

Melatoninas: biologinė reikšmė ir terapinės galimybės

V. Rimšaitė*
K. Bogdanavičienė*
G. Gudavičiūtė*
E. Pajėdienė**

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Santrauka. Melatoninas – kankorėžinės liaukos išskiriamas hormonas, reikšmingas įvairiems organizmo neurologiniams ir endokriniams procesams. Senstant ir sergant įvairiomis ligomis, stebimas melatonino koncentracijos mažėjimas, silpsta jo antioksidacinis poveikis, todėl ima trikti cirkadinis ritmas, pasireiškia psichikos sutrikimai, didėja onkologinių, neurodegeneracinių bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Dėl plataus melatonino poveikio jis gali būti sėkmingai ir saugiai naudojamas įvairių ligų prevencijai ir gydymui. Pastaraisiais metais vis plačiau tiriamas melatonino antineoplastinis, priešuždegiminis ir analgezinis poveikis, taip pat galimas teigiamas melatonino efektas COVID-19 infekcijos adjuvantinei terapijai. Pritaikant natūralias melatonino savybes terapiniais tikslais, melatonino egzogeniniai preparatai gali būti potencialiai vartojami greta kitų šiuo metu vartojamų vaistų ar net juos pakeičiant. Vis dėlto svarbu pasverti naudos ir rizikos santykį. Nors esami tyrimai rodo reliatyvų saugumą, naudojant mažas egzogeninio melatonino dozes, svarbu toliau tirti ir analizuoti šių preparatų trumpalaikio ir ilgalaikio vartojimo saugumą bei veiksmingumą.

Raktažodžiai: melatoninas, melatonino funkcijos, melatoninas senstant, gydymas melatoninu, cirkadinis ritmas, miego ir budrumo ritmas.

ĮVADAS

Melatoninas – kankorėžinės liaukos išskiriamas hormonas, reikšmingas įvairiems organizmo neurologiniams ir endokriniams procesams. Senstant stebimas melatonino koncentracijos mažėjimas, silpsta jo antioksidacinis poveikis, todėl ima trikti cirkadinis ritmas, pasireiškia psichikos sutrikimai, didėja onkologinių, neurodegeneracinių bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Dėl plataus melatonino poveikio jis gali būti sėkmingai ir saugiai naudojamas įvairių ligų prevencijai ir gydymui.

MELATONINO FIZIOLOGIJA

Melatoninas – tai biomolekulė, priskiriama neuromediatorių indolaminų (N-acetil-5-metoksitriptaminas) grupei,

kuri yra sintetinama iš jo pirmtako triptofano [1]. Aron Lerner 1958 m. pirmasis atrado ir iš jaučio kankorėžinės liaukos išskyrė šį neurologiniams ir endokriniams procesams reikšmingą hormoną [2]. Melatonino biosintezė pirmą kartą aprašyta 1960 m., patikslinta ir papildyta 1997 m. mokslininko A. Brzezinski [1, 2]. Tai pagrindinis stuburinių gyvūnų kankorėžinės liaukos hormonas, ypač svarbus miego ir budrumo ciklui palaikyti. Cirkadinė sistema yra paremta hierarchiniu principu – smegenų pagumburio suprachiazminis branduolys (SCN) – cirkadinio ritmo vedlys, 24 valandų periodiškumu sinchronizuoja ir optimizuoja fiziologinius žmogaus organizmo procesus. SCN generuojamas signalas kankorėžinėje liaukoje naktį skatina melatonino sintezę – neurohormonas pirmiausia patenka į trečiąjį skilvelį, o tuomet – į cirkuliaciją [3, 4]. Melatonino biosintezės procesas yra aktyvinamas tamsos ir slopinamas šviesos, todėl šio hormono koncentracija per parą kinta cirkadiniu ritmu. Kadangi melatoninas metabolizuojamas greitai, hormono kiekis dieną yra daug (3–10 kartų) mažesnis, lyginant su šio hormono koncentracija naktį [4]. Didžiausia melatonino koncentracija stebima tarp 3 ir 4 val. ryte, tarp 7 ir 9 val. koncentracija pradeda mažėti [4]. Chronobiotinis ir sedacinis poveikis pasireiškia melatoninui veikiant per su G baltymu susijusius MT1 ir MT2 receptorius, randamus visame žmogaus organizme: tinklai-

Adresas:

Evelina Pajėdienė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas,
Medicinos akademija, Neurologijos klinika
Eivenių g. 2, LT-50009 Kaunas
El. paštas evelina.pajediene@lsmu.lt

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

nėje, SCN, smegenyse, periferiniuose organuose (širdyje, skrandyje, inkstuose, plaučiuose, odoje), makrofaguose, adipocituose, trombocituose ir kitose organizmo ląstelėse bei audiniuose [5].

Melatonino veikimas yra ypatingas, kadangi susideda iš skirtingo poveikio mechanizmų:

- **Tiesioginis poveikis** pasireiškia naktį, kai melatoninas išskiriamas iš kankorėžinės liaukos į kraują ir smegenų skystį. Tai įprasto hormoninio veikimo pasekmė, susijusi su tiesiogine melatonino sąveika su molekuliniais veiksniais [6].

- **Prospektyvinis poveikis** – melatoninui specifinis veikimo mechanizmas, pasireiškiantis dieną, kai melatoninas nėra sintetinas žmogaus organizme. Naktinis melatonino veikimas sužadina ląstelinius ir molekulinis mechanizmus, kurie nulemia specifinį jo poveikį dieną [6].

Pagrindinės melatonino funkcijos

Melatoninas yra žinomas kaip stiprus antioksidantas, priešuždegiminis veiksnys ir imuninės sistemos modulatorius. Šis hormonas prisideda prie cirkadinio ritmo palaikymo, pasižymi priešvėžiniu veikimu ir teigiamai veikia širdies bei kraujagyslių veiklą – reguliuoja kraujo spaudimą ir lipidų bei gliukozės metabolizmą [7].

- **Cirkadinio ritmo palaikymas ir miego užtikrinimas.** Pagrindinė fiziologinė endogeninio melatonino funkcija yra užtikrinti su tamsa susijusį elgesį – fiziologinį polinkį miegoti [8]. Kadangi melatonino produkcija tiesiogiai susijusi su dienos ir nakties kaita, jo tikslas yra padėti organizmo biologiniams procesams prisitaikyti prie aplinkos geofizinės dienos ir nakties pokyčių. Cirkadinis ritmas priklauso nuo melatonino produkcijos reguliarumo – nakties ir dienos kontrastų skirtumo bei labai specifinio anksčiau aprašyto šios molekulės veikimo būdo. Darnus cirkadinis ritmas yra svarbus elgsenai, nuotakai, neurologiniam vystymuisi ir intelektinei veiklai [9]. Cirkadinis laikrodis taip pat reguliuoja senėjimo procesus, užtikrina atsaką į oksidacinį stresą ir dalyvauja DNR pataisoje, dėl to, sutrikus melatonino sintezei ir išskyrimui, didėja neurodegeneracinių ligų atsiradimo rizika [4, 10].

- **Termoreguliacija.** Melatoninas tiesiogiai ir netiesiogiai (per cirkadinio ritmo reguliaciją) moduliuoja kūno ir odos temperatūrą, modifikuodamas kraujagyslės spindį – esant šilumai, kraujagyslės išplečiamos, esant šalčiui – sutraukiamos [11]. Taip pat turi įtakos kraujagyslių tonuso palaikymui [12].

- **Melatonino poveikis uždegiminiams procesams.** Veikdamas per skirtingo poveikio mechanizmus, melatoninas aktyvina imuninę sistemą, mažindamas ūminį ir lėtinį uždegimą. Veikdamas prouždegiminių ir antiuždegiminių citokinų balansą, melatoninas reikšmingai moduliuoja serumo uždegiminius rodiklius [9]. Uždegiminės kaskados aktyvacija nutraukiama tiesiogiai ir netiesiogiai blokuojant baltymų kompleksą (NF- κ B) signalus [13]. Be to, melatoninas slopina ciklooksigenazės (COX) ir indukuojamos azoto oksido sintazės (iNOS) ekspresiją, mažina perteklinę prostanoidų, leukotrienų, azoto monoksido

(NO) bei kitų uždegimo mediatorių (chemokinių, adhezijos molekulių) kiekį [14].

- **Melatoninas kaip antioksidantas.** Melatoninas yra žinomas kaip antioksidacinė medžiaga, galinti pašalinti per didelį laisvųjų radikalų kiekį ir apsaugoti nervų sistemą, virškinimo ir kitų organų sistemas nuo perteklinio laisvųjų radikalų kiekio sukeltų pažeidimų [7]. Reaktyviosios deguonies ir azoto formos mažais kiekiais yra svarbios fiziologinei veiklai užtikrinti – dalyvauja palaikant kraujagyslių tonusą, ventiliacijoje, eritropoetino gamyboje ir signalų perdavimo procesuose, taip pat prisideda prie ląstelių proliferacijos ir diferenciacijos [7]. Nors mažas reaktyviųjų deguonies ir azoto kiekis yra naudingas, per didelis laisvųjų radikalų kiekis sukelia DNR ir RNR pažeidimą, baltymų denatūraciją, lipidų peroksidaciją, ląstelių apoptozę ir nekrozę. Melatoninas efektyviai mažina oksidacinį stresą per skirtingo poveikio prizmes: tiesioginė reaktyviosios deguonies formos ir reaktyviojo azoto detoksikacija ar netiesioginis antioksidacinių fermentų stimuliavimas lygiagrečiai slopinant prooksidacinių fermentų aktyvumą [15]. Tyrimai su pelėmis rodo, kad 10 mg/kg pagerina mitochondrijų elektronų pernašos grandinę, sumažina „elektronų nutekėjimą“ ir laisvųjų radikalų generaciją [7]. *In vitro* tyrimai rodo, kad melatoninas yra veiksmingesnis antioksidantas prieš hidroksilo radikalą, lyginant su vitaminu E, glutationu ar manitolu. O *in vivo* tyrimai rodo, kad melatoninas kelis kartus galingesnis už vitaminus C ir E, apsaugant audinius nuo laisvųjų radikalų sukeltos pažeidos. Antioksidacinis poveikis pasireiškia melatoninui veikiant per M3 receptorius smegenyse ir per M2 receptorius virškinamajame trakte. Veiksmingai mažindamas druskos rūgšties išskyrimą, skatindamas bikarbonato išskyrimą iš dvylikapirštės žarnos, pagerindamas mikrocirkuliaciją ir užtikrindamas epitelio regeneraciją, melatoninas veiksmingai apsaugo virškinimo traktą nuo išopėjimų [7].

- **Priešvėžinis poveikis.** Mažindamas oksidacinio ir endoplazminio tinklo stresą, veikdamas vėžines ląsteles per skirtingus signalizavimo kelius (angiogenezė, apoptozė, autofagija), melatoninas pasižymi priešvėžinėmis savybėmis [16].

- » **Angiogenezė** – esminė sąlyga navikiniam procesui progresuoti ir metastazuoti. Navikui augant, dėl hipoksijos aktyvuojami angiogenezės mediatoriai – kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), specifiniai endogeninių ląstelių mitogenai ir kiti proangiogenetiniai, kraujagyslių pralaidumą didinantys veiksniai [16]. Hipoksinėje aplinkoje, su amžiumi progresuojant akių ligoms, melatoninas pasižymi slopinančiu neovaskuliarizacijos audiniuose poveikiu [17]. Priešnavikinis potencialas pasireiškia slopinant hipoksijos indukuojamą 1 α angiogenezės veiksnį ir endotelino-1 mRNA ekspresiją [16].

- » **Oksidacinis stresas.** Indukuodamas mutagenę, skatindamas proonkogenų (ciklinas D1) ekspresiją ir aktyvuodamas vėžio vystymosi procese dalyvaujančius genus (*MAPK*, *ERK*, *JNK*), ilgalaikis oksidacinis stresas didina vėžio išsivystymo riziką [16]. Melatoninas, kaip anksčiau aprašyta, pasižymi

antioksidacinėmis savybėmis, dėl to sumažėja ir vėžio išsivystymo tikimybė [7, 16].

» **Apoptozė.** Kaip galingas antioksidantas, melatoninas slopina ROS sukeltą ekstraląstelinio būdu reguliuojamą baltymų kinazių ir baltymų kinazės B signalizacijos kelius, svarbius vėžinėms ląstelėms išlikti [16].

» **Autofagija.** Melatoninas netiesiogiai reguliuoja autofagiją per oksidacinio streso, ET streso ir uždegiminius kelius [18].

• **Melatonino funkcijos odoje.** Oda ne tik ekspresuoja fermentinius melatonino elementus, bet ir gali sintezuoti serotoniną, N-acetilserotoniną ir melatoniną [12]. **Fotoprotekcija** – melatoninas ir jo metabolitas AFMK apsaugo žmogaus epidermio keratinocitus nuo ultravioletinių (UV) spindulių. Nors mechanizmai, kuriais grindžiamas radioprotekcinis ir antioksidacinis poveikis, vis dar tyrinėjami, naujausios studijos rodo Nrf2 faktoriaus ir SIRT1 baltymą, kaip pagrindinius atsako į oksidacinį stresą odoje, plaukų folikuluose ir odos senėjimo reguliatorius. **Epidermio barjerinė funkcija ir žaizdų gijimas** – išoriškai naudojamas melatoninas gali sustiprinti odos barjerą, didindamas keratinocitų proliferacinę aktyvumą. Šis hormonas taip pat skatina žaizdų gijimą [12]. Naujai tyrinėjama melatonino mitochondrijų ašis rodo melatonino svarbą epidermio homeostazei, kadangi melatoninas su metabolitais koordinuoja mitochondrijų reguliaciją, t. y. svarbus ląstelių išlikimo ir žūties mechanizmams, siekiant išvengti piktybinės transformacijos [19].

MELATONINO SAŠAJOS SU AMŽIUMI IR LIGOMIS

Kankorėžinė liauka yra daugiavandė organas, kurio morfologija ir funkcija glaudžiai susijusios su žmogaus amžiumi. Senstant mažėja liaukos dydis, ji kalcifikuojasi, dėl to palaipsniui mažėja išskiriamo melatonino kiekis, atsiranda miego problemų, įvairių ligų, dažnai siejamų su vyresniu amžiumi [20]. Pastebėta, kad senstant mažėja naktinis melatonino sekrecijos pikas, o kai kurių žmonių melatonino lygis net nepasiekia piko ir jo koncentracija tiek dieną, tiek naktį išlieka sumažėjusi [21].

Kadangi melatoninas yra stiprus laisvųjų radikalų surišėjas, jo trūkumas gali sumažinti organizmo antioksidacinę funkciją, kas turi reikšmės ne tik senėjimui, bet ir su amžiumi susijusių ligų, tokių kaip aterosklerozė, Alzheimerio, Parkinsono ligos, neoplastiniai procesai, atsiradimo dažniui ir ligos sunkumui [22].

Žinoma, kad oksidacinis stresas atlieka svarbų vaidmenį neurodegeneracinių ligų patogenezėje [22]. Tai susiję su dideliu smegenų jautrumu laisviesiems radikalams, nes dėl kraujo ir smegenų barjero sumažėja antioksidacinių molekulių patekimas [23]. Sergant Alzheimerio liga, kaupiasi neurofibrilių tinklai ir senilinės plokštelės, sudarytos iš amiloido, kuris siejamas su laisvųjų radikalų produkcija [23]. Melatoninas, kaip neuroprotekcinis hormonas, slopi-

na šių plokštelių gamybą ir jų neurotoksinį poveikį, taip didindamas ląstelių išgyvenamumą ir lėtindamas ligos progresavimą [4, 24]. Parkinsono ligai yra būdingas laipsniškas dopaminerginių neuronų irimas. Šie neuronai ypač jautrūs laisviesiems radikalams, o vykstanti dopamino autooksidacija skatina šių neuronų žūtį. Melatoninas stabdo oksidacijos procesus ir taip apsaugo nuo dopamino redukcijos [4, 22].

Amžius taip pat siejamas su padidėjusia onkologinių ligų rizika. Įrodyta priklausomybė tarp melatonino stokos ir prostatos, endometriumo, gimdos kaklelio, kiaušidžių vėžio, kolorektalinio, plaučių, skrandžio vėžio procesų išsivystymo [25, 26]. Onkostatinę melatonino funkciją atspindi apoptozės indukcija, ląstelių proliferacijos, naviko augimo ir metastazių atsiradimo slopinimas. Taip pat jis prisideda prie chemoterapijos ir radioterapijos sukeliama nepageidaujamo poveikio bei vaistų rezistentiškumo mažinimo, terapinio efektyvumo, gydant įprastiniais priešvėžiniais vaistais, didinimo [27].

Moksliniuose tyrimuose taip pat analizuojamas melatonino poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai. Šis hormonas kraujotakos sistemą veikia ne tik tiesiogiai mažindamas laisvųjų radikalų skaičių, bet ir slopindamas uždegimą. Melatonino receptoriai randami širdies skilvelių sienelėje, vainikinėse arterijose, aortoje, periferinėse arterijose, todėl jo poveikis siejamas su kraujo spaudimo ir aterosklerotinės plokštelės augimo reguliacija. Atliktos studijos parodė glaudų ryšį tarp sumažėjusio melatonino kiekio ir cirkadinio ritmo pokyčių sukeltų širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių, tokių kaip išeminė širdies liga, ūminis miokardo infarktas [21]. Melatoninas su kortizoliu veikia antagonistiskai – paryčiais, mažėjant melatonino koncentracijai, didėja kortizolio kiekis, dėl to didėja insultų ir infarktų rizika [28].

Tyrimuose taip pat pastebėtas funkcinis antagonizmas tarp melatonino ir insulino sekrecijos: didžiausi insulino kiekiai fiksuojami, kai melatonino koncentracija yra sumažėjusi [29]. Manoma, kad kasos ląstelės insulino išskiria cirkadiniu ritmu, kuris yra veikiamas melatonino, todėl bet kokie šio hormono pokyčiai pakeičia insulino sekrecijos fazes [30]. Dėl sergant cukriniu diabetu vykstančių pokyčių didėja reaktyviųjų deguonies radikalų ir azoto oksido kiekiai, kuriems ypač jautrios kasos beta ląstelės. Melatoninas, kaip antioksidantas, esant melatonino stokai, apsaugo nuo kasos ląstelių redukcijos ir diabeto išsivystymo [31].

TERAPINĖS MELATONINO GALIMYBĖS

Melatonino poveikis cirkadiniam ritmui, miego iniciacijai ir palaikymui, jo antioksidacinės, imunomoduliacinės, neuroprotekcinės ir antineoplastinės savybės gali būti sėkmingai ir saugiai naudojamos įvairių ligų prevencijai ir gydymui [32, 33].

Grynas melatoninas terapiniais tikslais gali būti išgaunamas iš gyvūnų kankorėžinės liaukos audinio, tačiau to-

čio melatonino vartojimas yra susijęs su įvairiomis rizikomis, tokiomis kaip galima kontaminacija ar virusinės medžiagos pernešimas, be to, melatonino veikimas yra neselektyvus, o jo biologinis veikimo pusperiodis – labai trumpas dėl greito metabolizmo (į 6-hidroksimelatoniną ir N-acetilkinurenaminus) [34]. Dėl šių priežasčių yra gaminami sintetiniai melatonino analogai [34]. Melatonino receptorių agonistai (tokie kaip agomelatinas) pasižymi didesniu afinitetu specifiniams receptoriams nei endogeninis melatoninas, t. y. agomelatinas (afinitetas serotonino-2C receptoriui, veikia kaip antidepresantas), remelteonas (selektyvus MT1/MT2 agonistas, naudojamas nemigai gydyti), tasimeltonas (MT1/MT2 agonistas, kuriamas cirkadinio ritmo sutrikimams gydyti) [35]. Lietuvoje prieinamas grynas melatoninas arba sudėtinio pavidalo su fitokomponentais papilduose, galima rinktis didesnių dozių gryną melatoniną (3 ir 5 mg dozėmis), trumpo veikimo arba prailginto atpalaidavimo preparatus ir agomelatiną, kaip antidepresantą. Melatoninas didesnėmis dozėmis (6–15 mg) skiriamas parasomnijoms (lėtojo miego parasomnijoms, kaip somnabulizmas (angl. *sleepwalking*, *somnambulism*), ir paradoksinio miego parasomnijoms, kaip paradoksinio miego elgesio sutrikimas (angl. *REM sleep behaviour disorder*), gydyti [36]. Šių preparatų skyrimo indikacijas, dozavimą ir laiką turėtų nuspręsti specialistas, konsultuojantis dėl miego, miego ir būdravimo ritmo sutrikimų, psichikos sutrikimų.

Miego ir cirkadinio ritmo sutrikimams

Manoma, kad egzogeninis melatoninas gali pagreitinti užmigimą ir pagerinti miego kokybę, esant pirminiams ir antriniam miego sutrikimams, įskaitant ir laiko juostų pakeitimo sindromą (angl. *jet lag*) (miego sutrikimas, būdingas keliaujantiems per laiko juostas) [37]. Vis dėlto, remiantis 2017 m. Europos nemigos gydymo gairėmis ir Amerikos miego medicinos akademijos gairėmis, melatonino preparatas, dėl mažo efektyvumo, nėra rekomenduojamas insomnijos nemigai gydyti, tačiau tai yra silpna rekomendacija, nes vis dar trūksta tai pagrindžiančių mokslinių tyrimų [38, 39]. Be to, minėtose Amerikos miego medicinos akademijos gairėse ramelteonas rekomenduojamas kaip tinkamas vaistas užmigimo pradžios nemigai gydyti [39]. Tuo tarpu atsiktinių imčių kontroliuojami tyrimai pagrindžia egzogeninio melatonino veiksmingumą, siekiant atstatyti cirkadinį ritmą, esant uždelstos miego fazės sindromui ir ne 24 valandų miego ir būdravimo bei nereguliarus miego ir atsibudimo ritmo sutrikimams [37]. Taip pat pastebėtas didesnis egzogeninio melatonino veiksmingumas, gydant cirkadinio ritmo ir miego sutrikimus, kai kombinuojama melatonino terapija su ryškios šviesos terapija, miego higienos bei miego ir būdravimo ritmo korekcijomis [40].

Psichikos sutrikimams

Plačiai tiriamas galimas teigiamas melatonino poveikis psichikos sutrikimams. Egzogeninio melatonino efekty-

vumas, mažinant depresijos simptomus, moksliniuose tyrimuose išlieka diskusinis. 2014 m. Danijoje atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje ir metaanalizėje apibendrinti kontroversiški duomenys, t. y. dalis studijų pagrindė reikšmingą depresijos simptomų pagerėjimą, skiriant melatoniną, kita dalis atliktų studijų nerado statistiškai reikšmingo skirtumo tarp melatonino ir placebo grupių [41]. Tačiau reikia atkreipti dėmesį, kad analizuotose studijose skiriamo melatonino dozės varijavo nuo 0,5 mg iki 6 mg per parą ir tose studijose, kuriose melatonino dozės buvo didesnės (apie 5 mg per parą), pastebėta reikšminga depresijos simptomų regresija [41]. Svarbu paminėti, kad pacientai su nuotaikos sutrikimais dažnai skundžiasi ir cirkadinio ritmo sutrikimais, o melatoninas pasižymi antidepresiniu poveikiu, susijusiu su cirkadinio ritmo moduliacija, stimuliuojant neuroplastinius pokyčius pagumburyje [42]. Tiriant melatonerginį antidepresantą agomelatiną, pastebėtas jo teigiamas poveikis įvairiems nuotaikos sutrikimams (depresijai, ribiniam asmenybės sutrikimui, sezoniniam nuotaikos sutrikimui) ir net nustatytas jo pranašumas, lyginant su dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojamais antidepresantais (SSRI, SNRI), kai agomelatinas skiriamas bent 2 savaites 25 mg per parą [43].

Skausmui

Moksliniuose tyrimuose taip pat analizuojamas melatonino analgezinis poveikis. Anot 2017 m. atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, melatoninas gali reikšmingai sumažinti skausmo intensyvumą ir kitų analgezinų priemonių poreikį [44]. Keliose šalyse atlikti tyrimai parodė, kad melatoninas ir agomelatinas gali būti sėkmingai naudojami lėtinės migrenos profilaktiniame gydyme [45]. Viena iš šių studijų buvo atlikta Brazilijoje, kur nustatyta, kad 3 mg melatonino per parą yra veiksmingesni, siekiant išvengti migrenos epizodų, nei 25 mg amitriptilino, placebo ar kitų analgetikų [45]. Melatoninas gali būti veiksmingas ir gydant chemoterapijos bei spindulinės terapijos sukeltą neuropatinį skausmą, nes pasižymi antioksidacinėmis ir imunomoduliacinėmis savybėmis, kurios padeda apsaugoti sveikas ląsteles nuo spindulinės terapijos ir chemoterapijos toksiškumo [45]. Moksliniai tyrimai taip pat parodė, kad melatonino skyrimas kartu su chemoterapija taksanu padeda pacientams išvengti neuropatinio skausmo [46, 47].

Vėžio prevencija ir gydymas

Pastaraisiais metais vis plačiau analizuojamas melatonino antineoplastinis poveikis, siejamas su jo antioksidacinėmis savybėmis, apoptozės reguliavimu, MT1 ir MT2 receptorių moduliacija, angiogenezės inhibicija, mRNR reguliacija, ląstelių proliferacijos inhibicija, antimetastatinis poveikiu ir kitais mechanizmais [25, 27, 48]. Eksperimentinių studijų metu pastebėtas melatonino onkostatiniis poveikis įvairių lokalizacijų vėžiui (krūties, kiaušidžių, prostatos, burnos ertmės, skrandžio, kolorektalinio, glioblastomos) [25, 27, 48]. Be to, klinikiniais tyrimais įrodyta,

kad melatoninas, skiriamas kartu su priešvėžiniais vaistais, gali padidinti jų terapinį poveikį ir pagerinti pacientų miegą bei gyvenimo kokybę [25, 27]. Tiriant melatonino efektyvumą gydant kolorektalinį vėžį, nustatyta, kad melatoninas slopina vėžio ląstelių proliferaciją, metastazavimą ir angiogenezę bei skatina vėžio ląstelių apoptozę, taip blokuodamas kolorektalinio vėžio vystymąsi ir progresavimą [49]. Šiose studijose, melatoniną skiriant didesnėmis dozėmis (10–50 mg per dieną), nepastebėta jokių sunkių nepageidaujamų reiškinių, o dalį spindulinės terapijos ir chemoterapijos sukeltamų nepageidaujamų reiškinių pavyko sušvelninti [27].

Uždegimui

Gerai žinomos ir melatonino priešuždegiminės savybės. Melatonino reguliuojami procesai (cirkadinis ritmas, imuninis atsakas, oksidaciniai procesai, apoptozė ir mitochondrijų homeostazė) yra stimuliuojami vykstant uždegiminiams procesams, kas ypač ryškiai pastebima neurodegeneracinių ir žarnyno uždegiminių ligų metu [50]. Manoma, kad melatoninas gali padėti išvengti ar gydyti uždegimines ligas, tokias kaip Alzheimerio, Parkinsono, Hantigtono liga, šoninė amiotrofinė sklerozė ir opinis kolitas [50, 51]. Tai siejama su melatonino gebėjimu slopinti reaktyviųjų deguonies junginių sukeltą uždegimą [50].

COVID-19

Tiriamas ir galimas teigiamas melatonino poveikis COVID-19 infekcijos adjuvantinei terapijai. Manoma, kad melatoninas gali būti naudingas COVID-19 pacientams, nes jis yra efektyvus, mažinant kraujagyslių pralaidumą, nerimą, taip pat gerina pacientų miego kokybę ir mažina sedacijos poreikį, o jo priešuždegiminės ir antioksidacinės savybės gali padėti išvengti ūminės plaučių pažeidimo ir ūminio respiracinio distreso sindromo [52]. Melatonino koncentracijos mažėjimas, organizmui senstant, siejamas su oksidaciniu stresu, mitochondrijų disfunkcija ir dėl to besivystančiomis ligomis bei imunosupresija, o mirštamumas nuo COVID-19 infekcijos yra glaudžiai susijęs su lėtinėmis ligomis ir vyresnių pacientų amžiumi, todėl manoma, kad melatonino terapijos skyrimas vyresniems pacientams, sergantiems COVID-19 infekcija, galėtų pagerinti jų ligos išėtis [53]. Tyrimuose pastebėta sąsaja tarp COVID-19 infekcijos atvejų skaičiaus augimo ir mažos melatonino koncentracijos sergančiųjų lėtinėmis metabolinėmis ligomis ir vyresnių pacientų kraujyje, todėl manoma, kad stiprios melatonino antioksidacinės, imunomoduliacinės ir priešuždegiminės savybės gali būti itin naudingos, gydant COVID-19 infekciją [54]. Taip pat įdomu tai, kad dažnai dėl COVID-19 infekcijos tiesioginio poveikio pacientai kenčia nemigą (angl. *COVID-insomnia*) bei miego ir būdravimo ritmo sutrikimus, kai dieną pasireiškia didelis mieguistumas (hipersomnija), o naktį – nemiga, todėl melatoninas sergantiesiems COVID-19 infekcija yra naudingas ne tik dėl priešuždegiminių ir antioksidacinių savybių, bet ir dėl teigiamo poveikio miegui [55].

Nepageidaujamos egzogeninio melatonino reakcijos

Remiantis iki šiol atliktais tyrimais, trumpalaikis melatonino vartojimas suaugusiųjų (išskyrus nėščiąsias ir maitinančias motinas) miego sutrikimams gydyti yra saugus. Šalutinės reakcijos, lyginant su kitais nuo miego sutrikimų vartojamais vaistais (benzodiazepiniais, antidepresantais, anksiolitikais), yra minimalios [56]. Vartojant melatoniną mažesnėmis dozėmis, stebėtos lengvo laipsnio nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip galvos svaigimas, galvos skausmas, pykinimas ir mieguistumas; vartojant didesnes dozes (5 mg ir daugiau), gali pasireikšti tokios šalutinės reakcijos, kaip gliukozės tolerancijos sutrikimas [39]. Sensant keičiasi melatonino receptorių jautrumas, todėl sunkiau nuspėti vyresnių žmonių atsaką į gydymą egzogeniniais preparatais. Reikalingi tolimesni tyrimai, analizuojantys egzogeninio melatonino preparatų saugumą, jį vartojant ilgesnį laiką [57].

Literatūra

1. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57(Suppl 5): 19–39.
2. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y. Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem* 1960; 235(7): 1992–7. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)69351-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)69351-2)
3. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3190–9. <https://doi.org/10.1111/bph.14116>
4. Gunata M, Parlakpınar H, Acet HA. Melatonin: a review of its potential functions and effects on neurological diseases. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(3): 148–65. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.025>
5. Dubocovich ML, Delagrange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olcese J. International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev* 2010; 62(3): 343–80. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002832>
6. Cipolla-Neto J, Do Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev* 2018; 39(6): 990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>
7. Meng X, Li Y, Li S, Zhou Y, Gan RY, Xu DP, et al. Dietary sources and bioactivities of melatonin. *Nutrients* 2017; 9(4): 367. <https://doi.org/10.3390/nu9040367>
8. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev* 2005; 9(1): 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.05.002>
9. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15(3): 434–43. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
10. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(5): 325–35. <https://doi.org/10.1038/nrn3208>
11. Cuesta M, Boudreau P, Cermakian N, Boivin DB. Skin temperature rhythms in humans respond to changes in the timing of sleep and light. *J Biol Rhythms* 2017; 32(3): 257–73. <https://doi.org/10.1177/0748730417702974>

12. Slominski AT, Hardeland R, Zmijewski MA, Slominski RM, Reiter RJ, Paus R. Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions. *J Invest Dermatol* 2018; 138(3): 490–9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.025>
13. Jahanban-Esfahlan R, Mehrzadi S, Reiter RJ, Seidi K, Majidinia M, Baghi HB, et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes. *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3230–8. <https://doi.org/10.1111/bph.13898>
14. Tarocco A, Caroccia N, Morciano G, Wieckowski MR, Ancora G, Garani G, et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell Death Dis* 2019; 10(4): 317. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1556-7>
15. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res* 2016; 61(3): 253–78. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
16. Mehrzadi S, Pourhanifeh MH, Mirzaei A, Moradian F, Hosseinzadeh A. An updated review of mechanistic potentials of melatonin against cancer: pivotal roles in angiogenesis, apoptosis, autophagy, endoplasmic reticulum stress and oxidative stress. *Cancer Cell Int* 2021; 21(1): 188. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01892-1>
17. Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis* 2020; 23(2): 91–104. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09689-7>
18. Mehrzadi S, Hemati K, Reiter RJ, Hosseinzadeh A. Mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration: melatonin as a potential treatment. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24(4): 359–78. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1737015>
19. Slominski AT, Zmijewski MA, Semak I, Kim TK, Janjetovic Z, Slominski RM, et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74(21): 3913–25. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2617-7>
20. Zhong J, Liu Y. Melatonin and age-related cardiovascular diseases. *Aging Med* 2018; 1(2): 197–203. <https://doi.org/10.1002/agm2.12036>
21. Hardeland R. Melatonin in aging and disease – multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis* 2012; 3(2): 194–225.
22. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol* 2004; 39(11–12): 1723–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.04.012>
23. Watson N, Diamandis T, Gonzales-Portillo C, Reyes S, Borlongan CV. Melatonin as an antioxidant for stroke neuroprotection. *Cell Transplant* 2016; 25(5): 883–91. <https://doi.org/10.3727/096368915X689749>
24. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res* 2018; 96(7): 1136–49. <https://doi.org/10.1002/jnr.24220>
25. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget* 2017; 8(24): 39896–921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16379>
26. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *Sci World J* 2012; 2012: 640389. <https://doi.org/10.1100/2012/640389>
27. Talib WH, Alsayed AR, Abuawad A, Daoud S, Mahmud AI. Melatonin in cancer treatment: current knowledge and future opportunities. *Molecules* 2021; 26(9): 2506. <https://doi.org/10.3390/molecules26092506>
28. Raj K, Bhatia R, Prasad K, Padma Srivastava MV, Vishnubhatla S, Singh MB. Seasonal differences and circadian variation in stroke occurrence and stroke subtypes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24(1): 10–6. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.051>
29. Espino J, Pariente JA, Rodríguez AB. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J Diabetes* 2011; 2(6): 82–91. <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i6.82>
30. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008; 44(1): 26–40. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00519.x>
31. Peschke E, Stumpf I, Bazwinsky I, Litvak L, Dralle H, Mühlbauer E. Melatonin and type 2 diabetes – a possible link? *J Pineal Res* 2007; 42(4): 350–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00426.x>
32. Vlachou M, Siamidi A, Dedeloudi A, Konstantinidou SK, Papanastasiou IP. Pineal hormone melatonin as an adjuvant treatment for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2021; 47(4): 47. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4880>
33. Rivara S, Pala D, Bedini A, Spadoni G. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat* 2015; 25: 425–41. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.1001739>
34. Suzen S. Melatonin and synthetic analogs as antioxidants. *Curr Drug Deliv* 2013; 10: 71–5. <https://doi.org/10.2174/1567201811310010013>
35. Aulinas A. Physiology of the pineal gland and melatonin. [Updated 2019 Dec 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/>
36. Howell MJ. Parasomnias: an updated review. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 753–75. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0143-8>
37. Riha RL. The use and misuse of exogenous melatonin in the treatment of sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24: 543–8. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000522>
38. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26(6): 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
39. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307–49. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
40. Cheng DCY, Ganner JL, Gordon CJ, Phillips CL, Grunstein RR, Comas M. The efficacy of combined bright light and melatonin therapies on sleep and circadian outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2021; 58: 101491. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101491>
41. Hansen MV, Danielsen AK, Hageman I, Rosenberg J, Gögenur I. The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1719–28. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.08.008>
42. Valdés-Tovar M, Estrada-Reyes R, Solís-Chagoyán H, Argueta J, Dorantes-Barrón AM, Quero-Chávez D, et al. Circadian modulation of neuroplasticity by melatonin: a target

- in the treatment of depression. *Br J Pharmacol* 2018; 175(16): 3200–8. <https://doi.org/10.1111/bph.14197>
43. Srinivasan V, De Berardis D, Shillcutt SD, Brzezinski A. Role of melatonin in mood disorders and the antidepressant effects of agomelatine. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 1503–22. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.711314>
44. Zhu C, Xu Y, Duan Y, Li W, Zhang L, Huang Y, et al. Exogenous melatonin in the treatment of pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 100582–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21504>
45. Kaur T, Shyu BC. Melatonin: a new-generation therapy for reducing chronic pain and improving sleep disorder-related pain. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1099: 229–51. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1756-9_19
46. Areti A, Yerra VG, Naidu VGM, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol* 2014; 2(1): 289–95. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.006>
47. Nahleh Z, Pruemmer J, Lafollette J, Sweany S. Melatonin, a promising role in taxane-related neuropathy. *Clin Med Insights Oncol* 2010; 4: 35–41. <https://doi.org/10.4137/CMO.S4132>
48. Chuffa LGA, Carvalho RF, Justulin LA, Cury SS, Seiva FRF, Jardim-Perassi BV, et al. A meta-analysis of microRNA networks regulated by melatonin in cancer: portrait of potential candidates for breast cancer treatment. *J Pineal Res* 2020; 69(4): e12693. <https://doi.org/10.1111/jpi.12693>
49. Wu H, Liu J, Yin Y, Zhang D, Xia P, Zhu G. Therapeutic opportunities in colorectal cancer: focus on melatonin antioncogenic action. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 9740568. <https://doi.org/10.1155/2019/9740568>
50. Carrascal L, Nunez-Abades P, Ayala A, Cano M. Role of melatonin in the inflammatory process and its therapeutic potential. *Curr Pharm Des* 2018; 24(14): 1563–88. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180426112832>
51. Luo F, Sandhu AF, Rungratanawanich W, Williams GE, Akbar V, Zhou S, et al. Melatonin and autophagy in aging-related neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21(19): 7174. <https://doi.org/10.3390/ijms21197174>
52. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250: 117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
53. Öztürk G, Akbulut KG, Güney Ş. Melatonin, aging, and COVID-19: could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turkish J Med Sci* 2020; 50(6): 1504–12. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-356>
54. El-Missiry MA, El-Missiry ZMA, Othman AI. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol* 2020; 882: 173329. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173329>
55. Partinen M, Bjorvatn B, Holzinger B, Chung F, Penzel T, Espie CA, et al. Sleep and circadian problems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: the International COVID-19 Sleep Study (ICOSS). *J Sleep Res* 2021; 30(1): e13206. <https://doi.org/10.1111/jsr.13206>
56. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* 2017; 39: 559–65. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
57. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The safety of melatonin in humans. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 169–75. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0368-5>

V. Rimšaitė, K. Bogdanavičienė, G. Gudavičiūtė,
E. Pajėdienė

MELATONIN: BIOLOGICAL SIGNIFICANCE AND THERAPEUTIC PROPERTIES

Summary

Melatonin is a hormone secreted by the pineal gland that is important for various neurological and endocrine processes in the body. With age and various diseases, a decrease in the concentration of melatonin is observed, its antioxidant effect is reduced, therefore, the circadian rhythm is disturbed, mental disorders occur, and the risk of oncological, neurodegenerative and cardiovascular diseases increases. Due to its wide spectrum of action, melatonin can be used successfully and safely for the prevention and treatment of various diseases. In recent years, the antineoplastic, anti-inflammatory, and analgesic effects of melatonin have been increasingly investigated, as has the potential positive effects of melatonin on adjuvant therapy for COVID-19 infection. By adapting the natural properties of melatonin for therapeutic purposes, exogenous melatonin preparations can potentially be used in addition to, or even as a substitute for, other currently used drugs. However, it is important to weigh the benefits and the risks. Although current studies show relative safety with low doses of exogenous melatonin, it is necessary to further investigate and analyze the safety and efficacy of these agents in the short and long term.

Keywords: melatonin, melatonin function, melatonin and aging, melatonin treatment, circadian rhythm, rhythm of sleep and alertness.

Gauta:
2022 04 07

Priimta spaudai:
2022 04 28