# An Overview of the Effects of Melatonin on Nervous System Diseases

**Zaynab Khalili[1], Parastoo Barati Dowom[2], Marzieh Darvishi[1*], Khadijeh Abdal[3]**

[1]Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[3]Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

***Article Info:***

***Received:*** **25 Jun 2018** ***Revised:*** **4 Apr 2019** ***Accepted:*** **6 May 2019**

## ABSTRACT

***Introduction:*** Melatonin is a hormone secreted from the pineal gland and plays an important role in regulating the brain functions. This hormone with antioxidant activity supports the body against internal and external damaging factors. Melatonin reduces the production of free radicals by preserving mitochondrial homeostasis, and contributes to ATP synthesis in mitochondria. Reduction of melatonin by aging is one of the hypotheses suggested to be implicated in increase of the incidence of neurological disorders. Various factors play a role in the regulation and production of the melatonin. This hormone can act as a neuroprotective agent for some neurological disorders, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression, and migraine. ***Conclusion:*** According to the positive effects on the nervous system, non-toxic properties following long-term application, and the absence of side effects, melatonin can be a suitable compound for treatment of some neurological disease.

***Key words:***

1. Melatonin
2 Depression
3. Nervous System Diseases

***Corresponding Author:** Marzieh Darvishi

**E-mail:** *Marzidarvish@yahoo.com*

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]

[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

# مروری بر تأثیر ملاتونین بر بیماری‌های سیستم عصبی

زینب خلیلی[۱]، پرستو براتی دوم[۲]، مرضیه درویشی[۱*]، خدیجه ابدال[۳]

[۱]گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۳]گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

**اطلاعات مقاله:**

**تاریخ دریافت:** ۴ تیر ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۱۵ فروردین ۱۳۹۸ **تاریخ پذیرش:** ۱۶ اردیبهشت ۱۳۹۸

## چـــــکیده

***مقدمه:*** ملاتونین هورمونی است که از غدهٔ پینه‌آل ترشح شده و نقش مهمی در تنظیم عملکردهای مغز ایفاء می‌کند. این هورمون با فعالیت آنتی اکسیدانی موجب حمایت بدن در برابر عوامل آسیب‌رسان داخلی و خارجی می‌گردد. ملاتونین با حفظ هوموستازی میتوکندری تولید رادیکال‌های آزاد را کاهش می‌دهد و به سنتز ATP در میتوکندری کمک می‌کند. کاهش ملاتونین با افزایش سن یکی از فرضیه های مطرح شده در زمینه توجیه افزایش بروز اختلالات عصبی است. عوامل مختلفی در تنظیم و تولید ملاتونین نقش دارند. این هورمون به‌عنوان یک عامل محافظتی عصبی در برابر برخی اختلالات عصبی از قبیل بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، افسردگی و میگرن عمل می‌کند. ***نتیجه‌گیری:*** با توجه به اثرات مثبت بر سیستم عصبی، خواص غیر سمی پس از مصرف طولانی‌مدت و نبود عوارض جانبی، ملاتونین می‌تواند یک ترکیب مناسب برای درمان برخی بیماری‌های عصبی باشد.

**کلید واژه‌ها:**

۱. ملاتونین
۲. افسردگی
۳. بیماری‌هـای سیســتم عصبـی

* **نویسنده مسئول:** مرضیه درویشی

**آدرس الکترونیکی:** *Marzidarvish@yahoo.com*



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]

[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

## مقدمه

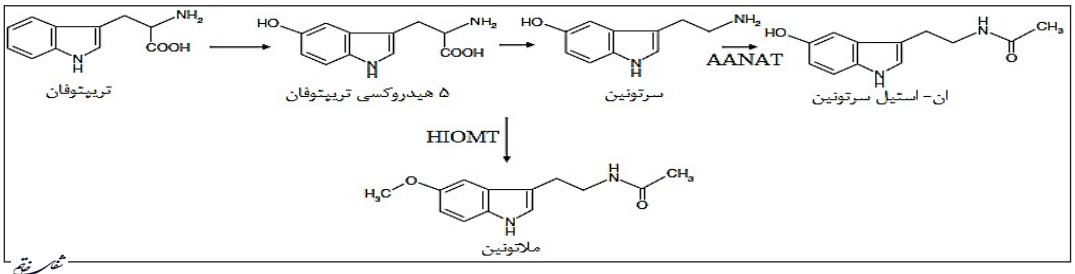
ملاتونین یکی از هورمون‌های طبیعی بدن می‌باشد که از غدهٔ پینه‌آل ترشح می‌شود. در سال‌های اخیر از این هورمون به صورت گسترده استفاده شده است. ملاتونین به راحتی از سد خونی -مغزی عبور کرده و دارای عوارض جانبی اندکی می‌باشد (۲، ۱). مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سطح این هورمون در بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم ایمنی مانند؛ پارکینسون (PD)[1]، آلزایمر (AD)[2]، بیماری‌های التهابی سیستم عصبی مرکزی، میگرن، بی خوابی[3]، صرع[4]، آسیب‌های ایسکمیک و ... متفاوت است (۳). در این مطالعهٔ مروری به بررسی ساختار و عملکرد فیزیولوژیک ملاتونین و اثر آن به‌عنوان یک آنتی اکسیدان بر فرایند آپاپتوز سلولی در اختلالات تخریب کنندهٔ سیستم عصبی می‌پردازیم.

## ساختار، سنتز و عملکرد فیزیولوژیک ملاتونین

ملاتونین (N-acetyl-5-methoxytryptamine) یک متابولیت از اسیدآمینهٔ تریپتوفان بوده که توسط Aron B. Lerner در سال ۱۹۵۸ کشف گردید. این هورمون در پستانداران عمدتاً از غدهٔ پینه‌آل ترشح می‌شود. سایر اندام‌های تولیدکنندهٔ ملاتونین شامل لولهٔ گوارش، سلول‌های اپیتلیال فولیکول‌های موی، پوست، شبکیه، غدد بزاقی، پلاکت‌ها، لنفوسیت‌ها و مغز در حال رشد می‌باشند (۵، ۴).

ملاتونین در پاسخ به نور که از مسیر رتینوهیپوتالامیک انتقال یافته از سلول‌های پارانشیمال غدهٔ پینه‌آل ترشح می‌شود. دریافت نور بیشتر در هستهٔ سوپراکیاسماتیک (SCN)[5] جایی که ساعت بیولوژیک بدن می‌باشد، انجام می‌گیرد. این روند باعث هماهنگی بین ساعت بیولوژیک بدن با چرخهٔ تاریکی و روشنایی می‌شود. اطلاعات در نهایت از SCN به عقده‌های گردنی فوقانی و از آنجا به غدهٔ پینه‌آل منتقل می‌گردد. این مسیر در طی شب تحریک شده و فعالیت عقدهٔ گردنی فوقانی با تحریک نور مهار می‌شود. نورآدرنالین از پایانه‌های عصبی نواحی گردنی فوقانی ترشح می‌شود و باعث تحریک گیرنده‌های بتا در غدهٔ پینه‌آل می‌گردد، در نتیجه افزایش سنتز cAMP باعث افزایش فعالیت سرتونین -ان -استیل ترانسفراز (SNAT)[6] می‌گردد و این امر منجر به سنتز ملاتونین می‌شود. به طور کلی بیوسنتز ملاتونین نیاز به ۴ مرحلهٔ آنزیمی دارد. اولین مرحلهٔ هیدروکسیلاز باعث تبدیل ملاتونین به ۵ هیدروکسی تریپتوفان می‌شود و سپس کربوکسیلاز موجب تولید سرتونین از ۵ هیدروکسی تریپتوفان می‌شود. در مرحلهٔ سوم آنزیم AANAT[7]، سرتونین را به ان -استیل سرتونین و در نهایت آنزیم HIOMT[8] با فعالیت متیلیشن تولید ملاتونین را انجام می‌دهد. ملاتونین در خون و مایع مغزی -نخاعی وارد می‌شود که سطح آن در شب بیشتر از روز می‌باشد. ملاتونین به طور عمده در کبد و از طریق هیدروکسیلاسیون سیتوکروم‌های CYP1A1[9] و CYP1B1[10] متابولیزه می‌شود. بعد از هیدروکسیلاسیون، ملاتونین به صورت متصل با سولفات یا گلوکورونید می‌باشد. این هورمون در غدهٔ پینه‌آل و شبکیه به وسیلهٔ ملاتونین داستیلاز، داستیله می‌شود. در بعضی از سلول‌ها توانایی ساخت رادیکال‌های آزاد و تولید هیدروکسی ملاتونین ۳ و ۶ را دارا است. دو نمونه از متابولیت‌های مهم ملاتونین AFMK[11] و AMK[12] هستند که در فعالیت آنتی اکسیدانی نقش مهمی را ایفاء می‌کنند (۱۰-۶).

ملاتونین به‌عنوان هورمون تاریکی، یکی از اجزای مهم سیستم تنظیم ساعت بیولوژیک بدن محسوب می‌شود و عملکردهای مهم دیگری همچون تنظیم سیستم ایمنی، ریتم شبانه‌روزی بدن، رفتارهای جنسی و خلق و خو را بر عهده دارد و ممکن است اقدامات ضد سرطانی نیز داشته باشد (۱۱). ملاتونین یک آنتی اکسیدان قوی بوده و از آپوپتوز سلولی حمایت می‌کند از این رو اثر آن در بسیاری از بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم ایمنی به اثبات رسیده است (۱۲).




**تصویر ۱**- مراحل تولید و ساختار ملکولی ملاتونین.

(PCN: Primary cortical neurons, AIF: Apoptosis inducing factor, PSN: Primary striatal neurons, PARP: Poly (ADP-ribose) polymerase).

[1] Parkinson's disease
[2] Alzheimer's disease
[3] Insomnia
[4] Epilepsy
[5] Suprachiasmatic nucleus
[6] Serotonin N-acetyltransfer-Ase
[7] Arylalkylamine N-acetylserotonin
[8] Hydroxyindole O-methyltransferase
[9] Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1)
[10] Cytochrome P450, family 1, subfam-ily B, polypeptide 1 (CYP1B1)
[11] N1-Acetyl-N2-formyl-5-methoxykinuramine
[12] N1- acetyl-5-methoxykinuramine



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

ملاتونین دخالت در عملکردهای فیزیولوژیک را از طریق ۲ نوع G پروتئین (MT1 و MT2) متصل به گیرنده‌های غشایی انجام می‌دهد. گیرنده‌های MT1 و MT2 ساختارهای دیمر و هترودیمر هستند. پروتئین GPR50 یک G پروتئین متصل به ملاتونین می‌باشد و در اتصال با گیرندهٔ نوع MT1 می‌تواند موجب توقف اتصال به ملاتونین شود. هر دو گیرنده از طریق انتقال سیگنال‌های فیزیولوژیک منجر به بروز پاسخ می‌گردند. این دو گیرنده باعث فعال شدن آنزیم کوئینون ردوکتاز ۲ (R2)[13] در غشاء می‌شود که منجر به حمایت در برابر استرس‌های اکسیداتیو[14] می‌شود، اما نقش اصلی QR2 هنوز شناسایی نشده است. با این حال اختلال در ژن بیان‌کنندهٔ این آنزیم با اختلالات شناختی همچون پارکینسون همراه است (۱۳).

ملاتونین توانایی اتصال با فاکتورهای ترجمه‌ای رتینوئیک اسید را نیز دارد این فاکتورها در سلول‌هایی همچون لنفوسیت‌های B و T، نوتروفیل و منوسیت به صورت گسترده بیان می‌گردد (۱۴). ملاتونین با اتصال مستقیم به پروتئین‌های باند شده با کلسیم در سلول‌ها می‌تواند عملکرد خود را انجام دهد. به این ترتیب در فرایند آنتی اکسیدانی نقش ایفاء می‌کند (۱۵).

## ارتباط ملاتونین با روند فیزیولوژیک افزایش سن

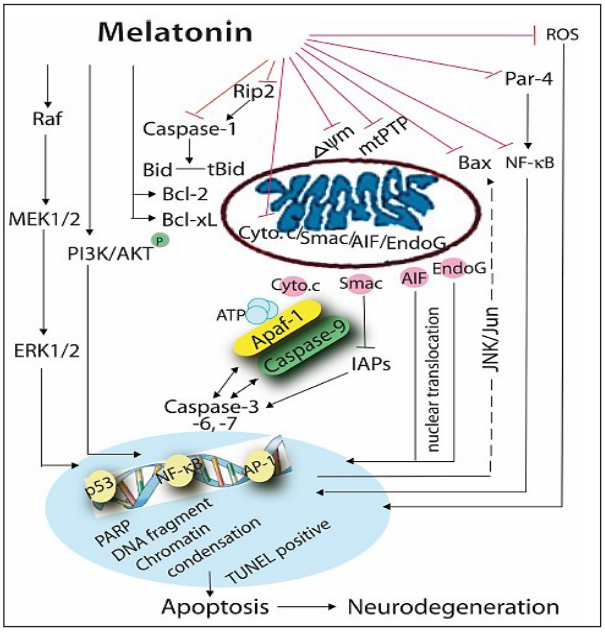
بررسی‌ها نشان داده میتوکندری نقش اصلی در تولید رادیکال‌های آزاد دارد. کاهش ملاتونین با افزایش سن و کاهش قدرت سیستم ایمنی همراه است. در مطالعه‌ای که روی موش‌ها انجام شد، بررسی‌ها نشان داد که تعداد گیرنده‌های ملاتونین در SCN کاهش می‌یابد (۱۶، ۱۷).

## ملاتونین و آسیب سیستم عصبی

در طول گسترش بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم عصبی، آبشارهای سیگنال بقاء توسط عوامل عصبی حفاظت کننده شامل مسیر فسفو اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K/ Akt)، Bcl-2، NF-κB و همچنین مسیر پروتئین کیناز فعال میتوژن (MAPK)[15] فعال می‌گردد (تصویر ۲). مسیرهای Akt / پروتئین کیناز B (PKB)[16] به‌عنوان یک واسطهٔ مهم بقای سلولی بوده و مانع عملکرد محرک‌های آپوپتوزی می‌شوند. برای مثال مسیر PI3K/ Akt نقش مهمی در بقای سلول‌های عصبی بازی می‌کند (۲۰-۱۸). زمانی که PI3K فعال می‌شود، فسفولیپیدهای غشایی به نام فسفاتیدیل اینوزیتول تولید می‌گردد که به نوبهٔ خود موجب فسفریله شدن Akt می‌شود. هنگامی که Akt (پروتئین کیناز B ) فعال شد فاکتورهایی مانند Bcl-2، باعث زنده ماندن و مهار آپوپتوز سلول می‌شوند. خانوادهٔ ضد آپوپتوتیک Bcl-2 شامل Bcl-2، Bcl-xL و Bfl-1 می‌باشند، این پروتئین‌های ضد آپوپتوزی سرکوب مسیرهای مرگ میتوکندری را از طریق هترودیمریزاسیون بر عهده دارند. از بین بردن سیگنال‌های عصبی درون‌زا Bcl-2 به طور مستقیم به از دست دادن نورون در بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم عصبی کمک می‌کند. NF-κB فاکتور رونویسی قابل القا است که در چندین فرم دیمریک همراه با p50 / p65 وجود دارد. مسیر NF-κB باعث بیان پروتئین استرس، آنزیم‌های آنتی اکسیدان و پروتئین‌های تنظیم‌کنندهٔ کلسیم می‌گردد. فعالسازی NF-κB نه تنها موجب سیگنال آپوپتوزی بلکه همچنین فعال شدن سیگنال‌های بقا در تولید عصبی می‌گردد. علاوه بر این، فسفوریلاسیون Raf-1[17]، MEK1/2 (نوعی MAP کیناز) و ERK1/2[18] در تولید عصب نقش دارند. مسیر JNK[19] نیز با مهار مرگ سلول در جلوگیری از بروز بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[20] درگیر است. ملاتونین با اثر بر سیگنال‌های سلولی از بروز آپوپتوز جلوگیری کرده و منجر به بهبود روند تخریبی می‌گردد (۲۴-۲۱).

## ارتباط ملاتونین با مکانیسم التهاب

نقش ملاتونین به‌عنوان یک عامل تنظیم‌کنندهٔ ایمنی چندین بار مورد بررسی قرار گرفته است. یافته‌ها نشان می‌دهد که ملاتونین توسط انواع مختلفی از لکوسیت‌ها تولید می‌شود. در میان این موارد، لنفوسیت T و سلول‌های NK[21] در زمینهٔ التهاب مغزی مورد توجه خاصی می‌باشند. گرچه تشکیل ملاتونین




تصویر ۲- نقش حمایتی ملاتونین از سیستم عصبی. نمای شماتیک از مسیرهای احتمالی مهار مرگ سلولی و فعال شدن بقا سلول توسط ملاتونین (۲۵).

[13] Quinone reductase 2 (QR2 or NQO2)
[14] Oxidative stress
[15] Mitogen-activated protein kinase
[16] Protein kinase B
[17] Serine-threonine kinase (RAF1)
[18] Extracellular signal-regulated protein kinase
[19] c-Jun NH 2-terminal kinase (JNK)
[20] Neurodegenerative
[21] Natural killer cells



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

در مونوسیت‌ها نشان داده شده است، با این وجود ترشح آن توسط سلول‌های میکروگلیا هنوز گزارش نشده است. ملاتونین در مونوسیت‌ها، تشکیل ROS و سمیت سلولی را افزایش می‌دهد که این یکی از دوگانه ملاتونین بر التهاب را نشان می‌دهد (۲۸-۲۶). اثر این هورمون بر سیستم ایمنی در بخش‌های محیطی نشان داده شده است که البته این امر لزوماً به التهاب مغزی مربوط نمی‌باشد. تغییرات تعداد لنفوسیت و لکوسیت‌ها در بافت‌های سیستم ایمنی محیطی از جمله گره‌های لنفاوی، روده، طحال و تیموس نیز گزارش شده است. با این وجود، تغییرات مشاهده شده در سیستم ایمنی بدن در دوران پیری ممکن است بر سلامت تأثیر گذاشته و به طور غیرمستقیم نیز بر روی سیستم عصبی مرکزی مؤثر باشد. ملاتونین دارای اثر ضد التهابی است که یکی از عملکردهای آن در این مورد افزایش سطح سایتوکین‌های IL-1b، IL-2، IL-6، IL-12، TNFa[22] و IFNg می‌باشد. ملاتونین اثر مهاری پروستاگلاندین E2 (PGE2)[23] در تولید IL-2، را هدایت می‌کند. علاوه بر این، کاهش فاکتور ضد التهابی L-10 و به دنبال آن کاهش تولید IL-2 را به همراه خواهد داشت. با این حال، این نتایج به نظر می‌رسد تا حد زیادی به سلول، سیستم مورد مطالعه و به‌ویژه شرایط مربوط به درجهٔ التهاب بستگی داشته باشد. کاهش بیان IL-1b، IL-6، IL-8، IL-12 و TNFa تحت شرایط بالای استرس اکسیداتیو، ایسکمی / رپرفیوژن، ضربهٔ مغزی، شوک هموراژیک و انواع مختلفی از التهاب بالا شامل عفونت خونی بارها و بارها تأیید شده است. دو اثر ضد التهابی ملاتونین در ماکروفاژها از طریق عامل هسته‌ای NF-kB تحت کنترل قرار گرفته است که شامل: ۱) بیان سیکل اکسیداناز ۲ (COX-2) توسط ملاتونین که به نظر می‌رسد همان مسیر پیام‌رسانی[24] درگیر در سرکوب iNOS در ماکروفاژها است و ۲) دیگری عملکرد آن در ارگان‌ها و سلول‌های مختلف دیگر همچون میکروگلی و آستروسیت می‌باشد (۳۲-۲۹).

سوال این است که آیا در صورت لزوم، ملاتونین می‌تواند پاسخ التهابی را در CNS کاهش دهد؟ که البته در جواب این سوال باید حالت فیزیولوژیک، یعنی پیری در نظر گرفته نشود. ملاتونین می‌تواند فعالیت ضد التهابی داشته باشد ولی بررسی‌ها نشان داده که در التهاب بالا فعالیت خود را اعمال می‌کند.

## نقش ملاتونین در تولید رادیکال‌های آزاد

در موجودات زنده با متابولیسم هوازی، اکسیژن مولکولی به آب تبدیل می‌شود که یک فرایند ضروری و اجتناب ناپذیر است. از میتوکندری که منبع اصلی واکنش‌های انرژی زا هستند، الکترون‌ها به سیستم تنفسی آزاد می‌شوند. میتوکندری جایی است که در شکل‌گیری رادیکال‌های پراکسید هیدروژن ($H_2O_2$)، سوپر اکسید (OOH) و هیدروکسیل (OH) دخیل می‌باشد. این رادیکال‌های آزاد به‌عنوان گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS)[25] می‌توانند به DNA آسیب برسانند (۳۳). این امر بر فیزیولوژی پیری و اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع، لیپید، اسیدهای آمینه و فاکتورهای مختلف تأثیرگذار است. شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد واکنش کلیدی در بسیاری از بیماری‌های عصبی و ایمنی، بیماری‌های التهابی و میتوکندری دارد (۳۴). الکتروفیل‌ها، رادیکال‌ها و محصولات متابولیک آن‌ها که تولید می‌شوند باعث آسیب به اجزای سلولی شده، همچنین می‌تواند منجر به جهش‌های ناشی از تغییرات در پروتئین‌های ساختاری و مسیرهای پیام‌رسانی گردند. ملاتونین همچنین سنتز گلوتاتیون را تحریک می‌کند که آنتی اکسیدان دیگری است که نشت الکترون را از زنجیرهٔ الکترون میتوکندری کاهش می‌دهد (۳۵).

سنتز ATP نتیجهٔ پتانسیل تولید شده از طریق زنجیرهٔ انتقال الکترون میتوکندری در تنفس سلولی است. در شرایط نرمال تقریباً ۵-۳ درصد اکسیژن در این واکنش به گونه‌هایی از اکسیژن (ROS) تبدیل می‌گردد. اولین و فراوان‌ترین نوع ROS رادیکال سوپراکسید آنیون ($O_2^-$) می‌باشد که با نشت الکترونی از مولکول اکسیژن ($O_2$) تشکیل شده است. سایر ترکیبات ROS ناچیز هستند که شامل پراکسی نیتریت آنیون[26]، رادیکال هیدروکسیل، رادیکال کربنات و دی اکسید نیتروژن ($NO_2$) می‌باشد. ملاتونین باعث کاهش تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد و بررسی‌ها نشان داده که ۵ برابر بیشتر از گلوتاتیون اثر ضد آنتی اکسیدانی دارد (۳۸-۳۶). این هورمون به طور ثانویه موجب جلوگیری از پراکسیداسیون چربی و سمیت سلولی می‌گردد. مطالعات متعدد نشان داده که ملاتونین در پیری و بسیاری از شرایط بیماریزایی مانند آلزایمر و پارکینسون ممکن است به علت آنتی اکسیدانی مستقیم آن در هوموستاز میتوکندری نقش محافظتی عصبی داشته باشد (۳۹). ملاتونین از نشت الکترونی در درازمدت جلوگیری کرده و به این ترتیب موجب بهبود عملکرد میتوکندری می‌گردد این روند را با القاء شارژ الکترون یا آنزیم‌هایی که از آسیب به زنجیر تنفسی جلوگیری می‌کنند انجام می‌دهد (۴۰). در بررسی‌های انجام شده بر روی آسیب هیپوکسیک در موش صحرایی نشان داده شده که مصرف ملاتونین سطح گلوتامات و آسیب‌های ساختاری ناشی از هیپوکسی به نورون‌ها، آکسون‌ها و دندریت‌ها را در مغز کاهش می‌دهد و باعث بهبود آسیب اکسیدوتوکسیک می‌گردد (۴۲، ۴۱).

[22] Tumor necrosis factor alpha
[23] Prostaglandin E2
[24] Signaling
[25] Reactive oxygen species
[26] ONOO-



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

## تأثیر ملاتونین در بیماری‌های تخریب کنندهٔ سیستم عصبی

### صرع

استفاده از دوز پایین ملاتونین همراه با فنوباربیتال منجر به بهبود علایم بیماری صرع می‌گردد. ملاتونین موجب کاهش شدت و مدت تشنج و بهبود ردیابی الکتروانسفالوگرافی (EEG)[27] می‌گردد. این در حالی است که دوز بالای ملاتونین در موش همراه با نقص حافظهٔ طولانی‌مدت می‌باشد. همچنین استفاده از دوز بالای ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش باعث ایجاد تحمل به ملاتونین می‌گردد. در بررسی دیگری در افراد دچار صرع با سنین بین ۲ تا ۱۹ سال نشان داده شد که استفاده از ملاتونین در دوز پایین به‌عنوان پیشگیری کننده، قابلیت درمان بیماری را داشته است. در مطالعات in vitro و in vivo نیز فعالیت ضد صرعی ملاتونین به واسطهٔ اثرات آنتی اکسیدانی، افزایش GABA، افزایش گیرنده‌های GABA و یا کاهش اثرات تحریکی NMDA[28] تأیید شده است (۴۳، ۴۴). در مطالعهٔ دیگر که در سال ۲۰۱۴ انجام شد ملاتونین قادر به تغییر ریتم شبانه‌روزی و رفتارهای مرتبط با صرع، از جمله کاهش سطح اضطراب، افسردگی[29] و اختلال حافظهٔ فضایی نبود. ملاتونین آسیب‌های عصبی ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ و قشر پریفورم هیپوکامپ و سطح سرتونین هیپوکامپ (HT-5) را در هر دو گروه کنترل و صرع کاهش می‌دهد. گرچه درمان طولانی‌مدت ملاتونین پس از تشنج نشان‌دهندهٔ کاهش فعالیت تشنجی و کاهش از دست دادن نورون است، اما قادر به بازگویی ناهنجاری‌های رفتاری مرتبط با صرع نیست (۴۵).

### بی خوابی

سطوح ملاتونین در نوجوانی بالاتر است و پس از سن ۲۰ سالگی به آرامی کاهش می‌یابد. بنابراین، بی خوابی بعد از بلوغ شایع‌تر می‌شود. نقش ملاتونین در درمان بی خوابی مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. تزریق ملاتونین به افراد جوان به صورت هیپوترمی دیده می‌شود. اثرات متغیر ملاتونین در بی خوابی به صورت وابسته به دوز می‌باشد. جلوگیری از فعالیت الکتریکی SCN مکانیسم تنظیم خواب توسط ملاتونین می‌باشد. با حذف گیرندهٔ MT1 در موش‌های مورد مطالعه اثرات مهاری ملاتونین بر فعالیت الکتریکی SCN مورد بررسی قرار گرفت. گیرنده‌های MT1 و MT2 در فعالیت‌های ملاتونین تا حدی جایگزین یکدیگر می‌شوند. ملاتونین به صورت اگزوژن باعث خواب آلودگی و کاهش دمای بدن می‌شود (۴۶، ۴۷).

### سکتهٔ مغزی

توانایی ملاتونین برای کاهش حجم انفارکتوس یا مرگ سلول‌های عصبی در مدل‌های سکتهٔ مغزی[30] نشان داده شده، اما مکانیسم‌های پیام‌رسانی درگیر در اقدامات عصبی حفاظتی ملاتونین هنوز به طور کامل درک نشده است. بالاترین سطح ملاتونین در میتوکندری دیده می شود. میتوکندری هدفی برای ملاتونین شناخته شده است. ملاتونین هوموستاز میتوکندری را کنترل می‌کند و ممکن است برای درمان اختلالات نوروژنیک با مهار مسیرهای مرگ سلولی میتوکندری مورد استفاده قرار گیرد این هورمون توانایی مهار انتشار سیتوکروم C از میتوکندری تحریک شده با $Ca^{++}$ را داراست (۴۸).

همراه با آسیب مغزی یا سکتهٔ مغزی تغییرات نوروپاتولوژی در نورون مشاهده می‌شود که از مهم‌ترین علایم آن افزایش استرس اکسیداتیو می‌باشد که این خود منجر به پراکسیداسیون چربی، پروتئین و اکسیداسیون DNA می‌گردد. برای مثال تزریق اسید کاینتیک (KA)[31]، آگونیست یونوتروپیک گیرندهٔ گلوتامات، باعث انتشار بیش از حد گلوتامات و در نتیجه آسیب شدید مغزی از طریق گیرندهٔ NMDA می‌شود. مدل KA به‌عنوان مدلی برای مطالعهٔ استرس اکسیداتیو ناشی از ضربهٔ مغزی استفاده می‌شود. فعال شدن گیرندهٔ گلوتامات در نتیجه با افزایش هجوم $Ca^{++}$ از طریق کانال‌های کنترل NMDA باعث تولید NO از طریق فعال کردن NOS[32] می‌شود. در صورتی که ملاتونین مانع تولید گلوتامات یا القاء NMDA می‌شود. گیرندهٔ NMDA هدف ملاتونین می‌باشد. مطالعات in vivo و in vitro نشان داده که ملاتونین از القاء عصبی ایجاد شده توسط KA جلوگیری می‌کند (۴۹، ۵۰).

ملاتونین به میزان قابل توجهی آسیب اکسیداتیو ایجاد شده در قشر مغزی، مخچه، هیپوکامپ، هیپوتالاموس و استریاتوم را کاهش می دهد. مرگ سلولی و آپوپتوز ایجاد شده توسط گلوتامات در سلول‌های هیپوکامپ (HT-22) و هیپوکامپ کشت شده از مغز با تزریق ملاتونین کاهش می‌یابد. گیرنده‌های MT2 هیپوکامپ در اتصال با ملاتونین می‌تواند مانع بروز اختلالات یادگیری در موش‌ها گردد. در بررسی دیگری که از تزریق آنالوگ گلوتامات به مغز موش‌های ۵ روزه برای تولید ضایعات اکسیدوتوکسیک استفاده شد نشان داده شد که ملاتونین منجر به کاهش آپوپتوز، دژنراسیون آکسون و آسیب اندوتلیال عروقی می‌گردد. اثر نوروپاتیک ملاتونین در ادم مغز نیز بررسی شده است. ادم نقش مهمی بعد از ترومبا به سیستم عصبی

[27] Electroencephalography
[28] N-methyl-daspartate
[29] Depression
[30] Stroke
[31] Kainic acid
[32] Nitric oxide synthases



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

بازی می‌کند. مرگ سلول عصبی با تولید غیرطبیعی ROS مانند رادیکال سوپراکسید، هیدروکسیل رادیکال و پراکسید هیدروژن همراه می‌باشد و پراکسیداسیون چربی و کمبود ملاتونین که ناشی از آسیب مغزی است در ایجاد ادم و تخریب سد خونی -مغزی (BBB)[۳۳]، ۲۴ ساعت پس از آسیب دیده می‌شود. در این شرایط نشان داده شد که ملاتونین در کاهش ادم مغزی و بازسازی BBB مؤثر است.

علاوه بر این کاسپاز ۱ نیز نقش مهمی در مدل‌های سکتهٔ مغزی بازی می‌کند. بررسی‌ها نشان داده که ملاتونین با مهار فعالیت کاسپاز ۱ و ترشح IL-1β در سلول‌های مغزی مانع از بروز اختلالاتی همچون آپاپتوز و شکستگی DNA می‌گردد. همچنین نقش حمایت عصبی ملاتونین از طریق مسیر PI3-K/Akt ، JNK و کاهش فسفریلاسیونAkt در مدل‌های ایسکیمی تنظیم می‌گردد. ملاتونین سیگنال‌های آپاپتوزی را با کاهش فسفریلاسیون Raf-1, MEK1/2 و/ERK1 تنظیم می‌کند و به این ترتیب از بروز آسیب‌های سلولی جلوگیری می‌کند (۵۳-۵۱).

## آلزایمر

آلزایمر یک بیماری عصبی تخریبی وابسته به سن است که مشخصهٔ اصلی آن از دست دادن تدریجی عملکرد شناختی، حافظه و سایر تظاهرات رفتاری می‌باشد. علی‌رغم مطالعات انجام شده، علت آن شناسایی نشده است. بسیاری از مکانیسم‌ها مانند عوامل ژنتیکی، التهاب مزمن مرتبط با آزاد شدن سایتوکین و استرس اکسیداتیوها به‌عنوان علل احتمالی این بیماری پیشنهاد شده‌اند. تظاهرات پاتولوژیک AD شامل پلاک آمیلوئید و رشته‌های عصبی نوروفیبریلاری است. پلاک‌های آمیلوئید از طریق واکنش‌پذیری با مس و تولید استرس اکسیداتیوها منجر به مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند. علاوه بر این، پلاک‌ها موجب افزایش H2O2 داخل سلولی، پراکسیدهای چربی و رادیکال‌های آزاد می‌شوند. بیماری AD مربوط به اختلال عملکرد میتوکندری است و استفاده از آنتی اکسیدان‌های مناسب پایهٔ درمان آن می‌باشد. نمونه‌ای از این آنتی اکسیدان‌ها ملاتونین می‌باشد که مهار تولید فیبریل‌ها را حتی زمانی که تولید فیبریل‌ها تحت تأثیر آپولیپو پروتئین E4 افزایش یافته است، کاهش می‌دهد (۵۵، ۵۴).

در بیماران مبتلا به آلزایمر، سطح سرمی ملاتونین و ترشح روزانه در مایع مغزی نخاعی و خون کاهش می‌یابد. در بیماران تجویز مکمل ملاتونین سبب کاهش حواس پرتی و بهبود حافظه می‌گردد. برخی عوارضی که در اثر مصرف طولانی‌مدت آن به وجود می‌آید عبارتند از: تب به دلیل اثر ملاتونین روی تنظیم دمای بدن، شکایت از بی قراری پاها، افزایش میزان خونریزی قاعدگی، سر درد، تهوع، درد شکمی و خواب آلودگی. التهاب از عوامل بروز آلزایمر است و دریافت خوراکی ملاتونین با کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی همراه است و به این ترتیب به کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر کمک می‌کند (۵۷، ۵۶).

## پارکینسون

بیماری پارکینسون دومین اختلال نورولوژیک شایع پس از بیماری آلزایمر است. مشخصهٔ این بیماری از

**جدول ۱**- خلاصه‌ای از مسیرهای مهارکنندهٔ مرگ سلولی توسط ملاتونین در استروک.

| مسیرهای پیام‌رسانی | اثر ملاتونین | گونهٔ مورد مطالعه |
|---|---|---|
| سیتوکروم C | کاهش ترشح ستوکروم C | موش، موش صحرایی و PCN |
| AIF | اثر حمایت عصبی از سلول های عصبی قشری (PCN) | PCN |
| mtPTP | مهار mtPTP در ایسکیمی مغزی | PSN |
| PARP | اثر حمایت عصبی بر سلول‌های PCN | موش صحرایی |
| کاسپاز ۳ | جلوگیری از فعالیت کاسپاز ۳ | موش، موش صحرایی و PCN |
| شکستگی در DNA | کاهش شکستگی در DNA و اثر حمایتی بر سلول‌های عصبی | موش صحرایی و PCN |
| IL-1β | اثر حمایت عصبی بر سلول‌های PCN | PCN |

ادامه دارد

**جدول ۲**- خلاصه‌ای از مسیرهای مهار کنندهٔ مرگ سلولی توسط ملاتونین در آلزایمر.

| مسیرهای پیام‌رسانی | اثر ملاتونین | گونهٔ مورد مطالعه | منابع |
|---|---|---|---|
| Bax | آپوپتوز ناشی از Aβ25-35 را کاهش می‌دهد | سلول میکروگلیا | (۵۸) |
| کاسپاز ۳ | آپوپتوز ناشی از Aβ25-35 را کاهش می‌دهد | سلول میکروگلیا | (۵۸) |
| شکستگی DNA | آپوپتوز ناشی از Aβ25-35 و -Aβ1-42 را کاهش می‌دهد | سلول‌های آستروگلیوما | (۵۹) |
| Par-4 | تنظیم Par-4 کاهش می‌یابد | سلول‌های موشی | (۶۰) |
| NF-κB | توقف در آپوپتوز ناشی از Aβ25-35 | سلول میکروگلیای موشی | (۶۱) |

ادامه دارد

[33] Blood-brain barrier



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

بین رفتن سلول‌های دوپامینرژیک در مادهٔ سیاه[34] و استریاتوم[35] می‌باشد. با این حال، بیش از ۷۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک قبل از بروز علایم بیماری دچار مرگ سلولی می‌شوند. درمان این بیماری قطعی نیست و تنها علایم بیماری با داروی لوودوپا[36] کنترل می‌گردد که جهت حفظ دوپامین تجویز می‌گردد با این حال استفادهٔ طولانی‌مدت از این دارو منجر به آسیب‌های پراکسیدانی می‌شود. علاوه بر جهش‌های خاص، استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد از میتوکندری و متابولیسم دوپامین منجر به بروز بیماری می‌گردد. از این رو استفاده از آنتی اکسیدان‌ها به‌عنوان یک درمان برای PD پیشنهاد شده است (۶۲).

Acunàa Castroviejo و همکاران از نوروتوکسین (MPTP)[37] برای ایجاد مدل PD در موش صحرایی استفاده کردند و نشان دادند که ملاتونین می‌تواند با پراکسیداسیون چربی ناشی از MPTP در استریاتوم، هیپوکامپ و مغز میانی مقابله کند. علاوه بر آن گروهی دیگر از دانشمندان نشان دادند که وقتی ملاتونین به محیط کشت حاوی نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین اضافه شود به طور معنی‌داری از افزایش پراکسیداسیون چربی جلوگیری می‌کند. ملاتونین همچنین سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را نیز افزایش می‌دهد. علاوه بر این، ملاتونین مرگ سلول در ناحیهٔ هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. ملاتونین از تبادلات بیش از حد کلسیم توسط میتوکندری تحت تأثیر القاء H2O2 جلوگیری می‌کند، باعث تحریک مسیر mtPTP[38]، اجتناب از تشکیل ROS و همچنین کاهش ترشح سیتوکروم C در آستروسیت‌ها می‌گردد. همچنین در بررسی که روی موش مدل پارکینسونی (MTPT) انجام شد نشان داد که ملاتونین موجب توقف در فعالیت کاسپاز ۳ می‌شود. ملاتونین از طریق مسیر JNK منجر به کاهش مرگ سلول‌های دوپامینرژیک در مادهٔ سیاه و استریاتوم می‌گردد. MPTP اثرات مخرب عصبی خود را با افزایش مقدار NO حاصل از iNOS اعمال می‌کند. این امر موجب آسیب به الیاف دوپامینرژیک در پایانهٔ عصبی استریاتوم می‌شود. ملاتونین می‌تواند به طور مؤثر iNOS و تشکیل NO در مغز را کاهش داده و به این ترتیب در روند درمان مؤثر باشد (۶۵-۶۳). به طور کلی عملکردهای حفاظتی ملاتونین شامل: (۱) فعالیت آنتی اکسیدانی، حذف ROS / RNS که برای ماکرومولکول‌ها مضر هستند و باعث آپوپتوزیس می‌شوند؛ (۲) اثرات ضد آپوپتوزی، ایجاد آبشار آپوپتوتیک؛ (۳) فعال شدن متابولیسم میتوکندری؛ (۴) اقدامات ضد التهابی، یا مهار فعالیت میکروگلیا و هر دو آنزیم‌های COX-2 و iNOS که به ترتیب واسطه‌های التهابی و NO هستند. بنابراین، ملاتونین ممکن است منجر به مهار آبشار آپاپتوزی و جلوگیری از مرگ نورون‌های دوپامینرژیک شود (۶۷، ۶۶).

MPTP، از طریق متابولیت ۱-متیل-۴-فنیل پریدینیوم، باعث مهار مستقیم کمپلکس۱ میتوکندری می‌شود. ملاتونین با افزایش فعالیت کمپلکس ۱ و ۳ میتوکندری موجب اعمال اثرات مفید بر روند بیماری می‌شود. ملاتونین همچنین بیان سه ژن را تحریک می‌کند که شامل آنزیم‌های آنتی اکسیدان Cu / Zn-SOD، Mn-SOD و GPx در سلول‌های کشت شده دوپامینرژیک می‌باشد. از طرفی بررسی‌ها نشان داده که تجمع غیرطبیعی اسکلت سلولی نیز در بیماریزایی بیماری نقش دارد. اجسام لوی که نشانگرهای سیتوپاتولوژیک پارکینسونی می‌باشند، ساختارهای غیرطبیعی از توبولین، یوبیکوئیتین، پروتئین متصل به میکروتوبول نوع ۱ و ۲ هستند. ملاتونین در تشکیل و بازسازی اسکلت سلولی بسیار مؤثر است

**جدول ۳**- خلاصه‌ای از اثرات حمایتی ملاتونین در نمونه‌های مبتلا به بیماری پارکینسون.

| گونهٔ مورد مطالعه | اثر ملاتونین | منابع |
|---|---|---|
| انسان | کاهش عملکرد غدهٔ پینه‌آل و غلظت ملاتونین | (۶۸) |
| انسان | تغییر الگوی ترشح ملاتونین در افراد پارکینسونی دریافت‌کنندهٔ ال -دوپا | (۶۹) |
| موش | مهار پراکسیداسیون چربی در کورپوس کالازوم و هیپوکامپ | (۷۰) |
| موش | جلوگیری از شکستگی DNA در مادهٔ سیاه و کاهش استرس اکسیداتیو | (۷۱) |
| موش | جلوگیری از مرگ سلول‌های دوپامینرژیک | (۷۲) |
| موش | توقف در شکل‌گیری OH در استریاتوم | (۷۳) |
| موش | حمایت از نورون‌های دوپامینرژیک در نیگرال | (۷۴) |
| سلول‌های گلیوما | القاء بیان GDNF | (۷۵) |
| موش صحرایی | مهار نقص کمپلکس I | (۷۶) |
| موش صحرایی | حمایت از نورون‌های دوپامینرژیک در نیگرال، جلوگیری از پراکسیداسیون چربی در مادهٔ سیاه | (۷۷) |
| موش صحرایی | جلوگیری از پراکسیداسیون چربی، بهبود وضعیت حرکتی و عملکرد دوپامینرژیک | (۷۸) |

[34] Substantia nigra
[35] Striatum
[36] L-dopa
[37] 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine
[38] Mitochondrial permeability transition pores



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

و بنابراین ممکن است یک درمان بالقوه در درمان بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی از جمله پارکینسونیسم باشد (۷۹، ۸۰).

## اسکلروز جانبی آمیوتروفیک

اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)[39] یک بیماری عصبی است که در آن سلول‌های عصبی حرکتی شاخ قدامی نخاع و نورون‌های حرکتی قشر مغزی به تدریج انحطاط می‌یابد. اختلال عملکرد و مرگ زودرس این نورون‌ها موجب اسپاسم، افزایش رفلکس‌های عضلانی، آتروفی عضلانی و فلج عمومی می‌شود. علت اصلی مرگ در این بیماران اغلب اختلال تنفسی می‌باشد. علت بیماری، جهش در ژن‌های تأثیرگذار بر آنزیم‌های آنتی اکسیدانی SOD می‌باشد. مکانیسم‌های مختلف پاتولوژیک در مورد مرگ سلول‌ها در بیماری ALS پیشنهاد شده که عوامل ژنتیکی و مولکولی در آن توضیح داده شده است. از جمله این نقایص، اختلال در انتقال آکسون، اختلال در عملکرد میتوکندری، بی نظمی نوروفیلامنت‌ها، تجمع پروتئین و اختلال عملکرد پروتئازوم می‌باشد. همچنین مکانیسم‌های اکسیدوتوکسیک به ALS کمک کنید. از آنجایی که هیچ درمان شناخته شده‌ای برای ALS وجود ندارد راهبردهای درمانی متعددی مورد آزمایش قرار گرفتند که یکی از آن‌ها ملاتونین می‌باشد. تغییرات داخل و خارج سلولی در بیماری ALS همراه با اکسیداسیون می‌باشد از این رو اکثر مطالعات در روند درمان بر مولکول‌های آنتی اکسیدانی تأکید دارند. با توجه به اینکه استرس اکسیداتیوها با این اختلال مرتبط هستند، توانایی ملاتونین را در کاهش آسیب‌های عصبی در مدل موش ALS بررسی کردند. نتایج حاکی از کاهش مرگ و میر و همچنین افزایش زمان بروز علایم بیماری بود. در بررسی‌های انجام شده هیچ تفاوتی در مقدار کل یا وضعیت فسفوریلاسیون AKT یا ERK مشاهده نشده است. نقش محافظتی گیرنده‌های MT1 و MT2 نیز در سمیت ناشی از گلوتامات پیشنهاد شده است. از آنجایی که درمان ملاتونین در انسان، مدل سلولی و حیوانی ALS نسبتاً غیر سمی است، برای آزمایش‌های بالینی بیشتر به‌عنوان یک داروی جدید و جایگزین برای درمان ALS باید مورد بررسی قرار گیرد (۸۱، ۸۲).

## هانتینگتون

بیماری هانتینگتون (HD)[40] یک اختلال عصبی است که با آتاکسی و زوال عقل مشخص می‌شود. اختلال عملکرد پروتئین هانتگتین، اختلالات در زنجیرهٔ انتقال الکترون میتوکندری و افزایش تقسیم میتوکندری از علل اصلی HD هستند. اختلالات خواب در بیماران هانتیگتون بسیار شایع است می‌تواند به طور قابل توجهی کیفیت زندگی آن‌ها را مختل کند. این اختلال خواب همراه با ترشح غیرطبیعی ملاتونین می‌باشد که این امر در مقایسهٔ ۲۴ ساعتهٔ بیماران HD و گروه کنترل نرمال تأیید گردید. اگر چه سطح متوسط روزانهٔ ملاتونین بین این دو گروه تفاوت نداشت ولی زمان ترشح شبانهٔ ملاتونین در بیماران HD به طور معنی‌داری در حدود ۹۰ دقیقه به تأخیر افتاد. علاوه بر این، میزان ملاتونین روزانه به‌شدت در ارتباط با اختلال حرکتی و عملکردی بود و این نشان می‌دهد که سطح ملاتونین در HD با پیشرفت بیماری ممکن است به تدریج کاهش یابد. علاوه بر آن در HD اختلال عملکرد میتوکندری نیز دیده می‌شود. با این حال، اگرچه شواهد موجود از مدل‌های ژنتیکی HD ارتباط بین جهش ژن هانتینگتین و اختلال عملکرد میتوکندری را نشان داد ولی به نظر می‌رسد که این اختلال با مشکلات ثانویه‌ای در زنجیرهٔ انتقال الکترون همراه است. در مدل‌های ژنتیکی HD بررسی‌ها نشان داد که گیرندهٔ MT1 سلول‌ها که یکی از گیرنده‌های ملاتونین می‌باشد اگر دچار آسیب گردد موجب بروز مرگ سلولی می‌شود (۸۳، ۸۴).

## افسردگی

مطالعات نشان داده که سطح ملاتونین پلاسمایی در شب به‌ویژه در ساعت‌های اولیهٔ صبح در زنان مبتلا به افسردگی شدید بعد از زایمان، در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر است. در افسردگی‌های شدید میزان اثر استرادیول یا پروژسترون روی گیرنده‌های ملاتونین، کاهش می‌یابد. از این رو با افزایش هورمون‌های جنسی در دوران بارداری، ترشح ملاتونین در زنان باردار سالم، افزایش می‌یابد ولی در مبتلایان به افسردگی‌های شدید، این افزایش صورت نمی‌گیرد. اثرات عملکرد سروتونین روی ترشح شبانهٔ ملاتونین نشان داد، کاهش تریپتوفان و به دنبال آن سروتونین سبب کاهش ترشح ملاتونین می‌گردد. کاهش ملاتونین با اختلالات رفتاری همراه است. کاهش ملاتونین که منجر به بروز نوعی افسردگی می‌گردد که به آن افسردگی کمبود ملاتونین می‌گویند (۸۵). ملاتونین در اسکیزوفرنی و سندرم خواب تأخیری نیز با تغییرات سطح ترشح همراه است. اختلال کمبود توجه به دو شکل، همراه با بیش‌فعالی و بدون بیش‌فعالی ممکن است اتفاق بیافتد .افراد مبتلا به نقص توجه، دارای رفتارهای خاصی همچون عدم توجه به مخاطب، اشتباهات مکرر در انجام فعالیت، حواس پرتی هستند. در کودکان ADHD این اختلال در ارتباط با کم خوابی می‌باشد که استفاده از ملاتونین در درمان آن مؤثر می‌باشد. ملاتونین بر میزان ترشح هورمون کورتیزول تأثیرگذار بوده از این رو در بیماری‌هایی که با استرس همراه هستند همچون MS و اسکیزوفرنی، ملاتونین باعث کاهش عوارض ترشح بالای کورتیزول می‌شود (۸۶، ۸۷).

[39] Amyotrophic lateral sclerosis
[40] Huntington's disease



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]
[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

## نتیجه‌گیری

روش‌های درمان با ملاتونین یا آگونیست‌های ملاتونین ممکن است برای افزایش پاسخ افراد مسن به محرک‌های طبیعی و خارجی مناسب باشد. درک مکانیسم‌هایی که محرک‌های دارویی و غیردارویی ملاتونین می‌توانند عملکرد روزانهٔ افراد را افزایش دهند، ممکن است منجر به رویکردهای بالینی برای درمان، پیشگیری یا به تأخیر انداختن اختلالات عصبی و خواب در افراد، به‌خصوص افراد مسن گردد.

## منابع

1. Zagajewski J, Drozdowicz D, Brzozowska I, Hubalewska-Mazgaj M, Stelmaszynska T, Laidler PM, et al. Conversion of L-tryptophan to melatonin in the GIT: new HPLC method enabling simultaneous determination of six metabolites of L-tryptophan by native fluorescence and UV–VIS detection. J Phys Pharmacol. 2012; 63(6): 613-21.

2. Wurtman RJ, Axelrod J. The pineal gland. Sci Am. 2013; 1965: 50-60.

3. Dun-Xian T, Lucien M, Lilan Q, Russel R. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. Int J Mol Sci. 2016; 17(12): 2124. doi: 10.3390/ijms17122124.

4. Besharse JC, McMahon DG. The retina and other ocular clocks. J Biol Rhythms. 2016; 31(3): 223-43.

5. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Cruz MH. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canaliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow-Robin perivascular spaces. Brain Struct Funct. 2014; 219(6): 1873-87.

6. Seithikurippu R, Pandi-Perumal Ahmed S, BaHammam Gregory M, Brown D, Warren Spence Vijay K, Bharti Charanjit Kaur, et al. Cardinali melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. Neurotox Res. 2013; 23(3): 267-300.

7. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin nature's most versatile signal. FEBS J. 2006; 273(13): 2813-38.

8. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Med Rev. 2005; 9(1): 11-24.

9. Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Hardies LJ, Weintraub ST. et al. A novel melatonin metabolite, cyclic 3-hydroxymelatonin: a bio marker of in vivo hydroxyl radical generation. Biochem Biophys Res Commun. 1998; 253(3): 614-20.

10. Cavanaugh JE, Witt-Enderby PA. CNS melatonin receptors and signaling: focus on ageing related disease and future perspective. Open Neuoendocrinol. 2010; 3: 96-104.

11. Pevet P. The internal time giving role of melatonin: a key to our health. Rev Neurol (Paris). 2014; 170: 646-52.

12. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin feedback on clock genes: a theory involving the proteasome. J Pineal Res. 2015; 58(1): 1–11.

13. Wolloscheck T, Kunst S, Kelleher DK, Spessert R. Transcriptional regulation of nucleoredoxin-like genes takes place on a daily basis in the retina and pineal gland of rats. Vis Neurosci. 2015; 32: E002. doi: 10.1017/S0952523814000352.

14. Mathes AM, Kubulus D, Weiler J, Bentley A, Waibel L, Wolf B, et al. Melatonin receptors mediate improvements of liver function but not of hepatic perfusion and integrity after hemorrhagic shock in rats. Crit Care Med. 2008; 36(1): 24-9.

15. Tan DX, Hardeland R, Back K, Manchester LC, Alatorre-Jimenez MA, Reiter RJ. On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptomine: comparisons across species. J Pineal Res. 2016; 61(1): 27-40.

16. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LP, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. J Pineal Res. 2015; 59(4): 403-19.

17. Asma A, Syed Sikander A. Binding free energy based analysis of arsenic (+ 3 oxidation state) methyltransferase with S-adenosylmethionine. Journal of Molecular Liquids. 2016; 220: 375-82.

18. Syed Sikander A, Ayman S, Naila Z, Saad R. Role of N-acetylserotonin O-methyltransferase in bipolar disorders and its dynamics. Journal of Molecular Liquids. 2013; 182: 25-31.

19. Saad R, Gul S, Thanyada R, Syed Sikander A. The vitality of swivel domain motion in performance of enzyme i of phosphotransferase system; a comprehensive molecular dynamic study. Journal of Molecular Liquids. 2017; 242: 1184-98.

20. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. Physiology (Bethesda). 2014; 29(5):



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]

[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

325-33.

21. Yang ZZ, Tschopp O, Baudry A, Dummler B, Hynx D, Hemmings BA. Physiological functions of protein kinase B/Akt. Biochem Soc Trans. 2004; 32(2): 350-4.

22. Lukiw WJ, Bazan NG. Survival signalling in Alzheimer's disease. Biochem Soc Trans. 2006; 34(6): 1277-82.

23. Pande V, Ramos MJ. NF-kappaB in human disease: current inhibitors and prospects for de novo structure based design of inhibitors. Curr Med Chem. 2005; 12(3): 357-74.

24. Koh PO. Melatonin attenuates the cerebral ischemic injury via the MEK/ERK/p90RSK/bad signaling cascade. J Vet Med Sci. 2008; 70(11): 1219-23.

25. Wang X. The anti-apoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. CNS Neurosci Ther. 2009; 15(4): 345-57.

26. Scheid MP, Woodgett JR. Unravelling the activation mechanisms of protein kinase B/Akt. FEBS Lett. 2003; 546(1): 108-12.

27. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. J Nutr Biochem. 2010; 21(5): 364-73.

28. Mattson MP, Camandola S. NF-kB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. J Clin Invest. 2001; 107: 247-54.

29. Jou MJ, Peng I, Reiter J, Jou SB, Wu HY, Wen ST. Visualization of the antioxidative effects ofmelatonin at the mitochondrial level during oxidative stress-induced apoptosis of rat brain astrocytes. J. Pineal Res.2004; 37: 55-70.

30. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14(12): 877-82.

31. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. Neurosci Res. 2014; 79: 1-12.

32. Acun˜a-Castroviejo CD, Lopez LC, Escames G, Lopez A, Garcı´a JA, Reiter RJ. Melatonin-mitochondria interplay in health and disease. Curr Top Med Chem. 2011; 11(2): 221-40.

33. Hardeland R. Melatonin and theories of ageing: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanism. J Pineal Res. 2013; 55(4): 325-56.

34. Yoshikazu Y, Atsuhiko H, Kazuyoshi T, Masako O, Bunpei I. Effects of melatonin: basic studies and clinical applications. Anti-Ageing Med. 2010; 7: 85-91.

35. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. J Pineal Res. 2013; 54(3): 245-57.

36. Barzilai N, Gabriely I, Atzmon G, Suh Y, Rothenberg D, Bergman A. Genetic studies reveal the role of the endocrine and metabolic systems in aging. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(10): 4493-500.

37. Cunningham C. Systemic inflammation and delirium: important co-factors in the progression of dementia. Biochem Soc Trans. 2011; 39(4): 945-53.

38. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination. J PinealRes. 2011; 51(1): 1-16.

39. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin in mitochondrial dysfunction and related disorders. Int J Alzheimers Dis. 2011; 2011: 326320. doi: 10.4061/2011/326320.

40. Jou MJ, Peng TI, Yu PZ, Jou SB, Reiter RJ, Chen JY, et al. Melatonin protects against common deletion of mitochondrial DNA-augmented mitochondrial oxidative stress and apoptosis. J Pineal Res. 2007; 43(4): 389-403.

41. Kaur C, Viswanathan S, Ling EA. Hypoxia-induced cellular and vascular changes in the nucleus tractus solitarius and ventrolateral medulla. J Neuropathol Exp Neurol. 2011; 70(3): 201-17.

42. Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CE. Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. J Neuroimmunol. 2011; 238(1-2): 1-11.

43. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, et al. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Sleep Med. 2015; 16(5): 637-44.

44. Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsy Behav. 2004; 5(3): 316-21.

45. Petkova Z, Tchekalarova J, Pechlivanova D, Moyanova S. Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]

[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainate model of temporal lobe epilepsy. 2014; 31: 198-208.

46. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release of melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Med. 2010; 8: 51. doi: 10.1186/1741-7015-8-51.

47. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. J. Pineal Res. 2012; 52(4): 365-75.

48. Leon J, Acuna-Castroviejo D, Escames G, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction. J Pineal Res. 2005; 38(1): 1-9.

49. Andrabi SA, Sayeed I, Siemen D, Wolf G, Horn TF. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. Faseb J. 2004; 18(7):869-71.

50. Kilic E, Kilic U, Yulug B, Hermann DM, Reiter RJ. Melatonin reduces disseminate neuronal death after mild focal ischemia in mice via inhibition of caspase-3 and is suitable as an add-on treatment to tissue-plasminogen activator. J Pineal Res. 2004; 36(3): 171-6.

51. Kilic E, Kilic U, Reiter RJ, Bassetti CL, Hermann DM. Tissue-plasminogen activator-induced ischemic brain injury is reversed by melatonin: role of iNOS and akt. J Pineal Res. 2005; 39(2): 151-5.

52. Koh PO. Melatonin attenuates the focal cerebral ischemic injury by inhibiting the dissociation of pBad from 14-3-3. J Pineal Res. 2008; 44(1): 101-6.

53. Molina-Carballo A, Mun˜oz-Hoyos A, Sa´ nchez-Forte M, Uberos-Ferna´ ndez J, Moreno-Madrid F, Acun˜a-Castroviejo D. Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physio-logical concentrations. Neuropediatrics. 2007; 38(3): 122-5.

54. Lin TY, Huang WJ, Wu CC, Lu CW, Wang SJ. Acacetin inhibits glutamate release and prevents kainic-acid-induced neurotoxicity in rats. Plos One. 2014; 9(2): e88644. doi: 10.1371/journal.pone.0088644.

55. Liu L, Chan C. The role of the inflammasome in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. 2014; 15: 6-15.

56. Morales I, Guzma´n-Martı´net L, Cerda-Troncoso C, Farı´as GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. Front Cell Neurosci. 2014; 8: 112. doi: 10.3389/fncel.2014.00112.

57. Lopategui Cabezas I, Herrera Batista A, Pento´n Rol G, The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications. Neurologia. 2014; 29(5): 305-9.

58. Jang MH, Jung SB, Lee MH, Kim CJ, Oh YT, Kang I, et al. Melatonin attenuates amyloid beta25-35-induced apoptosis in mouse microglial BV2 cells. Neurosci Lett. 2005; 380(1-2): 26-31.

59. Feng Z, Zhang JT. Protective effect of melatonin on beta-amyloid-induced apoptosis in rat astroglioma C6 cells and its mechanism. Free Radic Biol Med. 2004; 37(11): 1790-801.

60. Feng Z, Qin C, Chang Y, Zhang JT. Early melatonin supplementation alleviates oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med. 2006; 40(1): 101-9.

61. Gutierrez-Cuesta J, Tajes M, Jimenez A, Coto-Montes A, Camins A, Pallas M. Evaluation of potential pro-survival pathways regulated by melatonin in a murine senescence model. J Pineal Res. 2008; 45(4): 497-505.

62. Mayo C, Sainz M, Tan D. Melatonin and parkinson's disease. Endocrine. 2005; 27(2): 169-78.

63. Acuna-Castroviejo D, Coto-Montes A, Gaia Monti M, Ortiz GG, Reiter RJ. Melatonin is protective againstMPTP-induced striatal and hippocampal lesions. Life Sci. 1997; 60(2): 23-9.

64. More, SV, Kumar H, Kim IS, Song SY, Choi DK. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 952375. doi: 10.1155/2013/952375.

65. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. J Pineal Res. 2013; 54(1): 1-14.

66. Tapias V, Cannon JR, Greenamyre JT. Melatonin treatment potentiates neurodegeneration in a rat rotenone Parkinson's disease model. J Neurosci Res. 2010; 88(2): 420-7.

67. Lin CH, Huang JY, Ching CH, Chuang JI. Melatonin reduces the neuronal loss, down-regulation of dopamine transporter, and up-regulation of D2 receptor in rotenone-induced parkinsonian rats. J Pineal Res. 2008;



[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]

[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]

44(2): 205-13.

68. Sandyk R. Pineal melatonin functions and the depression of Parkinson's disease: A hypothesis. Int J Neurosci. 1990; 51(1-2): 73-7.

69. Bordet R, Devos D, Brique S, Touitou Y, Guieu JD, Libersa C, et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol. 2003; 26(2): 65-72.

70. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. Sleep Med. 2003; 4(4): 281-4.

71. Acuña-Castroviejo D, Reiter RJ, Menéndez-Peláez A, Pablos MI, Burgos A. Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver. J Pineal Res. 1994; 16(2): 100-12.

72. Ortiz GG, Crespo-Lopez ME, Moran-Moguel C, Garcia JJ, Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D. Protective role of melatonin against MPTP-induced mouse brain cell DNA fragmentation and apoptosis in vivo. Neuro Endocrinol. Lett. 2001; 22(2): 101-8.

73. Antolín I, Mayo JC, Sainz RM, del Brío Mde L, Herrera F, Martín V, et al. Protective effect of melatonin in a chronic experimental model of Parkinson's disease. Brain Res. 2002; 943(2): 163-73.

74. Thomas B, Mohanakumar KP. Melatonin protects against oxidative stress caused by -methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in the mouse nigrostriatum. J Pineal Res. 2004; 36(1): 25-32.

75. Armstrong KJ, Niles LP. Induction of GDNF mRNA expression by melatonin in rat C6 glioma cells. Neuroreport. 2002; 13(4): 473-5.

76. Dabbeni-Sala F, Di Santo S, Franceschini D, Skaper SD, Giusti P. Melatonin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rats: a role for mitochondrial complex I activity. FASEB J. 2001; 15(1): 164-70.

77. Jin BK, Shin DY, Jeong MY, Gwag MR, Baik HW, Yoon KS. Melatonin protects nigral dopaminergic neurons from 1-methyl-4- phenylpyridinium (MPP+) neurotoxicity in rats. Neurosci Lett. 1998; 245(2): 61-4.

78. Kim YS, Joo WS, Jin BK, Cho YH, Baik HH, Park CW. Melatonin protects 6-OHDA-induced neuronal death of nigrostriatal dopaminergic system. Neuro Report. 1998; 68(9): 2387-90.

79 Chiueh CC, Andoh T, Lai AR, Lai E, Krishna G. Neuroprotective strategies in Parkinson's disease: protection against progressive nigral damage induced by free radicals. Neurotox Res. 2000; 2(2-3): 293-310.

80. Gregory L. Parkinson's disease as a neuroendocrine disorder of circadian function: dopamine-melatonin imbalance and the visual system in the genesis and progression of the degenerative process. Rev Neurosci. 2008; 19(4-5): 45-316.

81. Rival T, Soustelle L, Strambi C, Besson MT, Iche M, Birman S. Decreasing glutamate buffering capacity triggers oxidative stress and neuropil degeneration in the Drosophila brain. Curr Biol. 2004; 14(7): 599-605.

82. Jacob S, Poeggeler B, Weishaupt JH, Siren AL, Hardeland R, Bahr M, et al. Melatonin as a candidate compound for neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): high tolerability of daily oral melatonin administration in ALS patients. J Pineal Res. 2002; 33(3): 186-7.

83. Tunez I, Montilla P, Del Carmen Munoz M, Feijoo M, Salcedo M. Protective effect of melatonin on 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress in synaptosomes in an animal model of Huntington's disease. J Pineal Res. 2004; 37(4): 252-6.

84. Wang X, Zhu S, Pei Z, Drozda M, Stavrovskaya IG, Del Signore SJ, et al. Inhibitors of cytochrome c release with therapeutic potential for Huntington's disease. J Neurosci. 2008; 28(38): 9473-85.

85. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonistat 5-hydroxytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306(3): 954-64.

86. Luo AH. Aston-Jones G. Circuit projection from suprachiasmatic nucleus to ventral tegmental area: a novel circadian output pathway. Eur J Neurosci. 2009; 29(40): 748-60.

87. Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. Pharmacol. Ther. 2006; 110(2): 135-370.

[ Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-08 ]

[ DOI: 10.29252/shefa.7.3.61 ]