

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И ЭНДОГЕННАЯ СОСТАВЛЯЮЩИЕ В РЕГУЛЯЦИИ БИОРИТМОВ ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: МЕЛАТОНИНОВАЯ ГИПОТЕЗА

© 2009 С.Н. Стрельник

Самарский государственный медицинский университет

Статья получена 28.09.2009

Производится сопоставление результатов исследований в области мелатониновой регуляции в патогенезе депрессии. Мелатониновая гипотеза депрессивных расстройств рассматривается как дополняющая традиционные моноаминовые теории. Собственное исследование рецидивов эндогенных депрессий сделано на материале 1058 пациентов. Выявлена иерархия внутренних (эндогенных) и внешних (экологических) механизмов временной организации при депрессии. Обозначены перспективы дальнейшего изучения экологических, хронобиологических и биохимических механизмов временной регуляции, включая применение мелатонинергических препаратов в терапии депрессий.

Ключевые слова: *мелатонин, депрессивные расстройства, биоритмы, циркадианная регуляция*

Внутренняя и внешняя временная организация психопатологии понимается сегодня как важный, а в отдельных случаях – как ведущий механизм этиопатогенеза некоторых психических расстройств [3, 5, 9]. Хронобиологическая гипотеза патогенеза депрессии органично дополнила существовавшие прежде концепции, прежде всего моноаминовую, согласно которой в основе возникновения депрессивных расстройств лежит нарушение функции серотонина, норадреналина и, возможно, дофамина [1]. Изучение биохимических основ циркадианной регуляции привело к открытию нового и перспективного направления исследований, связанных с системой мелатониновой регуляции, на основе чего возникла мелатониновая гипотеза депрессий, основоположником которой стал А. Lewy (1979) [13].

Эколого-хронобиологическая регуляция является иерархически организованной многочастотной пространственно-временной системой биоритмов и аритмических явлений, в которую включены как внешние (экологические), так и внутренние (генетические, эндогенные) механизмы [2, 7].

Исследования в области мелатониновой регуляции биоритмов привели к построению концепции, способной отчасти объяснить взаимосвязь биоритмов разного периода на протяжении онтогенеза. Мелатонин – основной гормон эпифиза, производное серотонина, в свою очередь образующийся из поступающей с пищей аминокислоты триптофана. Активность ферментов, участвующих в превращении серотонина в мелатонин, подавляется освещением. Таким образом, максимальная концентрация

мелатонина в крови обнаруживается в темное время суток, а в утренние и дневные часы она минимальна. Мелатонин в системе циркадианной регуляции играет роль посредника, передающего на периферию сигналы основного суточного водителя ритма в организме, расположенного в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Молекулярной основой этого основного суточного осциллятора являются так называемые «часовые» гены нейронов этого ядра. Однако колебания концентрации мелатонина подвержены не только суточному ритму и имеют не только циркадианные, но и инфрадианные эффекты [2]. В связи с четким суточным ритмом секреции и зависимостью ее от длительности фотопериода мелатонин считается координатором сезонного ритма. В зимнее время секреция мелатонина закономерно увеличивается [6]. У здоровых детей младшего школьного возраста ночная концентрация мелатонина в крови в 40-50 раз выше, чем дневная. В этом возрасте с мелатонином связывают большую длительность ночного сна и подавление синтеза половых гормонов. В период полового созревания количество циркулирующего гормона снижается наиболее отчетливо в период наступления половой зрелости (13-15 лет), в чем видят один из основных механизмов наступления полового созревания. Разница между дневной и ночной концентрацией сокращается до 10 раз. В 40-45 лет в плазме крови содержится около половины концентрации мелатонина в сравнении с юношеским возрастом. В возрасте в среднем около 60 лет некоторые физиологические показатели претерпевают положительный фазовый сдвиг (1,5-2 часа вперед), что связывают с угнетением функций эпифиза в старости и дальнейшим падением разности дневной и ночной концентрации мелатонина в крови. Качественные

Стрельник Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии. E-mail: sssam12@rambler.ru

изменения секреции мелатонина в этом возрасте проявляются в изменении свойственной человеку всю предшествующую жизнь суточной ритмики, в самом же эпификсе отмечаются прогрессирующие морфологические изменения.

Неблагоприятные воздействия разной природы на описанную систему мелатониновой регуляции в течение жизни (сменная работа, мутации «часовых» генов, условия постоянного освещения или постоянной темноты), по всей видимости, являются одной из причин канцерогенеза, сердечно-сосудистой патологии, иммунных сдвигов, усиления свободно-радикального окисления, снижения антистрессорной защиты организма и иных «атрибутов» старения, включая старение нервной ткани [4, 11]. Нарушения мелатониновой регуляции, таким образом, являясь звеном патогенеза множества расстройств, объединяемых понятием «хронопатология», то есть таких, для возникновения которых существенную либо основную роль играет нарушение временной (биоритмической) организации физиологических процессов. Одним из первых доказанных хронобиологических эффектов введения мелатонина стало наличие у него хронотропных синхронизирующих, ритм-стабилизирующих свойств, проявляющихся в восстановлении (ресинхронизации) нарушенной циркадианной ритмики, в частности ритма сна-бодрствования [10]. К 80-м гг. XX века гипотеза хронобиологического генеза депрессии уже получила широкое распространение в психиатрических исследованиях. Основным содержанием ее являлось положение, что причиной депрессии может быть дефект циркадианных (околосуточных) колебаний различных физиологических функций [16]. Дальнейшее изучение циркадианной системы в ЦНС привело к пониманию того, что наряду с наличием главного ритмозадающего (осциллирующего) образования, в качестве которого выступает супрахиазматическое ядро гипоталамуса, существуют и другие осцилляторы, в разной степени зависимые либо автономные от основного, регулирующие циркадианные ритмы отдельных физиологических функций. В частности, к относительно автономной регуляторной системе была отнесена регуляция сна, включающая несколько центров (ядра шва, дорсолатеральный гипоталамус, вентро-латеральная преоптическая область) и связанная с некоторыми моноаминами (в частности, серотонином) [15]. Активное использование в терапии депрессий таких хронотерапевтических методик, как депривация сна, фототерапия подкрепляло эмпирическое впечатление, что некоторые подсистемы циркадианной регуляции ЦНС тесным образом связаны с фоном настроения. Суточные колебания настроения поддаются манипуляции путем смещения или депривации сна, воздействием видимым светом и спектром света,

включающим элементы ультрафиолетового диапазона в разное время суток (чаще в утренние или вечерние часы) при различных методиках проведения фототерапии.

Главный вопрос хронобиологической гипотезы депрессий – как циркадианные ритмы связаны с депрессией – пока не имеет однозначного ответа. Одной из последних гипотез по этому вопросу стала двойная модель депрессии. Она утверждает, что для возникновения депрессии необходимо наличие двух предпосылок: с одной стороны – внешних и внутренних нарушений в циркадианной системе регуляции, с другой – нейробиологическая уязвимость, в основном в виде снижения серотонинергической функции [12].

Хотя околосуточные ритмы до сегодняшнего дня привлекают основное внимание исследователей, периодические явления в течение аффективных расстройств, как уже указывалось, не ограничиваются циркадианной ритмичностью. Инфрадианная периодичность представлена сезонной периодичностью обострений, околосезонной «циркалуннарной» периодичностью, «микроциклическими» колебаниями с периодами от 3-6 до 12-15 дней [14]. Изучение взаимосвязи возрастных закономерностей возникновения депрессий с другими временными характеристиками, в частности, с нарушениями суточных, сезонных и иных ритмов, было одной из задач собственного клинико-хронобиологического исследования [8].

Были изучены 1058 пациентов с рецидивами эндогенных депрессивных расстройств в возрасте от 15 до 60 лет и длительностью заболевания от 10 до 42 лет. В результате исследования описана многоуровневая иерархическая временная организация процесса рецидивирования эндогенных депрессий. Для возникновения рецидивов выявлена роль ритмов с различным периодом: многолетних (5,5; 7; 8; 15; 29 лет). Среди них одни обусловлены глобальными экологическими факторами (в частности, 5,5-летними колебаниями градиента солнечной активности), другие обозначены нами как эндогенные «циклы заболевания» (7-8, 15 и около 30 лет) с соответствующими возрастными критическими периодами наибольшего риска рецидива (возраст около 15, 30, 45 и 60 лет). Другое эколого-хронобиологическое значение имеют ритмы с периодом 1 год и менее: 12 и 6 месяцев – «сезонный» ритм, зоны риска «индивидуального» года. Для данного диапазона периодов обнаруживается закономерная связь с нарушениями циркадианных ритмов. Все названные ритмы в процессе заболевания взаимодействуют друг с другом и с аритмическими (в том числе гелиогеофизическими) факторами, создавая индивидуальную хронологическую картину течения болезни.

В процессе исследования у части пациентов (28 человек) была проанализирована динамика обратного развития депрессивных симптомов на фоне фототерапии – метода терапии, непосредственно воздействующего на систему мелатониновой циркадианной регуляции (совместно с И.В. Пудиковым, 2006). Выявлены следующие закономерности:

1) в группе пациентов с существенным улучшением на фоне фототерапии, ритм «сезонности» (то есть ритм с периодом в 6 и 12 месяцев) обнаруживает большую мощность среди других макроритмов и преобладает по сравнению со второй группой;

2) в группе с частичным послаблением симптоматики на фоне фототерапии преобладали макроритмы с периодом, не кратным году или полугоду (2 месяца, 8 месяцев, 32 месяца и др.);

3) выраженность циркадианного ритма клинических феноменов выше в группе пациентов с существенным улучшением состояния на фоне фототерапии;

4) в исследованном диапазоне ритмов для первой группы «сезонный» и циркадианный ритмы клинических феноменов являются доминирующими ритмологическими характеристиками.

Учитывая полученные результаты, представляется возможным рассматривать связь циркадианного и полугодового (годового) ритма, то есть основных мелатонин-зависимых ритмов как основу для разделения депрессивных состояний в плане фототерапевтической «чувствительности» и организации профилактических (хронопрофилактических) мероприятий.

Представленное исследование наряду с данными литературы свидетельствует о нарушении секреции мелатонина при депрессии. Была создана концепция «синдрома низкого мелатонина» [17], согласно которой снижение концентрации мелатонина в крови в ночные часы может быть биологическим маркером предрасположенности к депрессии. Однако более поздние исследования показали неоднозначность изменений в мелатониновой системе при депрессии. Полученные разноречивые данные могут быть объяснены наличием разнообразных клинико-биохимических вариантов депрессии. Другим объяснением неоднозначности данных об уровне мелатонина у пациентов с депрессиями является то, что происходит не только количественное изменение секреции, но нарушается ее суточный ритм. Показано, что количество и амплитуда секреции мелатонина повышается при лечении антидепрессантами (дезипраминам и имипраминам) в течение 2-3 недель, что, однако, не подтвердилось в ряде других исследований. Делается предположение, что хронотропное (изменение суточных ритмов) действие антидепрессантов

связано с их активацией пинеалоцитов, опосредованное прямым влиянием на их α -адренорецепторы. Предпринимаются попытки использовать мелатонин в качестве антидепрессанта, что не вполне оправдалось, судя по результатам обзора этих исследований [6]. Мелатонин либо не оказывал влияния на депрессивную симптоматику, либо его влияние было весьма незначительным. В механизмах возможного антидепрессивного действия мелатонина существует два основных элемента: во-первых, регуляция циркадианных и сезонных ритмов при их десинхронозе; во-вторых – ингибирование мелатонином гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В этой связи снова встает вопрос о разработке дифференцированного подхода к терапии различных депрессивных расстройств, в частности, предварительной лабораторной оценки пинеальной функции и статуса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при депрессиях. Ожидать эффекта мелатонина и мелатонинергических антидепрессантов можно у пациентов с выявленной недостаточностью секреции мелатонина и с гормональным дисбалансом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Амон, М. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина / М. Амон, П.-А. Буае, Е. Моке // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2007. – Т. 107, №11. – С. 77-83.
2. Анисимов, В.Н. Хронометр жизни / Природа. – №7, 2007, С. 3-11.
3. Арушанян, Э.Б. Депрессия, антидепрессанты и биологические часы / Э.Б. Арушанян, В.А. Батурич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1995. – Т. 97, №3. – С. 85-89.
4. Комаров, Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, В.Н. Анисимов – М., 2004. – 308 с.
5. Корнетов, А.Н. Ритмологические и экологические исследования при психических заболеваниях / А.Н. Корнетов, В.П. Самохвалов, Н.А. Корнетов – Киев: Здоровье, 1988. – 208 с.
6. Кочетков, Я.А. Мелатонин и депрессия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2007. – № 6. – С. 79-83.
7. Романов, Ю.А. Временная организация биологических систем // Биологические ритмы. – М.: Наука, 1980. – С. 10-56.
8. Стрельник, С.Н. Макроритмы рецидивов эндогенных депрессий (сравнительный и прогностический аспекты). Автореферат... канд. мед. наук. – Оренбург, 2006. – 24 с.
9. Стрельник, С.Н. Маниакально-депрессивный психоз как модель хронопатологии / С.Н. Стрельник, Г.Н. Носачев // Актуальные вопросы современной медицины. Сборник тезисов и статей XXXVIII итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава СамВМИ. – Самара, 2005. – С. 295-296.

10. *Armstrong, S.M.* Melatonin the internal Zeitgeber of mammals? // *Pineal Res. Rev.* – 1989. – V.7. – P. 157-202.
11. *Dilman, V.M.* Increase in life span of rats following polipeptide pineal extract treatment / *V.M. Dilman, V.N. Anisimov, M.N. Ostroumova et al.* // *Exp. Gerontol.* – 1979. – V.14. – P. 161-174.
12. *Lam, R.W.* Seasonal depression: the dual vulnerability hypotheses revisited / *R.W. Lam, E.M. Tarn, L.N. Yatham et al.* // *J Affect. Disord.* – 2001. – V. 63. – P. 123-132.
13. *Lewy, A.J.* Plasma melatonin in manic depressive-illness / *A.J. Lewy, T.A. Wehr, P.W. Gold* // *Catecholamines.* – N.Y.: Pergamon Press, 1979. – P. 1173-1175.
14. *Huba, G.L.* The use of autocorrelation analysis in the longitudinal study of mood patterns in depressed patients / *G.L. Huba, W.G. Laylor, F. Stallone* // *Br. J. Psychiatry.* – 1973. – Vol. 128. – P. 146-155.
15. *Wirz-Justice, A.* Chronobiological strategies for unmet needs in the treatment of depression. – *Medicografia.* – 2005. – Vol.27, No. 3. – P. 223-227.
16. *Wehr, T.A.* *Circadian Rhythms in Psychiatry* / *T.A. Wehr, F.K. Goodin* // Pacific Grove 1982. – P.129-184.
17. *Wetterberg, L.* Clinical importance of melatonin. – *Prog. Brain Res.* – 1979. – 52. – P. 539-547.

ECOLOGICAL AND ENDOGENIC COMPONENTS IN BIORHYTHMS REGULATION AT DEPRESSIVE FRUSTRATION: MELATONIN HYPOTHESIS

© 2009 S.N. Strelnik
Samara State Medical University
Article is received 2009/09/28

Comparison of results of researches in the field of melatonin regulation in depressions pathogenesis is made. Melatonin hypothesis of depressive frustration is considered as supplementing the traditional monoamines theories. Own research of endogenic depressions relapses is made on a material of 1058 patients. The hierarchy of internal (endogenic) and external (ecological) mechanisms of the time organization is revealed at depression. Prospects of the further studying ecological, chronobiological and biochemical mechanisms of time regulation, including application melatoninergetic preparations in therapy of depressions are designated.

Key words: *melatonin, depressive frustration, biorhythms, circadian regulation*