



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Мелатонин: нови хоризонти пред древния хормон

Проф. д-р Ф. Куманов, д.м.н.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

В миналото



Сърцето символизира духовната природа.
Интелектуалните сили се представят от откритото око, което
символизира пинеалната жлеза или окото на Циклоп.

Manly P. Hall, 1928



В миналото



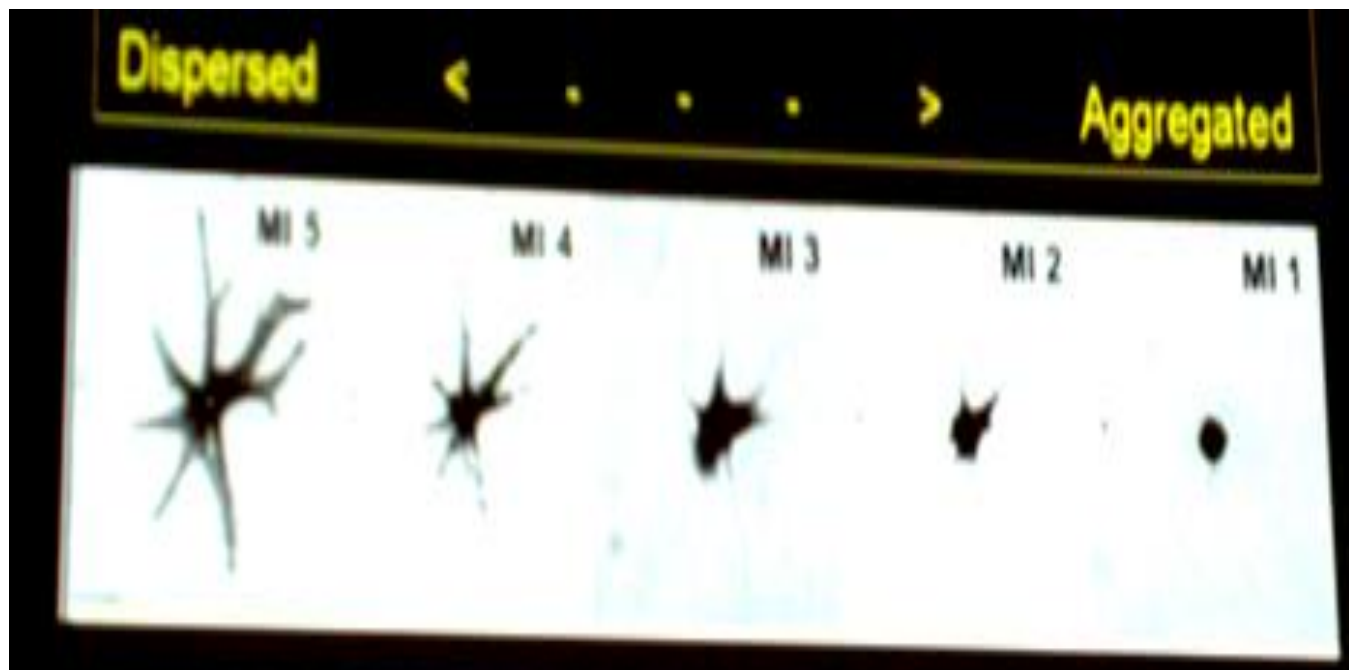
Египетски папируси: влизане на душите на мъртвите в залата на Озирис - мъртвите са изобразени с борова шишарка на главата.

Масонство: Хирам, Духовният огън се издига по гръбначния стълб, влиза в купола на мозъка, където извършва заклинание на шишарковидната жлеза (Ра) и призовава Свещеното име. Пинеалната жлеза е свещената борова шишарка у човека – единното око, което не може да бъде отворено, преди Хирам (Духовният огън) да мине през седемте свещени печата.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Мелатонинът предизвиква предвижване на меланозомите (меланинова агрегация)

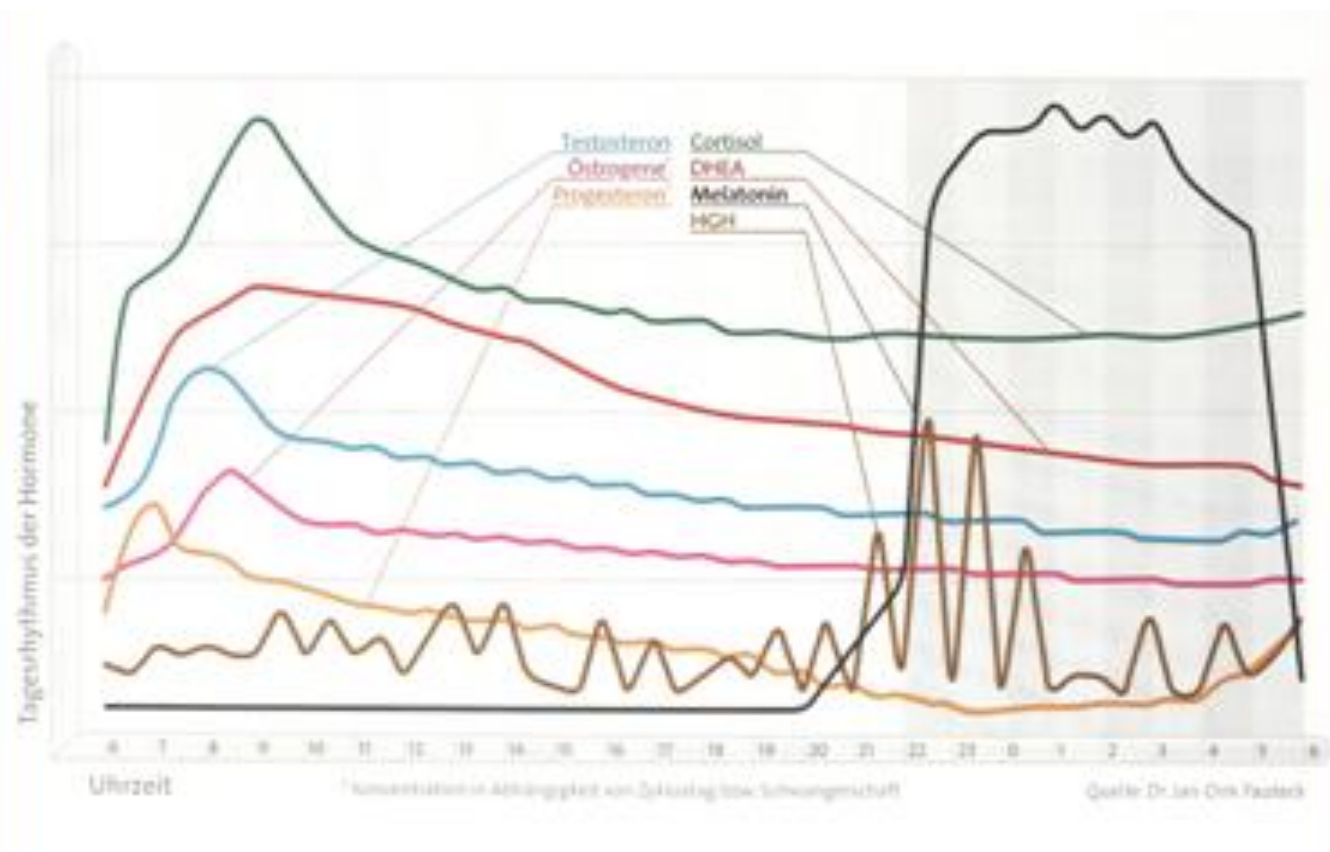




Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Денонощен ритъм на хормоните

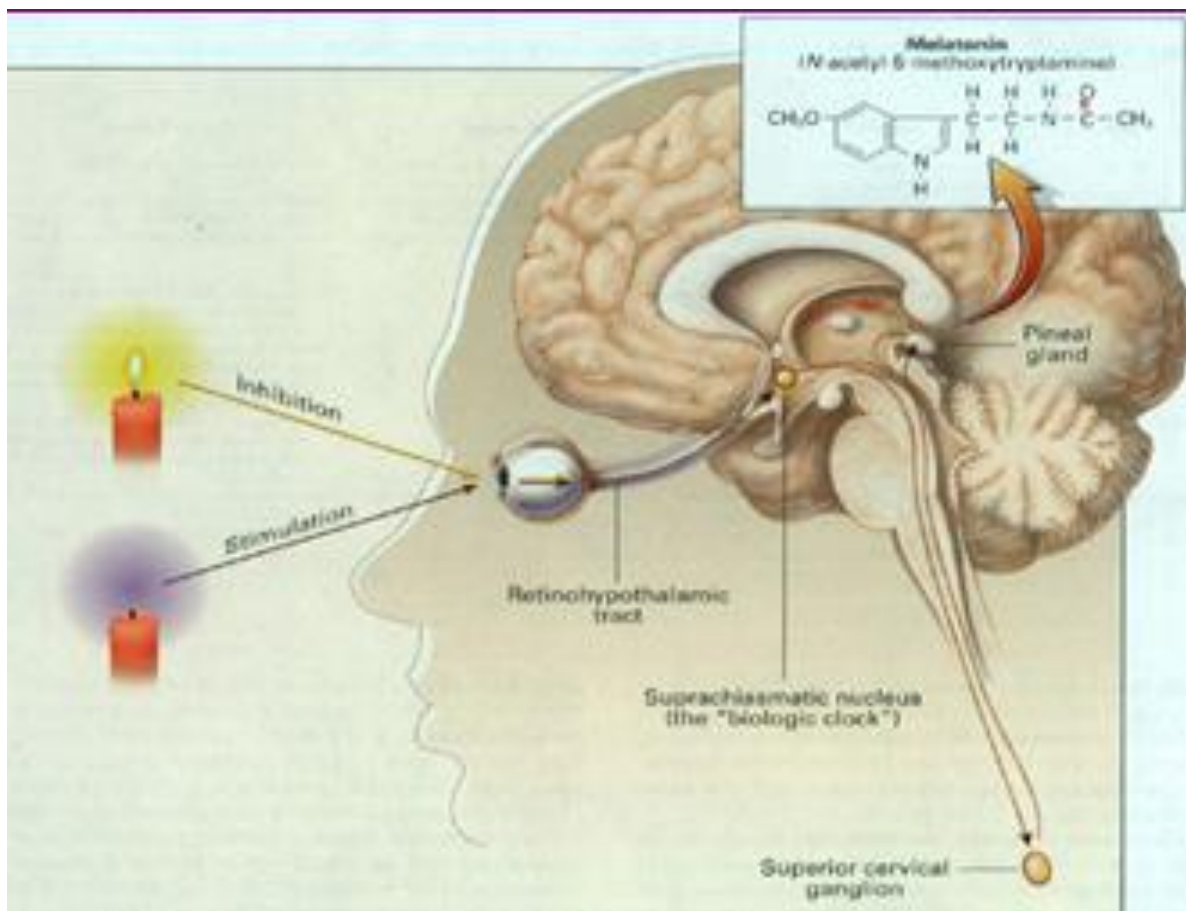


Мелатонин: физиологична регулация

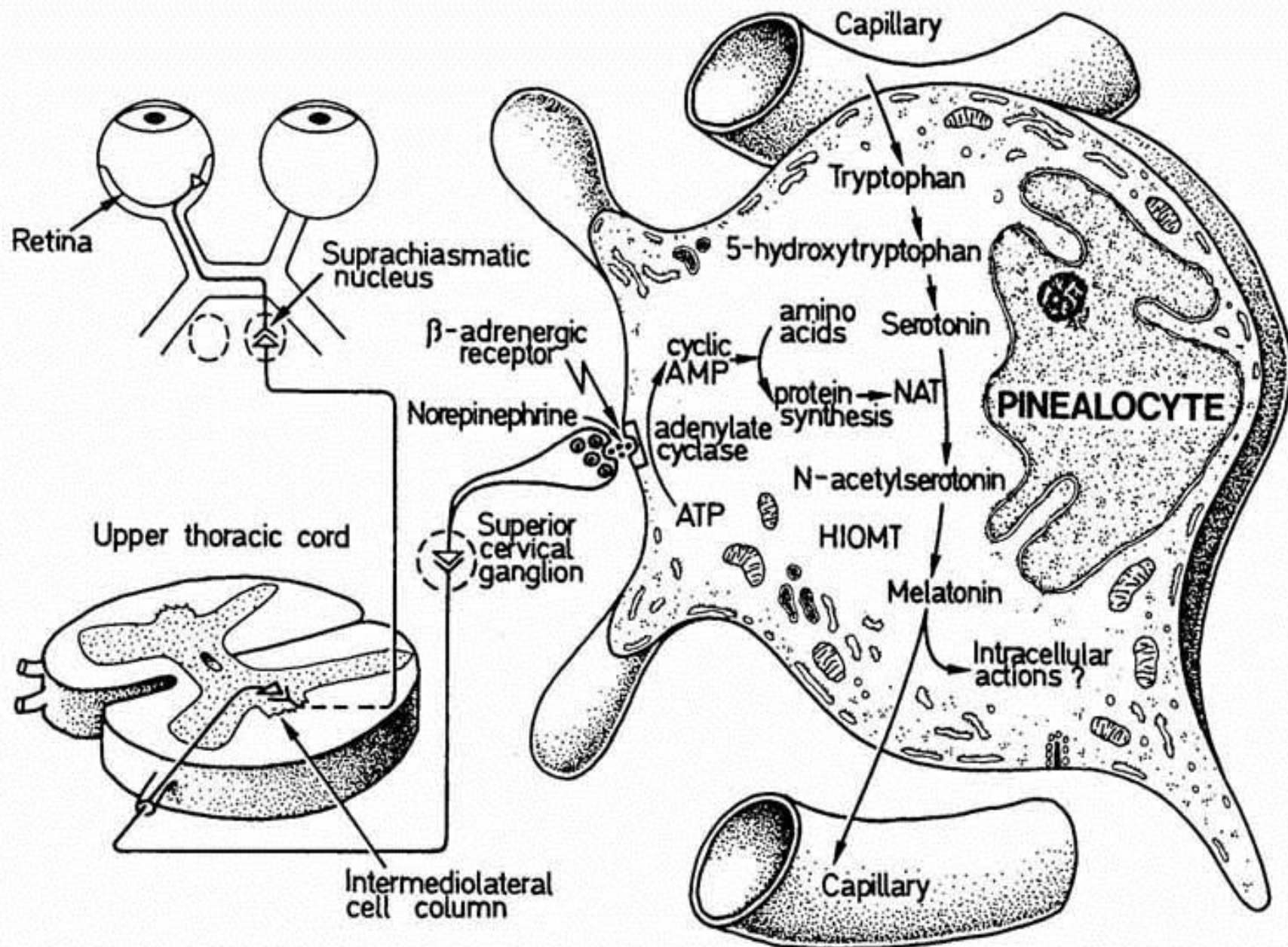


Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Brzezinski A., 1997



Биосинтеза на мелатонина



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

TRYPTOPHAN

↓ *Tryptophan-5-hydroxylase*

5-HYDROXYTRYPTOPHAN

↓ *5HTP-decarboxylase*

SEROTONIN

↓ *N-acetyltransferase (NAT)*

N-ACETYLSEROTONIN

↓ ↑ *Hydroxyindole-O-methyltransferase (HIOMT)*

MELATONIN

↓
6-HYDROXYMELATONIN, 6-SULFATOXYMELATONIN
и други метаболити

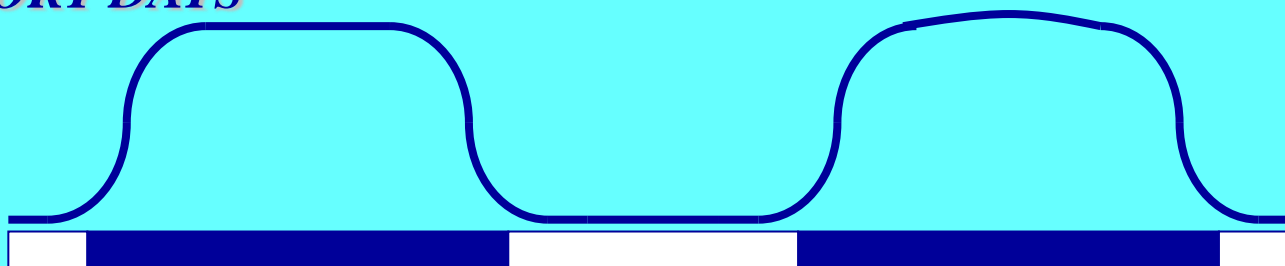
Мелатонин: профил на секрецията



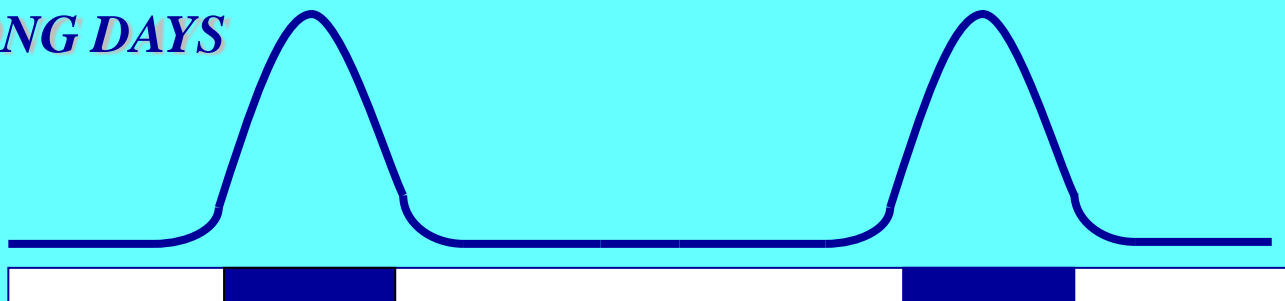
Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

SHORT DAYS



LONG DAYS



Arendt, 1988

Мелатонин през феталния живот



Виена Ин Витро Център

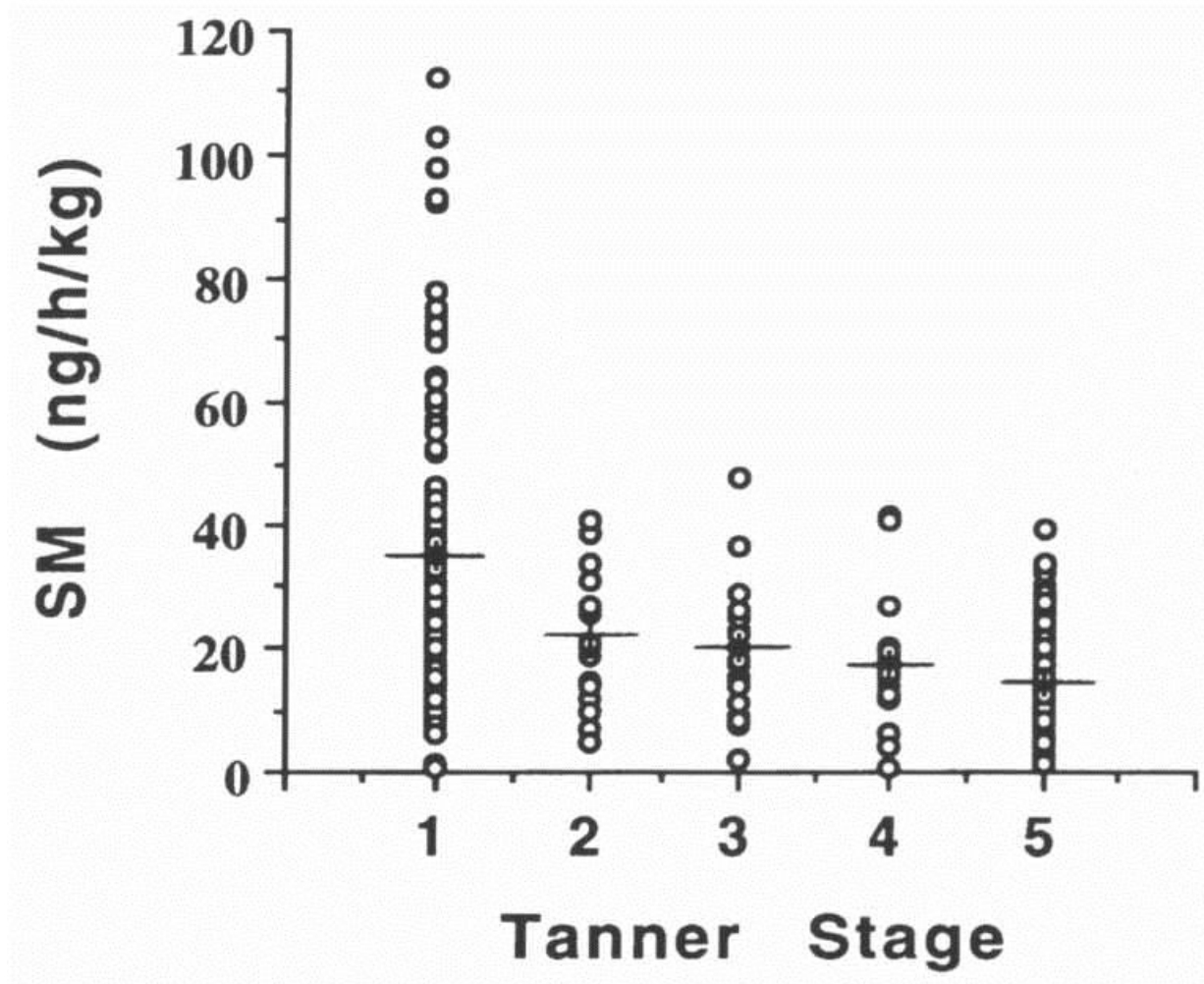
Vienna In Vitro Center

Вътреутробно, когато още не се формирал пътят ретина-SCN, мелатонинът от майката доставя нужната информация на развиващите се SCN. Тази връзка между майката и плода поддържа биологичния часовник у фетуса в съответствие с външния свят, докато ретината не влезе в действие след раждането.

Мелатонин в детството и през пубертета



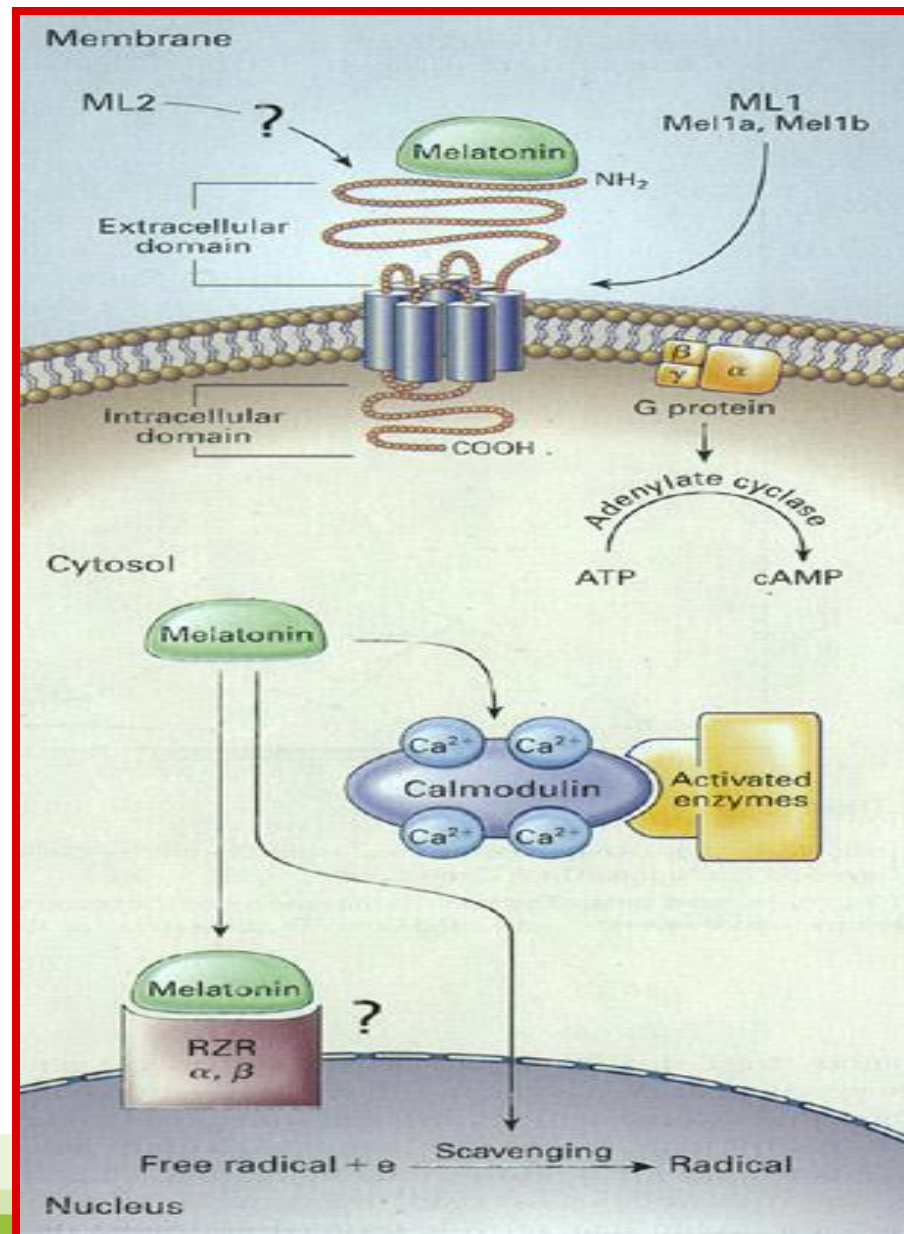
Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center



Мелатонин: механизъм на действие



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center



Brzezinski A., 1997

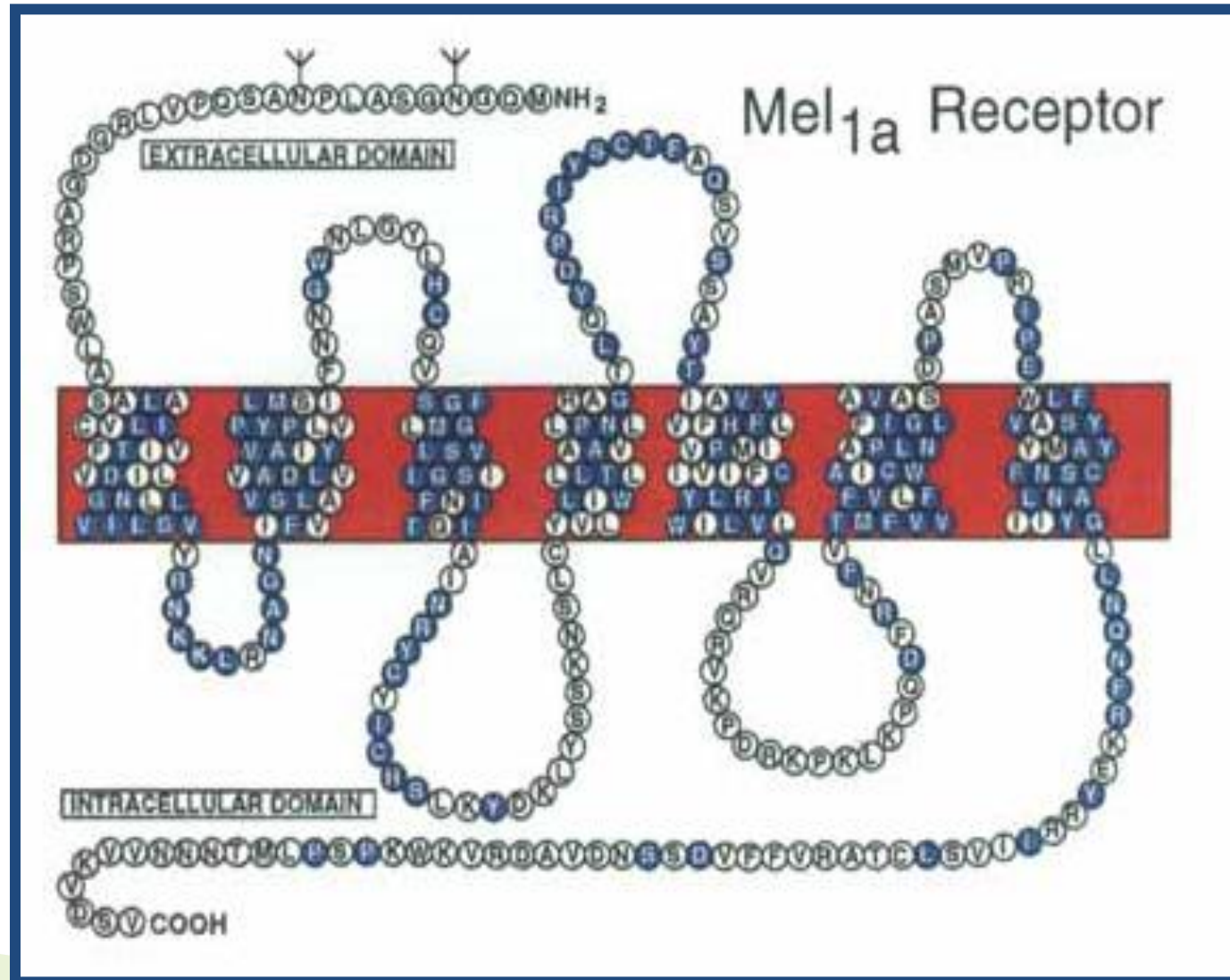
Рецептор

Mel_{1a}



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



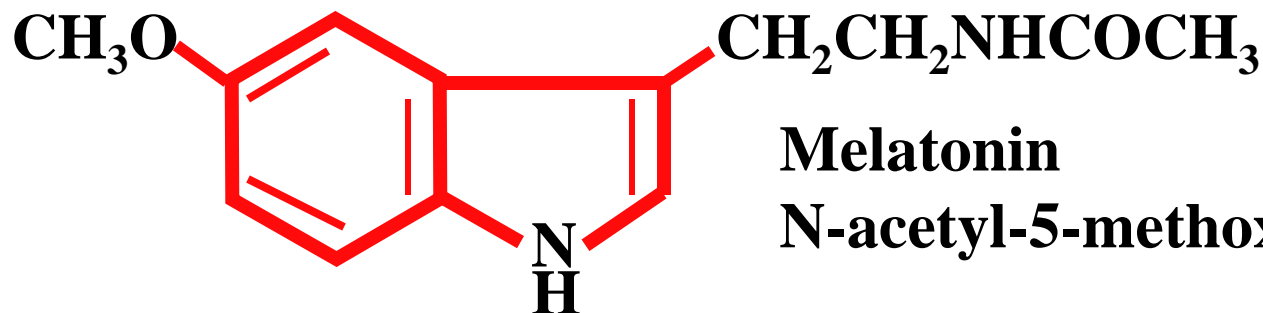
Reppert and Weaver, 1995

Мелатонин: физиологично действие



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Melatonin

N-acetyl-5-methoxytryptamine

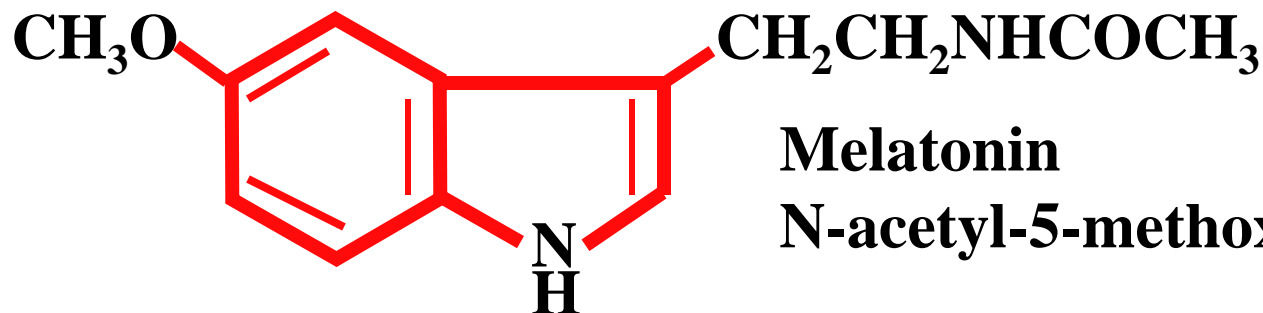
- **Сезонно размножаване**
- **Циркадни ритми**
- **Физиология на ретината**
- **Хипнотично действие**

Мелатонин: физиологично действие



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Melatonin

N-acetyl-5-methoxytryptamine

Други:

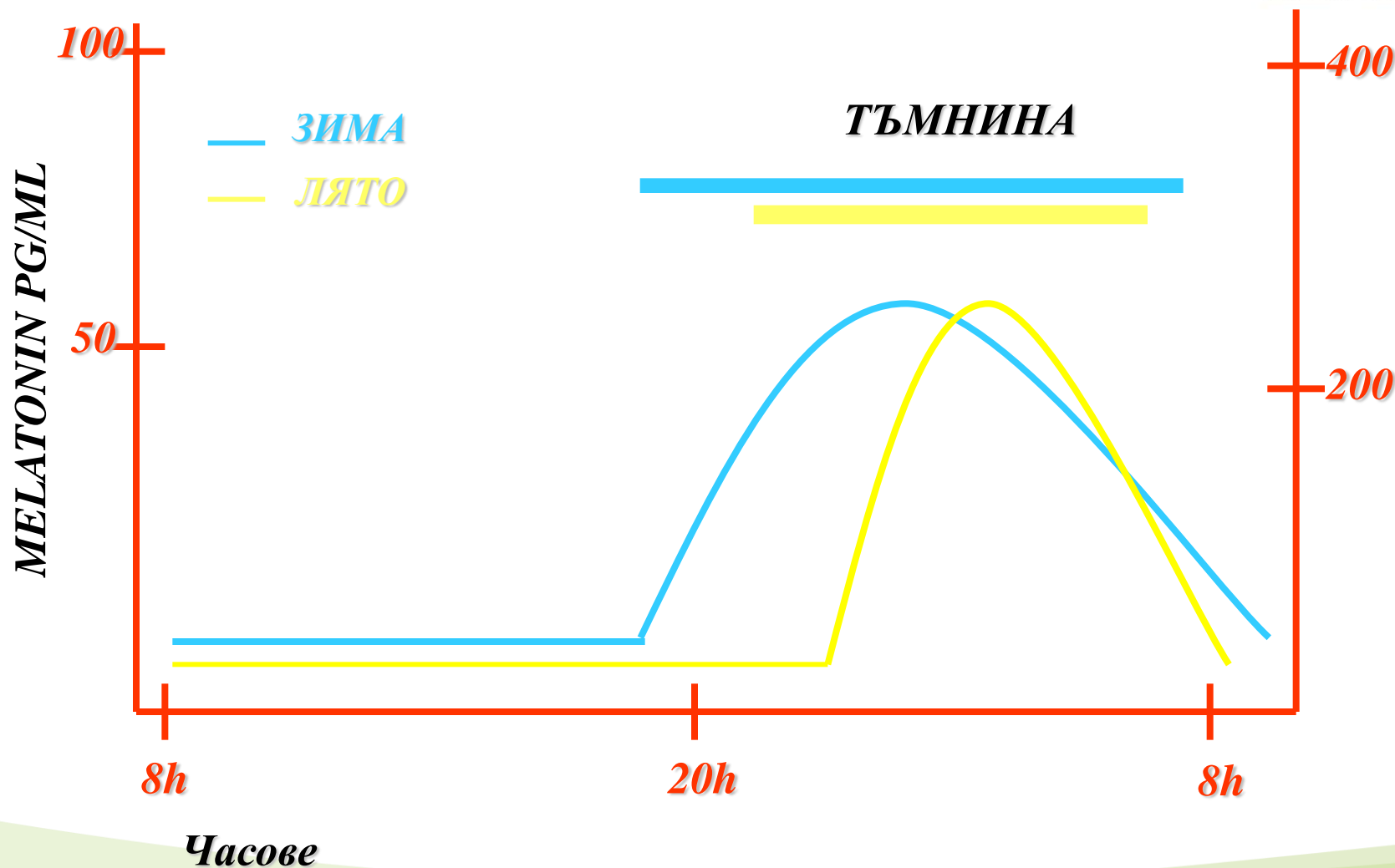
- **Терморегулация:** свиване и разширение
- **Неоплазми:** потискане на клетъчното деление
- **Имунитет:** модулиране/стимулиране
- **Антиоксидант:** вероятно не е рецептор медирано

Мелатонин - сезонни промени



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Мелатонин и репродукция



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Първо съобщение

Marburg Otto. Zur Kenntniss der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldruse.

Arb Neur Inst Wien, 12: 217-79, 1909

Мелатонин и репродукция



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Данни

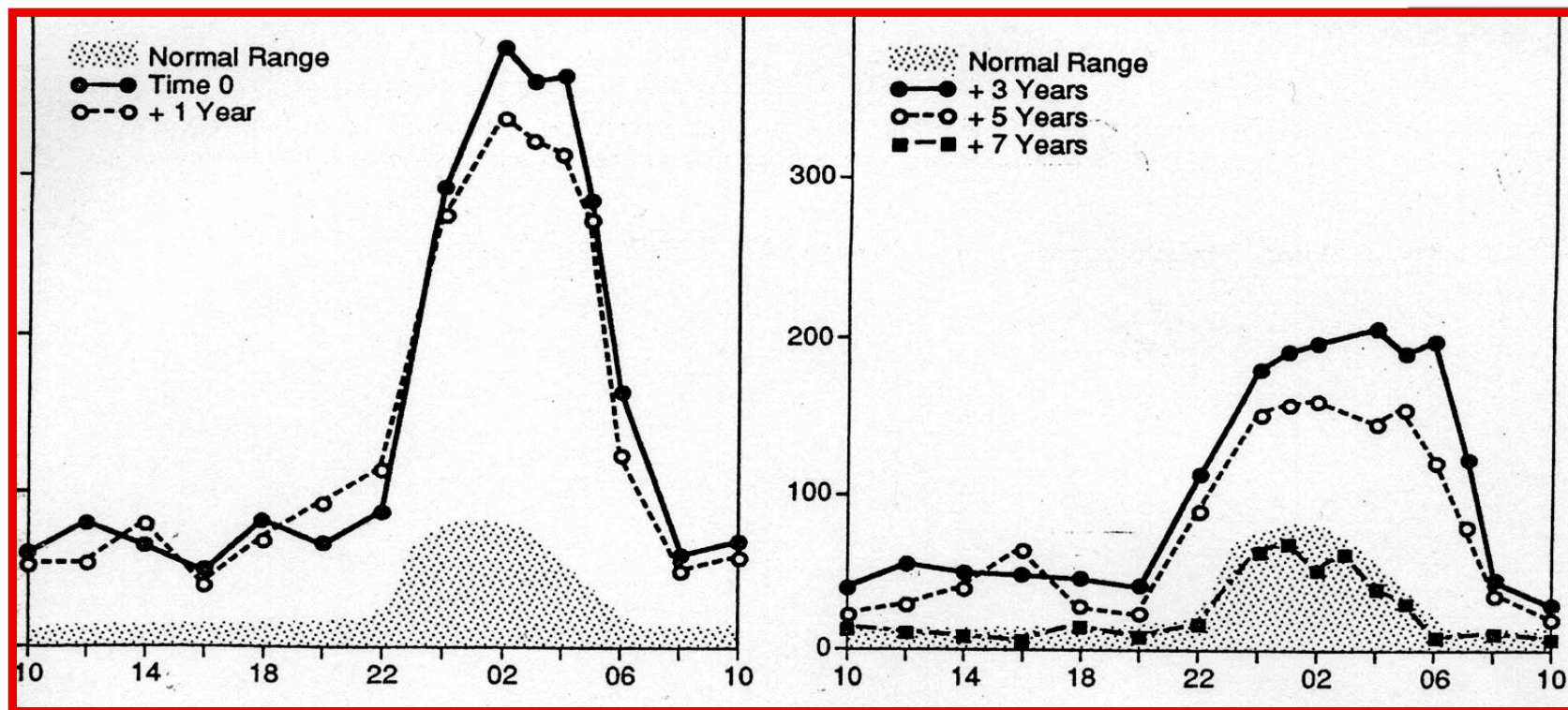
**за връзка мелатонин–репродуктивни
хормони:**

- **засягания на пинеалната жлеза протичат с клинични нарушения на репродуктивните хормони;**
- **отклонения в мелатониновата секреция при заболявания на репродуктивната система**
- **откриване на рецептори.**

Мелатонин и репродукция



Виена Ин Витро Център
o Center



Нива на мелатонина в кръвта при мъж в третото десетилетие на живота му, който още не е отключил пубертет.

При първоначалното изследване те са много високи и през деня, и през нощта. В течение на следващите 7 години мелатонинът постепенно намалява и пубертетът настъпва спонтанно.

Puig-Domingo et al., 1992



Altered melatonin secretion in hypogonadal men: clinical evidence

PHILIP KUMANOV,* ANALIA TOMOVA,* ALDO ISIDORI† and MAURIZIO NORDIO†

*Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia, Bulgaria and †Department of Medical Physiopathology, Chair of Andrology, University of Rome 'La Sapienza', Rome, Italy

Summary

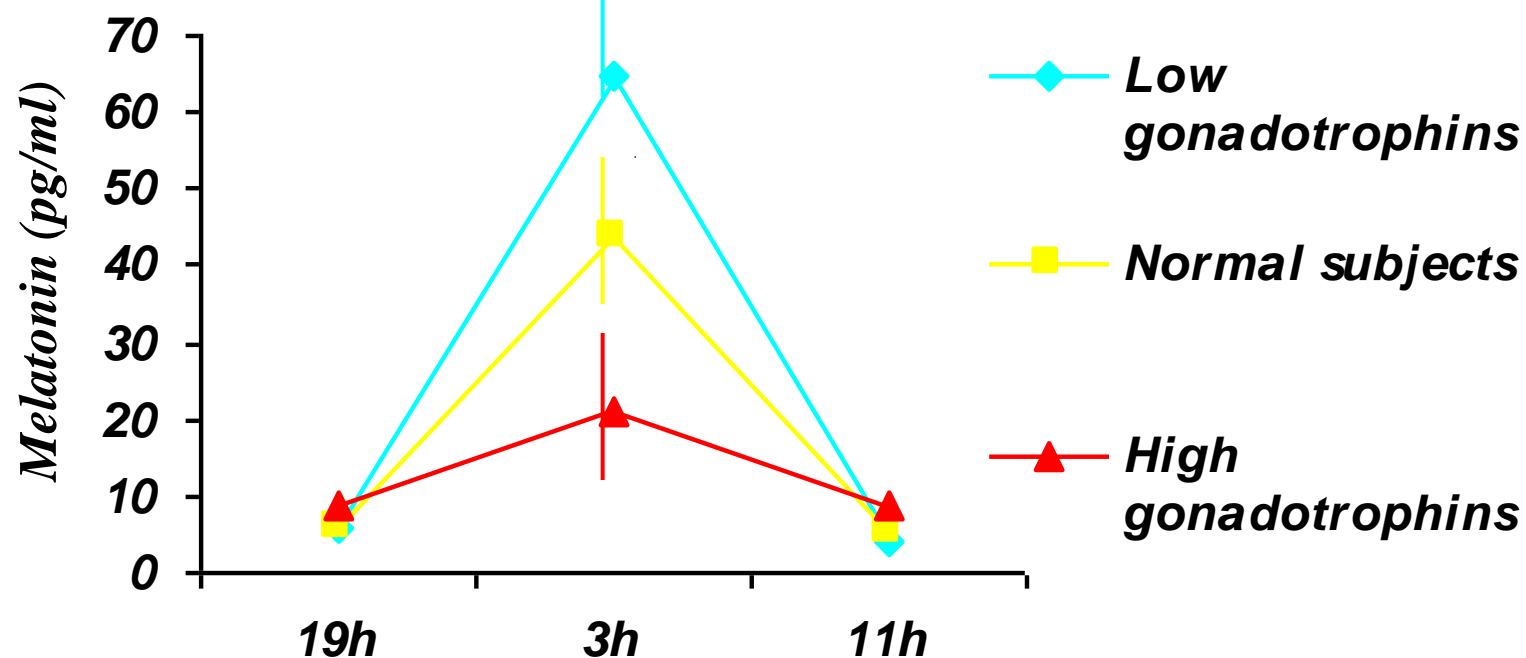
The pineal gland, through the rhythmic production of melatonin, seems to play an important role in the control of the reproductive function of many vertebrate species. In contrast, the effects of the pineal gland in humans and the relationship between gonadotropins and melatonin secretion are not yet clarified. On the basis of these considerations, the aim of the present study was to clarify whether melatonin serum concentrations were altered in males with different hypothalamo–pituitary–gonadal disturbances, in comparison to normal individuals. We have studied 36 individuals divided into three groups according to their gonadotropin status: normals, hypogonadotropic hypogonadism and hypergonadotropic hypogonadism. They were submitted to blood sample withdrawal at 03.00, 11.00 and 19.00 h for melatonin determination according to a radioimmunological method, without extraction of the sample. The results obtained in the present study suggest the existence of an interaction between the pituitary and the pineal gland. In fact, in the case of hypersecretion of gonadotropins, nocturnal melatonin release is reduced, while night melatonin secretion is increased in the opposite situation (hypogonadotropic hypogonadism). Both these

Мелатонин и репродукция



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

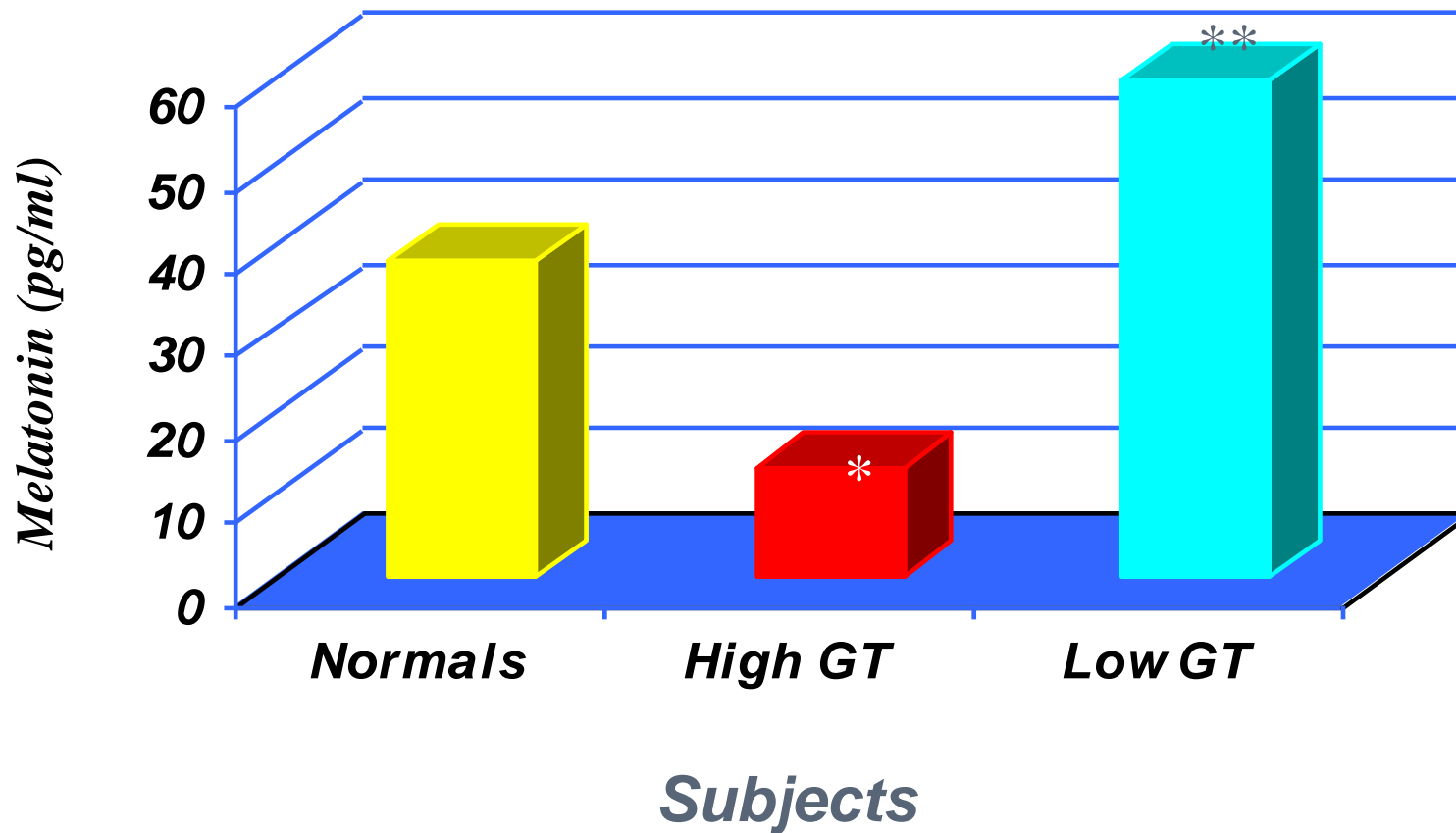


Мелатонин и репродукция



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

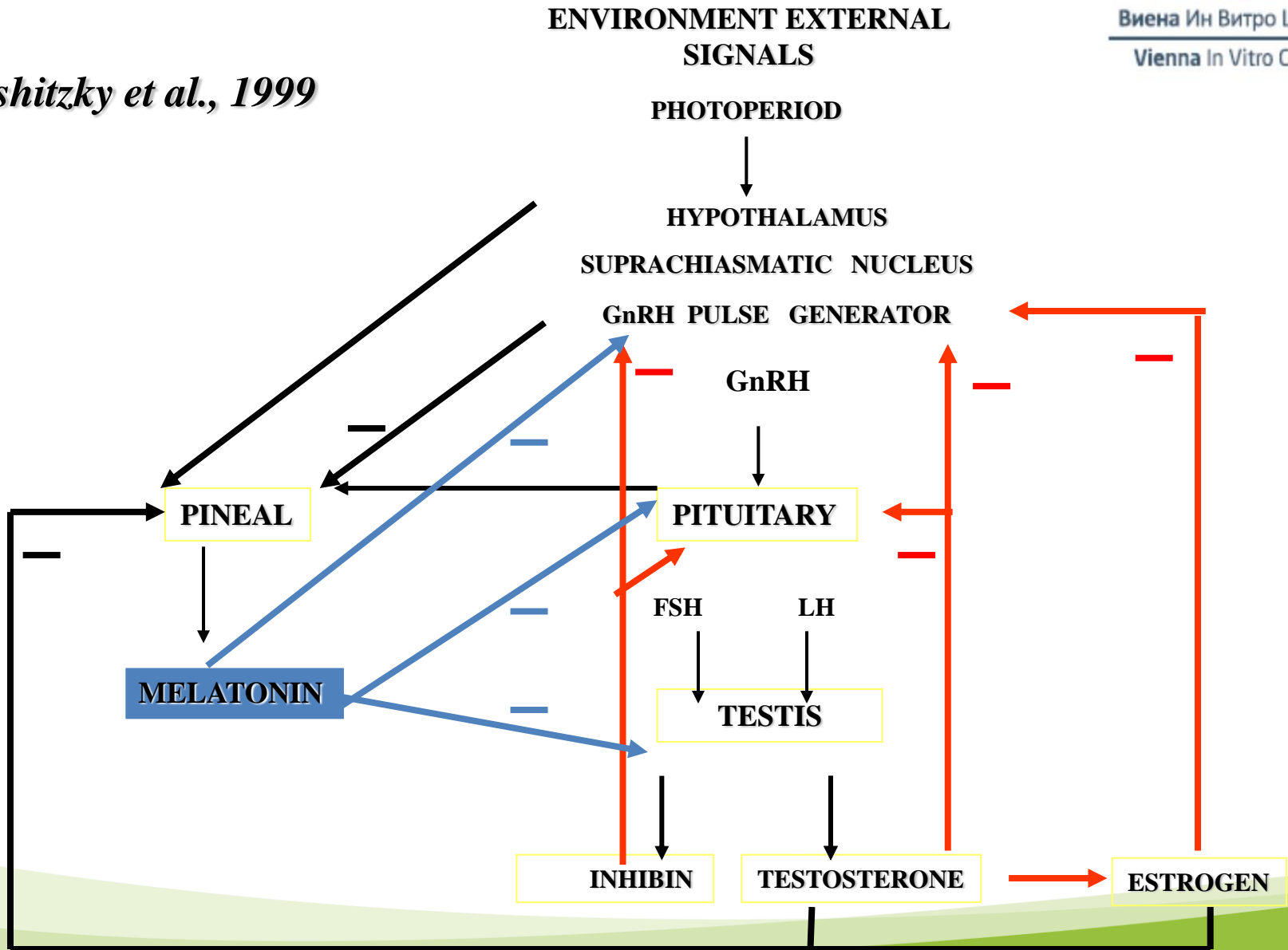


Мелатонин и репродукция



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Luboshitzky et al., 1999



Главни клетъчни източници на свободните радикали в живите клетки

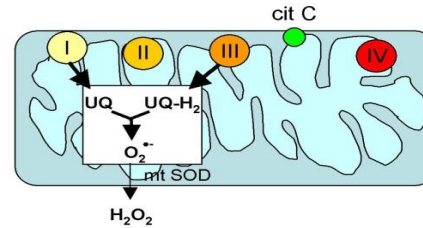


Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

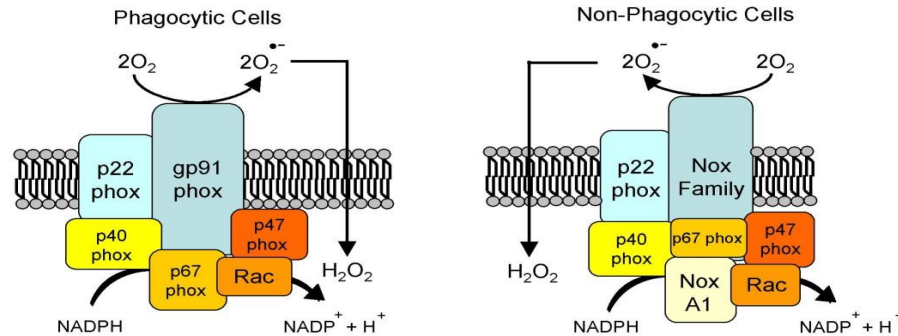
a) Mitochondria

Stimuli inducing increased mitochondrial generation of ROS:

- serum deprivation
- integrin signalling
- apoptosis
- $\text{TNF}\alpha$
- hypoxia
- ceramide
- p53
- oncogenic Ras



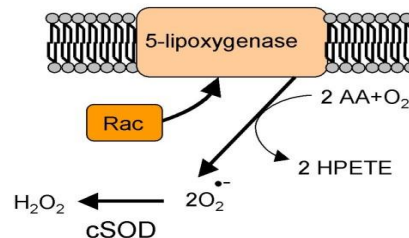
b) NADPH oxidase



Stimuli for activation of NADPH oxidase and 5-lipoxygenase

- integrin signalling
- growth factors
- cytokines/hormones
- immunological stimuli
- hypoxia
- oncogenic Ras

c) 5-lipoxygenase



включително в ядрата на клетките мелатонинът е в състояние да очисти тези токсични продукти.

Мелатонинът и неговите метаболити имат сходна структура и поради това хипотетично могат да инхибират метилтрансферазите на ДНК, които епигенетично модифицират ДНК чрез прибавяне на метилова група към цитозина. Така “обезвреждането” на туморните супресорни гени е тясно свързано с хиперметилацията на ДНК и може да бъде предотвратено с инхибитори на метилтрансферазите на ДНК.

Korkmaz et al., 2007

Така пред мелатонина се открива широки перспективи за приложение в тази област на медицината!



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



В наши дни



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



На летището във Вашингтон DC индианци сиукси очаквали душите си, защото смятали, че е невъзможно да се преместят толкова бързо, колкото телата им с реактивния самолет. Чак след 30 дни напуснали летището за среща с президента.

Karin Alvtegen, 2010



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Мелатонинът понижава значимо кръвното налягане:

- **чрез директен ефект върху хипоталамуса;**
- **като антиоксидант;**
- **чрез намаляване нивото на катехоламините;**
- **чрез релаксиране на гладкомускулните влакна в стената на аортата.**

E. Sewerynek et al., 2002



Мелатонин и хипертония

- **Non-dipper-ите** се различават от останалите хипертоници по увредената нощна мелатонинова секреция.
- Пациентите с есенциална хипертония имат най-често нарушена автономна кардиоваскуларна регулация и денонощни ритми. Прилагането на мелатонин при тях понижава АН по време на сън с 6 mmHg за систолното и с 4mmHg за диастолното налягане.
- Особено изразен е ефектът върху диабетици, като се благоприятства нощното понижаване на артериалното налягане.
- Кардиоваскуларните ефекти на мелатонина са най-вероятно дозо-зависими!

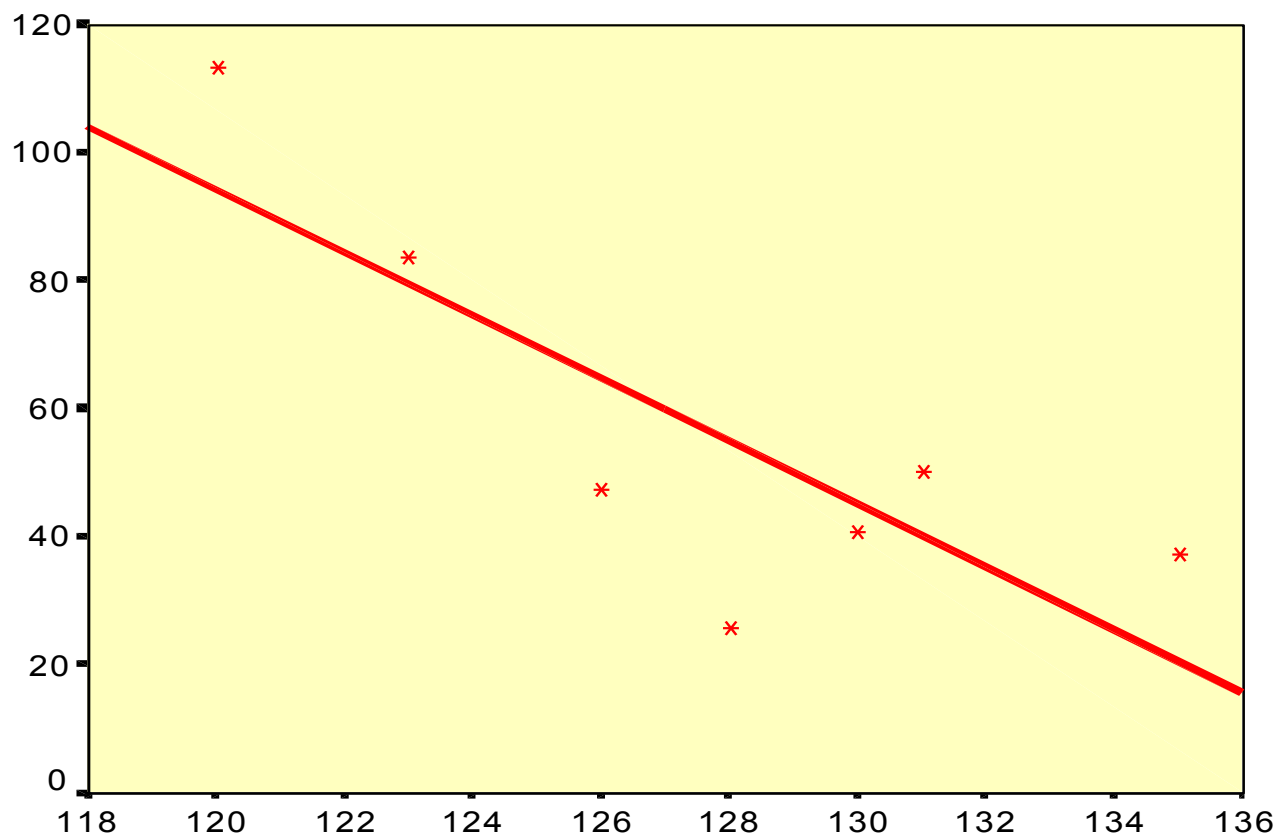
Garfinkel et al., 2003

Мелатонин и хипертония



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Systolic blood pressure

$r = -0,812; p=0,026$

E. Pes



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center





Мелатонин и инсулин

- β -клетките в панкреаса са много чувствителни на оксидативния стрес, защото имат ограничен антиоксидативен капацитет.
- В тъкани от човешки панкреас са доказани мембранните рецептори на мелатонина MT1 и MT2, а също и експресия на mRNA за нуклеарните рецептори на панкреаса.
- В пинеалната жлеза е установено понижение на mRNA на инсулиновия рецептор при тип 2 ЗД.
- Мелатонинът стимулира транспорта на глюкоза в скелетните мускулни клетки по пътя на IRS-1/PI-3-kinase.

Мелатонин и инсулин



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Съвместното приложение на мелатонин и цинков ацетат самостоятелно или в комбинация с метформин подобрява гликемичния контрол на гладно и постпрандиално.

Това лечение води и до понижаване на HbA1C.

Hussain et al., 2006

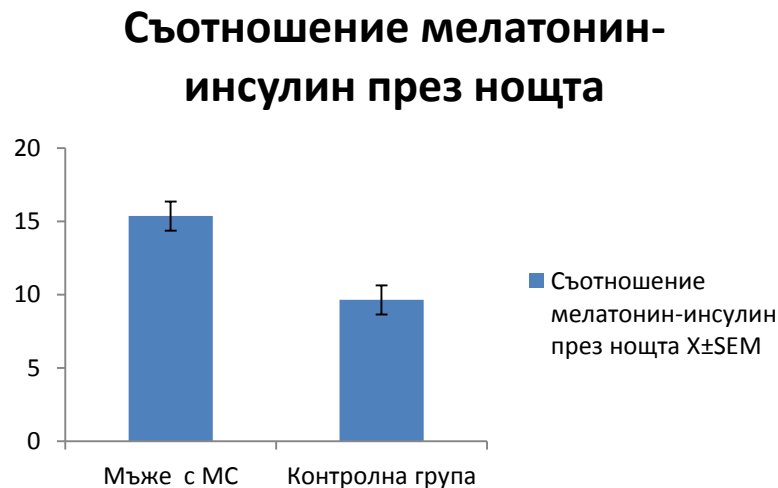


Robeva R, Kirilov G, Tomova A, Kumanov P.
Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome.
J Pineal Res. 2008;44(1):52-56.

➤ При пациентите с МС нощно-дневната мелатонинова амплитуда е обратно пропорционална на кръвната захар на гладно ($r=-0.494$, $p=0.023$);

➤ Съотношението мелатонин - инсулин през нощта е право пропорционално на нивата на HDL –холестерола и обратно пропорционално на нивата на общия и LDL холестерола;

Следователно високите концентрации на нощен мелатонин имат *протективен* ефект по отношение на метаболитните нарушения при млади мъже с инсулинова резистентност.





Received: 2007.08.19
Accepted: 2008.03.11
Published: 2008.06.01

Melatonin secretion and non-specific immune responses are differentially expressed in corticotropin-dependent and corticotropin-independent Cushing's syndrome

Authors' Contribution:

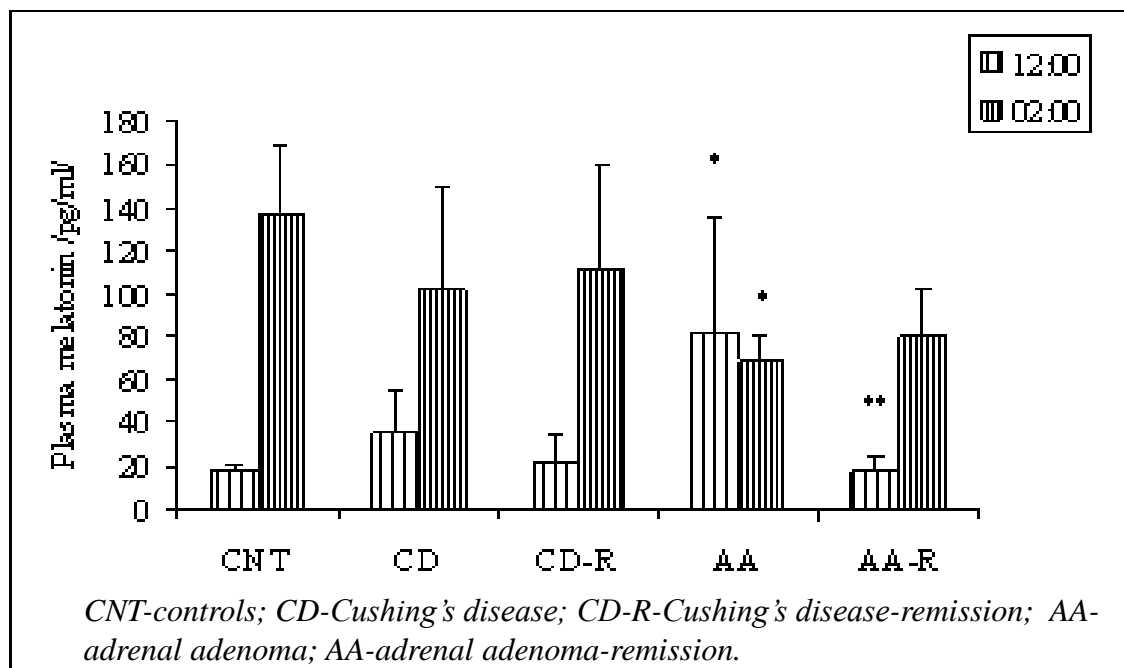
- A** Study Design
- B** Data Collection
- C** Statistical Analysis
- D** Data Interpretation
- E** Manuscript Preparation
- F** Literature Search
- G** Funds Collection

Analia Tomova^{1A,B,D,E,F}, Philip Kumanov^{1A,B,D,E,F}, Ralitsa Robeva^{1D}, Stefan Manchev^{2B},
Rossitza Konakchieva^{2C,D,E,F}

¹ Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia, Bulgaria

² Department of Immunoneuroendocrinology, Institute of Biology and Immunology of Reproduction, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

Source of support: Study was supported partially by grant TKB-1614 of the National Science Fund of Bulgaria



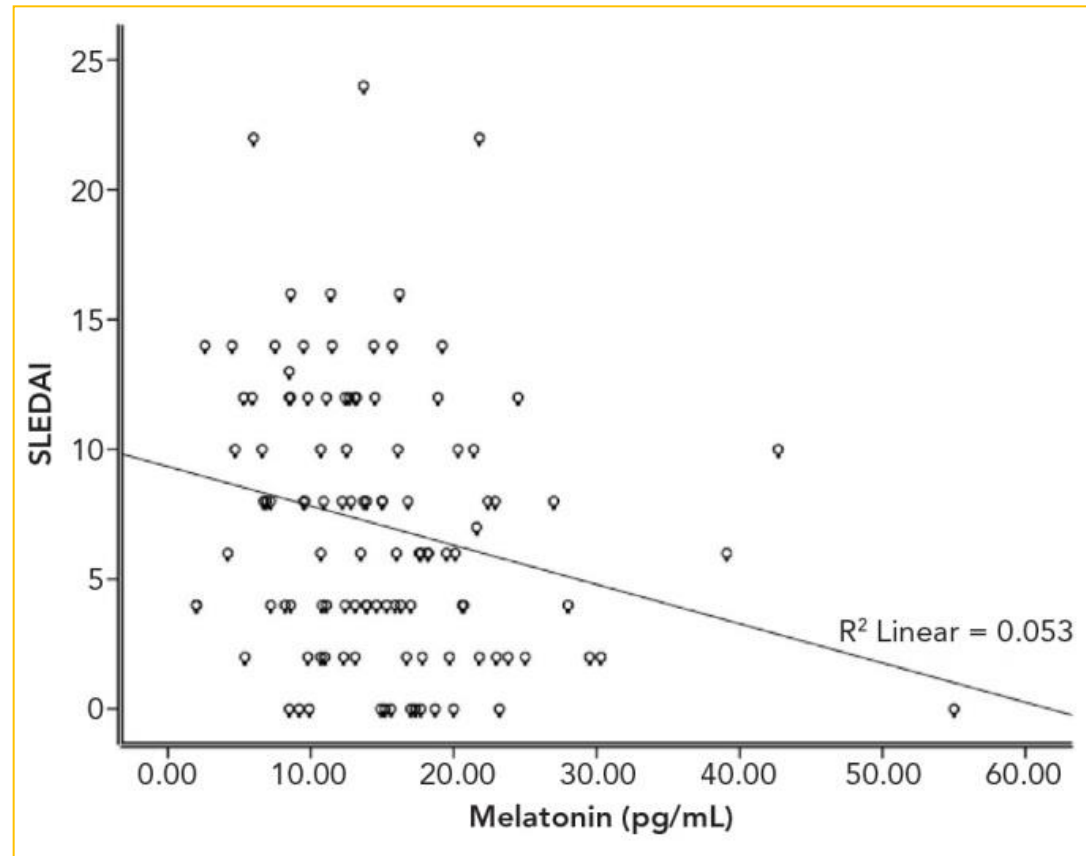


Мелатонин и системни автоимунни заболявания

Нивата на дневния мелатонин са значитимо по-ниски при жените със системен лупус.

Концентрациите на хормона са обратно свързани със степента на клиничната активност на заболяването.

SLEDAI - SLE –disease activity index



Мелатонин и системни автоимунни заболявания



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Melatonin (MLT) упражнява действие върху възпалителната реакция при РА, което е противоположно на това на кортикостероидите.

Продукцията на човешкия проинфламаторен цитокин тип Th1 (свързан с мелатониновата стимулация) показва денонощен ритъм с върхово ниво през нощта и рано сутрин, когато плазменият кортизол (индуциращ производството на цитокин тип Th2) е нисък, а мелатонинът е най-висок.



**“Замърсяването със светлина” може да предизвиква десинхронизиране на циркадните ритми у някои хора, а също може да е причина за хиперинсулинемия, хипертриглицеридемия и повишената честота на сърдечно-съдовите заболявания при работещите нощна смяна.
*/Lund et al.,2001; Karlsson et al., 2005; Knutsson A., 2003/.***

Мелатонин – загадъчният хормон



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

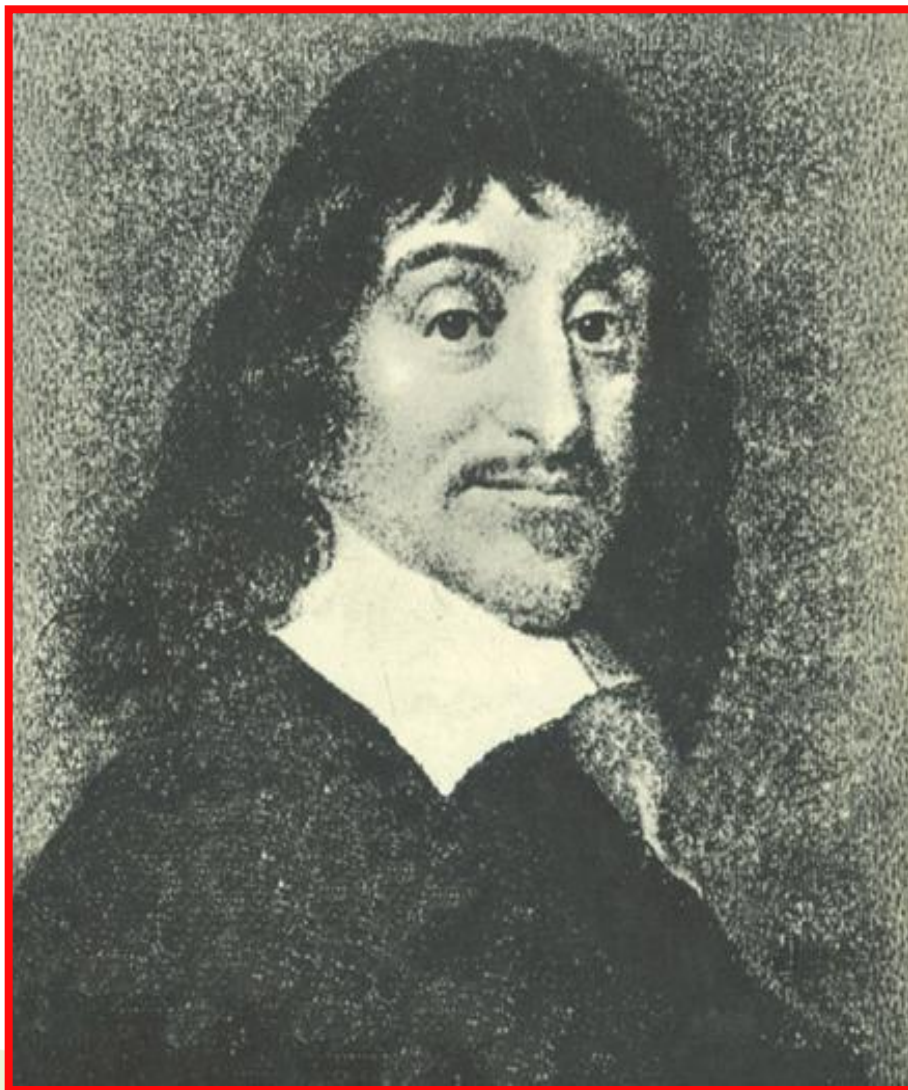
Melatonin probably can not be easily assimilated to other classical hormones. It is more appropriate to consider melatonin as a fine tuner of all endogenous biological functions, including those relevant to reproduction and probably metabolism.

В миналото



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center



Понастоящем



Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center





Виена Ин Витро Център

Vienna In Vitro Center

Благодаря за вниманието!

Виена Ин Витро Център

МБАЛ „Токуда Болница София“, ет. 9
бул. „Никола Вапцаров“ 51Б,
София 1407, България

www.vienna-ivf.com; office@vienna-ivf.com

телефон 1: +359 2 42 00 281

телефон 2: +359 2 403 4227

мобилен: +359 882 70 99 48