



دانستنی‌هایی درباره نقش ملاتونین در پوست

دکتر مرتضی ثمینی

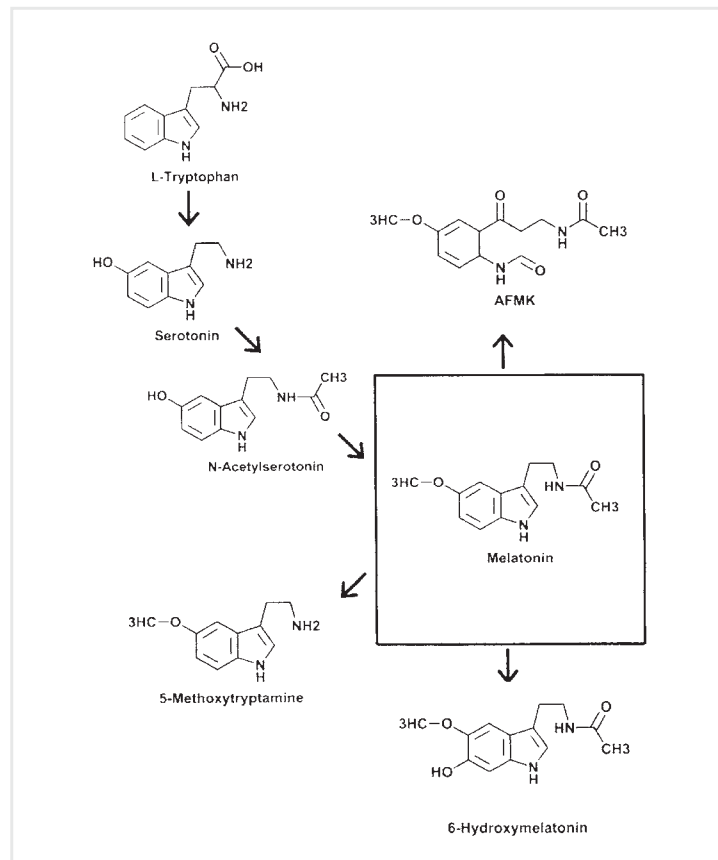
استاد فارماکولوژی

مستقل از گیرنده مثل فعال کردن مسیرهای محافظت‌کننده در برابر شرایط اکسیداتیو استرس ایجاد می‌کند. ملاتونین یک مولکول *direct antioxidant* و *bioregulator* است.

۳ - ملاتونین در پوست به‌عنوان آنتی‌اکسیدان و ماده محافظت‌کننده سلولی عمل کرده و نقش اساسی در ابقای هومئوستاز پوست دارد. ملاتونین و اغلب متابولیت‌های آن در پوست، نقش حفاظتی قابل توجه در برابر اکسیداتیو استرس و اشعه فرابنفش (اولتراویوله) دارند. سیستم‌های ملاتونینرژیک و متابولیک پوستی می‌توانند به‌عنوان

۱ - امروزه ثابت شده که پوست پستانداران می‌تواند سروتونین تولید کرده و آنرا تبدیل به ملاتونین کند. مسیرهای بیوسنتز و متابولیسم سروتونین و ملاتونین در پوست انسان و جوندگان مطالعه و مشخص شده‌اند (شکل ۱). بنابراین، پوست دارای یک سیستم کامل و مستقل ملاتونینرژیک (*melatoninergic*) است.

۲ - سلول‌های پوست حاوی گیرنده‌های ملاتونین (*MT1* و *MT2*) هستند که ملاتونین با تحریک این گیرنده‌ها اثراتی روی تکثیر و تمایز سلولی ایجاد می‌کند. ملاتونین همچنین اثرات



شکل ۱ - سنتز و متابولیسم سروتونین در پوست
 AFMK: N1 - استیل - N2 - فورمیل - 5 - متوکسی کینورامین
 (متابولیت ضدالتهاب با خاصیت مهار COX-2)

نیز می‌باشد که نشان می‌دهد این سیستم ملاتونینرژیک موضعی نقش مهمی در حفاظت پوست در برابر آسیب‌های ناشی از اشعه فرابنفش یا UVR (Ultra Violet Radiation) دارد. ملاتونین ضمن این که از طریق گیرنده‌های ملاتونین موجود در غشاء سیتوپلاسمی سلول‌ها، اثرات مختلف روی

نگهدارنده در مقابل آسیب‌های محیطی روی پوست عمل کنند.

۴ - نقش حفاظتی سیستم ملاتونینرژیک در برابر اشعه فرابنفش: پوست انسان نه تنها هدف برای اثرات حفاظتی ملاتونین است بلکه یک محل برای سنتز و متابولیسم ملاتونین

عبور می‌کند.

اخیراً در کرم‌های روز و شب حاوی ملاتونین، ملاتونین با لیپوسفرها مخلوط شده که باعث افزایش نفوذ مولکول‌های ملاتونین از لایه‌های پوست می‌شوند. لیپوسفرها ذرات چربی پایدار شده با یک لایه فسفولیپیدی هستند که از آن‌ها به‌عنوان سیستم drug-delivery استفاده می‌شود.

۷- در یک مطالعه که روی ۲۲ خانم با سن متوسط ۵۵ سال و مبتلا به facial skin - aging بوده‌اند در یک طرف صورت صبح‌ها از کرم روز حاوی ملاتونین (Nutriage day cream) و شب‌ها از کرم شب حاوی ملاتونین (Nutriage night cream) استفاده شده و پس از یک دوره درمان سه ماهه در مقایسه با نیمه دیگر صورت که تحت مداوا نبوده (non - treated side) تونیسیت و هیدراسیون پوست بهتر شده و زبری پوست به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است که مؤید اثر skin anti-aging ملاتونین موضعی می‌باشد.

۸- شکل (۲) نتایج بررسی ذکر شده می‌باشد.
A - نتایج بررسی بر روی خشکی پوست (skin - dryness)

B - نتایج بررسی بر روی تونیسیت پوست (skin - tonicity)

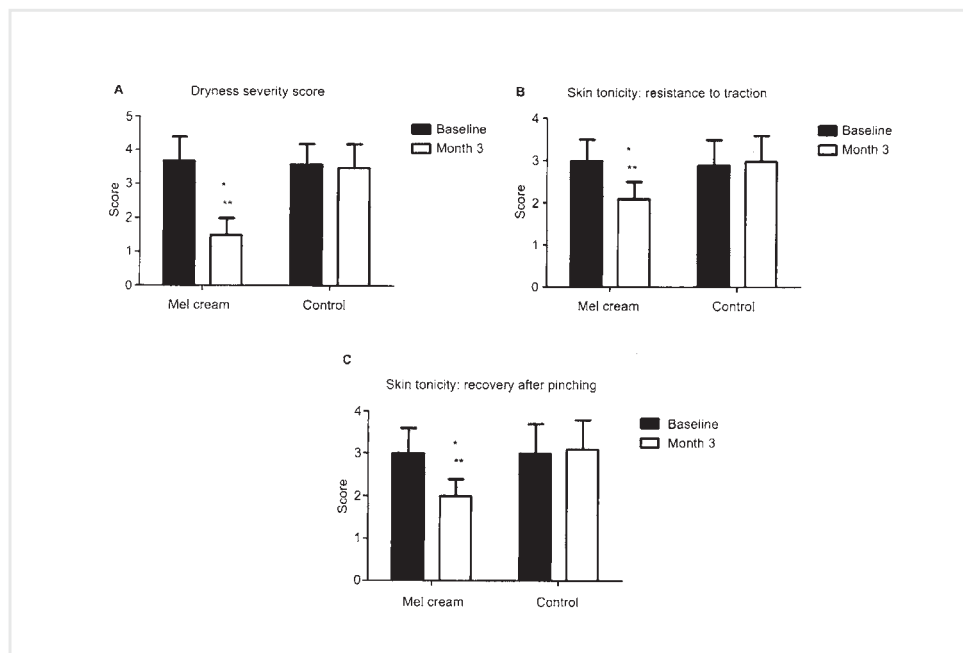
C - نتایج بررسی بر روی تونیسیت پوست پس از pinching می‌باشد.

۹- نتیجه‌گیری: در خانم‌های مبتلا به skin aging، کرم‌های حاوی ملاتونین، به‌طور قابل توجهی تونیسیت و هیدراسیون پوست را اصلاح کرده و باعث کاهش قابل توجه زبری

فیزیولوژی سلول و هومئوستاز بافت دارد، اثرات حفاظتی قوی آن با مقادیر زیاد (فارماکولوژیک) علیه آسیب پوستی ناشی از اشعه فرابنفش شامل DNA - repair (ترمیم DNA) و حفاظت، نشان می‌دهد که این اثرات عمدتاً از طریق مکانیسم‌های receptor-independent اعمال می‌شوند. اثرات تخریبی UVR به‌طور قابل توجهی توسط سیستم ملاتونینرژیک خنثی می‌شود و عقیده بر این است که ملاتونین می‌تواند به‌عنوان عامل محافظت‌کننده در برابر آسیب ناشی از UVR مثل سرطان‌زایی و پیری زودرس پوست سودمندی بالینی داشته باشد.

۵- مقایسه سیستم ملاتونینرژیک پوست با غده صنوبری: سیستم ملاتونینرژیک پوست به تحریک مداوم پاسخ می‌دهد در حالی که غده صنوبری یا اپی‌فیز (Pineal glane) به فعال شدن غیرمداوم توسط ساعت بیولوژیک یا شبانه‌روزی (Circadian Clock) پاسخ می‌دهد. ملاتونین هورمونی است که شب‌ها از غده اپی‌فیز ترشح شده و باعث تنظیم سیکل خواب - بیداری (Sleep - Wake Cycle) می‌شود. فعالیت ملاتونین در ارتباط با Clock - genes می‌باشد.

۶- ملاتونین خارجی (exogenous melatonin) می‌تواند اثر آنتی‌اکسیدان قوی در برابر مکانیسم‌های aging ایجاد کند. با توجه به این که، مصرف ملاتونین از راه خوراکی متحمل متابولیسم عبور اول شدید (prominent first - pass effect) می‌شود و لذا اثر سیستمیک کمتری دارد. مصرف موضعی ملاتونین می‌تواند به این مشکل فایده‌آید زیرا ملاتونین به‌علت داشتن ساختار شیمیایی لیپوفیلیک از لایه شاخی پوست



شکل ۲- بررسی پارامترهای پوستی در افراد درمان شده با کرم‌های حاوی ملاتونین

مختلف روی تنظیم رشد سلول و هموستاز بافت پوست دارد که این اثرات را از طریق تحریک گیرنده‌های MT1 و MT2 ایجاد می‌کند. اثرات حفاظتی ملاتونین در مقابل آسیب پوستی ناشی از اشعه فرابنفش خورشید از طریق خنثی کردن مستقیم و غیرمستقیم رادیکال آزاد و تحریک آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان واسطه‌گری می‌شود. اثر آنتی‌اکسیدان ملاتونین هم‌چنین دارای اثرات ژنومیک است و باعث تنظیم expression ژن‌های مختلف می‌شود. ملاتونین فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان را تحریک کرده و نیز می‌تواند DNA را از آسیب اکسیداتیو محافظت کند. ملاتونین در کراتینوسیت‌های قرار گرفته در معرض اشعه

پوست (skin roughness) شده است که نشان می‌دهد این مولکول از طریق مصرف موضعی اثر skin antiaging دارد. به‌طوری که اشاره شد ملاتونین یک مولکول آنتی‌اکسیدان قوی است و یکی از قوی‌ترین خنثی‌کننده‌های رادیکال $OH^{\bullet}$ (OH[•] radical scavenger) می‌باشد. مطالعات تجربی نشان داده که این خاصیت در ملاتونین قوی‌تر از ویتامین C و ویتامین E می‌باشد. تولید خارج از غده اپی‌فیزی ملاتونین در بافت‌های قسمت‌های مختلف مثل مغز استخوان، مایع مغزی نخاعی، تخمدان، چشم، لنفوسیت‌ها، مخاط معده و پوست نشان داده شده است. پوست انسان می‌تواند ملاتونین را تولید و متابولیزه کند. ملاتونین اثرات

منابع

1. Binder MD. Clock genes. Encyclopedia of neuroscience. springer link.
 2. Fische TW. Melatonin suppresses reactive oxygen species in UV-irradiated leukocyte more than Vitamin C and trolox. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002; 15(5): 367 - 373.
 3. Fischer TW. Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair. EXP Dermatol 2008; 17(9): 713 - 730.
 4. Milani M. Antiaging efficacy of melatonin - based day and night creams: a randomized, split - face, assessor - blinded proof - of - concept trial. clin Cosmetic Investigational Dermatol 2018; 11: 51 - 57.
 5. Slominski A. The cutaneous serotonergic / melatonergic system: securing a place under the sun. FASEBJ 2005; 10(2): 176 - 194.
- فرابنفش، می‌تواند باعث محافظت توانایی غشاء میتوکندری ها شده و در نتیجه، یک مولکول سائتوپروتکتیو و antiaging خوبی است. نشان داده شده که ملاتونین خارجی برای کاربردهای درماتولوژی باید به جای مصرف خوراکی از راه موضعی مصرف شود زیرا ملاتونین از راه خوراکی به علت متابولیسم شدن در کبد غلظت خونی کمتری ایجاد کرده و در نتیجه، رسیدن آن به پوست کم می‌شود. مصرف موضعی آن به علت نفوذ خوبش از لایه شاخی پوست و عدم وجود متابولیسم عبور اول می‌تواند غلظت بالایی در پوست ایجاد کند.

