

ДЕБЮТ

© ГАРАНЯН Л.Г., 2015

УДК 615.357:577.175.32].03:616.5

Применение препаратов мелатонина в дерматологической практике

Гаранян Л.Г.

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова) ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва

Представлены данные литературы по эффективности применения экзогенного мелатонина в терапии дерматологических заболеваний, таких как псориаз, atopический дерматит, экзема и андрогенетическая алопеция. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что комплексный метод лечения, включающий применение экзогенного мелатонина, позволяет нормализовать иммунологические показатели, повысить эффективность проводимой терапии, увеличить сроки ремиссии и вовремя предотвратить рецидивы заболеваний.

Ключевые слова: мелатонин; хронотерапия; псориаз; atopический дерматит; экзема; алопеция.

Для цитирования: Гаранян Л.Г. Применение препаратов мелатонина в дерматологической практике. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(6): 50-52.

MELATONIN PREPARATIONS IN DERMATOLOGICAL PRACTICE

Garanyan L.G.

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Published data on the efficiency of exogenous melatonin in therapy of some dermatological diseases – psoriasis, atopic dermatitis, eczema, and androgenic alopecia – is presented. Combined therapy including exogenous melatonin leads to normalization of immunological parameters, improves the treatment efficiency, prolongs remissions, and prevents disease relapses.

Key words: melatonin; chronotherapy; psoriasis; atopic dermatitis; eczema; alopecia.

Citation: Garanyan L.G. Melatonin preparations in dermatological practice. *Russian journal of skin and venereal diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney).* 2015; 18(6): 50-52. (in Russian)

Гормон эпифиза мелатонин является центральным синхронизатором ритмов различных функций организма с 24-часовым ритмом чередования света и темноты [1]. Этот гормон обладает антиоксидантной активностью, адаптивным действием, а также регулирующим [2] или стимулирующим влиянием на функции иммунной системы [3]. Иммуномодулирующие эффекты мелатонина могут быть связаны не только с его прямым или опосредованным действием на функции иммунокомпетентных клеток, но и с восстановлением хронометрической организации иммунной системы и иммуноэндокринных взаимоотношений [2].

Производство мелатонина имеет четкий суточный ритм, уровень его в крови достигает максимума к середине ночи, а затем прогрессивно снижается, становясь минимальным в утренние часы [4]. Любые изменения синтеза гормона способны приводить к расстройству как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроноз),

так и ритмов организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроноз) [5]. При нарушении циркадианных ритмов иммунной системы в эксперименте у животных и при различных заболеваниях у человека наблюдаются расстройства функций иммунокомпетентных клеток, выражающиеся в иммунодефицитных, аутоиммунных, аллергических состояниях [6]. Поэтому актуальным является изучение циркадианных ритмов функционирования клеток иммунной системы при нарушениях светового режима и заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играют иммунологические дисфункции, – бронхиальной астме, atopическом дерматите, псориазе и др. Важной задачей является исследование возможности их медикаментозной коррекции препаратами мелатонина (мелаксен, мелатонин) и индукторами его синтеза. Однако в литературе существуют лишь немногочисленные сведения о хронобиологических режимах применения лекарств, оказывающих влияние на клетки иммунной системы [2, 7, 8].

Сведения об авторе:

Гаранян Лусине Гарегиновна, клинический аспирант (lusine90@list.ru).

Corresponding author:

Garanyan Lusine, post graduate (lusine90@list.ru)

Применение мелатонина в комплексной терапии псориаза

Псориаз – одно из наиболее распространенных кожных заболеваний, встречающееся среди населения всех стран с частотой 0,1–10%. Холодный и

влажный климат увеличивает процент лиц, болеющих псориазом, особенно это касается его тяжелых форм. В условиях Сибирского региона, Скандинавских стран показатель заболеваемости псориазом составляет 8–9% [9, 10]. В большинстве клинических случаев псориаза прослеживается сезонный характер заболевания. Хронометрическая организация иммунной системы, выражающаяся в суточных и сезонных биоритмах ее отдельных параметров, синхронизированных между собой, – установленный факт. У больных псориазом с различными сезонными вариантами течения имеются иммунологические изменения, характеризующиеся комбинированными нарушениями клеточного, гуморального иммунитета и повышением циркулирующих иммунных комплексов. При весенне-летнем варианте псориаза зафиксировано повышение количества $CD4^+$ на 37,8%, циркулирующих иммунных комплексов на 145,5%, иммунорегуляторного индекса на 102%. При осенне-зимнем варианте псориаза отмечено увеличение содержания $CD4^+$ на 40,2%, ЦИК на 219%, $CD25^+$ на 45%, иммунорегуляторного индекса на 104%, а также IgM на 122,8%. Было установлено, что включение экзогенного мелатонина в комплексную терапию псориаза приводило к нормализации иммунологических показателей: $CD4^+$, $CD25^+$, IgM и ЦИК, способствовало снижению индекса PASI и увеличивало длительность ремиссии заболевания. При весенне-летнем варианте псориаза индекс PASI снижался на 19,4% и сохранялся ниже на 18,4%, при осенне-зимнем варианте заболевания индекс PASI уменьшался на 37% и сохранялся ниже на 32,5% по сравнению с показателями индекса у пациентов, получавших стандартную терапию без применения адаптогена [11, 12].

Применение мелатонина в терапии атопического дерматита

У больных атопическим дерматитом в отличие от здоровых лиц отсутствуют суточные вариации содержания мелатонина в крови, снижена вечерняя концентрация гормона, а также отсутствуют корреляционные связи концентрации мелатонина в крови с показателями иммунокомпетентных клеток.

Установлено [13], что включение мелатонина в комплексную терапию атопического дерматита статистически значимо повысило клиническую эффективность лечения, что ассоциировалось с влиянием на суточные ритмы иммунной системы. Так, у пациентов, получавших наряду со стандартной терапией мелатонин, стали характерны утренне-вечерние различия в содержании клеток $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ и сывороточной концентрации интерферона γ (ИФН γ). При этом распространенность кожных проявлений уменьшилась на 84%, а в контрольной группе – на 60%. Включение мелатонина в комплексную терапию снижало относительный риск развития неблагоприятного течения заболевания на 63% и способствовало наиболее быстрой положительной динамике таких клинических составляющих индекса SCORAD и ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), как нарушение сна и кожный зуд. Клинический эффект у пациентов, получавших ме-

латонин, ассоциировался с повышением содержания клеток $CD8^+$, IgM, Fc-зависимого фагоцитоза моноцитами и нейтрофилами. При этом статистически значимо снижалось содержание IgE и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови [13].

Применение мелатонина в терапии экземы

В числе патогенетических факторов экземы находятся нейрогенные и иммунологические нарушения. Это побудило использовать эпифизарный гормон мелатонин, обладающий анксиолитическими и иммуномодулирующими свойствами, для лечения экземы у лиц среднего и пожилого возраста, у которых отмечается возрастная инволюция шишковидной железы. У больных экземой установлена недостаточность Т- и В-звеньев иммунитета. Лечебный эффект мелатонина связан с его способностью регулировать функцию тимуса, где обнаружена высокая плотность специфических мелатониновых рецепторов, посредством которых контролируется выработка Т-лимфоцитов, цитокинов типа ИЛ-2 и ИФН γ . Наряду с этим составной частью лечебного действия мелатонина при экземе могут являться и другие свойства гормона, к числу которых надо отнести его ингибиторное влияние на различные компоненты стрессорной реакции, так как данная форма кожной патологии тесно сопряжена с нейрогенно-гормональными нарушениями. Так, эпифиз посредством своих биологически активных соединений может лимитировать деятельность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, нормализовать психический статус человека, угнетая эмоциогенные структуры мозга, тормозить процессы перекисного окисления липидов [14].

Применение мелатонина в терапии андрогенетической алопеции

В поисках эффективных и безопасных средств для лечения андрогенетической алопеции ученые обратили внимание на мелатонин, свойства которого натолкнули на идею использовать его для оздоровления клеток волосных фолликулов при потере волос.

Действительно опыты *in vitro* показали, что под влиянием мелатонина скорость роста волос значительно возрастает [15]. Для проверки полезности мелатонина в терапии андрогенетической алопеции *in vivo* проведены 5 клинических испытаний на группах мужчин и женщин с количеством испытуемых от 30 до 1800 [15]. В первом исследовании фармакодинамики и переносимости препарата было обнаружено незначительное повышение содержания мелатонина в сыворотке крови после местного применения 0,0033% раствора мелатонина по сравнению с раствором плацебо [16]. В обеих группах сравнивали общее количество метаболита мелатонина (6-гидроксимелатонин), косвенно указывающего на содержание мелатонина в крови. Нейрокогнитивные изменения и воздействие на жизненно важные функции не наблюдались. Во втором исследовании с участием 30 пациентов с ранними стадиями андрогенетической алопеции было достигнуто значительное снижение выпадения волос после 30 и 90 дней при-

менения мелатонина. Однако наблюдаемый эффект не был плацебо-контролируемым [16]. Переносимость была относительно хорошей (зарегистрировано 18% случаев непереносимости).

Третье, открытое, клинически контролируемое исследование с участием 35 мужчин с андрогенетической алопецией показало, что 6-месячное местное лечение мелатонином приводит к значительному увеличению плотности волос у 54,8 и 58,1% мужчин после 3 и 6 мес применения соответственно. Эти результаты были получены с использованием трихоскана [17,18], значение плотности волос увеличилось на 29% (после 3 мес лечения) и 41% (после 6 мес лечения) [16].

В четвертом исследовании приняли участие 60 мужчин и женщин с ранними стадиями выпадения волос. До и после лечения сравнивали свойства волос и степень их выпадения по 4- и 5-балльной шкале соответственно. Было обнаружено значительное улучшение текстуры волос и снижение выпадения волос у женщин, в то время как потеря волос у мужчин оставалась постоянной, но в меньшей степени [16]. Побочные эффекты включали временное покраснение, чувствительность, зуд и/или жжение, однако исследование не было прекращено.

В пятом исследовании (3-месячное, масштабное, открытое, многоцентровое исследование) приняли участие 1891 человек (женщины и мужчины) с I и II стадиями андрогенетической алопеции. В результате проведенного исследования доля пациентов с 2- и 3-кратным положительным pull-тестом снизилась с 61,6% в начале исследования до 7,8% после 3 мес применения раствора мелатонина [16]. Наблюдалось также снижение доли пациентов с 35,7 до 5,4% с тяжелой и средней себореей волосистой части головы.

T. Fischer и соавт. [19] получили хорошие результаты при наружном применении 0,1% раствора мелатонина в течение 6 мес при диффузной и андрогенетической алопеции. Предполагают, что эффект наступает за счет индуцирования фазы анагена. Механизм воздействия мелатонина на волосяные фолликулы пока не вполне ясен. По мнению исследователей, скорее всего он основывается на антиандрогенном и/или антиоксидантном эффектах.

В целом результаты исследований различных аспектов топического применения раствора мелатонина при андрогенетической и диффузной алопеции оказались положительными: через полгода у большей части участников испытаний при местном ежедневном применении раствора наблюдалось значительное уменьшение потери волос, а в ряде случаев и рост новых, увеличилась средняя толщина волос и улучшилась их структура, причем у женщин результаты были лучше, чем у мужчин. Участники всех исследований проявили хорошую толерантность к топическому мелатонину.

Таким образом, можно сделать вывод, что комплексный метод лечения, включающий экзогенный мелатонин, позволяет нормализовать иммунологические показатели, повысить эффективность терапии, увеличить сроки ремиссии и вовремя предотвратить рецидивы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol. Int.* 2006; 23(1): 21–37.
2. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль мелатонина. *Вестник РАМН.* 2006; 9–10: 121–7.
3. [Trufakin V.A., Shurlygina A.V. Problems of central regulation of immune system biorhythms regulation. Melatonin role. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences (Vestnik RAMS).* 2006; 9–10: 121–7. (in Russian)].
4. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. *Русский медицинский журнал.* 2005; 13(26): 1755–60.
5. [Arushanyan E.B. Pineal hormone melatonin and its spa facilities. *Russian Medical Journal (Russkiy meditsinskiy zhurnal).* 2005; 13(26): 1755–60. (in Russian)].
6. Cagnacci A., Elliott J.A., Yen S.S. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core body temperature in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 75(2): 447–52.
7. Комаров Ф.И., Раппопорт С.И., Малиновская Н.К. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина.* 2005; 8: 8–13.
8. [Komarov F.I., Rappoport S.I., Malinovskaya N.K. Daily rhythm in internal diseases clinics. *Clinical medicine (Klinicheskaya meditsina).* 2005; 8: 8–13. (in Russian)].
9. 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: Манускрипт; 2012.
10. [Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Michurina S.V., Shurlygina A.V. Structural and temporal organization of liver, lymphatic, immune and endocrine systems in violation of the light regime and the administration of melatonin. Novosibirsk: Manuscript; 2012. (in Russian)].
11. Angeli A., Maser R.G., Staurengi A.H., Solomon S., Bateman A., Sartori M.L., et al. The expanding field of hypothalamic-pituitary-adrenal modulation of human natural killer cell activity. *Ann. NY Acad. Sci.* 1994; 719: 328–42.
12. Perpoint B., Le Bousse-Kerdilès C., Clay D., Smadja-Joffe F., Deprés-Brummer P., Laporte-Simitsidis S., et al. In vitro chronopharmacology of recombinant mouse IL-3, mouse GM-CSF, and human G-CSF on murine myeloid progenitor cells. *Exp. Hematol.* 1995; 23(4): 362–8.
13. Хайрутдинов В.Р., Михайличенко А.Ф., Пискунова А.Л., Мухина М.С., Тарасенко Т.Н., Самцов А.В. Роль CD45RA⁺, CD45RO⁺-лимфоцитов в патогенезе псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012; 6: 30–5.
14. [Khayrutdinov V.R., Mikhaylichenko A.F., Piskunova A.L., Mukhina M.S., Tarasenko T.N., Samtsov A.V. The role of CD45RA⁺, CD45RO⁺-lymphocytes in pathogenesis of psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney).* 2012; 6: 30–5. (in Russian)].
15. Guenther L. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43(2, Pt. 3): 36–42.
16. Fisher T., Wigger-Alberti W., Elsner P. Melatonin in dermatology. Experimental and clinical aspects. *Hautarzt.* 1999; 50(1): 5–11.
17. Mee J.B., Johnson C.M., Morar N., Burslem F., Groves R.W. The psoriatic transcriptome closely resembles that induced by interleukin-1 in cultured keratinocytes: dominance of innate immune responses in psoriasis. *Am. J. Pathol.* 2007; 171(1): 32–42.
18. Ширинский В.С., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Круглеева О.Л., Кожевников В.С., Соловьева Н.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения мелатонина у больных atopическим дерматитом. *Медицинская иммунология.* 2006; 5–6: 707–14.
19. [Shirinskiy V.S., Nepomnyashchikh V.M., Leonova M.I., Kruleeva O.L., Kozhevnikov V.S., Solovieva N.Yu. et al. Effectiveness and safety of melatonin use in the patients with atopic dermatitis. *Medical immunology (Meditsinskaya immunologiya).* 2006; 5–6: 707–14. (in Russian)].
20. Арушанян Э.Б., Аль-Абси Дж.М., Чебаторов В.В. Лечебные возможности мелатонина и его влияние на иммунологические показатели у больных экземой. *Экспериментальная клиническая фармакология.* 2003; 3: 59–61.
21. [Arushanyan E.B., Al-Absi D.M., Chebatorev V.V. Melatonin therapeutic potential and its influence on immunological indexes in patients with eczema. *Experimental clinical pharmacology (Eksperimentalnaya klinicheskaya farmakologiya).* 2003; 3: 59–61. (in Russian)].
22. Fischer T.W., Fischer A., Knöll B., Hipler U.C., Elsner P. Melatonin in low doses enhances in vitro human hair follicle proliferation and inhibits hair growth in high doses. *Arch. Derm. Res.* 2000; 292: 147.
23. Fischer T.W., Trüeb R.M., Hänggi G., Innocenti M., Elsner P. Topical Melatonin for Treatment of Androgenetic Alopecia. *Int. J. Trichol.* 2012; 4(4): 236–45. doi:10.4103/0974-7753.111199. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681103>
24. Gassmueller J., Rowold E., Frase T., Hughes-Formella B. Validation of TrichoScan technology as a fully-automated tool for evaluation of hair growth parameters. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19(4): 224–31.
25. Hoffmann R. TrichoScan: Combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *Eur. J. Dermatol.* 2001; 11(4): 362–8.
26. Fischer T.W., Scholz G., Knöll B., Hipler U.C., Elsner P. Melatonin suppresses reactive oxygen species induced by UV irradiation in leukocytes. *J. Pineal. Res.* 2004; 37(2): 107–12.

Поступила 29.10.15
Received 29.10.15