

С. В. МИЧУРИНА, А. В. ШУРЛЫГИНА, А. Ю. ЛЕТЯГИН, И. Ю. ИЩЕНКО, Л. Н. РАЧКОВСКАЯ

# МЕЛАТОНИН —

## при диабете и ожирении

*По одной гайной лонжке  
волшебной ночи перед сном*



# ПОКАЗАН

Верно говорят: мал золотник, да дорог. Гормон мелатонин представляет собой очень маленькую молекулу и синтезируется в организме из аминокислоты триптофана в очень малом количестве. Однако эта древнейшая сигнальная молекула принимает участие в регуляции множества сторон жизнедеятельности нашего организма, включая сон, кровообращение, иммунитет, работу эндокринной и лимфатической систем. Последние исследования говорят о том, что мелатонин можно успешно использовать не только в качестве снотворного средства при нарушениях суточного ритма, но и для лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа. И одним из самых перспективных препаратов для этой цели может стать инновационная разработка новосибирского НИИ клинической и экспериментальной лимфологии

**Ключевые слова:** мелатонин, суточные ритмы, ожирение, диабет 2-го типа, иммунная система, лимфатическая система, печень, апоптоз, «Комплекс М».  
**Key words:** melatonin, circadian rhythms, obesity, type 2 diabetes, the immune system, lymphatic system, liver, apoptosis, "Complex M"



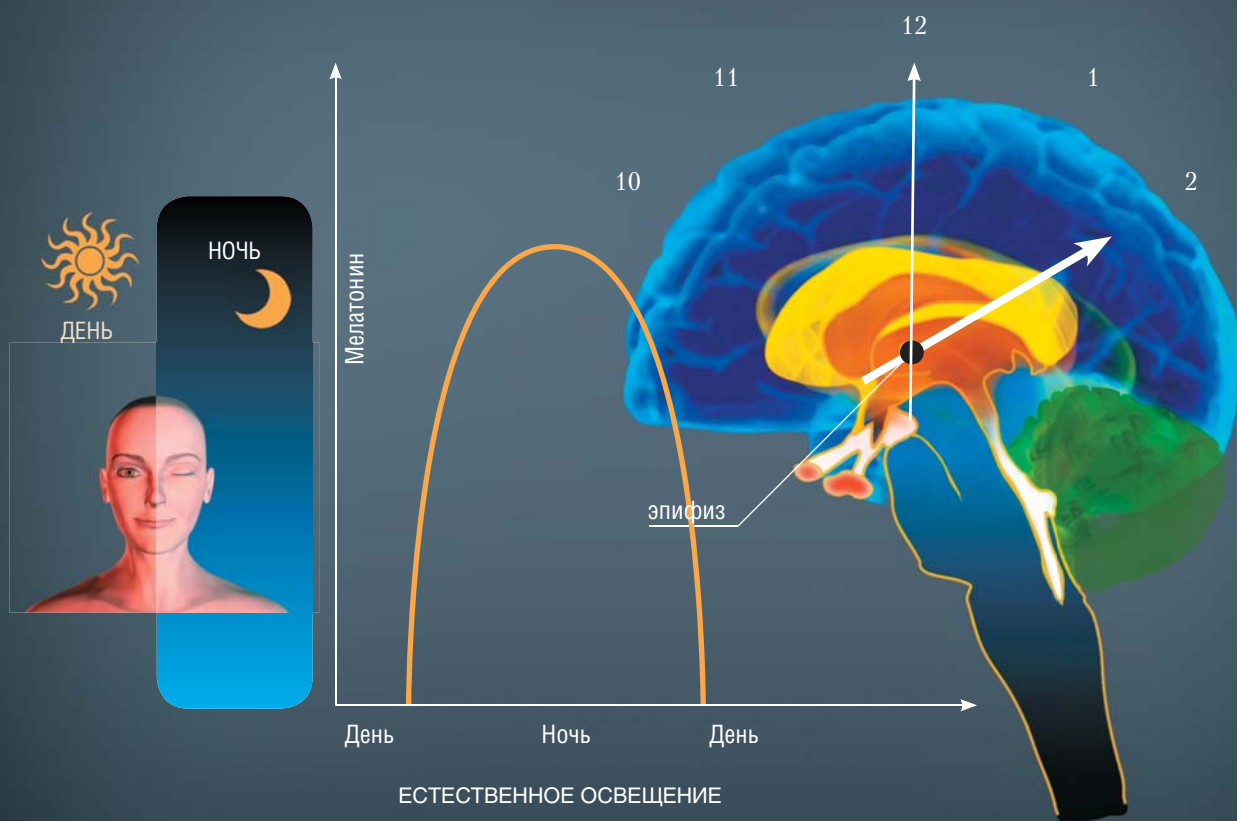
Сотрудники отдела экспериментальной фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН (Новосибирск):  
Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий;  
Светлана Викторовна МИЧУРИНА – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая группой экспериментальной фармакологии;  
Любовь Никифоровна РАЧКОВСКАЯ – кандидат химических наук, заведующая лабораторией фармацевтических технологий;  
Андрей Юрьевич ЛЕТЯГИН – доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИИКЭЛ;  
Ирина Юрьевна ИЩЕНКО – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник группы экспериментальной фармакологии;

Французский философ и ученый Рене Декарт недаром называл этот маленький, размером с горошину орган головного мозга «седалищем души». Функции *эпифиза* еще во многом остаются загадкой, хотя мы знаем, что эта эндокринная железа действительно влияет на эмоциональное, психическое состояние человека и животного.

Функциональная роль эпифиза связана с его основным гормоном – *мелатонином*. Эпифизарный мелатонин поступает в кровь и разносится по всему организму, где участвует в регуляции самых разных биологических процессов. К примеру, он индуцирует процессы торможения в центральной нервной системе и способствует наступлению сна, регулирует суточный ритм температуры тела, активизирует иммунную систему, повышает функцию антиоксидантной системы организма и т. д. Снижение продукции мелатонина с возрастом может быть фактором повышенного окислительного повреждения клеток у пожилых людей, что способствует развитию таких «возрастных» заболеваний, как болезни Альцгеймера и Паркинсона (Peschke, 2008).

До 80% мелатонина в сыворотке крови имеет эпифизарное происхождение. Но мелатонин вырабатывается не только в эпифизе, но и в периферических тканях, в первую очередь в желудочно-кишечном тракте, включая кишечник, поджелудочную железу и печень. Так, в слизистой оболочке толстой кишки синтезируется в 400 раз больше мелатонина, чем в эпифизе, при этом его содержание регулируется в основном приемом и характером пищи, а не чередованием света и темноты (Мелатонин: перспективы применения в клинике, 2012). Биологическое действие внеэпифизарного мелатонина реализуется, по-видимому, непосредственно там, где он синтезируется. Учитывая необыкновенную распространенность гормона в организме, можно предполагать, что он играет ключевую роль в местной координации клеточных функций. Такое широкое распространение мелатонина отражает его важную роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов

© С. В. Мичурина, А. В. Шурлыгина, А. Ю. Лetyагин, И. Ю. Ищенко, Л. Н. Рачковская, 2020



Биологическими часами организма служит эпифиз (шишковидная железа), а его гормон мелатонин можно уподобить маятнику, который обеспечивает ход этих часов, регулируя физиологические ритмы организма и их подстройку к условиям внешней среды. Концентрация мелатонина в сыворотке крови ночью в 30 раз больше, чем днем, достигая пика в 2 ч по местному времени

Важная особенность эпифизарного мелатонина заключается в том, что его продукция имеет суточный ритм, достигая пика в темное время суток, а в светлое синтез мелатонина блокируется.

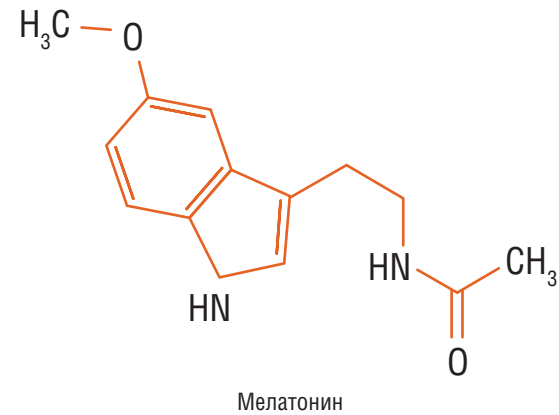
Так как самым очевидным эффектом этого «ночного» гормона является его снотворное действие, препараты мелатонина часто назначают при различных нарушениях сна из-за рассогласования биологических ритмов. Последнее случается в самых разных жизненных ситуациях: при сменной и ночной работе, дальних перелетах, работе в Арктике и Антарктике, неправильном режиме

дня, а также сне при включенном свете. Кроме того, так как мелатонин обладает свойствами антидепрессанта, его назначают для улучшения настроения.

Но в этой статье мы остановимся на гораздо менее известных эффектах мелатонина, связанных с его влиянием на углеводный и жировой обмен, лимфатическую и иммунную системы, процессы жизнедеятельности и смерти клеток.

### Регулятор обмена веществ

В инструкциях по применению мелатонина среди противопоказаний указано такое заболевание, как сахарный диабет. Но это верно лишь для *диабета 1-го типа*, аутоиммунного заболевания, при котором дефицит гормона инсулина возникает на фоне повышенного синтеза мелатонина в эпифизе (Коненков и др., 2013). Однако далеко не все знают, что применение мелатонина показано в случае широко распространенного



сахарного диабета 2-го типа, связанного с нарушением чувствительности клеток к инсулину и дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы, вырабатывающих этот гормон.

Мелатонин воздействует на функцию этих клеток через мембранные рецепторы (MT1 и MT2), которые также имеются у клеток в некоторых структурах мозга и во многих периферических органах. Таким образом происходит синхронизация производства инсулина и чередования светлого и темного времени суток. Кроме того, установлено, что мелатонин способствует воспроизводству бета-клеток в поджелудочной железе, улучшает чувствительность тканей к инсулину и уменьшает окислительный стресс в экспериментальных моделях сахарного диабета 2-го типа (Peschke *et al.*, 2006; Peschke, 2008).

Таким образом, этот гормон играет важную роль в регуляции уровня глюкозы в крови и секреции инсулина, поэтому неудивительно, что и сахарный диабет 2-го типа, и сопутствующие ему патологии – алиментарное (первичное) ожирение и метаболический синдром – развиваются на фоне нарушения/снижения продукции мелатонина (Bährl *et al.*, 2012; Hardeland, 2012). У больных сахарным диабетом 2-го типа нормальный циркадный ритм мелатонина, как правило, отсутствует, а его уровень в целом понижен.

Причина подобных нарушений может быть различной. С одной стороны, возникновение такой патологии может быть связано с определенными вариантами генов, кодирующими рецепторы мелатонина, из-за чего чувствительность к этому гормону падает (Tosini *et al.*, 2014). С другой стороны, сахарный диабет 2-го типа часто начинается на фоне рассогласования суточных ритмов из-за ночного освещения, что приводит к частичной или полной блокаде синтеза мелатонина в эпифизе.

Сейчас во всем мире, особенно в развитых странах, наблюдается буквально эпидемия сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним сердечно-сосудистых

Мелатонин воздействует на клетки через мембранные рецепторы MT1 и MT2, активность которых снижается при ночном освещении, а также через рецепторы в ядре клеток, влияя таким образом на уровень активации ряда генов, в том числе в органах, определяющих суточные ритмы организма (эпифизе, сетчатке глаза, гипоталамусе и др.). И сам гормон, и его метаболиты (6-гидроксимелатонин) могут также беспрепятственно проникать в цитоплазму клетки через клеточную мембрану, где связывают свободные радикалы кислорода, защищая от окислительного повреждения макромолекулы (белки, жиры, ядерную и митохондриальную ДНК) во всех субклеточных структурах (Carpentieri *et al.* 2012; Bouroutzika *et al.* 2020)

осложнений, смертность от которых выше, чем от онкологических болезней. Согласно данным Минздрава РФ, риск развития диабета сегодня угрожает каждому десятому россиянину. И мелатонин может занять свое место в ряду эффективных фармакологических средств для борьбы с подобными нарушениями.

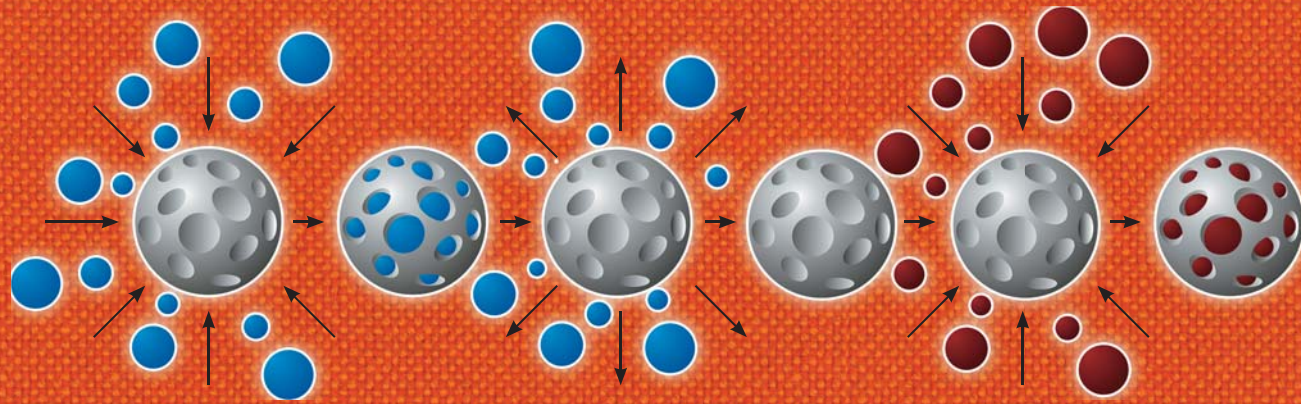
### Печень Прометея

Нашим первым шагом по выяснению механизмов действия мелатонина при сахарном диабете 2-го типа стало изучение его влияния на печень, которая играет основную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма. Именно печень выполняет функции «метаболического мозга», координируя потоки разнообразных соединений и адаптируя метаболизм к текущим потребностям нашего организма, и она же является одним из главных органов-мишеней для любых метаболических нарушений.

Развитие метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа также сопровождается нарушениями функций печени. Мы изучили эти изменения на модельном объекте – лабораторных мышках линии *BKS.Cg-Dock7<sup>m</sup>/+Lepr<sup>db</sup>/J*, генетически предрасположенных к развитию ожирения и диабета, для которых характерен пониженный уровень секреции эпифизарного мелатонина.

У взрослых животных этой линии были обнаружены отчетливые структурные перестройки, свидетельствующие о развитии у них *неалкогольной жировой болезни печени*. Микроскопические исследования выявили накопление в клетках печени жира и гликогена («животного крахмала»), нарушение клеточных структур, ответственных за синтез белка, и митохондрий – «клеточных электростанций», а также застой лимфы, особенно у самцов (Michurina *et al.*, 2016).

На последнее стоит обратить особое внимание, так как лимфатическая система, сосуды которой



- мелатонин
  - токсические вещества
- В препарате «Комплекс М» мелатонин содержится в пористом носителе и постепенно высвобождается после приема. Сам препарат представляет собой порошок белого цвета, который надо принимать вместе с водой. Носитель является сорбентом, способным удерживать и выводить токсины и лишнюю жидкость, поэтому «Комплекс М» также имеет детоксицирующий и противоотечный эффекты

пронизывают все органы и ткани, – это тот дренаж, по которому идет отток жидкости из межклеточного пространства. С этой жидкостью из ткани выводятся продукты обмена веществ, в том числе токсические. Застой лимфы свидетельствует о значительной нагрузке на эту систему и способствует развитию кислородного голодания тканей печени, что наряду с повреждением митохондрий приводит к усилению программируемой гибели (*апоптозу*) клеток.

Может ли дополнительный прием мелатонина повлиять на все эти структурные изменения? Известно, что мелатонин улучшает состояние митохондрий (Srinivasan *et al.*, 2011); под регулирующим влиянием этого гормона находятся и транспортные пути для лимфы и лимфоидных клеток. Таким образом, можно обоснованно предположить, что при ожирении и сахарном диабете препараты мелатонина позволяют добиться коррекции печеночной патологии.

## Мелатонин и иммунная система

Еще одна важнейшая система организма, которая страдает при сахарном диабете 2-го типа, – иммунная. Основными рабочими элементами этой системы являются иммунные клетки (макрофаги, дендритные клетки, различные типы лимфоцитов, включая Т-киллеры), которые образуются и созревают в красном костном мозге и тимусе. Попадая в кровь, такие клетки разносятся по всем органам и тканям, где осуществляют надзор за состоянием внутренней среды организма, уничтожая

чужеродные молекулы, патогенные вирусы и бактерии, а также злокачественные клетки.

В качестве модельного объекта для оценки влияния мелатонина на состояние иммунной системы мы использовали лабораторных крыс с ожирением, которое служит важным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа. Ранее уже было показано, что этот гормон улучшает иммунный статус таких животных, стимулируя дифференцировку лимфоцитов, участвующих в формировании иммунного ответа организма (Arushanian *et al.*, 2006).

В нашем эксперименте крыс содержали на диете, в которую входили продукты с высоким содержанием жира, что привело к увеличению у них массы тела, повышению содержания триглицеридов и общего холестерина в сыворотке крови, а также жира в печени.

Заметно пострадала и иммунная система упитанных животных. В их селезенке изменилась численность иммунных клеток, в том числе понизилось содержание антигенпрезентирующих клеток и активированных лимфоцитов, обеспечивающих быстрый иммунный ответ на конкретные патогены. Количество активированных лимфоцитов упало и в лимфоузлах печени, а в крови увеличилось число лейкоцитов. В лимфоцитах крови изменился баланс активности окислительно-восстановительных ферментов, что говорит о нарушении энергетического обмена и снижении функциональной активности этих клеток.

Инъекции мелатонина животным в течение двух недель привели к нормализации практически всех этих показателей, включая вес тела.

Применение пористых сорбентов-носителей для доставки мелатонина в организм позволяет смоделировать эффект эпифиза, дозированно выделяющего гормон. На графике представлены кривые зависимости постепенного высвобождения гормона мелатонина из пористых алюмокремниевых сорбентов с разной структурой и химической природой поверхности. Более медленное выделение гормона при их контакте с жидкой средой происходит при использовании сорбента с наименьшим размером частиц (нижняя кривая)



## Комплекс М – «продвинутой» мелатонин

Таким образом, все имеющиеся на сегодня данные говорят о том, что, хотя в лечении сахарного диабета 2-го типа и ожирения мелатонин пока не используется, это новое терапевтическое направление имеет полное право на существование. При этом результаты экспериментальных работ в этой области, когда мелатонин применялся в «чистом виде», до сих пор неоднозначны и противоречивы, несмотря на их многочисленность. Может быть, это связано с тем, что мелатонин, введенный путем инъекции или с пищей, быстро выводится из организма, тогда как эпифиз выделяет гормон постепенно, в течение темного времени суток.

В новосибирском НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиале ФИЦ ИЦиГ СО РАН разработан и синтезирован новый препарат мелатонина – «Комплекс М». Он представляет собой оригинальную композицию из носителя – пористого оксида алюминия с преимущественным размером пор 10–100 нм, кремнийсодержащего полимера полиметилсилоксана, относящегося к силиконовым соединениям, и гормона мелатонина, содержание которого в препарате составляет 0,15% (Патент № 2015100920/05(001238) от 11.01.2016).

Поверхность пор носителя характеризуется набором как гидрофильных участков за счет матрицы из оксида алюминия, так и гидрофобных за счет полиметилсилоксана. Это создает условия, способствующие многоточечному связыванию на их поверхности различных средне- и высокомолекулярных соединений. Благодаря таким физико-химическим особенностям препарата мелатонин высвобождается из него постепенно, что позволяет добиться эффекта «протезирования» мелатонин-продуцирующей функции эпифиза.

С другой стороны, на пористом носителе могут адсорбироваться различные токсические соединения.

В НИИКЭЛ – филиале ФИЦ ИЦиГ СО РАН в течение ряда лет разрабатываются оригинальные лекарственные препараты на основе пористых носителей (модифицированных сорбентов), поры которых служат «микрорезервуарами» для активных фармацевтических субстанций. Как известно, сорбенты могут фиксировать на своей поверхности различные молекулы, поэтому сорбционная терапия традиционно применяется для выведения токсических продуктов из организма. Однако ее можно использовать и для целевой доставки лекарственных средств. Сорбент не разрушается при прохождении по желудочно-кишечному тракту, поэтому удерживаемый на поверхности носителя фармацевтический агент выходит из него постепенно, в течение длительного времени (Бородин и др., 2014). Это позволяет избежать передозировки, а также снижает риск побочных эффектов и интоксикаций.

Новые препараты, разрабатываемые в институте, ориентированы преимущественно на применение сырья отечественного производства. Для их получения используются экономичные и экологически чистые технологии, исключая применение высоких температур и органических растворителей

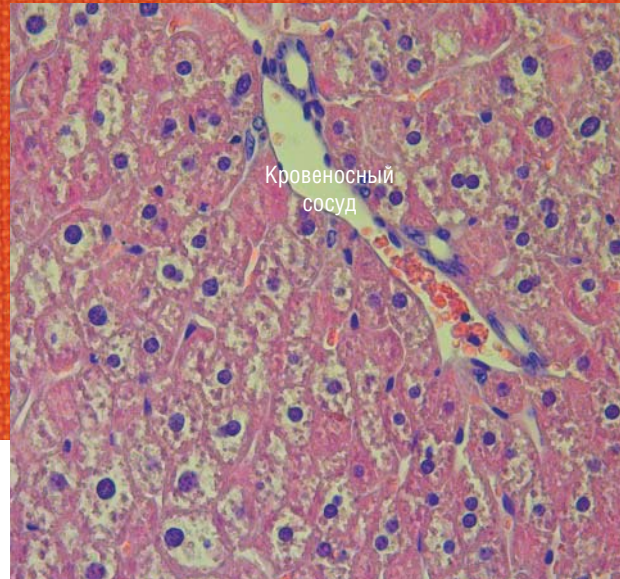
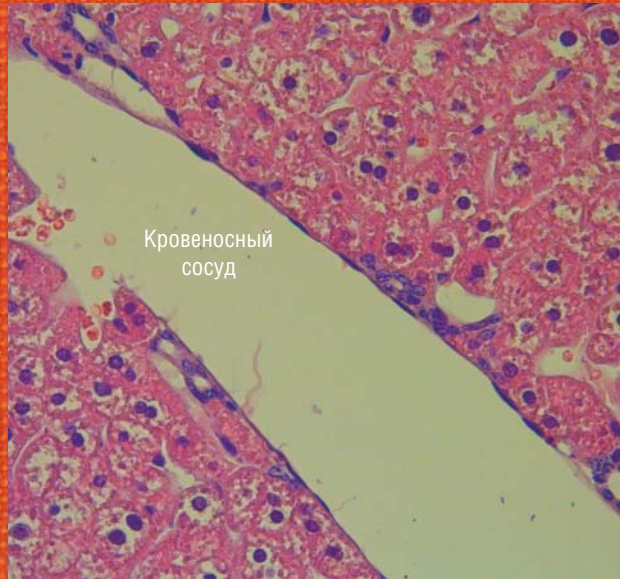
Благодаря достаточно высокой сорбционной емкости препарат проявляет детоксицирующий эффект, а также противоотечный за счет регуляции баланса тканевой жидкости.

Во время доклинических испытаний при содержании мышей *C57Bl/6J* при круглосуточном освещении, которое подавляет синтез мелатонина в эпифизе, были получены обнадеживающие результаты. В этом случае введение «Комплекса М» можно рассматривать как своего рода заместительную терапию.

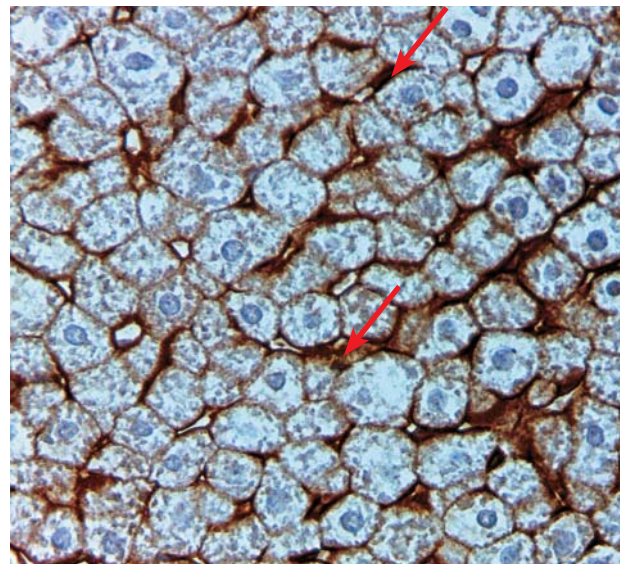
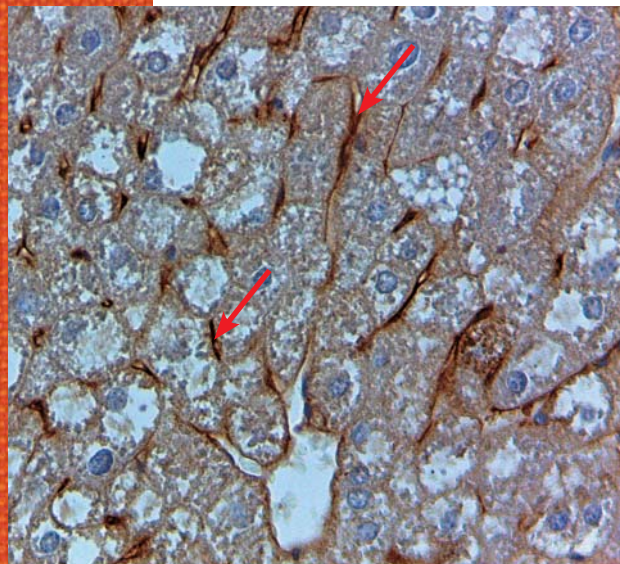
Так, ежедневное введение водной суспензии «Комплекса М» самцам мышей этой линии уже через неделю привело к значительному увеличению мышечной

БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ «КОМПЛЕКСА М»



Внутрижелудочное введение в течение 8 недель «Комплекса М» линейным мышам с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета 2-го типа значительно улучшило структурно-функциональные показатели циркуляции крови и лимфотока в печени (вверху). Микроскопическое исследование показало наличие расширенных кровеносных сосудов и застой жидкости в печени животных, которые принимали плацебо (слева). У животных, принимавших препарат, эти параметры нормализовались (справа). Кроме того, иммуногистохимический анализ показал, что в результате приема «Комплекса М» на поверхности клеток эндотелия (внутренней выстилки) лимфатических сосудов и синусоидов печени увеличилась площадь, занятая рецепторами LYVE-1 (внизу). Этот рецептор играет важную роль в транспорте и обороте гиалуроновой кислоты – одного из основных компонентов внеклеточного матрикса, которая содержится во многих биологических жидкостях и отличается способностью удерживать воду. Возрастание площади экспрессии LYVE-1 в эндотелиальных клетках внутридольковых синусоидных капилляров приводит к активации лимфатического транспорта гиалуроновой кислоты в пространствах Диссе – узких просветах между стенками этих капилляров и гепатоцитами, где происходит обмен веществ между плазмой крови и клетками, и это улучшает дренаж жидкости в органе



силы и выносливости животных. В то же время прием обычного мелатонина в аналогичной дозе не оказал такого эффекта. Эти результаты говорят о перспективности применения «Комплекса М» у людей, чья деятельность связана с тяжелыми физическими нагрузками: спортсменов, военнослужащих, вахтовиков и др.

Также выяснилось, что препарат благоприятно влияет на состояние селезенки – многофункционального органа, выполняющего кроветворные, иммунные и обменные функции, а также депонирующего кровь. Усиление кровотока в венозных сосудах и ряд структурных изменений этого органа в ответ на прием «Комплекса М» свидетельствуют об активации его иммунных функций. Кроме того, введение этого препарата повышало корково-мозговой индекс тимуса (вилочковой железы), что может указывать на стимуляцию дифференцировки Т-клеток иммунной системы.

Успешным оказалось и лечение мышей с генетически детерминированным развитием ожирения и сахарного диабета, о которых говорилось выше. Внутрижелудочное введение «Комплекса М» взрослым особям привело к нормализации у них структурно-функциональных показателей циркуляции крови и лимфы, а также к улучшению состояния клеток печени и усилению регенеративного потенциала этого органа.

Наглядной иллюстрацией положительного действия «Комплекса М» на таких животных могут служить молекулярные особенности запрограммированной гибели клеток печени. Как уже говорилось выше, плохое снабжение клеток кислородом у мышей этой линии негативно сказывается на структуре и функциях митохондрий – основных внутриклеточных участников апоптоза. Изучение ультраструктурного состояния этих внутриклеточных органелл и динамики продукции двух белков, регулирующих клеточное «самоубийство», –

антиапоптотического Bcl-2 и проапоптотического Bad – показало, что у взрослых самцов активируется так называемая митохондриальная «ветвь» апоптоза. Введение «Комплекса М» привело к преобладанию «защитника» Bcl-2 над «клеточным убийцей» Bad, что говорит о восстановлении клеточной защиты в печени (Мичурина 2019; Michurina *et al.*, 2016).

Таким образом, можно утверждать, что как сам мелатонин, так и новый препарат мелатонина «Комплекс М» обладают мощными антиоксидантными, иммуномодулирующими, лимфотропными, гепатопротекторными и гиполипидемическими свойствами. И в этом смысле они являются перспективными средствами для коррекции нарушений липидного обмена и иммунного статуса при ожирении и нарушении светового режима, а также в комплексном лечении сахарного диабета 2-го типа.

При этом «Комплекс М» обладает более выраженным терапевтическим действием по сравнению с обычными препаратами мелатонина. Он не только безопасен, но и проявляет детоксикационные свойства за счет пористой структуры носителя.

Препарат, разработанный новосибирскими специалистами, успешно прошел лабораторно-экспериментальные испытания. Однако трудно сказать, когда он появится на прилавках аптек. Официальные доклинические и клинические испытания нового лекарственного средства – процедура всегда дорогостоящая, а в мире к тому же идет пандемия нового вирусного заболевания. И это, кстати, лишний повод напомнить о роли мелатонина в поддержании здоровья больных сахарным диабетом 2-го типа, так как такие пациенты входят в группу риска.

Литература

Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина // *Клиническая медицина*. 2013. Т. 91, № 7. С. 18–22.  
 Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016. Т. 60, № 1. С. 79–88.  
 Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Мичурина С.В., Шурлыгина А.В. Структурно-временная организация печени, лимфатической, иммунной, эндокринной систем при нарушении светового режима и введении мелатонина. Новосибирск: Изд. дом «Манускрипт», 2012. 208 с.  
 Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В. и др. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения // *Сахарный диабет*. 2013. № 2. С. 11–16.

Мичурина С.В., Васендин С.В., Ищенко Ю.И. Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018. Т. 104, № 3. С. 257–271.

Мичурина С.В., Летягин А.Ю., Шурлыгина А.В. и др. Гепато-иммуно-эпифизарная ось межсистемных взаимодействий. Мелатонин и структурно-функциональные изменения печени и иммунной системы при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Новосибирск: Изд. дом «Манускрипт», 2019. 304 с.