

Заславская Р.М.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Институт космических исследований Российской академии наук, 117485, Москва, Россия

Статья посвящена обзору литературы, касающейся применения мелатонина у больных ишемической болезнью сердца с учетом его участия в регуляции функции сердечно-сосудистой системы при наличии циркадианного ритма параметров гемодинамики и присутствия рецепторов к мелатонину в мышечном слое и эндотелии сосудов. Влияние мелатонина на органы сердечно-сосудистой системы обусловлено его выраженной антиоксидантной активностью, способностью оказывать воздействие на сосудистый тонус, регулировать ЧСС, ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Ключевые слова: мелатонин; ишемическая болезнь сердца; циркадианный ритм; рецепторы к мелатонину; антиоксидантная активность.

Для цитирования: Заславская Р.М. Эффективность мелатонина при ишемической болезни сердца. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):285–287. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-285-287>

Для корреспонденции: Заславская Рина Михайловна — e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

Zaslavskaya R.M.

THE EFFECTIVENESS OF MELATONIN IN CORONARY HEART DISEASE

Cosmic Research Institute of Russian Academy of Science, 117485, Moscow, Russia

The article is dedicated to a review of the literature on the use of melatonin in patients with coronary artery disease, taking into account its participation in the regulation of the cardiovascular system, the function in the presence of a circadian rhythm of hemodynamic parameters and melatonin receptors in the muscular layer and endothelial tissue. The effect of melatonin on the organs of the cardiovascular system is due to its pronounced antioxidant activity, and the ability to influence vascular tone, heart rate, and inhibit platelet aggregation.

Key words: melatonin; coronary artery disease; circadian rhythm; melatonin receptors; antioxidant activity.

For citation: Zaslavskaya R.M. The effectiveness of melatonin in coronary heart disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(6): 285–287. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-285-287>

For correspondence: Zaslavskaya Rina Mikhailovna — e-mail: rinazaslavskaya@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.04.2022

Известно, что универсальным синхронизатором биоритмов, уникальным адаптогеном и корректором эндогенных ритмов относительно экзогенных ритмов окружающей среды является нейrogормон эпифиза — мелатонин, обладающий биоритмологическим, иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектами. Влияние мелатонина на органы сердечной системы обусловлено его кардиопротективным свойством, способностью оказывать влияние на сосудистый тонус, регулировать частоту сердечных сокращений (ЧСС), ингибировать агрегацию тромбоцитов [1].

Пиелозектомия приводит к стойкому повышению артериального давления (АД), уровень которого снижается до нормальных цифр при экзогенном введении мелатонина. Показано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки мелатонина оказывают значимое сосудорасширяющее действие [2]. Кроме этого, выявлены протективные эффекты мелатонина при моделировании ишемически-реперфузионного поражения миокарда, мозга, почек, кишечника [3, 4].

Исследователи связывают протективные свойства мелатонина с его антиоксидантным действием, торможением миграции нейтрофилов в очаг поражения, ингибированием секреции активных факторов воспаления иммун-

нокомпетентными клетками, торможением агрегации тромбоцитов, улучшением микроциркуляции в очаге ишемии [5].

Кардиопротективные эффекты мелатонина при ишемически-реперфузионном поражении миокарда обусловлены его способностью не только влиять на размеры очага поражения, но и уменьшать частоту появления и тяжесть желудочковых аритмий и фибрилляций, а, следовательно, в целом снижать летальность [6].

В исследованиях на тромбоцитах человека показано ингибирующее влияние мелатонина на их агрегацию. Установлено, что чувствительность тромбоцитарных рецепторов к мелатонину имеет циркадианный ритм с минимумом в утренние часы и максимумом вечером и ночью. В ночное время пик чувствительности тромбоцитарных рецепторов к мелатонину предшествует секреторному пику самого мелатонина.

Обнаружено, что количество мелатонина, необходимое для ингибирования агрегации тромбоцитов *in vitro*, в утренние часы в 100 раз выше, чем количество мелатонина, требуемого для вызывания аналогичного эффекта в вечерние и ночные часы [7]. Одним из механизмов, посредством которых мелатонин оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, является подавление

ние мелатонином выделения тромбоцитами серотонина, оказывающего вазоконстрикторное действие. Показано, что эффективность ингибции мелатонином выделения серотонина тромбоцитами также минимальна утром. Установлено снижение чувствительности тромбоцитарных рецепторов к мелатонину в утренние часы и его минимальный ингибирующий эффект в отношении выделения серотонина тромбоцитами в это же время суток. Это позволило предположить наличие взаимосвязи между выявленными феноменами и частотой возникновения острых коронарогенных эпизодов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в утренние часы. В пользу данной гипотезы также свидетельствует определенное в целом ряде исследований снижение продукции мелатонина у больных в темное время суток.

Механизмы, посредством которых мелатонин влияет на сосудистый тонус, включают в себя связывание мелатонина с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелия сосудов, воздействие на адренергические окончания периваскулярных нервов, адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции мышечного сокращения, блокирование серотонинергической стимуляции гладкомышечного сокращения, ингибирование секреции серотонина структурами центральной нервной системы и тромбоцитами, вазопрессина гипоталамусом и норадреналина надпочечниками [8].

У пожилых постменопаузальных женщин, получавших гормональную заместительную терапию, ежедневный прием мелатонина в дозе 1 мг приводил к снижению систолического АД в среднем на 8 мм рт. ст., а диастолического АД — на 4 мм рт. ст. Авторы отмечают повышение продукции оксида азота на фоне приема мелатонина по сравнению с исходным уровнем. Полученные результаты позволили рекомендовать добавление мелатонина в схему гормональной заместительной терапии для профилактики сердечно-сосудистых нарушений. Высказана гипотеза о том, что патология беременности с нарушением внутриутробного питания плода, может приводить к гипоплазии эпифиза с последующим снижением продукции мелатонина и, как следствие этого, ранним развитием атеросклероза с поражением коронарных артерий и артерий мозга [9].

Имеются сведения об исследовании продукции мелатонина у больных гиперхолестеринемией и указывается на обратную корреляционную зависимость между содержанием в крови липопротеинов низкой плотности и уровнем продукции мелатонина эпифизом [8]. Нарушение продукции мелатонина играет значимую роль в патогенетических механизмах возникновения коронарной патологии, о чем свидетельствуют как эффекты самого мелатонина, так и клинические исследования, в которых продемонстрировано снижение ночной продукции мелатонина у больных ИБС [10] и кардиальным синдромом [11]. Это же подтверждают достоверно более низкая ночная продукция мелатонина у больных стенокардией покоя по сравнению с больными стенокардией напряжения [12], отсутствие у пациентов с коронарной

патологией возрастной динамики секреции мелатонина эпифизом [2, 6], характерной для здоровых, выявленное в большинстве исследований отсутствие эффекта подавления продукции мелатонина при приеме бета-адреноблокаторов у больных ИБС [13, 14].

У больных ИБС, стенокардией напряжения установлены суточные ритмы продукции мелатонина [15]. У больных ИБС, стенокардией 2-го функционального класса (ФК) суточный ритм продукции мелатонина присутствует, о чем свидетельствует наличие достоверной разницы между уровнем его дневной и ночной продукции. По мере увеличения тяжести заболевания четкий суточный ритм продукции мелатонина исчезает, причем, если у больных стенокардией 3-го ФК снижение продукции мелатонина отмечается только в ночное время, то у больных стенокардией 4-го ФК его продукция снижается как в ночные, так и в дневные часы. Наиболее выраженные нарушения как уровня, так и суточного ритма продукции мелатонина определены у больных стенокардией 4-го ФК. Таким образом, приведенные литературные данные отчетливо демонстрируют наличие изменений продукции мелатонина у больных с сердечно-сосудистой патологией [17, 20]. Однако еще нельзя однозначно ответить на вопрос, что первично: генетически обусловленные нарушения продукции мелатонина, приводящие наряду с другими факторами к формированию патологии сердечно-сосудистой системы, или же в результате повышенной потребности в мелатонине в связи с наличием сердечно-сосудистой патологии истощаются резервные возможности ферментных систем, участвующих в его синтезе, с последующим снижением ночной секреции мелатонина эпифизом. Возможно, что имеют место оба механизма.

Итак, эффекты мелатонина зависят и от исходного состояния сосудистого тонуса. Кроме того, не исключена возможность конкурентного взаимодействия мелатонина с другими гипотензивными препаратами как на уровне рецепторов клеточной мембраны, так и внутриклеточно [29]. Считают, что на настоящем этапе необходимо более детальное изучение возможности клинического применения мелатонина у больных с патологией сердечно-сосудистой системы [24].

Мелатонин является биохимическим «ключом» биологических ритмов, синхронизирующим циркадианную ритмичность параметров гемодинамики, и корректором эндогенных ритмов относительно экзогенных ритмов окружающей среды [22, 25]. Эти уникальные адаптивные возможности могут лежать в основе метеопротеktивного свойства препарата, которое в свою очередь может быть использовано для лечения метеозависимых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [30].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малиновская Н.К. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Мелатонин в норме и патологии. М. 2004:85–101.

- [Malinovskaya N.K. et al. Melatonin and cardiovascular system. Melatonin in norm and pathology. 2004;85–101. (In Russian)].
2. Grossman E. et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am. J. M.* 2006;119(10):898–902.
 3. Cuzzocrea S. et al. Pharmacological action of melatonin in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2001;426(1–2):1–10.
 4. Salie R. et al. Protects Against ischemic reperfusion myocardial damage. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001;33(2):343–357.
 5. Zaslavskaya R.M. et al. Melatonin, refractory hypertension, myocardial ischemia and other challenges in nightly blood pressure lowering. *Biomed. Pharmac.* 2004;58(1):129–134.
 6. Lee Y.M. et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion in vivo. *J. Pineal. Res.* 2002;33(2):98–106.
 7. Vacas M.I. et al. Inhibition of human platelet aggregation and thromboxane B2 production by melatonin. Correlation with plasma melatonin level. *J. Pineal. Res.* 1991;11(3–4):135–139.
 8. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002;23(1):79–83.
 9. Коваленко Р.И. Эпифиз в системе нейроэндокринной регуляции. Основы нейроэндокринологии. СПб., 2005:337–365. [Kovalenko R.I. Epiphysis in the neuroendocrine regulation system. *Basis of neuroendocrinology*. SPb., 2005:337–365. (In Russian)].
 10. Altun A. et al. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X. *Neurosci. Lett.* 2002;327(2):143–145.
 11. Girotti L. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin levels in patients with coronary artery disease. *J. Pineal. Res.* 2000;29(3):138–142.
 12. Sakotnik A. et al. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 1999;20(18):1314–1317.
 13. Zaslavskaya R.M., Lilitsa G.V. Influence of melatonin on the oxidative stress and hemodynamics in old patients with heart failure. *Proceed. of an international conference*. Graz. Austria. 2004;17(4):507.
 14. Mjonas et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press.* 2003;12(1):19–24.
 15. Безпятах А.Ю. и др. Мелатонин: теория и практика. М., Медпрактика-М, 2009:100. [Bespyatykh A.Y. et al. Melatonin: theory and practice. M., Medpraktika-M, 2009:100. (In Russian)].
 16. Рапопорт С.И., Шатапова А.М. Мелатонин и регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина*. 2001;79(6):4–7. [Rapoport S.I., Shatapova A.M. Melatonin and cardiovascular regulation. *Clin. Medicine*. 2001;79(6):4–7. (In Russian)].
 17. Martin F.J. et al. Melatonin effect on serotonin uptake and release in rat platelets diurnal variation in responsiveness. *Life Sci.* 1993;53(13):1079–1087.
 18. Бакшеев В.И., Коломиец Н.М. Мелатонин в системе нейрогуморальной регуляции у человека. Ч. 1. *Клиническая медицина*. 2011;89(1–10):1079–1087. [18] Baksheev V.I., Kolomiets N.M. Melatonin in system of neuroregulation in men. Part 1. *Clin. Medicine*. 2011;89(1–10):1079–1087. (In Russian)].
 19. Залвеян П.А. и др. Суточный ритм артериального давления: клиническое значение и прогностическая ценность. *Кардиология*. 2002;2(10):55–61. [Zalveyan P.A. et al. Daily rhythm of arterial pressure: clinical meaning and prognosis value. *Cardiology*. 2002;2(10):55–61. (In Russian)].
 20. Труфакин В.А., Шарлыгина А.В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина. *Вестник РАМН*. 2006;9–10:121–127. [Trufakin V.A., Sharligina A.V. Problems of central regulation in biorhythms of immune system. Role of exogen and endogen melatonin. *Bulletin RAMN*. 2006;9–10:121–127. (In Russian)].
 21. Cagnacci A. et al. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am. J. Hypertens.* 2005;18(12):4–1618.
 22. Заславская Р.М. и др. Роль мелатонина в лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хронобиология и хрономедицина: руководство. М., 2012:363–378. [Zaslavskaya R.M. et al. Role of melatonin in therapy of patients with cardio-vascular diseases. Chronobiology and chronomedicine: leadership. M., 2012:363–378. (In Russian)].
 23. Кветная Т.В. и др. Мелатонин как биологический маркер опухолевого роста. *Мелатонин в норме и патологии*. М., 2004:285–304. [Kvetnaya T.V. et al. Melatonin is a biological marker of tumor growth. *Melatonin in norm and pathology*. M., 2004:285–304. (In Russian)].
 24. Заславская Р.М. и др. Влияние мелатонина на циркадианную организацию артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных стабильной стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией. Тез. докл. Всероссийской научно-практич. конф. СПб., 2008:15–16. [Zaslavskaya R.M. et al. Influence of melatonin on circadian organization of arterial pressure and frequency of cardiac contractions in patients with stable stenocardia along arterial hypertension. Abstracts of reports science-practic. conf. SPb., 2008:15–16. (In Russian)].
 25. Заславская Р.М., Щербань Э.А., Логвиненко С.И. Мелатонин в комплексном лечении больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2008;86(9):64–67. [Zaslavskaya R.M., Shcherban E.A., Logvinenko S.I. Melatonin in complex therapy of patients with stable stenocardia and arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2008;86(9):64–67. (In Russian)].
 26. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин — нейромимноэндокринный маркер возрастной патологии. Санкт-Петербург, ДИАИ, 2005:142. [Kvetnaya T.V., Knyaskin I.V., Kvetnoy I.M. Melatonin is a neuroimmunoendocrine marker of age-related pathology. St. Petersburg. DIAN, 2005:142. (In Russian)].
 27. Ekmekcioglu C. et al. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *J. Pineal Res.* 2003;35(1):40–44.
 28. Vazan R. et al. Melatonin and the heart. *Cesk. Fisiol.* 2004;1:29–33.
 29. Yildiz M., Akdemir O. Assessment of the effects of physiological release of melatonin on arterial distensibility and blood pressure. *Cardiol. Young.* 2009;19(2):198–203.
 30. Koslovski E. et al. Melatonin stimulates release of tissue factor pathway inhibitor from the vascular endothelium. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2011;22(4):254–259.
 31. Silli A. et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. *Ann. N-Y. Acad. Sci.* 2002;966:276–283.

Поступила 12.04.2022

Информация об авторе/Information about the author

Заславская Рина Михайловна (Zaslavskaya Rina M.) — д-р мед. наук, профессор, главный специалист Института космических исследований Российской академии наук