

# Мелатонін – основний гормон передньої долі епіфізу (шишковидної залози). Біологічне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці

А.П. Дорогой

Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, м. Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпофіз, мелатонін, біоритмрегулятор, антиоксидант, імуномодулятор, порушення сну, онкопротектор, кардіопротектор, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія

Після виділення, встановлення хімічної структури та синтезу мелатоніну почався період інтенсивного вивчення функції шишковидної залози як ендокринного органа та її основного гормону – мелатоніну. В експериментальних та клінічних дослідженнях була встановлена ключова роль мелатоніну в процесах регуляції і адаптації організмів на ендогенному і екзогенному рівнях. Виявилось, що епіфіз і мелатонін мають загальнобіологічне значення для життєдіяльності організмів на всіх рівнях еволюційного розвитку. Медичні проблеми функціонування епіфізу зумовлюються фармакологічними властивостями мелатоніну. Вони виявилися надзвичайно різноманітними і можуть широко використовуватися при багатьох патологічних станах. Проте, як часто буває у клінічній медицині, можливості мелатоніну як лікарського засобу лікарі у своїй практичній діяльності використовують досить обмежено. Можливо, це пов'язано з низькою обізнаністю лікарів різних спеціальностей щодо фармакотерапевтичних ефектів мелатоніну.

Клінічний інтерес науковців до мелатоніну зростає. Публікації, що з'являються в різних за напрямками наукових медичних виданнях, потребують узагальнення.

Метою нашої роботи стало висвітлення різноманітних фармакологічних і фармакотерапевтичних особливостей мелатоніну в клінічній практиці, в тому числі в кардіології. Включення мелатоніну до комплексної терапії хвороб, про які йтиметься у статті, допоможе підвищити якість лікування і якість життя наших пацієнтів.

**Історична довідка.** Про епіфіз та його незвичайні функції ходили легенди давно. Вперше про шишковидне тіло згадував у своїх працях старогрецький лікар Герофіл (народився близько 300 р. до н. е.), який надавав йому функції контролю за

розумовою діяльністю людини. В XVII ст. французький філософ-дуаліст Рене Декарт називав цю залозу «місцем душі», органом ясновидіння. На ендокринну функцію залози вперше звернув увагу в 1898 р. J.O. Neubner. Проте до початку 60-х років XX ст. залозу вважали рудиментарним органом, який функціонує до статевого дозрівання. В 1958 р. дерматолог А. Lerner та співавтори у своїй лабораторії виділили з екстрактів шишковидних залоз биків органоспецифічну речовину, яка просвітлювала пігментні клітини в дермі амфібій і деяких тварин [26]. Далі була встановлена хімічна структура цієї речовини. Вона виявилася похідною від індолів, а сам гормон належить до родини біогенних амінів, точніше індоламінів. Його назвали мелатоніном. Пізніше в цій же лабораторії гормон синтезували.

Попередник мелатоніну – N-ацетилсеротонін. Ключовим ферментом його синтезу є мелатонін-серотонін-N-ацетилтрансфераза. Синтез мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптамін або N-[2-(5-метокси-1H-індол 5-іл)етил] ацетиламід) відбувається із триптофану за участю триптофан-гідроксилази. Проміжним продуктом синтезу є серотонін (5-окситриптамін). Саме з нього під дією гідроксиіндол-0-метилтрансферази синтезується мелатонін. Гормон має гідрофільні і ліпофільні властивості, проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Період напівжиття гормону в крові становить близько 30 хв.

За вивчення ключових ферментів синтезу мелатоніну і його здійснення J. Axelrod і A. Lerner здобули в 1962 р. Нобелівську премію.

Ефекти мелатоніну пов'язані з дією на власні рецептори. В 1990 р. ауторадіографічним методом були ідентифіковані два типи таких рецепторів – MEL-1 (MEL-1A, MEL-1B, MEL-1C) і MEL-2. Вони розташовані практично на всіх органах і тканинах людини – ендотелії судин, серці, головному мозку, нир-

ках, лімфоцитах, нейтрофілах, периферичних тканинах тощо. Висока щільність специфічних мелатонінових рецепторів виявлена на мембранах нейронів. Мелатонін може і безпосередньо впливати на функції організму при проникненні через клітинні мембрани. Взаємодія мелатоніну з рецепторами відбувається у присутності цАМФ, фосфоліпази С і гуанілатциклази [22].

Рецептори другого типу розташовані лише в периферичних тканинах і вивчені недостатньо.

Епіфіз вважають біологічним годинником організму, а мелатонін – маятником цього годинника, який забезпечує його ходу. В США мелатонін використовують у вигляді харчових добавок і вважають ефективним препаратом для збільшення тривалості сну.

**Анатомічна структура епіфізу.** Епіфіз (*epiphysis*; грецьк. «нарість», «шишка») або шишковидне тіло (*corpus pineale*; син.: залоза пінеальна, шишковидна залоза) – це тіло овальної форми довжиною 7–10 мм, шириною 4–6 мм і товщиною 2–3 мм. Епіфіз розташований у центрі головного мозку, позаду третього шлуночка, добре васкуляризований. Залоза складається з клітин двох типів – пінеалоцитів та нейрогліальних клітин. Саме в пінеалоцитах продукуються індоламіни, головним чином мелатонін, та деякі пептиди, зокрема аргінін-вазотонин.

Крім епіфізу, мелатонін утворюється в сітківці і циліарному тілі ока, в ентерохомафінних клітинах шлунково-кишкового тракту (до 20 %). Його знаходять у слинних залозах, слині людини, мигдаликах, стравоході, шлунку, тонкій та прямій кишках і печінці. Мелатонін синтезується в рослинах, мікроорганізмах, навіть в одноклітинних організмах. Гормон має надзвичайно важливе біологічне значення і належить до низки активних фізіологічних речовин хребетних, безхребетних, рослин і бактерій.

У Росії діє Проблемна комісія з хронобіології і хрономедицини РАМН. На одному з чергових її Пленумів (2001) наголошувалося на тому, що мелатонін має не тільки медичне значення, а й загальнобіологічне.

Ендогенна регуляція продукції мелатоніну здійснюється супрахіазматичними ядрами, а зовнішня корекція – фотоперіодом. Різні відхилення від норми призводять до розвитку десинхронозу. Мелатонін у таких випадках виступає як синхронізатор усіх біологічних ритмів, месенджер і коректор ендогенних відносно екзогенних ритмів навколишнього середовища.

Секреція мелатоніну підпорядкована циркадіанному (від 22 до 26 год) ритму. Концентрація гормону в крові максимальна в темний час доби, мінімаль-

на – у світлий. Вночі його концентрація в 5–10 разів вища, ніж удень. Синтез і активність гормону поступово збільшується після заходу сонця, а пік концентрації відзначається близько 3-ї години ночі. Максимальна кількість мелатоніну синтезується у молодих людей, з віком синтез поступово зменшується аж до припинення у старості. Спостерігають також сезонні коливання вмісту гормону в крові людини. Максимальний рівень секреції відзначають узимку, мінімальний – улітку [6]. Синтез і секреція гормону залежать від освітлення – надлишок освітлення гальмує його утворення.

**Мелатонін і класифікаційна система АТС.** Згідно з класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system), прийнятою ВООЗ як міжнародний стандарт для проведення статистичних досліджень при вивченні споживання лікарських засобів, мелатонін за першим рівнем основних (анатомічних) груп лікарських препаратів належить до класу «Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів та інсулінів)», закодованих латинською літерою Н. У групі другого рівня препаратів (основні терапевтичні/фармакологічні) мелатонін належить до класу «Гормони шишковидної залози (мелатонін) і його аналогів», закодованого двома арабськими цифрами – Н06. За третім рівнем класифікаційної системи АТС (терапевтична/фармакологічна підгрупа) мелатонін кодується Н06А.

Загалом, наведена класифікаційна схема має такий вигляд:

Н. Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів і інсулінів).

Н06. Гормони шишковидної залози (мелатонін) і його аналогів.

Н06А. Мелатонін.

Препарати мелатоніну, які занесені до «Компендіуму» [10], містяться в таблиці.

Крім препаратів, згаданих у таблиці, є юканін (таблетки мелатоніну по 3 мг), мелатонін 3 мг + 0,01 г коріння валеріани (снодійне), мелатонін-Апік + 01 г піридоксину (вітамін В<sub>6</sub>).

**Метаболізм мелатоніну.** Під час прийому всередину мелатонін метаболізується при першому проходженні через печінку. При цьому утворюється активний метаболіт 6-гідроксимелатонін, який має значно більші антиоксидантні властивості, ніж сам мелатонін. Біодоступність гормону становить 30–50 %. Максимальна концентрація препарату в крові та слині досягається через 20–60 хв, період його напіввиведення – 45 хв. Виводиться з організму через нирки, з сечею.

Таблиця  
Препарати мелатоніну (Н06А) на фармакологічному ринку України.

Препарат	Фармацевтична форма препарату	Виробник	Ціна упаковки*, грн
Віта-мелатонін	табл. 0,003 г кяу, № 30	КВЗ	9,69–11,06
Мелаксен	табл. п/о 3 мг блістер, № 6	Unipharma	немає в «Аптеці»
	табл. п/о 3 мг блістер, № 12		8,11–9,18
	табл. п/о 3 мг блістер, № 24		11,36–13,87
Мелатонін	табл. п/о 3 мг блістер, № 12	Healthyway Production, США	6,2–6,59
	табл. п/о 3 мг блістер, № 60		немає в «Аптеці»
	табл. п/о 3 мг блістер, № 180		немає в «Аптеці»
	табл. п/о 3 мг блістер, № 360		немає в «Аптеці»
Мелатонін	табл. п/о 3 мг кяу, № 10	Фармак	немає в «Аптеці»
	табл. п/о 3 мг кяу, № 30		немає в «Аптеці»
	табл. п/о 3 мг кяу, № 50		немає в «Аптеці»

Примітка. \* – ціна із щотижневика «Аптека» (2005, № 30, С. 501).

Встановлено, що синтез мелатоніну можуть пригнічувати  $\beta$ -адреноблокатори, нестероїдні проти-запальні лікарські засоби, кофеїн, бензодіазепіни та інші снодійні препарати, через що їх не бажано призначати на ніч або в комплексі з мелатоніном.

**Провідні функції гормону.** Мелатонін – основний гормон шишкоподібного тіла (епіфізу), регулятор біологічних ритмів. Ритм продукції гормону регулюється світловим періодом і температурою навколишнього середовища [32]. При підвищенні температури рівень мелатоніну зменшується. На продукцію гормону впливає також електромагнітне поле Землі.

Водій біологічних ритмів міститься в супрахіазматичних ядрах гіпоталамусу. Через нього мелатонін здійснює функції добової періодичності, виступаючи в ролі водія ритму різних фізіологічних функцій організму [2]. Функції гормону різнопланові. Головними ефектами мелатоніну вважають біоритморегулюючий, антиоксидантний та імуномодулюючий [14].

**Біоритморегулюючі властивості мелатоніну.** Регулююча роль мелатоніну універсальна для всіх живих організмів, починаючи з одноклітинних. Встановлено хронобіологічний вплив мелатоніну на рослинний світ. Доведена його участь у таких сезонних перебудовах живих організмів, як ритміка розмноження, міграції, зміни хутра і його кольору, зимова сплячка. Особлива роль гормону відводиться сезонному загостренню хронічних хвороб. Сезонна ритміка продукції мелатоніну дуже важлива і для організму людини. Порушення або відсутність сезонної ритміки супроводжується збільшенням депресивних станів, злоякісних новоутворень.

Фактично, порушення ритму продукції гормону в організмі призводить до розвитку дезадаптації і виникнення десинхронозу. Розвиток десинхронозу вважається першопричиною виникнення будь-якої патології в організмі. Отже, з точки зору життєдіяль-

ності, значення мелатоніну для організмів є справді універсальними.

**Антиоксидантні властивості мелатоніну.** Мелатонін – найбільш сильний і універсальний ендогенний антиоксидант, присутній в усіх клітинних структурах, включаючи ядро. Його молекула впливає на процеси вільнорадикального окиснення в людському організмі. Антиоксидантний ефект розглядають як головний біохімічний механізм дії гормону. Його вважають ефективним перехоплювачем і нейтралізатором вільних радикалів –  $\text{-OH}$ ,  $\text{-OON}$ ,  $\text{O}_2^-$ ,  $\text{NO}$ -,  $\text{ONOO}$ -. Також мелатонін стимулює активність антиоксидантних ферментів – глутатіонпероксидази і глутатіон-редуктази, супероксиддисмутази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Як універсальний біоантиоксидант, мелатонін через різні механізми підтримує антиоксидантний гомеостаз у тканинах організмів. Мелатонін за своїм антиоксидантним ефектом не поступається таким сильним антиоксидантам, як глутатіон, манітол, вітамін Е.

Протективний ефект екзогенного мелатоніну проявляється навіть при радіаційному опроміненні, що доведено на лейкоцитах людини *in vitro*. Причому захисний ефект мелатоніну виявляється не тільки на рівні ДНК (зменшення кількості мікроядер, клітин з абераціями та іншими хромосомними пошкодженнями), а й на білково-протеїновому рівні. Мелатонін також здатний захищати організми від оксидантного стресу, викликаного ліпополісахаридами бактеріального походження. Оскільки антиоксидантний ефект мелатоніну не опосередкований через його мембранні рецептори, тому він діє безпосередньо у будь-якій клітині людського організму. Саме через антиоксидантні властивості мелатоніну стабілізуються клітинні мембрани, знижується проникність стінок судин, збільшується їх резистентність і покращується мікроциркуляція.

Оксидантний стрес сьогодні вважають одним із найважливіших патогенетичних механізмів розвитку багатьох дегенеративних хвороб, у першу чергу атеросклеротичного генезу. Антистресові ефекти мелатоніну [3] набувають особливого значення. Участь мелатоніну і епіфізарної системи у стресорних реакціях живих організмів, очевидно, проявилася на більш ранніх етапах еволюції, ніж стреспротекторна дія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового механізму. Вважають, що мелатоніновий механізм сформувався у всіх живих організмів, включаючи одноклітинні, вже на ранніх стадіях розвитку природи.

Антистресові властивості мелатоніну в клінічній і кардіологічній практиці заслуговують на особливу увагу. Встановлено, що мелатонін зменшує гемодинамічну реакцію організму на психоемоційні навантаження у людей похилого віку. Достовірно зменшується не тільки приріст частоти скорочень серця, діастолічного і систолічного артеріального тиску, але і абсолютні значення цих величин [11].

Мелатонін у фізіологічних дозах вважається не менш ефективним стреспротектором, ніж  $\beta$ -адреноблокатори (пропранолол) і антагоністи кальцію (ніфедипін). Діючи через специфічні рецептори ендотелію, мелатонін розширює судини, послаблює вплив симпатичної і підсилює вплив парасимпатичної нервової системи та зменшує концентрацію норадреналіну в крові.

#### ***Імуномодулюючі властивості мелатоніну.***

Імуномодулюючі властивості мелатоніну полягають у відновленні пригніченої Т-хелперної системи і у збільшенні активності натуральних кілерів. Рецептори до мелатоніну присутні на мембранах усіх лімфоцитів, лейкоцитів та імунокомпетентних клітин тимусу і селезінки людини [4]. Мелатонін у фізіологічних дозах здатний стимулювати продукцію цГМФ лімфоцитами, секрецію інтерлейкіну-1 моноцитами і стимулювати імунітет при його пригніченні кортикостероїдами, вірусами, хімотерапевтичними препаратами, стресовими діями тощо. Між імунною системою і мелатоніном існує тісний взаємозв'язок [28, 29]. У темний час доби при максимальному рівні мелатоніну в крові одночасно підвищується кількість нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів. Такі дані отримані в численних експериментальних дослідженнях.

Дія мелатоніну на організм та імунну систему людини вивчена ще досить поверхово. Навіть там, де доведена беззаперечна клінічна ефективність мелатоніну, препарат застосовується рідко.

#### ***Ефекти мелатоніну при порушенні сну.***

Проблема порушення сну впливає не тільки на працездатність, а й на якість життя людини. У пацієнтів з хронічним безсонням захворювання, як правило,

протікають у більш тяжкій формі. Прямі медичні витрати на лікування безсоння у США становлять 14 млрд американських доларів, а непрямі, наприклад, пропуски роботи – удвічі більші. На конференції Національного центру порушення сну в 2004 р. наголошувалося і на інших проблемах інсомнії. Зокрема йшлося про те, що існує обернено пропорційна залежність між кількістю годин сну і частотою виявлення ожиріння та діабету.

До рецептурних препаратів, що найчастіше застосовуються для лікування порушень сну, відносять бензодіазепіни (близько 50 препаратів) та небензодіазепіни (залеплон, зопіклон, золпідем). Усі ці препарати досить добре переносяться, але створюють для пацієнта цілу низку проблем, таких як звикання, залежність, послаблення пам'яті та уваги, денну сонливість і синдром «відміни» [18].

Мелатонін вважають гормоном ночі. Він регулює цикл сон–неспанья. Через це препарати мелатоніну застосовуються для лікування порушень та розладів сну (повільне і важке засинання, короткотривалий, неглибокий сон, часте нічне пробудження), при змінних графіках роботи, зміні часових поясів, при емоційних та фізичних перевантаженнях. Особливістю дії мелатоніну вважають фізіологічне відновлення сну і збільшення потреби в ньому, відсутність традиційних побічних реакцій, що виникають при застосуванні інших снодійних лікарських засобів, безпечність і добра переносність. Крім цього, в 54 % випадків препарат позбавляв пацієнтів таких відчуттів, як неспокій і внутрішнє напруження, в 60 % випадків поліпшував настрій, у 30 % – працездатність [13]. Як психокоректор і певною мірою транквілізатор мелатонін контролює нормалізацію і синхронізацію сну (позбавляє від безсоння і надмірної сонливості) без порушення фазової структури. Відзначено, що мелатонін покращує якість сну, зменшує час засинання, збільшує тривалість і глибину сну. Препарат зміцнює нервову систему, підвищує розумову та фізичну працездатність, покращує настрій, зменшує дратівливість [21]. У цілому ж препарат виступає як регулятор вищої нервової діяльності людини, нормалізує сон і коригує надмірну стресову реакцію серцево-судинної системи при психоемоційних навантаженнях.

Стреспротекторна дія виявляється як при одnorазовому прийомі препарату, так і при курсовому. Навіть у малих дозах (0,1–0,3 мг) мелатонін викликає седативний і снодійний ефекти. Частіше препарат застосовують у дозі 1–3 мг (до 5 мг) на добу. На це час вже стали загальновідомими антидепресантні властивості мелатоніну (зменшення рівня тривожності) [16]. Одночасно препарат виступає як героп-

ротектор, сповільнює старіння та розвиток нейродегенеративних захворювань (хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Піка) і судинної деменції, головним чином через усунення активації перекисного окиснення ліпідів та продукції вільних радикалів [33].

Прискорене старіння в результаті зниження функції епіфізу потребує відновлення або посилення ослабленої активності залози в осіб похилого віку [12, 17]. Зниження мелатонінсинтезуючої функції епіфізу виявлено у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, депресією і перенесеним інфарктом міокарда.

#### **Противухлинна активність мелатоніну.**

Антионкогенні та неопластичні властивості мелатоніну (профілактика і лікування онкологічних захворювань) опосередковані через продукцію активованими моноцитами інтерлейкіну-2 [15]. В експериментах доведено, що введення мелатоніну в організм самок щурів гальмує канцерогенез молочної залози, тонкої і низхідного відділу товстої кишки. У мишей гальмується розвиток індукованих різними канцерогенами новоутворень шийки матки і піхви. Чутливими до мелатоніну виявилися культури пухлинних клітин тіла матки (але не шийки), шлунку, наднирників і щитовидної залози [1].

#### **Мелатонін і серцево-судинна патологія.**

Вплив мелатоніну на серцево-судинну систему [31, 34] полягає в усуненні та послабленні проявів десинхронозу, при цьому він виконує роль біологічного годинника і кардіопротектора. Прояви кардіопротекції мелатоніну при серцево-судинній патології пов'язані з антиоксидантними, антистресовими [5], антидепресантними властивостями [35], а також з імуномодуючими ефектами препарату. Крім цього, мелатонін має антиішемічний [23] і антигіпертензивний ефекти [9], регулює величину артеріального тиску, частоту скорочень серця, коронарний і мозковий кровообіг.

Встановлено, що тяжкість багатьох хронічних неінфекційних хвороб, у тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС), обернено пропорційно залежить від рівня секреції і циркадіанного ритму продукції мелатоніну. Перебіг ІХС і артеріальної гіпертензії (АГ) корелює з вираженістю порушення продукції мелатоніну. Поєднання ІХС з АГ супроводжується ще більшим зниженням секреції мелатоніну і зникненням характерного ритму його продукції.

Існує прямий зв'язок між частотою розвитку інфаркту міокарда і мозкових інсультів у ранковий час та рівнем мелатоніну в крові. У перші 2–3 доби після розвитку інфаркту міокарда синтез гормону пригнічується. З огляду на це доцільно включати

мелатонін (3–6 мг на добу увечері, о 22 год) до антиангінальної і антигіпертензивної терапії.

У проведених дослідженнях було встановлено, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії зменшується добова і нічна продукція мелатоніну порівняно з такою у пацієнтів з нейроциркуляторною дистонією за гіпертензивним типом, з гіпертонічною хворобою I стадії і особами контрольної групи. Одночасно порушувалася характерна для здорових людей різниця між денним і нічним рівнем мелатоніну, що свідчить про порушення його продукції [27].

При зіставленні у щурів кривої річної продукції мелатоніну з коливаннями електромагнітного поля Землі виявили пряму кореляційну залежність. Так, електромагнітне поле Землі впливає на продукцію мелатоніну. При спокійних геомагнітних обставинах продукція мелатоніну вища, ніж у період магнітної бурі. Встановлено, що чим сильніше геомагнітне поле Землі, тим більше пригнічується синтез мелатоніну.

Згодом було встановлено, що під час геомагнітної бурі добовий ритм мелатоніну повністю згладжується – нічна і денна концентрація гормону стає однаково низькою [20].

При збільшенні геомагнітної активності у пацієнтів з АГ відзначають підвищення артеріального тиску і згладження добової циклічності синтезу мелатоніну. Одночасно збільшується кількість випадків розвитку гострого інфаркту міокарда, порушень ритму серця і вегетативних кризів. Особливо відчутно така патологія проявляється у людей старшого віку з ознаками зменшення адаптаційних функцій до змін навколишнього середовища з розвитком синдрому метеозалежності. Саме в таких випадках доцільно призначати препарати мелатоніну, критеріями ефективності яких буде зменшення симптомів метеозалежності.

У розвитку гіпертонічної хвороби механізми дезадаптації відіграють дуже важливе значення. У першу чергу, вони проявляються зрушеннями в добовому профілі артеріального тиску, коли акрофази зміщуються з денного часу на вечірній і нічний періоди доби (фазова гіпертензія або добовий ритм артеріального тиску типу «*non dipper*»). Відновлення порушеного нормального (фізіологічного) артеріального тиску у таких пацієнтів відкриває нові можливості для застосування мелатоніну. Як адаптоген препарат може нормалізувати фазову гіпертензію і артеріальний тиск та підсилювати дію антигіпертензивних препаратів. Здатність мелатоніну впливати на регуляцію тону судин головного мозку може приводити до зменшення ризику розвитку ішемічного інсульту.

До інших ефектів мелатоніну, які включаються у патогенетичний ланцюжок при АГ, відносять здатність препарату зменшувати активність норадреналіну [24], вазопресину [25], симпатoadреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем [26].

Питання доцільності застосування мелатоніну при лікуванні АГ вже не дискутується. Доведена ефективність застосування у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії у комплексі з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (раміприлом, ацетеном, капозидом-50, агоністами імідазолінових рецепторів) [8]. Лікування лосартаном у дозі 50 мг уранці у поєднанні з мелатоніном у дозі 3 мг перед сном у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії у похилому віці виявилось більш ефективним, ніж монотерапія лосартаном. Вже через 10 днів відзначали не тільки більш достовірне зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску та частоти скорочень серця, а й відновлення циркадианного ритму цих показників з акрофазами відповідно о 7 год 21 хв, 7 год 45 хв і 10 год 30 хв. За даними внутрішньосерцевої гемодинаміки і рівня подвійного добутку, робота міокарда ставала більш економічною [7].

Пускові механізми АГ (гіпертонічної хвороби) остаточно не вивчені, проте схема формування підвищеного артеріального тиску чітко відома [19]. До неї включають регуляторні мозкові центри, рецепторний апарат стінки судин, гормональні, ниркові, генетичні фактори та характер кровообігу. Якщо врахувати всі викладені вище ефекти мелатоніну як гормону і як препарату, то він найбільшою мірою відповідає принципам фізіологічної регуляції і нормалізації артеріального тиску в організмі людини. Пряма антигіпертензивна дія відкриває додаткові можливості і перспективи при проведенні у пацієнтів з АГ як монотерапії мелатоніном, так і лікування мелатоніном у комплексі з антигіпертензивними препаратами.

У пацієнтів з ІХС II і III функціональних класів у період навіть спокійних геомагнітних умов добовий ритм продукції мелатоніну порушений, що свідчить про наявність у пацієнтів неузгодженості ендогенних ритмів і певного десинхронозу. Відсутність різниці між нічною і денною продукцією мелатоніну спостерігали і у період магнітної бурі. Звичайно, що за таких умов явища десинхронозу у пацієнтів з ІХС посилюються. Корекція десинхронозу з допомогою мелатоніну може відновлювати ендогенний ритм його синтезу і позитивно впливати на перебіг клінічної симптоматики у хворих.

До інших, не менш важливих, функцій мелатоніну відносять вплив на обмін ліпідів, статеве дозрівання та репродукцію, пігментацію і терморегуля-

цію, нормалізацію роботи шлунково-кишкового тракту (регуляція перистальтики, флори кишок, процесів усмоктування, секреції тощо). Вазорелаксуюча дія гормону чітко доведена в експериментальних дослідженнях [34]. Виявлено ноотропні та мнестичні (поліпшення процесів пам'яті) властивості мелатоніну, вплив на поліпшення зору та нейропротекторні ефекти (захист центральних нейронів від агресії NO, токсинів глутаміну тощо) [30]. Обґрунтовано застосування мелатоніну в комплексній терапії ревматоїдного артриту.

Відомі також контрацептивні властивості препарату. В Європі застосування мелатоніну з такою метою запатентовано.

Таким чином, науковий і практичний інтерес до мелатоніну за останні роки швидко і неухильно почав зростати. Виходячи з наведених особливостей дії мелатоніну, його біогенної природи і низької токсичності, можна очікувати широкого застосування препарату як компонента профілактики і терапії серцево-судинної патології, злоякісних новоутворень, нейродегенеративних хвороб та променевих уражень. Особливе значення мелатонін може мати при лікуванні ІХС, АГ з ознаками метеозалежності і метеочутливості, з порушеннями сну і депресивними феноменами. Враховуючи антистресові, ліпідознижуючі й антиоксидантні властивості, препарат може бути корисним при всіх випадках дисліпідемії і антиоксидантного стресу. Імуномодуючі і антиоксидантні властивості мелатоніну з успіхом можуть бути використані при патології атеросклеротичного генезу. Обізнаність широкого кола практикуючих лікарів і науковців з можливостями мелатоніну як лікарського засобу буде сприяти поліпшенню здоров'я пацієнтів з різноманітною патологією та проявами ендогенного і екзогенного функціонального десинхронозу.

## Література

1. Анисимов В.Н., Рейтер Р.Д. Функция эпифиза при раке и старении // *Вопр. онкологии.* – 1990. – № 36 (3). – С. 259-268.
2. Арушанян Э.Б. Водитель циркадианного ритма – супрахиазматические ядра гипоталамуса как возможная мишень для действия психотропных средств // *Эксперимент. и клинич. фармакология.* – 1998. – № 61(30). – С. 67-73.
3. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // *Успехи физиол. наук.* – 1996. – № 27(3). – С. 31-50.
4. Арушунян Э.Б. Эпифизарный мелатонин как естественный ноотропный агент. Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии. – Ставрополь, 2004. – 245 с.
5. Арушунян Э.Б., Арушунян Л.Г. Эпифизарный мелатонин как антистрессорный агент // *Эксперимент. и клинич. фармакология.* – 1997. – № 60(6). – С. 71-77.
6. Герман С.В. Мелатонин у человека // *Клин. мед.* – 1993. – № 71(3). – С. 22-30.
7. Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Гончаров Л.Ф. и др. Срав-

- нительная оценка эффективности монотерапии козааром и сочетанной терапии козааром и мелатонином больных пожилого возраста с гипертонической болезнью // *Клин. мед.* – 1998. – № 76(12). – С. 49-51.
8. Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Комаров Ф.И. и др. Влияние терапии мелатонином и его комбинации с ацетоном на хроноструктуру суточных ритмов гемодинамики у больных гипертонической болезнью II стадии // *Терапевт. арх.* – 1999. – № 71(12). – С. 21-24.
9. Комаров Ф.И., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. и др. Мелатонин и сердечно-сосудистая система // *Мелатонин в норме и патологии* / Ф.И. Комаров и др. – М.: Медпрактика, 2004. – С. 85-102.
10. Компендиум 2004 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2004. – 1664 с.
11. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В., Папуга М.С. Влияние физиологической дозы мелатонина на стрессовую реакцию сердечно-сосудистой системы у людей пожилого и старческого возраста // *Журн. АМН України.* – 2002. – № 8 (3). – С. 599-607.
12. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. и др. Влияние экзогенного мелатонина на суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // *Журн. АМН України.* – 2004. – № 10 (2). – С. 393-401.
13. Малиновская Н.К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // *Клин. мед.* – 2002. – № 80 (6). – С. 71-73.
14. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // *Клин. мед.* – 1998. – № 76 (10). – С. 15-21.
15. Рапопорт С.И., Шаталова А.М., Малиновская Н.К., Веттеберг Л. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью // *Клин. мед.* – 2000. – № 78(6). – С. 21-24.
16. Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Ораевский В.Н. и др. Влияние колебаний естественного магнитного поля Земли на продукцию мелатонина у больных ишемической болезнью сердца // *Клин. мед.* – 1997. – № 75(6). – С. 24-26.
17. Рапопорт С.И., Шаталова А.М., Орловский В.Н. и др. Продукция мелатонина у больных гипертонической болезнью во время магнитных бурь // *Терапевт. арх.* – 2001. – № 12. – С. 29-33.
18. Хаустова О.О., Чабан О.С. Сучасні підходи до лікування порушень сну // *Сімейна медицина.* – 2004. – № 1. – С. 23-28.
19. Чазов Е.И. Роль достижений фундаментальной науки в повышении эффективности лечения // *Терапевт. арх.* – 2005. – № 77(8). – С. 5-9.
20. Шатило В.Б. Комплексное влияние вита-мелатонина на улучшение качества сна и на стрессовую устойчивость сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого возраста // *Кровообіг та гемостаз.* – 2004. – № 1. – С. 49-52.
21. Шатило В.Б. Комплексное влияние вита-мелатонина на улучшение качества сна и на стрессовую устойчивость сердечно-сосудистой системы людей пожилого возраста // *Сімейна медицина.* – 2004. – № 3. – С. 78-80.
22. Barrett P., Morris M., Choi W. et al. Melatonin receptors and signal transduction mechanisms // *Biol. Signal Recept.* – 1999. – Vol. 8, № 1–2. – P. 6-14.
23. Brugger P., Marktl W., Herold M. Impaired nocturnal secretion of melatonin in coronary heart disease // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 1408.
24. Cagnacci A., Angiolucci M., Arangio S. et al. Potential beneficial cardiovascular effects of melatonin administration in women // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 22. – P. 16-19.
25. Dawson D., Van den Heuvel P. Integrating the actions of melatonin on human physiology // *Ann. Med.* – 1998. – Vol. 30, № 1. – P. 95-102.
26. Hardeland R., Balzer I., Fuhrberg B. On the primary function of melatonin in evolution: mediation of photoperiodic signals in a unicell, photooxydation, and scavenging of free radicals // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol. 19. – P. 103-110.
27. Lerner A.B., Case J.B. Isolation of melatonin in the pineal gland factor lighes melanocytes // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80. – P. 258-267.
28. Maestroni I. Melatonin and the immune system // *Melatonin and the Pineal Gland.* – Paris, 1992. – P. 59.
29. Maestroni I., Conti A., Pierpadi W. Melatonin, stress and the immune system // *Pineal Rev.* – 1989. – Vol. 7. – P. 203-226.
30. Regrigny O., Delagrance P., Scalbert E. et al. Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats // *Amer. J. Physiology.* – 1998. – Vol. 275. – P. 139-144.
31. Scalbert E., Guardiola-Lemaitre B., Delagrance P. Melatonin and regulation of the cardiovascular system // *Therapie.* – 1998. – Vol. 53, № 5. – P. 459-465.
32. Tsuda T., Ide M., Iigo M. Influence of season and of temperature, photoperiod, and subcutaneous melatonin on the glomerular filtration rate of ewes // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol. 19. – P. 166-172.
33. Uchida K., Okamoto N., Ohara K., Morita Y. Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type // *Brain Res.* – 1996. – Vol. 717. – P. 154-159.
34. Weekley L.B. Pharmacologic studies on the mechanism of melatonin-induced vasorelaxation in rat aorta // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol. 19. – P. 133-138.
35. Wetterberg L., Beck-Friis J., Aperia B., Peterson U. Melatonin/cortisol ratio in depression // *Lancet.* – 1979. – Vol. 2. – P. 1361.

Надійшла 21.10.2005 р.

## Melatonin – main hormone of anterior lobe of the epiphysis (pineal glandular). Its biological and clinical significance in cardiological practice

A.P. Dorogoy

*Melatonin is a main hormone of epiphysis that has a lot of life-important functional activities as antioxydant, rythmoregulatory, immunomodulating. In clinical practice it is used in cases of sleeping disorders, in oncology and in complex treatment of ischaemic heart disease, acute myocardial infarction and arterial hypertension. Melatonin normalizes gastrointestinal activity, possesses nootropic and mnestic properties, improves vision and provides neuroprotection. Its medical products are safe in application, at prescribed doses have no side effects and are characterized by decent tolerability.*