полинейропатией, порфирией и различными онкологическими заболеваниями [2]. Рассогласование в биоритмах, например, расстройства сна, сочетается с психическими заболеваниями. Так, например, при депрессивных состояниях у пациентов отмечается снижение или отсутствие повышения ночного уровня Mel. Патогенетическим звеном в этом заболевании является нарушение серотонин- и адренергической функции головного мозга.

Серотонин и норадреналин вовлечены в продукцию Mel, первый моноамин как предшественник, второй – как нейротрансмиттер. Таким образом, низкое содержание Mel при депрессии не является неожиданным. Снижение в ночное время содержания Mel отмечается только у пациентов с высоким базальным уровнем кортизола и нарушенным подавлением его дексаметазоном. Причем, в период ремиссии уровень кортизола и дексаметазоновый тест нормализуются, а содержание Mel в сыворотке крови не возрастает. По-видимому, при депрессии могут развиваться более длительные нарушения функции эпифиза, чем надпочечников. Применение различных антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) стимулируют продукцию Mel у человека, воздействуя на содержание 5-НТ и норадреналина в мозге.

Было выявлено развитие депрессивных состояний у пациентов с гепатитом С и злокачественными новообразованиями, получающих α -интерферон (α -IFN). Более чем в 36 % этих случаев у пациентов наблюдались симптомы депрессии, сопровождавшиеся слабостью, увеличением продолжительности сна, потерей массы тела, снижением локомоторной активности и потребления углеводов [18]. Развитие этих симптомов связывают с изменением в метаболизме 5-НТ. У таких пациен-

тов нейрохимические изменения затрагивают не только центральную, но и периферическую серотониновую систему. В центральной нервной системе (ЦНС) эти изменения сопровождаются снижением уровня триптофана, изменениями в функционировании переносчиков 5-НТ, снижением содержания 5-НТ и серотониновых рецепторов [18]. α -Интерферон индуцирует развитие симптомов депрессии, прямо воздействуя на нейротрансдукцию в серотонинергической системе мозга. Этот интерферон и другие провоспалительные цитокины, такие как γ -интерферон, α -фактор некроза опухоли и интерлейкин-1 оказывают регулирующее влияние на переносчики 5-НТ, в результате чего снижается содержание внеклеточного амина. Также α -IFN может опосредованно влиять на активность транспортера, увеличивая продукцию цитокинов. Кроме того, α -IFN является модулятором серотониновых рецепторов и 5-НТ в мозге [18]. Второй путь модулирования α -IFN серотониновой системы осуществляется путем индукции индоламин-2,3-диоксигеназы. Этот фермент катализирует превращение триптофана в N-формилкинуренин, в результате чего снижается синтез 5-НТ в ЦНС. Эта диоксигеназа обладает низкой субстратной специфичностью и способна расщеплять 5-гидрокситриптофан и 5-НТ. Эти события играют важную роль в развитии симптомов депрессии [18]. Кроме того, сверхстимуляция фермента α -IFN приводит к увеличению наработки продуктов кинуренинового пути обмена триптофана, которые являются нейроактивными и нейротоксичными соединениями, вносящими также свой вклад в развитие симптомов депрессии. При депрессивных состояниях особая роль отводится 3-гидрокскинуренину и хинолинату. Сверхпродукция реактивных форм кислорода, в которую вовлекается 3-гидрокскинуренин, связана с развитием депрессий, так как была обнаружена прямая связь между избыточной продукцией активных форм кислорода и увеличением активности моноаминоксидазы. Кроме того, активные формы кислорода, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран, модифицируют их свойства, в результате чего изменяется плотность или функционирование серотонинергических и катехоламинергических рецепторов. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов увеличивает активность моноаминоксидазы, что приводит к снижению уровней биогенных аминов и уменьшению плотности рецепторов серотонина и катехоламинов, а также изменению функционирования этих рецепторов. Таким образом, α -IFN оказывает прямое действие на синаптическую передачу 5-НТ и опосредованное действие через изменение активности индоламин-2,3-диоксигеназы, в результате чего снижается доступность триптофана и синтез 5-НТ. Эти механизмы вносят определенный вклад в развитие депрессивных состояний [18].

У пациентов с маниями могут обнаруживаться высокие уровни Mel; так, больные с маниакально-депрессивным психозом сверхчувствительны к свету, даже в период ремиссии. Мелатонин может служить маркером этой патологии, поскольку снижение секреции Mel выявляется при воздействии света слабой интенсивности, недостаточной для подобных изменений у здоровых людей [1]. Своеобразным патологическим состоянием, относящимся к сезонным аффективным расстройствам, связанным с нарушением функции эпифиза, является синдром зимней депрессии, сопровождающейся сонливостью, тягой к углеводам, увеличением массы тела. Отмечается значительное улучшение при ее лечении интенсивным светом с целью снижения содержания Mel [10]. Применение β -блокатора атенолола, способного угнетать продукцию Mel, не давало улучшения у пациентов [7]. Обнаружено очень низкое содержание Mel в крови при синдроме Корсакова, что может быть связано с повреждением восходящих норадренергических путей в диэнцефальной области. Таким образом, в ряде случаев изменение содержания Mel в плазме и характера его суточной кривой может сопровождать некоторые виды психической патологии. Предполагается, что Mel может играть важную роль в контроле отдельных сторон поведения человека. Пероральное введение Mel в низкой дозе в ряде случаев вызывает сонливость, вялость с одновременным многократным повышением содержания его в плазме крови [1]. Были описаны случаи высокого содержания Mel в плазме крови и высокой его секреции при длительном расстройстве сна [1]. В то же время, обсуждается вопрос о седативном и галлюциногенном действии Mel. Предполагается, что галлюциногенное действие связано с нарушением обмена Mel, и накоплением 10-метоксигармалана, одного из сильных галлюциногенов [1].

Нарушение ритма секреции Mel наблюдается при болезни Пика, болезни и синдроме Альцгеймера [2]. Отмечено уменьшение секреции Mel у лиц, страдающих псориазом. Предполагается участие Mel в регуляции синтеза IgA, вовлеченных в патогенез этого заболевания [1]. Обнаружено у лиц обоего пола, употребляющих табак и алкоголь, уменьшение уровня Mel в крови. У последних снижение отмечается как в период абстиненции, так и интоксикации, а также при отмене алкоголя в течение 3 нед. [1]. Такая низкая секреция Mel отражает токсическое действие алкоголя на биологические часы и/или прямое действие на функцию эпифиза.

Отмечено также снижение уровня 5-НТ при употреблении алкоголя в ЦНС человека, которое связано со снижением доступности триптофана. Причиной этого, возможно, служит повышение активности триптофандиоксигеназы печени [8]. У лиц, страдающих мигренью, в межприступный

период обнаружено низкое содержание Mel в крови, на фоне головной боли – высокое. Это объясняется тем, что с нарушением метаболизма 5-НТ происходит изменение и в уровне Mel. Увеличение уровня Mel в крови наблюдается у спортсменов [9], женщин с аменореей, у мужчин с гипогонадизмом [2, 9], с хроническими почечными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. При последних повышение уровня Mel объясняется, возможно, изменением интенсивности экскреции его почками. Однако эта информация нуждается в подтверждении и уточнении [1].

Описано влияние фармакологических агентов на синтез 5-НТ [4, 5] и секрецию Mel [2, 9]. Так, β_1 -адренергические блокаторы подавляют ночную секрецию Mel, причем, степень подавления секреции Mel β_1 -блокаторами тем меньше, чем выше исходный ночной уровень Mel [2, 12]. Снижение ночной секреции метоксииндоламина вызывается введением клонидина, который снижает эндогенный адренергический тонус, а также α -метил-паратирозин, который уменьшает пресинаптический синтез катехоламинов [2]. Наоборот, секреция Mel повышается при введении препаратов, стимулирующих продукцию катехоламинов, таких как ингибиторов MAO или трициклических антидепрессантов [2].

Предполагается также участие в регуляции продукции Mel внутриклеточного Ca^{2+} . В экспериментах на приматах отмечали значительное угнетение ночной продукции Mel при использовании антагониста кальция (дигидропиридин) [2]. Простагландины оказывают стимулирующее действие на секрецию Mel, так как введение ингибиторов синтеза простагландинов угнетало продукцию Mel [2]. Введение опиатов увеличивает секрецию Mel, в то время как блокаторы опиоидных рецепторов, такие как налоксон, не влияют на продукцию Mel [2]. Бензодиазепины угнетают ночную продукцию Mel через действие на рецепторы γ -аминомасляной кислоты [2]. Воздействие агонистами или антагонистами на дофаминергические рецепторы практически не оказывает эффекта на продукцию Mel [2]. Среди агентов, способных угнетать продукцию 5-НТ, используют р-хлорфенилаланин, р-фторамфетамин и фенфлурамин [5]. Первый препарат способен на некоторое время ингибировать аксональную триптофангидроксилазу, но при этом ингибирующего действия на активность этого фермента в телах серотонинергических нейронах не отмечается [4, 5]. р-фторамфетамин и фенфлурамин способны на длительное время ингибировать в ЦНС декарбоксилазу L-ароматических аминокислот, что приводит к опустошению серотонинового депо [5]. Повышенное содержание 5-НТ и Mel отмечается у лиц, принимающих трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO [2], 5-гидрокситриптофан или L-триптофан [4, 5].

У детей, которые принимали витамин В₆ вечером, наблюдалось повышение в крови Mel в ночное время, а в утренние часы не менялся уровень дневной секреции Mel [2].

Заключение

Изменения в функционировании серотонинергической и мелатонин-продуцирующей систем головного мозга человека отмечаются при расстройствах эмоциональной сферы, нейродегенеративных процессах, некоторых интоксикациях, патологии эндокринных желез, онкологических заболеваниях, генных мутациях и при «поломках» молекулярных механизмов, в регуляцию которых вовлечены 5-НТ и Mel.

При перечисленной патологии затрагиваются различные звенья серотонинергической системы. Среди описанных механизмов воздействия патологического фактора выявлено изменение доступности предшественника в биосинтезе 5-НТ через индукцию активности триптофандиоксигеназы печени и индоламин-2,3-диоксигеназы печени и головного мозга. Второе звено, на которое оказывают действие патологические факторы, представлено ферментными системами синтеза и катаболизма 5-НТ, а также нейротрансмиттерной, в которую вовлекается этот амин. Третье звено, на которое оказывают влияние патологические факторы, представлено переносчиками и рецепторами 5-НТ, функционирование которых изменяется в этих условиях.

В отношении мелатонин-продуцирующей системы, выявлено много фактов изменения в продукции и секреции Mel. Однако механизмы воздействия на эту систему в большинстве случаев остаются все еще мало изучены.

Функциональное состояние серотонинергической и мелатонин-продуцирующей систем способно изменяться под действием физиологических факторов, например, высоким или низким содержанием триптофана в рационе, старения, изменения интенсивности света, занятиях спортом и т.д.

Воздействие фармакологических агентов на различные уровни синтеза, катаболизма и их регуляции позволяют изменять функциональную активность серотонинергической и мелатонин-продуцирующей систем головного мозга человека.

Литература

1. Герман, С.В. Мелатонин у человека / С.В. Герман // Клиническая медицина. – 1993. – Т. 71, № 3. – С. 22-30.
2. Комаров, Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х. – 2000. – 488 с.
3. Мелатонин в норме и патологии / В.Н. Анисимов [и др.]; под ред. акад. Ю.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.С. Малиновской, В.И. Анисимова. – М.: Медпрактика-М. – 2004. – 308 с.
4. Науменко, Е.В. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы / Е.В. Науменко, Н.К. Попова. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. – 1975. – 218 с.
5. Попова, Н.К. Серотонин и поведение / Н.К. Попова, Е.В. Науменко, В.Г. Колпаков. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение. – 1978. – 304 с.
6. Age- and mental health-related circadian rhythms of plasma levels of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man / Y. Touitou [et al.] // J.Endocrinol. – 1981. – V. 91. – P. 467-475.
7. Atenolol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis / N.E. Rosenthal [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 1988. – V. 145. – P. 52-56.
8. Badawy, A.A.-B. Tryptophan metabolism in alcoholism / A.A. Badawy // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999. – V. 467. – P. 265-274.
9. Bruls, E. Melatonin. I. Physiology of its secretion / E. Bruls, M. Crasson, J.J. Legros // Rev. Med. Liege. – 2000. – V. 55, N. 8. – P. 785-792.
10. Effects of light treatment upon mood and melatonin in patients with seasonal affective disorder / F.Winton [et al.] // Psychol.Med. – 1989. – Vol. 19. – P.585-590.
11. Jan, J.E. The treatment of sleep disorders with melatonin / J.E. Jan, H. Espezel, R.E. Appleton // Dev. Med. Child. Neurol. – 1994. – V. 36. – P. 97-107.
12. Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system / K.Brismar [et al.] // Acta Med. Scand. – 1988. – Vol. 223. – P.525-530.
13. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men / A. van Coevorden [et al.] // Am. J. Physiol. – 1991. – Vol. 260. – P.E651-E661.
14. Ng, T.B. Antioxidative and free radical scavenging activities of pineal indoles / T.B. Ng, F. Liu, L. Zhao // J. Neural. Transm. – 2000. – V. 107, N. 11. – P. 1243-1251.
15. Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations / Y. Touitou [et al.] // Acta Endocrinol. Copenh. – 1984. – V. 106. – P.145-151.
16. Simonneaux, V. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters / V. Simonneaux, C. Ribelayga // Pharmacol. Rev. – 2003. – V.55, N. 2. – P.325-395.
17. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people / I. Haimov [et al.] // Br. Med. J. – 1994. – Vol. 309. – P.167.
18. Wichers, M.C. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- β -induced depression / M.C. Wichers, M. Maes // J. Psychiatry Neurosci. – 2004. – Vol.29, N. 1. – P.11-17.

Поступила 18.04.08