

З.Д. Михайлова *, М.А. Шаленкова

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Резюме

В обзоре рассматривается роль МТ в организме человека и возможность применения экзогенного МТ при ИБС, в том числе для коррекции влияния абиотических факторов, а также данные экспериментальных и клинических исследований по применению МТ в клинике внутренних болезней с лечебной и профилактической целью.

Ключевые слова: мелатонин, ишемическая болезнь сердца, острое повреждение почек, депрессия, профилактика.

Abstract

The survey considers the role of melatonin in human body and possibility to use exogenous melatonin to correct the effect of abiotic factor with ischemic heart disease. It also includes the experimental and clinical studies to use melatonin in therapy for treatment and prevention.

Key words: melatonin, ischemic heart disease, depression, acute kidney injury, prevention.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, МТ — мелатонин, ЦР — циркадианный ритм, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ОКС — острый коронарный синдром, ИЛ — интерлейкин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром.

ОБРАЗОВАНИЕ, МЕТАБОЛИЗМ И РОЛЬ МЕЛАТОНИНА

В 1917 г. С. McCord и F. Allen описали полное обесцвечивание кожи головастика, помещённых на 30 минут в банку с измельченными эпифизами коров, не объясняя данный феномен [6]. И только А. Лернер в 1958 г. идентифицировал гормон мелатонин (от гр. *melas* — чёрный, *tosos* — труд), переработав с соавт. 250 тыс. бычьих эпифизов [6, 14, 22].

Выделяют центральное (эпифиз — около 80%; сетчатка, Гардерианова железа) и периферическое (слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, желчный пузырь, корковый слой почек и др.) звено МТ-продуцирующих клеток [6, 9, 11, 12, 14, 15, 18]. Секреция МТ подчинена ЦР, который зависит от освещённости [9, 11, 12, 14]. У взрослого человека за сутки образуется около 28,8 мкг МТ [14]. Его концентрация в крови ночью в 10–30 раз выше, чем днём, причём пик активности приходится на 1–3 часа ночи [6, 14, 15]. Сразу после синтеза МТ секретируется в системную циркуляцию: он обнаруживается в моче, слюне, жидкостях репродуктивной системы, органах желудочно-кишечного тракта [11, 12, 14]. Транспортной формой МТ является сывороточный альбумин. После освобождения от связи с альбумином МТ связывается с рецепторами, активируя свои мембранные (МТ₁ и МТ₂) и ядерные рецепторы (МТ₃), найденные практически во

всех органах МТ способен регулировать углеводный и жировой обмен, активность кальциевых каналов [14, 15, 19], а также деятельность ССС [6, 11, 12], т.е. контролировать те функции, нарушение которых ведёт к развитию дисметаболизма и ССЗ (К. Maenura, 2007; А.М. Jetten, 2009) [10]. Наномолекулярные концентрации МТ запускают МТ₁-рецепторы (мышечный слой коронарных артерий — вазоконстрикция), а более высокий уровень МТ в крови включает вазодилатирующие МТ₂-рецепторы (В. Guardiola-Lemaitre, 2005; V. Srinivasan, 2006) (мышечный слой и эндотелий аорты, коронарных артерий, миокарда) [9, 21]. Сигнальная цепь действия МТ характеризуется не только рецептор-, но и органоспецифичностью [14]. МТ может действовать и дистанционно (Ф.И. Комаров и соавт., 2005) [21]. За ночь из организма выводится 60–70% образовавшегося за сутки гормона в виде конъюгатов 6-оксимелатонина с серной (70–80%) или глюкуроновой (5%) кислотой [11].

На продукцию МТ, кроме света [14, 15], влияют электромагнитные поля, температура окружающей среды и влажность [11, 12, 14, 15, 18, 19]. Обнаружены сезонные вариации содержания МТ [12, 14, 15, 19]; уровни МТ выше в северных широтах [13]. Снижает уровень МТ интенсивная физическая нагрузка; приём алкоголя, курение (за счёт стимуляции СYP1A2); уменьшение в рационе продуктов, содержащих триптофан и др. [11, 14, 15]. В различных исследованиях, в т.ч. с применением препа-

* Контакты. E-mail: zinaida.mihailova@yandex.ru. Телефон: (8312) 430-34-42

ратов МТ (в клинических: «Мелаксен» 3 мг (США) или «Циркадин» 2 мг (Швейцария); в экспериментальных — порошок МТ во флаконах для приготовления раствора), было показано участие МТ в биоритмологической регуляции функций головного мозга, эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой систем [12]. МТ замедляет процессы старения, нормализует периодичность сна, температуру тела, уровень тревожности [6]. Имеются данные об антиоксидантных, иммуномодулирующих, стресспротективных свойствах гормона [6, 9, 12, 14].

МЕЛАТОНИН И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В настоящее время в патогенезе ОКС, наряду с другими механизмами, определённая роль отводится цитокиновой активации [16]. Условно ИЛ можно разделить на проатерогенные (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17), антиатерогенные (ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-11), обладающие как атерогенной, так и антиатерогенной активностью (ИЛ-4, ИЛ-13) и такие, роль которых в развитии атеросклероза в настоящее время не определена (ИЛ-5 и др.) [31]. Ранее в работах изучался иммунологический сдвиг при острых формах ИБС, было выявлено повышение уровня ряда провоспалительных [8] и снижение противовоспалительных цитокинов, больше при дестабилизации ИБС и при развитии осложнений [28]. При этом МТ способен как угнетать, так и стимулировать иммунную систему [5]. *In vitro* продемонстрирован стимулирующий эффект МТ на секрецию и активность ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 [8, 15]. Взаимосвязь продукции МТ с другими цитокинами, в т.ч. в клинических исследованиях, не изучалась. Каждый из компонентов МС является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска, и их сочетание значительно увеличивает вероятность развития атеросклеротических осложнений. По данным И.Ф. Беленичева и соавт. (2003), R.J. Reiter (2005), МТ стимулирует поглощение глюкозы тканями и депонирование гликогена [14, 24]. Имеются сведения об участии МТ в жировом обмене [24]. По данным литературы, МТ может снижать уровень холестерина. Sewerynek (2002) указывает на обратную корреляционную зависимость между уровнем холестерина и МТ [14]. Компенсаторное повышение МТ в ответ на гипергликемию и дислипидемию рассматривается в качестве раннего диагностического маркера МС. У пациентов, имеющих снижение секреции МТ, риск развития МС достоверно выше, чем у не имеющих такового [10].

В исследованиях L. Bellodi (1989), Bolk (2001), P.C. Deedwania (2008), Abadal (2008) была доказана негативная роль гипергликемии у больных ОКС, независимо от наличия у них сахарного диабета. Уровень глюкозы в крови натощак по прогностической значимости уступает постпрандиальной гликемии [1]. В то же время ЦР уровня глюкозы и влияние МТ на данный показатель изучались лишь в экспериментальных работах [14, 15, 24]. Отечественными авторами выявлено изменение уровня МТ у пациентов с МС, имеющих различные нарушения об-

мена углеводов и липидов [9, 10, 24]. Для МС характерно состояние хронического слабовыраженного воспаления, отражающееся усилением выработки провоспалительных цитокинов, что может определять развитие осложнений и/или отражать наличие присоединившейся патологии, свидетельствуя о неблагоприятном прогнозе у таких пациентов [20]. Антиоксидантные свойства МТ позволяют думать о его компенсаторном повышении на фоне активности реакций свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции при МС [9].

Опыт современной хронобиологии свидетельствует о том, что учёт параметров ЦР в клинике внутренних болезней имеет особое значение для понимания патогенетических механизмов и принципов фармакотерапии ССЗ [3]. Изменения функционального состояния ССС, определяемые по вариабельности суточного ритма и проявляющиеся преимущественно в усилении симпатических влияний, имеют чёткую корреляционную связь с циркадными показателями суточной продукции МТ [24]. С.И. Рапопорт и соавт. (2004) показали, что у больных ИБС продукция МТ ночью снижается, кроме того, особенно низким уровень МТ становится во время приступа стенокардии [14, 15]. Акрофаза (момент, когда регистрируемый процесс достигает максимальных значений) стенокардии и острых форм ИБС чаще отмечается в начале дня и реже приходится на поздние полуденные или ранние ночные часы. В работе F. Portaluppi (2007) показано, что циркадианные колебания вегетативного тонуса, ритмов сердца определяют периодический характер кардиальных аритмий [3]. В экспериментальной работе A. Dominguez-Rodriguez и соавт. (2010) показано вмешательство МТ в экспрессию часовых генов сердечной мышцы и сосудистой стенки и модулирование их ЦР [25].

В литературе представлены данные о вазопрессорных (при шоке) (Vondeputte, 2001) [3, 15] и вазодилаторных (A. Cagnacci, 1997; V. Srinivasan, 2005) эффектах МТ [3, 14, 15]. Курсовой приём МТ стабилизировал показатели вегетативной регуляции ССС в виде сдвига в сторону парасимпатического отдела при контроле вариабельности сердечного ритма у пожилых пациентов [15]. По данным литературы, МТ ингибирует агрегацию тромбоцитов (M.I. Vacas и соавт., 1991); снижает частоту сердечных сокращений (E. Grossman и соавт., 2006); купирует болевой синдром (Э.Б. Арушанян, 2012); сокращает размеры ИМ (S. Kaneko и соавт., 2000; C. Lagneux и соавт., 2000; R. Salie и соавт., 2001); уменьшает частоту появления и тяжесть желудочковых аритмий (S. Kaneko и соавт., 2000; C. Lagneux и соавт., 2000; R. Salie и соавт., 2001; Y.M. Lee и соавт., 2002); снижает летальность при ССЗ (Y.M. Lee и соавт., 2002) [4, 5, 12, 14, 15, 24]. Продукция МТ снижена у пожилых [11, 14, 15, 24]; при ИБС (P. Brugger, 1995; Marktl и соавт., 1997; A. Sakotnik и соавт., 1999; L. Girotti и соавт., 2002; A. Altun и соавт., 2002; С.И. Рапопорт и соавт., 2001), в большей степени у больных стенокардией покоя (P. Brugger, 1995) [12, 14, 15], при Х-стенокардии (A. Altun и соавт., 2002), ИМ [24,25]; с декомпенсацией ХСН (L. Girotti, 2003) и др. [14]. По данным М.Ф. Баллюзек и соавт. (2012), содержание МТ выше у лиц с МС в со-

четании с ИБС; при этом получена достоверная положительная корреляция между уровнем МТ и наличием гипертрофии левого желудочка, ИБС, а также перенесённым в прошлом ИМ [21].

Данные о продукции МТ при острых формах ИБС противоречивы. С.А. Сендецкая (1978), изучая содержание МТ у больных ИМ, показала его увеличение при данной патологии, с наибольшим уровнем при длительном и выраженном болевом синдроме [41]. L. Girotti и соавт. (2000), Н.К. Малиновская и соавт. (2004) показали, что чем тяжелее форма ИБС, тем ниже уровень МТ [44]. И.Д. Рачицкий (1978) определял МТ у больных с ХСН и наблюдал, что его количество зависит от степени недостаточности. У пациентов с ангиографически подтверждённой коронарной болезнью, по данным P.I. Cowen и соавт. (1983) [42], Zhdanova и Wurtman (1997, 1998), уровень МТ снижался под влиянием β -адреноблокаторов [44], и, напротив, A. Sakotnik и соавт. (1999) [42], как и большинство исследователей (Y.M. Lee и соавт., 2002; L. Girotti и соавт., 2002), показали, что β -адреноблокаторы не угнетают продукцию МТ [44, 45]. По данным других авторов, продукция МТ снижается при применении клонидина (A.J. Lewy, 1986) [41], антагонистов кальция (A.C. Meyer, 1986; Lusardi и соавт., 2000) [44, 45]. Показано дозозависимое (от 2 до 6 мг перед сном) потенцирующее влияние МТ на действие некоторых антигипертензивных (моксонидин, козаар, ацетен, капозид-50, эналаприл) и антиангинальных (моноклинкве, атенолол, верапамил и др.) средств в составе комбинированного лечения у больных артериальной гипертензией [41] и ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III клинико-функционального класса, постинфарктный кардиосклероз с ХСН II–III функционального класса) [41, 42, 21]. В группе комплексного лечения улучшение клинической симптоматики проявлялось достоверным снижением количества ангинозных приступов и их продолжительности, уменьшением потребности в короткодействующих нитратах, увеличением толерантности к физической нагрузке и улучшением результатов теста с 6-минутной ходьбой. По данным эхокардиографии достоверно увеличивалась фракция выброса, было выявлено меньше участков нарушения локальной сократимости в виде гипокинезии, получено увеличение скорости раннего диастолического наполнения. По результатам холтеровского мониторирования установлено уменьшение количества эпизодов депрессии сегмента ST, а также их суммарной продолжительности и амплитуды; сокращение количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол [41, 42, 21].

МЕЛАТОНИН И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Известно, что даже небольшое снижение функции почек значительно усугубляет течение основной кардиальной патологии, одновременно увеличивая частоту осложнений и риск смерти и, наоборот, снижение сократительной функции миокарда отрицательно отражается на работе почек [7]. Предложено около десятка маркёров

острого повреждения почек. Лишь один из них (креатинин) доступен в широкой клинической практике. Липокалин 2 (NGAL) также может быть использован в качестве раннего маркёра поражения почек при ОКС [23, 26, 27]. В экспериментальной работе G. Sener и соавт. (2002) показана способность МТ снижать окислительное повреждение почек, вызванное ишемией [29]. В то же время существует недостаток данных о сравнении и взаимодействии МТ с уровнем NGAL.

МЕЛАТОНИН И МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

МТ способен ослабить неблагоприятное влияние погодных возмущений (активность ЭМП, атмосферная температура), в т.ч. на больных ИБС [14, 15, 19]. Доказана эффективность МТ как адаптогена для профилактики и лечения метеочувствительности больных артериальной гипертензией и ИБС. При сочетанном применении МТ (3–6 мг в 22.00) и традиционной терапии этих категорий больных (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция, антиагреганты, нитраты, диуретики) пациенты были менее подвержены влиянию погодных факторов, у них снижался риск развития сердечно-сосудистых осложнений [24].

МЕЛАТОНИН И ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проводилось изучение эффективности различных доз МТ. Так, E. Sahna и соавт. (2002) в экспериментальной работе показали, что физиологические дозы МТ обладают не меньшим кардиопротективным эффектом, чем фармакологические. Это позволило авторам рекомендовать приём МТ в низких дозах, близких к физиологическим, пожилым, когда уровень и амплитуда его продукции снижены, для уменьшения частоты внезапной коронарной смерти [14, 15, 21, 30]. A. Cagnassi и соавт. (2001) рекомендовано включать МТ (1 мг/сут) в схему гормонозаместительной терапии у женщин для профилактики ССЗ и снижения частоты внезапной коронарной смерти [14, 15].

МЕЛАТОНИН И ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

В исследованиях КОМПАС (2005) и КООРДИНАТА (2007) было показано, что симптомы депрессии (Д) и тревоги (Т) имеются примерно у 50% пациентов с ИБС и ХСН, а клинически значимые Т и Д — почти у 34% больных с ИБС [17], что утяжеляет течение кардиологического заболевания, снижает качество жизни и работоспособность. В то же время продукция МТ снижается у пациентов, страдающих депрессией [44, 45]. Данные о хронобиологической природе Д обобщены в ряде публикаций [2]. Колебания настроения у больных Д на протяжении суток известны давно, при этом отмечается также нарушение суточных ритмов экскреции электролитов, температуры тела, частоты сердечных сокращений, дина-

мики выработки гормонов. МТ оказывает транквилизирующее действие, влияет на качество сна [14, 15, 22]. Кроме того, параллельно с нормализацией сна (МТ корректирует фазовый сдвиг ЦР) [22] получено уменьшение тревожности [3], таким образом назначение МТ может быть хорошим лекарством против Д [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дают основание говорить об участии МТ в патогенезе ССЗ. Биоритмологическая, антиоксидантная, иммуномодулирующая, вазодилатирующая, антиагрегантная, противоаритмическая, противотревожная, антидепрессивная и гипногенная активность, а также нетоксичность МТ делают его привлекательным для практического использования. Однако эффекты экзогенного МТ не всегда совпадают с ожидаемыми результатами. Дальнейшее изучение представленных фактов позволит выработать практические рекомендации по использованию МТ в клинической практике у больных ССЗ, в том числе разными формами ИБС.

Ⓐ

Список литературы

- Аметов А.С., Кулиджанян Н.К. Сахарный диабет — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. 2012. Т. 84, № 8. С. 91–94.
- Арушанян Э.Б. Хронобиология депрессии: роль супрахиазматических ядер гипоталамуса и часовых генов // Журнал неврологии и психиатрии. 2011. № 5. С. 96–103.
- Арушанян Э.Б. Современные представления о происхождении циркадианных колебаний деятельности сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии // Клиническая медицина. 2012. № 4. С. 11–17.
- Арушанян Э.Б. Обезболивающие свойства эпифизарного мелатонина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. № 75(8). С. 44–48.
- Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Противовоспалительные возможности мелатонина // Клиническая медицина. 2013. № 7. С. 18–22.
- Бакшеев В.И., Коломеец Н.М. Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Часть I // Клиническая медицина. 2011. № 1. С. 4–10.
- Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Патогенетические основы кардиоренального синдрома // Терапевтический архив. 2012. № 9. С. 97–103.
- Белоконова К.П., Бичан Н.А. Провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 4. С. 87.
- Гриненко Т.Н., Баллзюек М.Ф., Кветная Т.В. Мелатонин как маркер выраженности структурно-функциональных изменений сердца и сосудов при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. 2012. № 2. С. 30–34.
- Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Мелатонин как регулятор метаболических процессов // Клиническая медицина. 2012. № 10. С. 27–30.
- Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилицева Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: Медпрактика-М, 2005. 192 с.
- Заславская Р.М., Лилицева Г.В., Щербань Э.А. и др. Эффективность метаболической терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца. 2-ое изд., доп. и перераб. Монография. М.: Медпрактика-М, 2010. 316 с.
- Котова О.В. Роль мелатонина в лечении депрессии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С. 85–88.
- Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова. М.: Медпрактика-М, 2004. 308 с.
- Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова. М.: Медпрактика-М, 2009. 100 с.
- Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Белокопытова И.С. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца // Кардиология. 2010. № 2. С. 69–72.
- Погосова Г.В. Депрессия — фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска // Кардиология. 2012. Т. 52, № 12. С. 4–11.
- Рапопорт С.И., Бреус Т.К. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Часть I // Клиническая медицина. 2011. № 3. С. 9–14.
- Рапопорт С.И., Бреус Т.К. Мелатонин как один из важнейших факторов воздействия слабых естественных электромагнитных полей на больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Часть II // Клиническая медицина. 2011. № 4. С. 4–7.
- Свеклина Т.С., Таланцева М.С., Барсуков А.В. Метаболический синдром и воспаление: актуальные вопросы патогенеза // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 3. С. 7–10.
- Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 480 с.
- Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. London: Chapman Hall, 1994. 214 p.
- Bhavsar N.A., Köttgen A., Coresh J., Astor B.C. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident stage 3 CKD: Study of Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) // Am. J. Kidney Dis. 2012. Vol. 60, № 2. P. 233–240.
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia M.J. et al. Decreased nocturnal melatonin levels during acute myocardial infarction // J. Pineal Res. 2002. Vol. 33. P. 248–252.
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J.J. et al. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease // J. Pineal Res. 2010. Vol. 49. P. 14–22.
- Gagneux-Brunon A., Delanaye P., Legrand D. et al. NGAL, a biomarker of acute kidney injury in 2012 // Nephrol. Ther. 2012. Vol. 8, № 7. P. 508–515.
- Helánová K., Pařenica J., Dlouhý V. et al. The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases // Vnitřní Lek. 2012. Vol. 58, № 4. P. 286–290.
- Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A. et al. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome // Heart. 2008. Vol. 94. P. 724–729.
- Sener G., Sehirli A.O., Keyer-Uysal M. et al. The protective effect of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat // J. Pineal Res. 2002. Vol. 32. P. 120–126.
- Sahna E., Olmez E., Acet A. Effects of physiological and pharmacological concentrations of melatonin on ischemia-reperfusion arrhythmias in rats: can the incidence of sudden cardiac death be reduced? // J. Pineal Res. 2002. Vol. 32. P. 194–198.
- Von der Thüsen J.H., Kuiper J. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55. P. 133–166.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.