

Меланин в структуре противодействия стрессовым явлениям организма

Melanin in the structure of counteracting stressful phenomena of the body



DOI 10.24411/2658-3569-2020-10117

Арсакханова Гайна Абдуллоевна, к

к.м.н., доцент, зав.кафедрой гистологии и патологической анатомии, Медицинский институт, Чеченский Государственный университет

Arsakhanova Gayna Abdulloevna,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology and Pathological Anatomy, Medical Institute, Chechen State University

Аннотация. Меланины представляют собой группу пигментов, которые синтезируются во всех крупных таксонах как про-, так и эукариот. Их функция считается адаптивной, они обеспечивают приспособление живых организмов к условиям окружающей среды, стресса. Меланин придает окраску коже, волосам, ресницам, бровям, радужной оболочке глаза человека и отсутствует только у больных альбинизмом. Он образуется также в коже в ответ на действие ультрафиолетового облучения, при этом выполняет защитную функцию, выступает антиоксидантом, что обеспечивается его строением. Меланин представляет собой полимер, который имеет способность задерживать и стабилизировать свободные радикалы и ксенобиотики как экзо-, так и эндогенного происхождения. В коже меланин не только защищает от ультрафиолетового излучения, но и от ионизирующего. Доказательством этого является то, что некоторые виды грибов, бактерий, имеющих бурые и черные меланиновые пигменты, живут в местах активного электромагнитного, ультрафиолетового, космического излучения, являются устойчивыми к рентгеновскому излучению.

Summary. Melanins are a group of pigments that are synthesized in all major taxa, both pro and eukaryotes. Their function is considered to be adaptive, they ensure the adaptation of living organisms to environmental conditions and stress. Melanin gives color to the skin, hair, eyelashes, eyebrows, iris of the human eye and is absent only in patients with albinism. It is also formed in the skin in response to the action of ultraviolet radiation, while performing a protective function, acts as an antioxidant, which is provided by its structure. Melanin is a polymer that has the ability

to trap and stabilize free radicals and xenobiotics of both exo and endogenous origin. In the skin, melanin not only protects against ultraviolet radiation, but also against ionizing radiation. Proof of this is that some types of fungi, bacteria with brown and black melanin pigments, live in places of active electromagnetic, ultraviolet, cosmic radiation, are resistant to X-rays.

Ключевые слова: доказательство, космическое излучение, грибки, бактерии, меланин.

Keywords: proof, cosmic radiation, fungi, bacteria, melanin.

Меланин бактериального происхождения может быть использован для людей с кожей, чувствительной к ультрафиолету, в качестве защитного средства. Итак, уже доказано, что меланин обладает радио — и фотопротективными свойствами. Задерживая кванты лучевой энергии в поверхностных слоях тканей живых организмов, он рассеивает ее и предотвращает проникновение внутрь и повреждение внутренних структур [6]. Эта защита обеспечивается не только экранированием вредного излучения, также меланиновые пигменты поглощают свободные радикалы. Также существует гипотеза относительно защитной функции эумеланина, обусловленной продукцией молекулярного водорода, который способен восстанавливать активные формы кислорода.

Во время длительного радиационного воздействия активируется свободнорадикальное окисление, развивается дефицит антиоксидантов, нарушается работа нервной, эндокринной, иммунной систем. Это коррелирует с изменениями, что развиваются во время действия других стрессорных факторов, в том числе и психологических и социальных. Меланин тормозит свободнорадикальные процессы в белках во время облучения в результате ингибирования реакций перекисного окисления липидов путем связывания ионов двухвалентного железа и экзогенных фотосенсибилизаторов в неактивные комплексы, а также в результате гашения активных форм кислорода. При нарушении образования меланина увеличивается чувствительность клеток к облучению [4]. Таким образом, меланин обладает антистрессорными свойствами, поскольку поглощает свободные радикалы.

Так, Л. А. Горчакова и соавт. доказали, что при сочетании действия облучения и стресса достоверно возрастает концентрация адреналина в крови крыс, а также снижается содержание тироксина. При употреблении фитомеланина содержание гормонов в крови достоверно не менялось по сравнению с интактными животными, кроме инсулина. Его уровень значительно снизился, что может быть объяснено снижением синтеза и увеличением утилизации, поскольку уровень глюкозы в крови снизился. При электронно-микроскопическом изучении печени выявлено улучшение морфофункционального ее состояния, достаточный синтез гликогена. Итак, фитомеланин снижает в крови уровень

адреналина и инсулина, что может говорить о нормализации работы надпочечников и поджелудочной железы, а также уменьшается негативное стрессорное влияние. [7] Также в этой работе продемонстрирована нормализация уровня тироксина, аминотрансфераз, снижение концентрации продуктов перекисного окисления липидов в крови по сравнению с облученными животными. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что меланин обладает протистрессорными свойствами, оказывает антиоксидантное действие. Это доказывают и другие исследования.

Стресспротекторное действие меланина также обусловлено уменьшением содержания окисномодифицированных белков, ТБК-реактантов, а также увеличение показателей антиоксидантной защиты, снижением уровня кортизола в крови в условиях иммобилизационного стресса.

Кроме свойств, указанных выше, меланины, находящиеся в оболочках спор грибов и бактерий, защищают их от лизиса. Есть также предположение, что меланины кожи тормозят в ней пролиферацию патогенной флоры. [3]

Меланин может быть нейромодулятором, поскольку присутствующий в нервных волокнах различных отделов головного мозга, также защищает от действия пероксинитриты, что считается медиатором нейротоксических процессов.

В черной субстанции головного мозга человека во многих дофаминергических нейронах содержится меланин, он имеет общее происхождение с катехоламинами, а при болезнях, сопровождающихся демиелинизацией нервных волокон выявлено нарушение синтеза меланина. Нейромеланин накапливается в дофаминергических нейронах, считается, что он вызывает выборочную уязвимость нейронов. Однако, природа нейромеланина неоднозначна. Интранейрональный выполняет защитные функции, предотвращая токсическое воздействие токсинов, избытка катехоламинов, свободных радикалов. Вместо этого нейромеланин, выделяющий нейроны при смерти, может активировать нейроглию, вызывая воспаление, характеризующее, в частности, болезнь Паркинсона.

Меланин проявляет мембранотропную активность, повышает проводимость и уменьшает электрическую емкость билипидного слоя [1].

Меланины представляют собой фенольные полимеры, цвет и функции которых обусловлены наличием неспаренных электронов. Основными классами являются: эумеланины, феомеланины и алломеланины. В коже человека есть два типа: эумеланин и феомеланин. На сегодняшний день наиболее активно исследуется структура эумеланина.

Синтез меланина берет свое начало от аминокислоты тирозин и фермента тирозиназы.

При окислении тирозина или фенилаланина тирозиназой до о-дигидроксифенилаланина (ДОФА) и ДОФА-хинона вследствие циклизации последних образуются предшественники черных или коричневых эумеланинов — 5,6-дигидроксииндол или 5,6-дигидроксииндол-2-карбоксильная кислота. Далее эти предшественники подвергаются оксидативной полимеризации и образуется меланин. В состав натурального эумеланина входят 5,6-дигидроксииндол и 5,6-дигидроксииндол-2-карбоксильная кислота с большой и неустановленной вариабельностью этих двух поперечников в большой молекуле пигмента. Таким образом, вторичная структура (надмолекулярная организация) неизвестна.

Синтез феомеланинов начинается так же, но далее к дофу прямо или с участием глутатиона присоединяется цистеин. Вследствие этой реакции образуется цистеинил-ДОФА, полимеризуется и образуются разнообразные производные бензотиазинов.

На сегодня аломеланины являются недостаточно изученными, это гетерогенная группа полимеров, образующихся в процессе окисления и полимеризации ди или тетрагидроксиафталену, что через пентакетонный путь ведет к синтезу полимеров дигидроксиафталенмеланину, γ -глутаминил-4-гидроксibenзену, катехолив, 4-гидроксифенилоцтовой кислоты с разной окраской.

Эумеланины содержат азот, феомеланины-сульфур, большинство алломеланинов не содержат азот.

Синтез меланина в коже происходит в меланоцитах, расположенных в мальпигиевом слое эпидермиса. Этот процесс активируют меланоцитстимулирующие гормоны гипофиза (МСГ) — α -МСГ и β -МСГ, под влиянием которых возрастает активность тирозиназы. Также синтез меланина активируется ультрафиолетовым излучением.

После синтеза меланин взаимодействует с белком и формирует меланосомы (0,1 — 2 мкм), что по отросткам меланоцитов достигают межклеточного пространства, а далее в те слои тканей, что расположены выше. Один меланоцит обеспечивает пигментом 36 кератиноцитов, образуя с ними эпидермальную меланиновую единицу.

Влияние меланина на функционирование организма достаточно широко освещено в литературе, а что касается антиоксидантного и стресспротективного влияния меланина на поджелудочную железу, данные ограничены, хотя известно, что развитие поражений поджелудочной железы, в частности острого панкреатита, сопровождается активацией свободнорадикального окисления.

Из винограда *Vitis vinifera* L. получен эномеланин, обладающий способностью уменьшать развитие нейрон-дистрофических поражений в слизистой оболочке желудка

крыс, вызванной иммобилизационным стрессом. Авторы предполагают, что такая способность меланина может быть объяснена нормализацией нейрон-медиаторных процессов, которые принимают участие в развитии ответа на стресс, а также торможением свободнорадикального окисления липидов биомембран. Во время этих экспериментов было обнаружено, что вследствие стресса у крыс увеличивался уровень глюкозы в крови, уменьшалось содержание гликогена в нейтрофилах, а также резко уменьшалось содержание липидов в надпочечниках [5]. При использовании меланну достоверно снижается глюкоза в крови, нормализуется содержание гликогена в нейтрофилах и не происходит снижение содержания липидов в коре надпочечников у крыс во время иммобилизационного стресса. Вышеуказанное свидетельствует об антистрессорном действии меланина, полученного из *Vitis vinifera* L.

В работах Савицкого Я.М. и соавторов доказано цитопротекторное действие меланина (продукта жизнедеятельности черных дрожжей *Nadsoniella nigra variant hesuelica*) на слизистую оболочку желудка крыс, что проявляется уменьшением степени ее поражения, вызванного проведением иммобилизационного стресса, введением серотонина и этанола. Доказано, что под влиянием меланина уменьшалась интенсивность перекисного окисления липидов и увеличивалась активность антиоксидантных ферментов.

По строению меланины относятся к полифенольных соединений, что широко представлены среди продуктов питания. В основном полифенолы содержатся в овощах, фруктах, крупах, они предупреждают развитие онкологических заболеваний, ишемической болезни сердца, воспаления.

Полифенольные соединения обладают стреспроективну действие на ткани организма, как и витамины С, Е, каротиноиды выполняют функции антиоксидантов, предупреждая целый ряд заболеваний, в основе которых лежит развитие оксидативного стресса. Также подавляют выработку медиаторов воспаления, таких как NFκappaB, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), липооксигеназа (ЛОГ) и индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS).

Действие полифенольных соединений также исследовалось другими учеными, и они изобрели, что одним из механизмов действия меланинов является действие на рецепторы активации пролиферации пероксисом гама (PPARs).

Регуляция воспалительных процессов происходит провоспалительными цитокинами, регуляция синтеза которых происходит на уровне транскрипции. Промежуточным звеном между провоспалительными цитокинами и факторами транскрипции считают PPARs. Они представляют собой рецепторы, локализованные в ядре, относящихся к надсемейства транскрипционных регуляторов, которые контролируют углеводный, белковый и

липидный обмен. Эта надродина рецепторов включает и рецепторы для гормонов (стероидных, тиреоидных) витамина D и ретиноидов. Активация данных рецепторов происходит специфическими факторами, как эндо-, так и экзогенными. Сейчас найдены три изоформы этих рецепторов, строение которых кодируется разными генами (PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ). Лучше всего исследованы строение и функции PPAR γ , эти рецепторы разделяют на три подтипа (PPAR γ 1, γ 2 и γ 3). Все изоформы PPAR образуют гетеродимерные комплексы с ретиноевыми рецепторами X (RXR), эти комплексы присоединяются к элементам ответа на PPAR (PPRE). Последние выполняют функцию центральных регуляторов дифференциации клеток, апоптоза, воспалительных реакций и энергетического обмена. Активация рецепторов PPAR γ вызывает ингибирование воспалительных реакций различного происхождения. Это происходит за счет улучшения метаболизма глюкозы и снижение инсулинорезистентности, а также за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов. Сигнальные пути включают торможение активации NF- κ B, параллельно с уменьшением экспрессии и/или активности белка AP-1, TGF- β 1, MCP-1, ICAM-1 и iNOS. Также было установлено, что лиганды PPAR γ ведут к росту уровня оксида азота за счет усиления активности eNOS, а уровень экспрессии iNOS снижался. На основании полученных данных было сделано предположение, что данные рецепторы являются физиологическими сенсорами в различных стрессовых ситуациях и представляют собой важную цель для дальнейшего исследования [2].

Ранее было изобретено, что полифенолы из гранатового сока и красного вина увеличивают экспрессию eNOS.

Полифенолкарбонный комплекс, полученный из красного вина, влияет на гемодинамические параметры и реактивность сосудов у крыс, он уменьшает систолическое давление крови. Авторы доказали, что этот гемодинамический эффект связан с увеличением эндотелий-зависимой релаксации и стимуляции экспрессии генов индуцибельной NO-синтазы в артериальной стенке.

Также было доказано, что виноградные полифенольные концентраты, как и виноградные вина, проявляют стреспротекторное действие при экспериментальном иммобилизационном стрессе, полифенолы белых и красных вин могут применяться при лечении нейропатий при сахарном диабете, меланин уменьшает мутагенное действие циклофосамида.

Список литературы

1. Chai, P. R., Schwartz, E., Hasdianda, M. A., Azizoddin, D. R., Kikut, A., Jambaulikar, G. D., ... Schreiber, K. L. (2020). A brief music app to address pain in the emergency department: Prospective study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(5). <https://doi.org/10.2196/18537>
2. Kowalski, C., Arizpe-Gomez, P., Fifelski, C., Brinkmann, A., & Hein, A. (2020). Design of a supportive transfer robot system for caregivers to reduce physical strain during nursing activities. *Studies in Health Technology and Informatics*, 270, 1245–1246. <https://doi.org/10.3233/SHTI200384>
3. Opie, E., Brooks, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The usefulness of pre-employment and pre-deployment psychological screening for disaster relief workers: A systematic review. *BMC Psychiatry*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02593-1>
4. Perone, S. A., Bavarel, M., Suzic, D., & Chappuis, F. (2020). Mental health and stress in humanitarian expatriates [Santé mentale et stress chez les humanitaires expatriés]. *Revue Medicale Suisse*, 16(693), 993–997.
5. Rakisheva, A., Marwan, M., & Achenbach, S. (2020). The ISCHEMIA trial: Implications for non-invasive imaging. *Anatolian Journal of Cardiology*, 24(1), 2–6. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.82428>
6. Scalabrin, M., Adams, V., Labeit, S., & Bowen, T. S. (2020). Emerging strategies targeting catabolic muscle stress relief. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21134681>
7. Steigerwald, S., Cohen, B. E., Vali, M., Hasin, D., Cerda, M., & Keyhani, S. (2020). Differences in Opinions About Marijuana Use and Prevalence of Use by State Legalization Status. *Journal of Addiction Medicine*, 14(4), 337–344. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000593>