

Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы)

Драпкина О.М.¹, Концевая А.В.¹, Будневский А.В.², Овсянников Е.С.²,
Дробышева Е.С.², Болотских В.И.², Макеева А.В.², Лущик М.В.²

¹ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва;

²ФГБОУ ВО “Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко” Минздрава России. Воронеж, Россия

Кардиоваскулярная патология остается наиболее актуальной проблемой здравоохранения. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний связаны с атеросклеротическим процессом, развитие которого ассоциируется с воспалением и дисфункцией эндотелия. Мелатонин представляет собой нейрогормон, который синтезируется преимущественно в эпифизе и играет центральную роль в регуляции сна и некоторых других циклических процессов в организме. Долгое время мелатонин воспринимался исключительно как вещество, эффективное в лечении нарушений биологических ритмов. Вместе с тем, в последнее время накопилось большое количество работ, которые демонстрируют более широкий диапазон его биологических эффектов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, антигипертензивный и, возможно, гиполипидемический. В обзор включены современные данные экспериментальных и клинических исследований, демонстрирующие кардиопротективные эффекты мелатонина при атеросклерозе, ишемии миокарда и сердечной недостаточности.

Ключевые слова: мелатонин, антиоксидант, атеросклероз, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/04-2021

Рецензия получена 30/05-2021

Принята к публикации 02/06-2021



Для цитирования: Драпкина О.М., Концевая А.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Дробышева Е.С., Болотских В.И., Макеева А.В., Лущик М.В. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):2892. doi:10.15829/1728-8800-2021-2892

Melatonin and cardiovascular disease: from mechanisms of action to potential clinical use (literature review)

Drapkina O. M.¹, Kontsevaya A. V.¹, Budnevsky A. V.², Ovsyannikov E. S.², Drobysheva E. S.², Bolotskikh V. I.², Makeeva A. V.², Lushchik M. V.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Cardiovascular disease remains the most relevant public health problem. Most cardiovascular diseases are associated with an atherosclerosis, the development of which is associated with inflammation and endothelial dysfunction. Melatonin is a neurohormone that is synthesized mainly in the pineal gland and plays a central role in the regulation of sleep and some other body cyclic processes. For a long time, melatonin was perceived as a substance that is effective in the treatment of circadian cycle impairments. At the same time, a large number of studies have accumulated recently that demonstrate a wider range of its biological effects, including anti-inflammatory, antioxidant, antihypertensive and, possibly, hypolipidemic. The review includes current data from experimental and clinical studies demonstrating the cardioprotective effects of melatonin in atherosclerosis, myocardial ischemia, and heart failure.

Keywords: melatonin, antioxidant, atherosclerosis, heart failure.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Ovsyannikov E. S.* ORCID: 0000-0002-8545-6255, Drobysheva E. S. ORCID: 0000-0003-2132-8374, Bolotskikh V. I. ORCID: 0000-0001-6792-6359, Makeeva A. V. ORCID: 0000-0002-4926-167X, Lushchik M. V. ORCID: 0000-0002-1273-8374.

*Corresponding author:
ovses@yandex.ru

Received: 27/04-2021

Revision Received: 30/05-2021

Accepted: 02/06-2021

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ovses@yandex.ru

Тел.: +7 (473) 263-81-30

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Овсянников Е. С.* — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8545-6255, Дробышева Е. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-2132-8374, Болотских В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ORCID: 0000-0001-6792-6359, Макеева А. В. — к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-4926-167X, Лущик М. В. — к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии, ORCID: 0000-0002-1273-8374].

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V., Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Drobysheva E. S., Bolotskikh V. I., Makeeva A. V., Lushchik M. V. Melatonin and cardiovascular disease: from me-

chanisms of action to potential clinical use (literature review). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):2892. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2892

апо — аполипопротеин, АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активные формы кислорода, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, МТ1 — мембранные рецепторы мелатонина первого типа, МТ2 — мембранные рецепторы мелатонина второго типа, ОС — окислительный стресс, ПОЛ — перекисное окисление липидов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ФНО- α — фактора некроза опухоли- α , ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, NO — оксид азота.

Актуальность

Несмотря на многочисленные исследования патофизиологических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), последние остаются одними из ведущих причин смерти во всем мире [1]. Широкое применение современных лекарственных препаратов и малоинвазивных хирургических методик лечения приводят к сокращению смертности от ССЗ, а современные методы профилактики позволяют замедлить их прогрессирование и устранить факторы риска, однако долгосрочный прогноз остается неблагоприятным [1, 2]. В связи с этим особый интерес представляет исследование механизмов развития ССЗ, расшифровка молекулярных основ их патогенеза, поиск дополнительных средств профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии.

Известно, что одним из факторов, провоцирующих ССЗ, является стресс. Активация симпатической нервной системы ведет к выбросу катехоламинов, спазму коронарных артерий, увеличению частоты сердечных сокращений, вносит определенный вклад в развитие ишемической болезни сердца [3]. На фоне гипоксии вырабатываются свободные радикалы, повреждающие кардиомиоциты (КМЦ). К настоящему времени установлено, что усиление свободно-радикального окисления при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы является типовым процессом разрушения биологических мембран. Активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из патогенетических звеньев развития инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта [4].

В ряде работ было показано, что мелатонин, обладая комбинированным противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, оказывает благоприятное воздействие при повреждениях, вызванных ишемией различных органов, включая сердце, печень, почки, кишечник, яички, головной мозг и легкие [5-7]. В зарубежной и отечественной литературе активно обсуждаются протективные эффекты мелатонина у больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью.

Цель — провести систематизированный обзор имеющихся на данный момент результатов экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению противовоспалительных, антиоксидантных эффектов мелатонина, кардиопротективных свойств и возможного его использования в лечении и профилактике ССЗ.

Методологические подходы

Для поиска использовались базы данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, EMBASE за период с января 2005г по февраль 2021г, с общим количеством просмотренных работ 571. Поисковые запросы осуществлялись по ключевым словам: “мелатонин”, “воспаление”, “антиоксидант”, “атеросклероз”, “ишемия миокарда”, “сердечная недостаточность”.

Результаты

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) — универсальная молекула, которая широко распространена в природе и встречается у одноклеточных организмов, растений, грибов и животных [5, 8]. Это нейрогормон, который был открыт в 1958г американским ученым А. Лернером, по своей химической структуре является биогенным амином, относящимся к классу индолов. Мелатонин синтезируется из аминокислоты L-триптофана. Донором метильной группы выступает S-аденозилметионин, следовательно, функциональное состояние метильного цикла является важным фактором, влияющим на синтез метионина [9]. Циркулирующий в крови мелатонин метаболизируется преимущественно в печени, где сначала гидроксيليруется под влиянием цитохрома P-450 в 6-гидроксимелатонин, а затем конъюгируется с сульфатами и выводится в виде 6-сульфатоксимелатонина. Метаболизм мелатонина происходит также в головном мозге с образованием N1-ацетил-N2-формил-5-метокскикинурамина, трансформирующегося в N1-ацетил-5-метокскикинурамин. Последний обеспечивает защиту нервных клеток от ПОЛ и нейротоксинов, и эффективно участвует в поддержании митохондриального баланса как в норме, так и при патологии [5-7, 9]. Поскольку мелатонин с легкостью проникает через биологические мембраны, он может оказывать свое действие практически во всех клетках. У большинства позвоночных, включая человека, синтез мелатонина происходит в эпифизе под влиянием естественного суточного ритма свет/темнота через супрахиазмальные ядра гипоталамуса и играет центральную роль в регулировании сна, а также в ряде других циклических процессов. Однако существуют и экстрапинеальные источники синтеза мелатонина: сетчатка глаза, сердце, селезенка, тимус, половые железы, плацента, клетки костного мозга, тромбоциты, клетки желудочно-кишечного тракта, кожи и лимфоциты [10]. Мелатонин секретируется преимущественно в ночное время, его концентрация в сыворотке крови ночью в 30 раз

больше, чем днём [11]. У здоровых людей уровень мелатонина начинает повышаться вечером, совпадая со снижением освещенности и достигая максимума в середине ночи, постепенно снижаясь к утру [12]. Долгое время мелатонин воспринимался исключительно как вещество, эффективное в лечении нарушений биологических ритмов, и для нормализации сна. Вместе с тем, в последнее время накопилось большое количество работ, которые демонстрируют более широкий диапазон его биологических эффектов, включая противовоспалительный, антиоксидантный, антигипертензивный и, возможно, гиполипидемический. При этом он не обладает токсической и мутагенной активностью [13–15]. Считается, что на выработку мелатонина влияют такие факторы как пол, возраст, время года и некоторые заболевания. Известно, что его уровень у пожилых женщин выше, чем у пожилых мужчин, а его выработка у человека зимой выше, чем летом [12].

Исследование антиоксидантного эффекта мелатонина

В ряде исследований было показано, что мелатонин более эффективен, чем другие антиоксиданты, благодаря присущим ему каскадам поглощения свободных радикалов и способности стимулировать естественную антиоксидантную защиту. В дополнение к этому его метаболиты обладают свободнорадикальной активностью и таким образом усиливают действие мелатонина. Эффективность мелатонина в коррекции метаболических нарушений вследствие окислительного стресса (ОС) связана с эпигенетическими механизмами посредством его генной регуляции [7, 11, 13].

В исследованиях на животных с моделированием ожирения у кроликов и крыс ежедневное введение мелатонина приводило к повышению активности глутатион-пероксидазы и супероксиддисмутазы на фоне снижения ОС, о чем свидетельствовал низкий уровень малонового диальдегида в плазме крови [16, 17]. Аналогичные результаты наблюдались и на экспериментальных моделях с ишемическим повреждением миокарда, в которых было показано, что мелатонин подавляет продукцию супероксидного анионрадикала, способствует снижению уровня миелопероксидазы и повышению активности супероксиддисмутазы, снижению концентрации гидроксильных радикалов, а также ингибированию синтеза активных форм кислорода (АФК) [18, 19]. Кроме того, в экспериментальном исследовании Rahim I, et al., было показано, что мелатонин улучшал исход поражения сердечной мышцы при сепсисе, ингибируя прайминг криопирин, индуцируемый АФК [20].

Мелатонин является высоко липофильным веществом, поэтому, проникая внутрь клеток, он защищает митохондрии от окислительного повреждения и предотвращает ПОЛ мембран. Являясь до-

нором электронов и участвуя в захвате АФК, в т.ч. гидроксильного радикала, он также обезвреживает радикал оксида азота (NO) и снижает активность прооксидантных ферментов, в частности липоксигеназы и NO-синтазы. Наряду с прямым антиоксидантным эффектом мелатонин действует как вторичный антиоксидант, стимулируя активность других антиоксидантных систем. Кроме этого, мелатонин обладает способностью непосредственно связывать ионы металлов с переменной валентностью (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+}), которые проявляют в организме прооксидантное действие. Антиоксидантные эффекты мелатонина не связаны с его воздействием на рецепторы клеточных мембран, а обусловлены проникновением гормона в клетки и его взаимодействием практически со всеми субклеточными структурами, включая ядро. Поэтому мелатонин может оказывать свое действие на свободнорадикальные процессы в любой клетке, а не только в клетках, которые имеют рецепторы к мелатонину [21].

Изучение противовоспалительного эффекта мелатонина

Имеется ряд клинических и экспериментальных доказательств влияния мелатонина на различные патологические состояния, сопряженные с воспалением [22–24]. Механизмы противовоспалительного действия мелатонина связаны с его местным и системным действием: прямое влияние на отдельные компоненты воспалительной реакции, изменение иммунной реактивности и ограничение ОС. Кроме того, показано, что противовоспалительный эффект мелатонина связан с подавлением активности фермента циклооксигеназы, способностью потенцировать фармакологическую активность некоторых нестероидных противовоспалительных средств [21]. В эксперименте было показано, что введение мелатонина при хроническом воспалении приводило к снижению уровня интерлейкина (ИЛ)-1 β , фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также повышению уровня ИЛ-4 в сыворотке крови [25].

Установлено, что мелатонин способен подавлять апоптоз, благодаря влиянию на функцию митохондрий через антиоксидантные механизмы. Кроме того, показано, что мелатонин снижает активность каспаз [26]. Мелатонин изучался как вещество, обладающее нейропротекторным эффектом при ишемическом инсульте. Исследования на животных показали, что терапия мелатонином уменьшает токсичность, вызванную глутаматом при фокальной ишемии головного мозга, увеличивает выживаемость и уменьшает нейродегенерацию и постишемическую потерю нейронов [27]. В исследовании Dominguez-Rodriguez A, et al. было показано, что у пациентов с ИМ определяются низкие концентрации ИЛ-6 и мелатонина, при этом — высокий уровень С-реактивного белка. Авторы полагают, что снижение уровня мелатонина

и ИЛ-6 индуцирует выработку С-реактивного белка и способствуют развитию воспаления [28]. В работе Prado NJ, et al. было выявлено, что мелатонин снижает артериальное давление и устраняет дисфункцию жировой ткани за счет множественного противовоспалительного действия, обеспечивая защиту от митохондриально-опосредованного повреждения при гипертонии и ожирении [29].

Анализ кардиопротективных свойств мелатонина

Основными факторами неблагоприятного прогноза при ИМ являются необратимый апоптоз КМЦ и их низкая способность к регенерации. Целый ряд исследований подтверждают кардиопротекторный эффект мелатонина.

Sahna E, et al. на модели крыс исследовали влияние мелатонина на размер индуцированного ИМ. Установлено, что размер некроза, выраженный в процентах от зоны риска развития некротических процессов, оказался значительно больше в группе животных, не получавших мелатонин. Введение мелатонина значительно снижало концентрацию малонового диальдегида и повышало уровень глутатиона. Эти результаты свидетельствуют о том, что ОС при ишемии способствует повреждению миокарда, а введение мелатонина значительно уменьшает зону некроза, что объяснялось снижением выраженности ПОЛ [30].

Известно, что мелатонин действует через G-белок-сопряженные высокоаффинные мембранные рецепторы первого и второго типа (MT1 и MT2), относительно недавно обнаруженные и в миокарде, и в коронарных артериях. Активация рецептора MT1 приводит к повышению активности фосфолипазы С, протеинкиназы С и некоторых других киназ, повышающих устойчивость сердца к действию ишемии. Стимуляция MT2-рецепторов приводит к повышению активности протеинкиназы С. Снижение активности аденилатциклазы и уменьшение уровня циклического аденозинмонофосфата в клетке является результатом активации обоих типов рецепторов [31].

Sallinen P, et al. на экспериментальной модели ИМ у крыс показали, что через сутки после ИМ уровень мелатонина в шишковидной железе повышался в 4,3 раза, отмечалось его увеличение в плазме крови. Кроме того, через 2 нед. регистрировалось повышение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) MT1-рецептора. Увеличение количества рецепторных белков MT2 наблюдалось как в первые сутки, так и спустя 4 нед. Такое изменение в экспрессии MT1 и MT2 позволило авторам предположить, что рецепторы мелатонина могут опосредовать защитные его эффекты в КМЦ после ИМ [32]. В исследовании Stroethoff M, et al. было показано, что введение мелатонина или агониста MT1 и MT2 рецепторов рамельтеона при моделировании ИМ у крыс сопровождалось уменьшением разме-

ра зоны некроза до 22 ± 3 и $25 \pm 5\%$, соответственно. Совместное назначение антагониста мелатонина лузиндола нивелировало его кардиопротекторные эффекты. Авторы пришли к выводу, что рамельтеон уменьшает ишемическое повреждение миокарда у крыс, в среднем, на 50%, что может представлять особый клинический интерес [33].

В литературе описаны результаты и других экспериментальных исследований, продемонстрировавших протективные эффекты мелатонина на ишемизированный миокард путем активации рецепторов MT1 и MT2, в большинстве из которых использовали лузиндол как неспецифический блокатор рецепторов мелатонина [34].

Клинические исследования, продемонстрировавшие протективные эффекты мелатонина при ишемическом повреждении миокарда, немногочисленны. Опубликованы результаты небольшого клинического исследования Padideh G, et al., включавшего 40 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Кратковременное применение мелатонина приводило к статистически значимому снижению таких кардиоспецифических биомаркеров повреждения миокарда, как тропонин Т и креатинкиназа-МВ. Авторы предположили, что мелатонин можно рассматривать как безопасный вспомогательный препарат, как дополнение к стандартному лечению после первичного ЧКВ с целью снижения сердечно-сосудистых осложнений [35].

В исследование Dominguez-Rodriguez A, et al., было включено 146 пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST, которым во время проведения ЧКВ внутривенно или внутрикоронарно вводили мелатонин. Все больные были разделены на три группы в зависимости от времени, прошедшего от появления первых симптомов до начала ЧКВ: первая группа (136 ± 23 мин), вторая (196 ± 19 мин) и третья (249 ± 41 мин). Размер некроза миокарда оценивали через неделю после ЧКВ с помощью магнитно-резонансной томографии. Оказалось, что размер ИМ был значительно меньше у пациентов, получавших мелатонин, по сравнению с плацебо ($14,6 \pm 14,2$ vs $24,9 \pm 9,0\%$; $p=0,003$), а раннее назначение мелатонина способствовало ограничению зоны некроза [28].

Известно, что степень ОС, воспаления и апоптоза велики не только при ишемическом повреждении, но и после реперфузии миокарда. Исследование Dwaich KH, et al. было посвящено изучению защитной роли мелатонина у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, и поиску ответа на вопрос, является ли этот эффект дозозависимым. Участники исследования были рандомизированы на три группы, в первой группе суточная доза мелатонина составила 10 мг, во второй 20 мг, третья группа была контрольной. У пациентов, получавших мелатонин, наблюдалось достоверное

увеличение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), связанное со значительным снижением частоты сердечных сокращений по сравнению с группой контроля. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение плазменных уровней сердечного тропонина I, ИЛ-1 β , индуцибельной NO-синтазы и фермента каспазы-3, причем более значимое снижение регистрировалось в группе, получавших высокую суточную дозу мелатонина [36].

Мелатонин и атеросклероз

Атеросклероз — хроническое заболевание сосудов, развитие которого ассоциируется с воспалением и дисфункцией эндотелия [37, 38]. Воспаление зачастую предшествует разрыву нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ), что, в свою очередь, лежит в основе патогенеза острых сердечно-сосудистых событий, включая ИМ, инсульт и тромбоз периферических артерий [39–41]. В моделях атеросклероза *in vitro* было показано, что воспаление гладких мышц сосудистой стенки — ключевой патогенетический фактор на всех стадиях атеросклеротического процесса — индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как ФНО- α [42]. Модели атеросклероза на животных позволили оценить этиологическую роль питания и факторов окружающей среды в патофизиологии заболевания. Мыши с “нокаутом” аполипопротеина (апо) Е являются наиболее широко используемой моделью атеросклероза [43], т.к. имеют более высокий уровень общего холестерина в плазме крови, и через несколько недель после рождения у них развиваются тяжелые атеросклеротические поражения. Кроме того, дефицит апо Е сопровождается изменением содержания холестерина в макрофагах, что приводит к стимуляции секреции цитокинов и протеаз, вызывая воспаление и деградацию внеклеточного матрикса [44]. В некоторых исследованиях было показано, что мелатонин предотвращает прогрессирование атеросклероза путем воздействия на различные сигнальные пути. Мелатонин облегчает экспрессию и активацию киназы легких цепей миозина путем ингибирования фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы MAPK (mitogen-activated protein kinase), включая киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK — extracellular signal-regulated kinase) и N-концевую киназу c-Jun (JNK — c-Jun N-terminal kinase). Киназа легких цепей миозина представляет собой серин/треонин-специфическую протеинкиназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина, что приводит к уменьшению размеров эндотелиальных клеток и, соответственно, увеличению межклеточного пространства, способствуя проникновению липидов в субэндотелиальный слой. Кроме того, ERK-стимулированная активация киназы легких цепей миозина имеет решающее значение для функционирования иници-

руемых фактором роста или интегрином путей, ведущих к миграции клеток [45]. Мелатонин подавляет сборку инфламмасомы NLRP3, что впоследствии приводит к снижению секреции воспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β . Этот эффект мелатонина может быть опосредован его способностью улавливать свободные радикалы и активировать митофагию [46]. Мелатонин ингибирует систему TLR4/NF- κ B (Toll-like receptor 4 — толл-подобный рецептор 4/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — ядерный фактор “каппа-би”), что приводит к улучшению липидного обмена, уменьшению дисфункции эндотелия сосудов и воспаления, что, в свою очередь, способствует подавлению прогрессирования атеросклероза [47]. Мелатонин ослабляет ФНО- α -индуцированное воспаление гладкомышечных клеток за счет снижения экспрессии молекулы-1 адгезии клеток сосудов (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1) и активации NF- κ B в результате ингибирования фосфорилирования митоген-активируемой протеинкиназы p38. Кроме того, мелатонин ингибирует индуцированную фактором роста тромбоцитов (PDGF-BB — platelet-derived growth factor-BB) пролиферацию гладкомышечных клеток, регулируя путь рапамицина у млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin). Эти противовоспалительные и антипролиферативные эффекты мелатонина приводят к уменьшению повреждения АСБ у мышей с дефицитом апоЕ [42]. Мелатонин способствует поддержанию стабильности АСБ за счет увеличения фосфорилирования Akt (RAC-альфа — серин/треонин-протеинкиназа) и транскрипционной активации специфичного белка 1 (Sp1 — specificity protein 1), способствующего экспрессии пролил-4-гидроксилазы α 1 (P4H α 1 — prolyl-4-hydroxylase α 1), ключевого внутриклеточного фермента, который отвечает за биосинтез всех типов коллагенов [48]. Кроме того, мелатонин стабилизирует подверженные разрыву уязвимые бляшки, благодаря снижению провоспалительной поляризации макрофагов [43]. Таким образом, мелатонин уменьшает размер и уязвимость АСБ за счет активации различных сигнальных путей и поддерживает митохондриальный гомеостаз, что приводит к ингибированию ОС и воспаления.

Мелатонин и сердечная недостаточность (СН)

СН остается глобальной проблемой здравоохранения вследствие высокой распространенности и неблагоприятного прогноза [49]. СН чаще всего является осложнением ишемической болезни сердца. Несмотря на определенные успехи в разработке эффективных методов лечения СН, наблюдаемые в последние годы, необходимы дальнейшие исследования по определению новых терапевтических подходов для предотвращения прогрессирования СН и восстановления функции сердца.

В исследовании Dominguez-Rodriguez A, et al. была продемонстрирована взаимосвязь между уровнем циркулирующего мелатонина и ремоделированием ЛЖ у больных ИМ в анамнезе: у пациентов с признаками ремоделирования ЛЖ наблюдался более низкий уровень мелатонина. Таким образом, уровень циркулирующего мелатонина был предложен в качестве независимого предиктора ремоделирования ЛЖ при ИМ [50]. В экспериментальной работе Simko F, et al. было показано, что при СН, вызванной изопротеренолом, мелатонин замедляет ремоделирование миокарда, снижает смертность и увеличивает продолжительность жизни. По мнению авторов, этот эффект мелатонина связан с ингибированием ОС и снижением уровня нерастворимого и общего коллагена, а также с предотвращением альтерации β -тубулина в ЛЖ [51]. Мелатонин также способствует уменьшению индуцированной изопротеренолом митохондриальной дисфункции в КМЦ путем увеличения активности 2,3-циклического нуклеотид 3-фосфодиэстеразы (CNase — 2,3-Cyclic-nucleotide 3-phosphodiesterase), что предотвращает чрезмерную проницаемость митохондрий при острой СН [52]. Мелатонин уменьшает повреждение сердечной мышцы, вызванное ОС, что обусловлено повышением активности сердечной Na^+ , K^+ -АТФазы и кальциевой АТФазы сарко/эндоплазматического ретикула (SERCA — Sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase), снижением активности миеопероксидазы, экспрессии каспазы-3 и кавеолина-3, а также глутатиона и малонового диальдегида в сердечной мышце [18]. Таким образом, антиоксидантные свойства мелатонина и его модулирующая роль в отношении функции сердечно-сосудистой системы рассматриваются как механизмы, посредством которых мелатонин уменьшает выраженность СН вследствие ишемии миокарда.

Мелатонин индуцирует активацию микроРНК miR-200a-NF-E2 фактора 2 (Nr2) в КМЦ, что приводит к секреции в жировой ткани C1q/связанного с фактором некроза опухоли белка 3 (CTRP3 — C1q/tumor necrosis factor-related protein 3). Поскольку дефицит CTRP3 ассоциируется с повышенным ОС и апоптозом клеток в КМЦ, увеличение секреции

CTRP3 под влиянием мелатонина может уменьшить выраженность СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ при ожирении [53]. Исследования Лисковой Ю. В. и др. продемонстрировали, что мелатонин оказывает кардиопротективное действие в экспериментальных моделях СН [54, 55]. Мелатонин регулирует гомеостаз внеклеточного матрикса в миокарде ЛЖ за счет восстановления баланса между экспрессией матриксной металлопротеиназы 1 типа (MMP-1 — matrix metalloproteinase-1) и иммуноглобулина 1 Т-лимфоцитов (TIM-1 — T-cell immunoglobulin 1) [54]. Кроме того, было показано, что мелатонин подавляет апоптоз и предотвращает гипертрофию КМЦ в миокарде ЛЖ в экспериментальной модели крыс с СН [55].

Заключение

ССЗ остаются одними из ведущих причин смертности во всем мире. Был проведен систематизированный обзор результатов исследований кардиопротективных свойств мелатонина и возможного его использования в лечении и профилактике ССЗ. Так, в ряде исследований было показано, что мелатонин способен стимулировать естественную антиоксидантную защиту организма. Имеются доказательства влияния мелатонина на различные патологические состояния, сопряженные с воспалением, а именно: описано прямое влияние на отдельные компоненты воспалительной реакции, изменение иммунной реактивности. В литературе встречаются результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших протективные эффекты мелатонина на ишемизированный миокард путем активации рецепторов MT1 и MT2, при этом клинические исследования немногочисленны. Мелатонин уменьшает размер и уязвимость АСБ. По нашему мнению, приведенные результаты исследований позволяют предположить, что мелатонин может быть дополнительным эффективным средством в лечении и профилактике ССЗ, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего разрешения в данной статье.

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Budnevsky AV, Malysh EY. Clinico-pathogenetic relationship of cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiya. 2017;57(4):89-93. (In Russ.) Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Клинико-патогенетические
3. взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология. 2017;57(4):89-93. doi:10.18565/cardio.2017.4.89-93.
3. Rajani NB, Giannakopoulos G, Filippidis FT. Job insecurity, financial difficulties and mental health in Europe. Occupational Medicine. 2016;66(8):681-3. doi:10.1093/occmed/kqw111.
4. Burchakov DI, Uspenskaya YU. Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2017;4(2):67-73. (In Russ.) Бурчаков Д. И., Успенская Ю. Б. Антиоксидантный, противовоспалитель-

- ный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. Журнал неврологии и психиатрии. 2017;4(2):67-73. doi:10.17116/jnevro20171174267-73.
5. Melatonin: prospects for clinical use. Eds. Rapoport SI M.: IMA-PRESS, 2012, p. 176. (In Russ.) Мелатонин: перспективы применения в клинике. Под ред. Рапопорта С. И. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. с. 176. ISBN: 978-5-904356-14-9.
6. Singhana K, Apaijai N, Chattipakorn SC, et al. Roles of melatonin and its receptors in cardiac ischemia — reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(22):4125-49. doi:10.1007/s00018-018-2905-x.
7. dos Santos GB, Rodrigues MJM, Gonçalves EM, et al. Melatonin reduces oxidative stress and cardiovascular changes induced by stanazolol in rats exposed to swimming exercise. *Eurasian J Med.* 2013;45(3):155. doi:10.5152/eajm.2013.33.
8. Zhong J, Liu Y. Melatonin and age-related cardiovascular diseases. *Aging Medicine.* 2018;1(2):197-203. doi:10.1002/agm2.12036.
9. Vasendin DV. Medical and biological effects of melatonin: some results and perspectives of the study. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2016;55(3):171-8. (In Russ.) Васендин Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения. Вестник Российской военной-медицинской академии. 2016;55(3):171-8.
10. Venegas C, García JA, Escames G, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res.* 2012;52(2):217-27. doi:10.1111/j.1600-079x.2011.00931.x.
11. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190-9. doi:10.1111/bph.14116.
12. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2018;3(5):16-21. (In Russ.) Семёнова Н. В., Мадаева И. М., Колесникова Л. И. Инсомния и циркадные ритмы мелатонина у женщин в менопаузе. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2018;3(5):16-21. doi:10.29413/ABS.2018-3.5.2.
13. Ma Q, Reiter RJ, Chen Y. Role of melatonin in controlling angiogenesis under physiological and pathological conditions. *Angiogenesis.* 2020;23(2):91-104. doi:10.1007/s10456-019-09689-7.
14. Dominguez-Rodriguez A. Melatonin in cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(11):1593-6. doi:10.1517/13543784.2012.716037.
15. Rahbarghazi A, Siahkhouhian M, Rahbarghazi R, et al. Role of melatonin in the angiogenesis potential; highlights on the cardiovascular disease. *J Inflamm.* 2021;18(4):2021. doi:10.1186/s12950-021-00269-5.
16. Hussein MR, Ahmed OG, Hassan AF, et al. Intake of melatonin is associated with amelioration of physiological changes, both metabolic and morphological pathologies associated with obesity: an animal model. *Int J Exp Pathol.* 2007;88(1):19-29. doi:10.1111/j.1365-2613.2006.00512.x.
17. She M, Deng X, Guo Z, et al. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol Res.* 2009;59(4):248-53. doi:10.1016/j.phrs.2009.01.005.
18. Sehrlirli AO, Koyun D, Tetik S, et al. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. *J Pineal Res.* 2013;55(2):138-48. doi:10.1111/jpi.12054.
19. Mukherjee D, Roy SG, Bandyopadhyay A, et al. Melatonin protects against isoproterenol-induced myocardial injury in the rat: antioxidative mechanisms. *J Pineal Res.* 2010;48(3):251-62. doi:10.1111/j.1600-079x.2010.00749.x.
20. Rahim I, Sayed RK., Fernández-Ortiz M, et al. Melatonin alleviates sepsis-induced heart injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2021;394(2):261-77. doi:10.1007/s00210-020-01972-5.
21. Mayo JC, Sainz RM, Tan DX, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-5 methoxykynuramine (AMK) in macrophages. *J Neuroimmunol.* 2005;165(1-2):139-49. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.05.002.
22. Budnevskiy AV, Tsvetkova LN, Ovsyannikov ES, et al. A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2016;26(3):372-8. (In Russ.) Будневский А. В., Цветикова Л. Н., Овсянников Е. С. и др. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2016;26(3):372-8. doi:10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378.
23. Tsvetkova LN, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, et al. Melatonin: Possibilities for use in the treatment of asthma. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017;89(3):112-5. (In Russ.) Цветикова Л. Н., Будневский А. В., Овсянников Е. С. и др. Мелатонин: возможности использования в терапии бронхиальной астмы. *Терапевтический архив.* 2017;89(3):112-5. doi:10.17116/terarkh2017893112-115.
24. Arushanyan EB, Naumov SS. Anti-nflamatory potential of melatonin. *Klinicheskaya medicina.* 2013;92(7):18-21. (In Russ.) Арушанян Э. Б., Наумов С. С. Противовоспалительные возможности мелатонина. *Клиническая медицина.* 2013;92(7):18-21.
25. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;59(1):4-6. doi:10.1080/10408398.2018.1487927.
26. Yang CH, Xu JH, Ren QC, et al. Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis. *J Pineal Res.* 2019;67(1):e12569. doi:10.1111/jpi.12569.
27. Chitimus DM, Popescu MR, Voiculescu SE, et al. Melatonin's impact on antioxidative and anti-inflammatory programming in homeostasis and disease. *Biomolecules.* 2020;10(9):1211. doi:10.3390/biom10091211.
28. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, de la Torre-Hernandez JM, et al. Usefulness of early treatment with melatonin to reduce infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention (from the melatonin adjunct in the acute myocardial infarction treated with angioplasty trial). *Am J Cardiol.* 2017;120(4): 522-6. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.018.
29. Prado NJ, Ferder L, Manucha W, et al. Anti-inflammatory effects of melatonin in obesity and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(5):45. doi:10.1007/s11906-018-0842-6.
30. Sahna E, Parlakpınar H, Turkoz Y, et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol Res.* 2005;54(5):491-5.
31. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3263-80. doi:10.1111/bph.13950.
32. Sallinen P, Manttari S, Leskinen H, et al. The effect of myocardial infarction on the synthesis, concentration and receptor expression of endogenous melatonin. *J Pineal Res.* 2007;42(3):254-60. doi:10.1111/j.1600-079x.2006.00413.x.

33. Stroethoff M, Behmenburg F, Spittler K, et al. Activation of melatonin receptors by ramelteon induces cardioprotection by postconditioning in the rat heart. *Anesth Analg*. 2018;126(6):2112-5. doi:10.1213/ane.0000000000002625.
34. Tsubulnikov SYu, Gorbunov AS, Prokudina ES, et al. Melatonin and its role in regulating heart resistance to ischemia and reperfusion. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020;64(1):142-6. (In Russ.) Цибульников С. Ю., Горбунов А. С., Прокудина Е. С. и др. Мелатонин и его роль в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020;64(1):142-6. doi:10.25557/0031-2991.2020.01.142-146.
35. Ghaeli P, Vajdani S, Ariamanesh A, et al. Effect of melatonin on cardiac injury after primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(3):851-5.
36. Dwaich KH, Al-Amran FG, Al-Sheibani BI, et al. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*. 2016;221:977-86. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.108.
37. Briasoulis A, Tousoulis DS, Androulakis E, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches. *Recent Pat Cardiovasc Drug Disc*. 2012;7(1):21-32. doi:10.2174/157489012799362386.
38. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science*. 2013;339(6116):166-72. doi:10.1126/science.1230720.
39. Silvestre-Roig C, de Winther MP, Weber C, et al. Atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res*. 2014;114(1):214-26. doi:10.1161/circresaha.114.302355.
40. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, et al. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):174-82. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.040.
41. Frohlich J, Al-Sarraf A. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22(1):16-8. doi:10.1016/j.carpath.2012.03.001.
42. Li HY, Leu YL, Wu YC, et al. Melatonin inhibits in vitro smooth muscle cell inflammation and proliferation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Agric Food Chem*. 2019;67(7):1889-901. doi:10.1021/acs.jafc.8b06217.
43. Ding S, Lin N, Sheng X, et al. Melatonin stabilizes rupture-prone vulnerable plaques via regulating macrophage polarization in a nuclear circadian receptor RORalpha-dependent manner. *J Pineal Res*. 2019;67(2):e12581. doi:10.1111/jpi.12581.
44. Sasso GL, Schlage WK, Boué S, et al. The Apoe^{-/-} mouse model: a suitable model to study cardiovascular and respiratory diseases in the context of cigarette smoke exposure and harm reduction. *J Transl Med*. 2016;14(1):146. doi:10.1186/s12967-016-0901-1.
45. Cheng X, Wan Y, Xu Y, et al. Melatonin alleviates myosin light chain kinase expression and activity via the mitogen-activated protein kinase pathway during atherosclerosis in rabbits. *Mol Med Rep*. 2015;11(1):99-104. doi:10.3892/mmr.2014.2753.
46. Ma S, Chen J, Feng J, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via Mitophagy activation and NLRP3 Inflammasome inhibition. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1-12. doi:10.1155/2018/9286458.
47. Hu ZP, Fang XL, Fang N, et al. Melatonin ameliorates vascular endothelial dysfunction, inflammation, and atherosclerosis by suppressing the TLR4/NF-kappaB system in high-fat-fed rabbits. *J Pineal Res*. 2013;55(4):388-98. doi:10.1111/jpi.12085.
48. Li H, Li J, Jiang X, et al. Melatonin enhances atherosclerotic plaque stability by inducing prolyl-4-hydroxylase alpha1 expression. *J Hypertens*. 2019;37(5):964-71. doi:10.1097/hjh.0000000000001979.
49. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
50. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Arroyo-Ucar E, et al. Decreased level of melatonin in serum predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *J Pineal Res*. 2012;53(3):319-23. doi:10.1111/j.1600-079x.2012.01001.x.
51. Simko F, Bednarova KR, Krajcirovicova K, et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure. *J Pineal Res*. 2014;57(2):177-84. doi:10.1111/jpi.12154.
52. Odnokova I, Baburina Y, Kruglov A, et al. Effect of melatonin on rat heart mitochondria in acute heart failure in aged rats. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1555. doi:10.3390/ijms19061555.
53. Liu Y, Li LN, Guo S, et al. Melatonin improves cardiac function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Redox Biol*. 2018;18:211-21. doi:10.1016/j.redox.2018.07.007.
54. Liskova Iu V, Salikova SP, Stadnikov AA. Extracellular matrix remodeling myocardium of the left ventricle rats with experimental heart failure after perindopril and melatonin administration. *Kardiologiya*. 2014;54(9):52-6. (In Russ.) Лискова Ю. В., Саликова С. П., Стадников А. А. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина. *Кардиология*. 2014;54(9):52-6.
55. Liskova IuV, Salikova SP, Stadnikov AA. Structural reorganization of the myocardium in ovariectomized rats with experimental heart failure after melatonin administration. *Morfologiya*. 2013;144(5):25-9. (In Russ.) Лискова Ю. В., Саликова С. П., Стадников А. А. Структурная реорганизация миокарда овариэктомизированных крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью при введении мелатонина. *Морфология*. 2013;144(5):25-9.