

DYSFUNCTION OF THE SALIVARY GLANDS – ACTUAL MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM

Yeroshenko G. A., Shevchenko K. V., Kramarenko D. R., Vilkhova O. V., Yachmin A. I.

Abstract. The salivary glands, the secret of which is saliva, is endowed with four main functions: synthetic, endocrine, filtration and barrier (participation in the formation of local immunity).

The importance of the full functioning of the salivary glands is associated with the activity of various organs and systems of the body, since the salivary glands, possessing various functions, have the ability to peculiar reactions to various external influences and intraorganic disorders.

The decrease of functional activity of the salivary glands can have serious negative consequences, which lead to deterioration of the cleansing of the organs of the oral cavity, as a consequence, to the violation of hygiene, there is a decrease in the resistance of the enamel, decreases local immunity, there is a negative effect on homeostasis in the oral cavity.

The hypofunction of the salivary glands is observed in endocrine diseases, iron deficiency anemia and hypovitaminosis A.

The decrease of the function of the salivary glands of the organic genesis is observed with lesions of the inflammatory and noninflammatory nature: sialadenitis, sialozoadenitis, neoplasms of the salivary glands, wounds of the salivary glands and their ducts, which is confirmed by exudative changes in peripartal interstitium and intercellular connective tissue, formation of leukocyte periductal infiltrates with the involvement of polymorphonuclear leukocytes, circulatory disorders accompanied by disruption of connective tissue with the development of mucoid swelling, changes in the structural components of the parenchyma of submandibular gland – vacuolization of cytoplasm glfnduocytes of the tnd-pieces and changes in their tinctorial properties desquamation of the ductal epithelia, condensation of chromatin in epithelial cells, impaired of the secret formation and secretion in cells of the granular ducts, increase in the average of the lumens' diameter and a decrease in the height of the epitheliocyte in the end-pieces and intercalated ducts, by decreasing the mean values of the outer diameters of the intercalated, straited and granular ducts.

The great influence on the work and violation of the functioning of the salivary glands has the state of parts of the hemomyocirculatory bed.

Thus, the salivary glands, performing a number of important physiological processes, play a significant role in maintaining the homeostasis of the oral cavity, and the normal work of the salivary glands is a prerequisite not only for the implementation of almost all processes that occur in the oral cavity, but also in the body as a whole.

Key words: dysfunction, salivary glands, saliva, xerostomia, diasise.

*Рецензент – проф. Проніна О. М.
Стаття надійшла 26.04.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-26-35

УДК 577:154.365+001.3+616.31

¹Зайченко Г. В., ¹Горчакова Н. О., ¹Клименко О. В., ²Яковлева Н. Ю., ³Сініцина О. С.

МЕЛАТОНІН ЯК ПОТЕНЦІАЛЬНИЙ КАРДІОПРОТЕКТОР: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ)

³Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

anna.zajchenko@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Представлена стаття виконана за планом наукової тематики кафедри «Експериментальне обґрунтування ефективності органопротекторної дії антиоксидантів рослинного та синтетичного походження» (№ державної реєстрації 0115U004156).

Зв'язок циркадних ритмів з діяльністю життєвоважливих органів визначив увагу дослідників до встановлення ролі ендogenous мелатоніну в розвитку серцево-судинних захворювань та корегуючого впливу синтетичних аналогів мелатоніну після введення в організм при патологічних станах серцево-судинної системи, що супроводжуються стресом [1,2]. Починаючи з відкриття мелатоніну в 1958 році, зростає інтенсивність експериментальних та клінічних досліджень щодо визначення його ефективності та нешкідливості [3]. Цікавість до лікувальних властивостей мелатоніну зростає ще більше, коли відмітили, що він не тільки є в організмі людини, але також

ідентифікований в багатьох продуктах харчування – оливковій олії, помідорах, рибі, вині та інших, тому в певній кількості ці продукти можна вживати при захворюваннях серцево-судинної системи, в тому числі на фоні стресу [4].

Мелатонін (N-ацетил-5метокситриптамін) є головним гормоном, що синтезується пінеалоцитами епіфізу під контролем супрахіазматичного ядра гіпоталамусу (головного водія циркадних ритмів), також може утворюватися і в інших органах – серці, нирках, травному каналі, статевих органах та інших клітинах [5]. Синтез мелатоніну ритмічно залежить від режиму циклу світло-темрява. Світло пригнічує продукцію мелатоніну, тому його максимальний рівень в сітківці та крові спостерігається вночі [6]. Мелатонін впливає на рецептори, розташовані на мембрані клітин (функціонує через кальцієво-месенджерну систему), в ядрі (впливає на експресію генів) [7], захищає органи від оксидативного пошкодження та зберігає їх фізіологічні функції [8].

Мелатонін синтезується з амінокислоти триптофану, яка шляхом гідроксилювання та декарбоксілювання спочатку перетворюється на серотонін, а надалі за допомогою ферментів N-ацетилтрансферази та оксиндол-О-метилтрансферази – на мелатонін. З пінеалоцитів гіпофізу мелатонін виділяється в кров та спинномозкову рідину, а той мелатонін, що секретується в інших органах, потрапляє в кров в незначній кількості та проявляє в місцях синтезу паракринну та аутокринну активність [9]. Мелатонін здійснює регулюючий вплив через специфічний D-протеїнів'язані мембранні рецептори (MT1, MT2, MT3), а також ядерні рецептори RORa [10]. Ядерні рецептори розташовані в гіпоталамусі, мозжочку, сітківці, селезінці, підшлунковій залозі, печінці, молочних залозах, матці, вилочко вії залозі, травному каналі, тромбоцитах, лімфоцитах [11]. В тканині підшлункової залози визначені MT1, MT2 та G-протеїнів'язані (GPR(50))-рецептори, а також мРНК ядерні рецептори, через які мелатонін здійснює модулюючий вплив на секрецію інсуліну та глюкагону [12]. В ряді тканин є також автономні циркадні гени (Bmal, Clock, Perl, Cryl), через які реалізується синхронізуючий вплив циркадного ритму епіфізарного мелатоніну на β- та α-клітини [13]. Мелатонін стимулює секрецію глюкагону α-клітинами підшлункової залози, що визначає циркадний ритм продукції глюкози [14]. Спектр біологічної активності мелатоніну не тільки обмежується впливом на добові ритми, з якими пов'язують перебіг серцево-судинних захворювань, але й з продукцією серотоніну в серці, адже мелатонін понижуює вивільнення серотоніну [15]. Тому мелатонін наразі вважають біомаркером захворювань не тільки нервової системи, а практично всіх органів та систем організму, включаючи серцево-судинну систему [16].

Мелатонін відіграє важливу роль в синтезі гормонів, цитопротекторній і антипроліферативній їх активності [17]. Його позитивні ефекти пояснюються тим, що мелатонін є однією з важливих ендогенних пасток вільних радикалів, в деяких випадках навіть більш ефективним порівняно з глутатіоном, кислотою аскорбіновою, бета-каротином [18]. Мелатонін здатний зв'язувати високотоксичні гідроксильні радикали, аніони пероксинітриду, синглетний кисень оксиду азоту (II). Відомо, що мелатонін підвищує рівень мРНК, а також активність СОД (супероксиддисмутази), активність глутатіонпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (ферментів антиоксидантного захисту, що розширюють спектр антиоксидантних властивостей мелатоніну) [9]. Антиоксидантна дія мелатоніну продемонстрована в експериментах на щурах при попередньому введенні флуоксетину. Мелатонін відновлює активність СОД, глутатіонпероксидази, каталази в крові щурів на фоні флуоксетину, що порушує активність вищезазначених ферментів [19]. Ефективність мелатоніну як антиоксиданта в експериментах на тваринах показана також при віковій патології [20,21]. Діяльність серцево-судинної системи взаємопов'язана з імунною системою, адже при більшості серцево-судинних захворювань, коли понижений вміст ендогенного мелатоніну, виявлені зміни активності окремих показників імунної системи [11].

Мелатонін має подвійний ефект на імунну систему [22]. Рецептори до нейрогормону визначені на

мембранах лімфоцитів, нейтрофілів людини, в клітинах тимусу, селезінки – лейкоцитах, нетрофілах, імуннокомпетентних клітинах людини та лабораторних тварин. Введення екзогенного мелатоніну підвищує активність T, B-імунних клітин, стимулює продукцію інтерлейкінів 1,6,12, гама-інтерферону, природних клітин кілерів, моноцитів, лейкоцитів, нормалізує вміст фактору некрозу пухлин. Паралельно поступово збільшується вміст ендогенного мелатоніну [23]. При ожирінні та інсулінорезистентності було доведено, що пониження рівня мелатоніну пов'язане зі змінами відповідних маркерів, а саме з рівнем прооксидантних прозапальних цитокінів, лептину, порушенням балансу між прозапальними та протипрозапальними сигналами [24].

Зважаючи на те, що мелатонін стали використовувати як лікарський засіб, були заплановані кілька експериментальних робіт по визначенню його нешкідливості з метою подальшого призначення хворим в кардіологічній клініці. В експерименті внаслідок 5-денного введення мелатоніну інтактним щурам в дозі 0,3 мг/кг маси тіла на добу, що вважали надлишковою, не відмічали його суттєвого впливу на стан прооксидантно-антиоксидантної системи серця, не було також зафіксовано змін показників ЕКГ та реографії У цих же щурів в кінці досліду не встановили суттєвих змін в поведінці, зовнішньому стані, показників частоти та хвилинного об'єму дихання, периферійного кровообігу. Разом з тим, визначили тенденцію до підвищення частоти серцевих скорочень. Крім того, гістологічно виявили певну паренхіматозну білкову дистрофію, зазначили, що м'язові волокна можуть утворювати сполучнотканинні пучки, що не пов'язані з розвитком патологічних станів [25,26]. Подальші дослідження розкрили особливості фармакодинаміки мелатоніну. В експерименті доведено, що окрім антиоксидантної дії мелатонін може реалізовувати свої ефекти через рецепторні механізми, впливаючи на адрено- і холінорецептори [27].

Кардіопротекторну дію мелатоніну в експерименті визначали на кількох моделях. Так, при розвитку адреналового пошкодження міокарду у самок і самців щурів встановили, що патологічний процес з боку серцево-судинної системи у самок був менш виражений. На фоні попередньої ін'єкції мелатоніну у самок спостерігалася більша збалансованість регуляторних процесів, яка супроводжується меншим ніж у самок приростом ЧСС, завдяки іншому характеру адаптаційно-компенсаторних реакцій самиць на дію токсичної дози адреналіну [28].

Крім того, були встановлені статеві особливості реакції вегетативної нервової системи старих щурів на розвиток порушень метаболізму в серці на фоні мелатоніну. Дослідження свідчили, що розвиток інфаркту міокарда старих самок на фоні мелатоніну викликав іншу, ніж у молодих тварин, закономірність змін ЧСС. У молодих самок цей показник збільшувався через 1 годину патології та відновлювався протягом 24 годин, а у старих самок він постійно наростав на етапі максимального некрозоутворення, переважаючи такі значення у групі порівняння на 57%. У старих самок закономірність динаміки ЧСС була аналогічна такій у молодих, але відмічали суттєво змінену інтенсивність. Різниця була помітна не лише в реалізації відмінних механізмів адапта-

ції серця старих самців під дією мелатоніну. Вплив мелатоніну, що був спрямований на зростання ролі холінергічної ланки автономної нервової системи у формуванні ритму серця, ствердив зменшення впливу адренергічної системи у старих щурів, що суттєво зменшувало ефективність мелатоніну як кардіопротектору. Гострий дефіцит статевих гормонів зменшує здатність мелатоніну поліпшувати вивільнення парасимпатичного медіатора із закінчень блукаючого нерву більшою мірою у самців, суттєво не впливаючи на чутливість постсинаптичних рецепторів у тварин обох статей [29].

Широке розповсюдження серцево-судинних захворювань ставить перед фармакологами нові завдання щодо поглибленого вивчення патогенезу і відкриття нових шляхів до фармакологічної корекції патологічних станів. Розвиток ішемічного процесу, особливо виникнення некротичного пошкодження серця веде до розвитку гострої і хронічної серцевої недостатності. Це обґрунтовує необхідність пошуку альтернативних мішеней для нових ліків з метою превенції ішемічно-реперфузійних уражень серця. Одним з факторів високого ризику ішемічної хвороби серця є стрес, негативні ефекти якого можуть обмежити реалізацію захисних холінергічних механізмів, на які можуть впливати метаболітотропні засоби з метою збереження функції міокарду від пошкодження та для регуляції гомеостазу. Низкою досліджень підкреслюється, що саме кардіопротекторні властивості мелатоніну реалізуються внаслідок його холінергічного впливу [1]. Мелатонін здатний впливати на холіореактивність міокарда, що взаємопов'язано з його гормональними властивостями. Саме гострий дефіцит статевих гормонів зменшує здатність мелатоніну полегшувати вивільнення парасимпатичного медіатора з закінчень блукаючого нерву більшою мірою у самців, не впливаючи на чутливість постсинаптичних холіорецепторів у самців і самок. Мелатонін суттєво полегшує вивільнення ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень блукаючого нерву і менше впливає на постсинаптичні холіорецептори здорового серця і в умовах некротичного процесу в серці [30]. Хоча мелатонін не запобігає розвитку лівошлункової гіпертрофії, він знижує концентрацію гідроксипроліну в лівому шлуночку. Антифібротичний ефект мелатоніну асоціюється зі зниженням проявів оксидативного стресу. Таким чином мелатонін здебільшого завдяки своїм антиоксидантним властивостям спрямований послабити фібротичні зміни у гіпертрофованому лівому шлуночку, що необхідно для здійснення міокардом нормальної скорочувальної функції [31].

Відомо, що порушення кровообігу міокарду є одним з факторів розвитку ішемічної хвороби серця. Діяльність серця змінюється як в умовах гіпоксії, так і під час і на ранньому етапі після відновлення перфузії міокарду. Експериментально в досліджах на щурах визначено, що різка дестабілізація показників кардіогемодинаміки відбувається по мірі збільшення ішемічного періоду, а також під час відновлення перфузії міокарду. Структурний аналог мелатоніну в умовах гострої ішемії і реперфузії міокарда нормалізує показники кардіогемодинаміки [32]. Встановлено, що рівень мелатоніну в крові може знижуватися у хворих з коморбідними захворюваннями, коли значно пору-

шена діяльність серцево-судинної системи, в першу чергу це відмічають при ішемічній хворобі серця, а також у хворих з гастроезофагальною рефлексною хворобою при її поєднанні з ішемічною хворобою серця [33]. Порушення функції серцево-судинної системи здебільшого проявляється з віком, особливо це стосується серцевих аритмій, ішемії/реперфузії, інфаркту міокарду, що пов'язують зі зниженням вмісту мелатоніну, тому при даних станах прогнозують ефективність введення екзогенного мелатоніну [4]. Вікове зниження рівня мелатоніну є результатом не тільки зменшення його вмісту в організмі, але і з порушенням його антиоксидантного потенціалу, активним витраченням енергії, пониженням функціонування ішемізованих клітин, що призводить до виснаження ферментних систем, які приймають участь в синтезі мелатоніну, та пригніченням його ранкової секреції [34]. Зміни продукції мелатоніну призводять до неузгодженості між біологічними ритмами організму та діяльністю життєвоважливих органів і систем, в тому числі серцево-судинної системи [35]. Розвиток гострого інфаркту міокарду спостерігали в ранковий час тоді, коли встановлювали найбільш суттєве зниження вмісту мелатоніну [36].

У онкологічних хворих з кахексією різного віку визначений зв'язок між погіршенням перебігу кардіальної патології та пониженим вмістом головного метаболіту мелатоніну – сульфамелатоніну. Зазначали достовірно зниження показника екскреції мелатоніну за ступенем наростання синдрому кахексії та змін показників ЕКГ [37]. Надалі було встановлено, що зниження вмісту мелатоніну та його метаболіту 6-сульфоксимелатоніну пов'язано з розвитком серцевої недостатності, інфарктом міокарду, постуральною гіпертензією [38]. Це підвищує мотивацію до нових стратегій лікування, тому що смертність при розвитку вищезазначених захворювань залишається високою. Адже встановлено, що застосування мелатоніну може захистити від симптомів ішемії/реперфузії серця не тільки міокард, але і функцію інших життєвоважливих органів, діяльність яких порушується [39]. Висловлені припущення щодо того, що мелатонін може мати кардіо- та органопротекторну дію при гострому коронарному синдромі, інфаркті з елевацією інтервалу ST [40]. В останні роки зростає кількість робіт, в яких автори пов'язують ефективність мелатоніну в кардіологічній клініці, в тому числі хірургічній кардіології при різних ситуаціях завдяки його антиоксидантній, протизапальній дії [41].

Показано, що саме біоритмічна, антиоксидантна, імунomodуюча, вазодилатуюча, антидепресивна активність роблять мелатонін корисним для практичного застосування при гострому коронарному синдромі [42]. Багато досліджень щодо встановлення кардіопротекції мелатоніну було виконано на ізолюваних перфузованих серцях або кардіоміоцитах експериментальних тварин, коли мелатонін застосовували в профілактичному та лікувальному режимах, а також при додаванні мелатоніну до інкубаційного середовища. При цьому під впливом мелатоніну спостерігали зменшення зони інфаркту, який викликали лігуванням коронарної артерії [43]. Мелатонін знижував кількість реперфузійних аритмій [44], зменшував вивільнення цитохрому С з перевантажених мітохондрій, що запобігало відкриттю міто-

хондріальної пори [45,46]. Лікування мелатоніном захищало міокард від тривалої гіпоксії [47-53] та від порушення скоротливих властивостей міокарду, змін ритму серця після звуження черевного відділу аорти [54]. Мелатонін та його метаболіти можуть грати роль скавенджерів вільних радикалів, не впливаючи на сигнальні механізми, діючи на метаболізм переважно всередині клітин міокарду [55,56]. В мітохондріях кардіоміоцитів при цьому визначається більша концентрація мелатоніну, ніж в інших частинах клітин, тому мішенню мелатоніну в клітині як антиоксиданту можна вважати саме мітохондрії [57].

Надалі було показано, що мелатонін може бути скавенджером вільних радикалів не тільки кисню, але і азоту. Крім того, мелатонін може усувати оксидативні порушення, які викликають солі важких металів. Мелатонін утворює хелатні сполуки, як з дво-, так і з трьохвалентним залізом, зменшує оксидативний стрес, що викликає міді аскорбат [58]. Це може бути пов'язано з експресією генів, що беруть участь в детоксикації міді, марганцю, металів активацією супероксиддисмутази. Встановлено, що мелатонін викликає підвищення експресії мідьцинкзалежної супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. З іншого боку є результати експериментальних досліджень щодо можливості мелатоніну пригнічувати синтез синтази оксиду азоту в гіпоталамусі щурів, зменшувати експресію синтази оксиду азоту в печінці. Завдяки експресії генів антиоксидантних ензимів, підвищується захисна активність цих ферментів. Важливу роль в кардіопротекції грає перенос сигналів мелатоніну на специфічні D-протеїнів'язуючі рецептори, що є високочутливими, а саме на MT1 та MT2. Ці рецептори ідентифіковані в коронарних артеріях щурів та людей, серцях перепілок, качок [59]. Значення MT1 та MT2 рецепторів в кардіопротекторній дії мелатоніну встановили дослідники з лузіндолом – неспецифічним антагоністом рецепторів мелатоніну, який усував його кардіопротекторну дію [60,61].

Важливими є експерименти, проведені при моделюванні інфаркту міокарду у щурів, коли при 14-денному введенні мелатоніну спостерігали значне підвищення рівня мРНК, що можливо пов'язано з кардіопротекцією мелатоніном в умовах ішемії/реперфузії. Цими дослідниками визначили, що інший мелатоніновий рецептор MT3 має низьку спорідненість до мелатоніну, хоча саме він сприяє зв'язку мелатоніну з хінонредуктазою і дозволяє висловити припущення, що мелатонін є спорідненим субстратом вищезазначеного ферменту, який грає роль в генерації вільних радикалів [62]. Інгібіція MT3 празозином усуває захисну здібність мелатоніну щодо змін функції серця при інфаркті міокарду та послабляє ефекти червоного вина, яке містить антиоксиданти, зокрема ресвератрол [61]. Певну захисну дію мелатоніну при ішемії міокарду також пов'язують з тим, що мелатонін є лігандом до ядерного ретиноїдзв'язуючого органного рецептору (RZR/RORalpha), який складається з трьох субодиниць (альфа, бета, гама) [62]. З цих рецепторів саме ROR alpha бере участь в регуляції денних ритмів та завдяки взаємодії з цим рецептором мелатонін здатний виконувати нову захисну функцію при пошкодженні міокарду при ішемії/реперфузії [63].

В експериментах на мишах було продемонстровано, що дефіцит RORalpha підвищує розмір зони інфаркту, що призводить до зростання дисфункції міокарду після ішемії/реперфузії та в свою чергу, пов'язано зі збільшеним апоптозом і оксидативним стресом. Діючи на RORalpha рецептор, саме мелатонін підвищує захист міокарду, робить його менш чутливим до ішемії/реперфузії. Молекулярний аналіз дозволив зробити висновки про розвиток шкідливих ефектів при RORalpha дефіциті, а саме до посилення апоптозу, порушенню аутофагії, розвитку оксидативного та нітрозуючого стресу, що понижує кардіопротекторну дію мелатоніну. Мелатонін здатний пригнічувати фактор некрозу пухлин альфа, що також є одним з аспектів його кардіопротекторного ефекту [64]. Активація специфічного TOLL-подібного рецептору мелатоніном викликає зменшення інфарктної зони в той же час як кардіопротекторний ефект мелатоніну усувається специфічним інгібітором TOLL-подібних сигналів [65].

Визначено, що рецептори мелатоніну можуть змінювати активність після впливу мелатоніну на інші рецепторні системи та при цьому вести до виникнення додаткових сигнальних відповідей [59]. Доведений зв'язок рецепторів мелатоніну та активності ферменту янус-кінази. Наприклад, рецептор мелатоніну G-alpha при з'єднанні з активним центром янус-кінази може виступити як тригер профункції цитокінів включаючи IL-6, і ця аутокринна петля може пояснити подальший вплив на фосфорилування ферменту, вміст тирозину [66]. Активація сигнальних шляхів мелатоніном реалізується завдяки впливу на MT1 та MT2 рецептори [67]. MT1 рецептор пов'язаний з цАМФ залежними механізмами, процесами фосфорилування, стимуляцією утворення цАМФ та активацією протеїнкінази А, а також активності інших кіназ [68]. Мелатонін також підвищує процеси гідролізу фосфоліпідів завдяки впливу на активність фосфоліпази А2. Активуючий вплив мелатоніну на протеїнкіназу С є наслідком дії на MT1 та MT2 рецептори [69]. Була також продемонстрована цАМФ-залежна адренергічна дія мелатоніну на міокард: а саме було встановлено, що мелатонін значно зв'язується з периферичними бета-адренорецепторами, нейтралізує стимуляцію бета-адренорецепторів, що викликали форсколін та ізопротеренол в експериментах на ізольованих серцях щурів при реперфузії [70]. Мелатонін сприяє збільшенню вмісту оксиду азоту, активність гуанілатциклази, протеїнкінази С в той же час як їх інгібітори протидіють цьому ефекту. Антиадренергічні ефекти мелатоніну є рецептор-залежними і можуть реалізуватися завдяки пригніченню блокади мелатонінових рецепторів за допомогою лузіндолу. В зв'язку з тим, що мелатонін активує протеїнкіназу С, антиадренергічний ефект мелатоніну може бути результатом взаємоінгібуючого ефекту між протеїнкіназою С та протеїнкіназою А. Кардіопротекторна дія мелатоніну реалізується після його введення щурам в дозі 4 мг/кг за добу протягом 3-6 тижнів за рахунок підвищення активності в цитозолі протеїнкінази В [71]. Доведено активуючий вплив мелатоніну на активність протеїнкінази В та янус-кінази в експериментах на ізольованих серцях щурів та кардіоміоцитах новонароджених щурів при моделюванні ішемії/реперфузії [72].

Експериментально доведено при застосуванні мелатоніну до відтворення інфаркту як протягом тривалого терміну (16-20 тижнів), так і короткого (3-6 тижнів), що препарат понижає зону інфаркту активації кіназ – протеїнкінази С та інактивації проапоптичної мітогенактивуємої протеїнкінази протягом реперфузії серця. Значна активація протеїнкінази в реалізації кардіопротекції була підтверджена кількома дослідженнями. Це в свою чергу, взаємозв'язано з гальмуванням мелатоніном відкриття мітохондріальної пори при оксидативному стресі і супроводжується пониженням вмісту цитохрому С [73]. На ізольованих серцях щурів та кардіоміоцитах новонароджених щурів, яким вводили мелатонін в дуже малих дозах показали його захисний вплив (75 нг/мл), що вводили протягом 15 хвилин перед моделюванням ішемії. При цьому спостерігали активацію окислювального фосфорилування, що також визначає кардіопротективний ефект мелатоніну [74]. Надалі була визначена роль янус-кінази в протекторній дії мелатоніну, що було також показано на ізольованих серцях щурів та кардіоміоцитах новонароджених. Мелатонін поліпшував післяішемічну функцію міокарду, обмежував зону інфаркту, знижував індекс апоптозу, активність лактатдегідрогенази та мав регулюючу дію на вміст протиаптического білку, зменшуючи окислювальне пошкодження міокарду [72]. Подальше дослідження показало зв'язок між активністю янус-кінази та активацією рецептору мелатоніну [75].

Останнім часом визначена роль сиртуїну 1 та 3 (SIRT 1, SIRT3) в реакції АДФ-рибозилування, коли утворюється рибозильований білок і виділяється нікотинамід. Сиртуїни приймають участь в деацетилюванні та гідролізі НАД до АДФ-рибози і нікотинаміді. Сиртуїн 1 модифікує окиснення жирних кислот, гіпертрофію, апоптоз, стрес і аутофагію завдяки впливу на NF-kb рецептори пероксисом альфа. Був встановлений зв'язок кардіопротекторного впливу мелатоніну за участю сиртуїну 1 (який виступав як інгібітор). Мелатонін відновлював прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз завдяки пригніченню ацетилювання та антиапоптичних сигналів в серці. На фоні сиртуїнів мелатонін здатний пригнічувати апоптоз та запобігати відкриттю мітохондріальної пори за участю сиртуїнів [76,77]. Показана роль SIRT 3 в значній відновлюючій ролі мелатоніну при ішемії/реперфузії. Останні дослідження в експерименті і клініці, що стверджують взаємозв'язок між порушенням функціонування серцево-судинної системи з нейрогуморальними цитокинами, а також відкривають роль мелатоніну в регуляції кров'яного тиску [78].

Дослідження підтверджують участь мелатоніну (хай навіть частково) у регуляції кров'яного тиску [79-81], мелатонін ймовірно бере участь у зниженні артеріального тиску в нічні години [82]. Осіб з мелатонін-опосередкованим падінням систолічного та діастолічного тиску вночі відносять до «діперів», тих, у котрих тиск утримується впродовж доби, іменують «нон-діперами» [83]. Після шеститижневого курсу лікування мелатоніном (10 мг/кг) спонтанно гіпертензивних щурів артеріальний тиск зменшувався, що пов'язували зі зниженням інтерстиціального запалення нирок, ліквідацією оксидативного стресу та послабленням впливу прозапальних транскрипційних факторів у нирках [84]. Це узгоджувалося з клі-

нічними дослідженнями, адже значний рівень мелатоніну був знайдений у суб'єктів, що страждали від «нон-діперової» гіпертензії [85]. Лікування гіпертензивних щурів зменшувало запальну реакцію інтерстицію в нирках, інфільтрацію лімфоцитів та макрофагів, підвищувало ендотелій-залежну вазодилатацію, знижувало церебральну ауторегуляцію, пригнічувало вплив симпатичної нервової системи, зменшувало рівень катехоламінів, поліпшувало відповідь барорецепторів [84,86,87]. В модельних експериментах на щурах з діабетом 2 типу з резистентною гіпертензією і гіпертензією у щурів з метаболічним синдромом призначений мелатонін значно поліпшував течію гіпертензії [88]. Введення мелатоніну з N-ацетилцистеїном (антиоксидантом) у спонтанно гіпертензивних щурів покращувало або активізувало шляхи утворення оксиду азоту, через вплив на NO-синтазу, але лише мелатонін був здібний знижувати артеріальний тиск. Мелатонін також знижував вазоконстрикторну відповідь на фенілефрин стегової артерії [89].

Як мелатонін, так і ацетилцистеїн поліпшували утворення оксиду азоту, в той час як механізми впливу мелатоніну на артеріальний тиск складні і не тільки пов'язані з оксидом азоту. Порівняння активуючого впливу на систолічний артеріальний тиск мелатоніну та інгібітору АПФ каптоприлу показало більший вплив мелатоніну в денний час. Мелатонін також більше ніж каптоприл знижував гіпертрофію лівого шлуночка в денний час [90,91]. При дослідженні впливу мелатоніну на артеріальний тиск у осіб з нормальним та підвищеним тиском встановлено, що мелатонін понизив систолічний, діастолічний артеріальний та добовий тиск [92]. В подібному дослідженні мелатонін дозою 2 мг понизив артеріальний тиск хворого в лежачому стані, знижуючи рівень норадреналіну, дофаміну та підвищуючи коливання парасимпатичних параметрів серцевого ризику [93].

Мелатонін в дозі 3 мг/добу також понизив підвищену симпатичну активність при ортостатичному стресі [94]. Сон сприяє нормальному функціонуванню організму. Порушення сну вело до нападів стенокардії та виникненню гіпертензії [95,96]. Встановили також, що пониження утворення та секреції мелатоніну вночі погіршує патогенез артеріальної гіпертензії вночі. В той же час ведення мелатоніну вночі значно знижувало артеріальний тиск [97,98]. Мелатонін викликає вазодилатацію завдяки прямому блокуванню кальцієвих каналів та непрямому впливу на підвищення рівня NO та cGMP. Дію мелатоніну на кальцієві канали порівнюють з ефектом верапамілу [99]. Крім того встановили, що під впливом мелатоніну відбувається повна релаксація мезентеріальних артерій та посилення розслабленого впливу на судини ацетилхоліну, що пов'язано з впливом мелатоніну на активність NO синтази. Активація NO синтази та реалізація гіпотензивного ефекту відбувалася досліджувальна фоні інгібітору NO синтази [86].

Ендотелійзалежний ефект мелатоніну реалізується через MT2 рецепторну активацію ендотеліальних клітин. Це включає пониження резистентності судин під впливом мелатоніну, гальмування швидкості пульсової хвилі і як кінцевий результат гіпотензію [100]. Мелатонін може понизити температуру тіла, впливаючи вибірково на вазодилатацію дихаль-

них артерій та підвищення току крові на периферії [101]. Відомо, що оксидативний стрес пов'язаний з розвитком гіпертензії як і з розвитком інших серцево-судинних захворювань. Мелатонін знижує вміст окислювальних радикалів та пригнічує перекисне окиснення ліпідів. Ця властивість пов'язана з амфільною будовою молекули мелатоніну [102,103]. Пониження артеріального тиску під впливом мелатоніну виникає внаслідок збільшення активності антиоксидантних ферментів – каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази [104]. Мелатонін також понижував тонус судин, які підвищувалися під впливом фенілефрину та норадреналіну, тому вплив на артеріальний тиск мелатоніну пов'язують з пригніченням симпатичної інервації, а також рівня норепінефрину. Можливо, мелатонін може впливати і на центральні симпатичні структури [105].

Мелатонін, як було встановлено в експериментах на щурах, може зменшувати вивільнення збуджуючої амінокислоти глутамату та збільшувати вивільнення пригнічуючої гамаамінокислоти (ГАМК), що узгоджувалося з пониженням артеріального тиску. У щурів зі спонтанною генетичною артеріальною гіпертензією, у яких були визначені більші концентрації норадреналіну, мелатонін більше понижав рівень артеріального тиску та рівень норадреналіну [106]. Старі щури, які одержували мелатонін, частково відновлювали синтез ацетилхоліну порівняно зі щурами контрольної групи. Мелатонін понижував

вивільнення серотоніну, підвищував активність парасимпатичної інервації, викликав зменшення артеріального тиску та брадикардію у щурів. Отримані дані свідчать про те, що підйом артеріального тиску пов'язаний з порушенням діяльності серцево-судинної системи взагалі, а антигіпертензивна дія мелатоніну як і кардіопротекторний вплив взаємозв'язана з його антиоксидантним бантиадренергічним впливом, нормалізуючою дією на функцію інших органів та систем. Результати клінічних і експериментальних досліджень свідчать про можливість призначення мелатоніну при серцево-судинних захворюваннях, але потребують проведення подальших експериментів для визначення режиму дозування і вивчення механізмів дії.

Таким чином, в результаті аналізу експериментальних та клінічних даних, наведених в огляді літератури, можна стверджувати наявність у мелатоніну здатності не тільки регулювати біологічні ритми, але також проявляти кардіопротекторну дію, сприяти нормалізації артеріального тиску, впливаючи на функцію ендотелію і жорсткість судин.

Мелатонін проявляє активність при захворюваннях ендокринної системи та в онкології, що пов'язано з наявністю у нього метаболічних та імунomodуючих ефектів. Наведені в огляді відомості є підставою для створення нових ефективних моно- та комплексних серцево-судинних, метаболіотропних засобів на основі структури мелатоніну та його похідних.

Література

1. Arushanyan EB. Antistressornyye vozmozhnosti epifizarnogo melatonina. Melatonin v norme i patologii. 2004; 198-222. [in Russian].
2. Srinivasan V, Gobbi G, Shillcutt SD, Suzen S. Melatonin: Therapeutic Value and Neuroprotection: CRC Press; 2015. 573 p.
3. Kaladze NN, Sobolev EM, Skoromnaya NN. Itogi i perspektivy izucheniya fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh effektov melatonina. Zdorove rebenka. 2010;2:18-35. [in Russian].
4. Favero G, Franceschetti L, Buffoli B, Moghadasian MH, Reiter RJ, Rodella LF, et al. Melatonin: protection against age-related cardiac pathology. Ageing Research Reviews. 2017;35:336-49.
5. Aylamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. Rol melatonina v razviti gestatsionnogo saharnogo diabeta. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2018;67(1):85-91. [in Russian].
6. Saper CB. The central circadian timing system. Current opinion in neurobiology. 2013;23(5):747-51.
7. Smirnov AN. Yadernyye retseptory melatonina. Biohimiya. 2001;66(1):28-36. [in Russian].
8. Tan DX, Manchester LC, Liu X, Rosales-Corral SA, Acuna-Castroviejo D, Reiter RJ. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. Journal of pineal research. 2013;54(2):127-38.
9. Reiter R, Rosales-Corral S, Manchester L, Tan DX. Peripheral reproductive organ health and melatonin: ready for prime time. International journal of molecular sciences. 2013;14(4):7231-72.
10. Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. J Pineal Res. 2012;52:217-27.
11. Ren W, Liu G, Chen S, Yin J, Wang J, Tan B, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. Journal of pineal research. 2017;62(3):e12394.
12. Söderquist F, Hellström PM, Cunningham JL. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. PLoS one. 2015;10(3):e0120195.
13. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. Journal of pineal research. 2015;59(1):1-2.
14. Bähr I, Mühlbauer E, Schucht, H, Peschke E. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo. Journal of pineal research. 2011;50(3):336-44.
15. Zuev VA, Trifonov, NI, Linkova NS, Kvetnaya TV. Melatonin kak molekulyarnyy marker vozrastnoy patologii. Uspehi gerontol. 2017;30(1):62. [in Russian].
16. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. Current neuropharmacology. 2017;15(3):434-43.
17. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Diaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. Cellular and molecular life sciences. 2014;71(16):2997-3025.
18. Akinç A, Esrefoglu M, Cetin A, Ates B. Melatonin is more effective than ascorbic acid and β -carotene in improvement of gastric mucosal damage induced by intensive stress. Archives of medical science: AMS. 2015;11(5):1129-36.
19. Khaksar M, Oryan A, Sayyari M, Rezabakhsh A, Rahbarghazi R. Protective effects of melatonin on long-term administration of fluoxetine in rats. Experimental and toxicologic pathology. 2017;69(8):564-74.
20. Gubin GD, Weinert D, Bolotnova VT. Age-dependent changes of the temporal order-causes and treatment. Current aging science. 2016;9(1):14-25.
21. Gursoy AY, Kiseli M, Caglar GS. Melatonin in aging women. Climacteric. 2015;18(6):790-6.
22. Arushanyan EB. Pineal hormone melatonin in complex pharmacotherapy of brain and somatic disorders. Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya. 2011;74(9):39-45.

23. Bespyatyih AYu, Brodskiy VYa, Burlakova OV, Golichenkov LA, Voznesenskaya DB, Kolesnikov AYu, i dr. Melatonin: teoriya i praktika. M.: Med-praktika; 2009. 100 s. [in Russian].
24. Cardinali DP, Hardeband R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):382-97.
25. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Current topics in medicinal chemistry*. 2002;2(2):181-97.
26. Gulcin I, Buyukokuroglu ME, Oktay M, Kufrevioglu OI. On the in vitro antioxidative properties of melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2002;33(3):167-71.
27. Wagner G, Brandstätter R, Hermann A. Adrenergic and cholinergic regulation of in vitro melatonin release during ontogeny in the pineal gland of Long Evans rats. *Neuroendocrinology*. 2000;72(3):154-61.
28. Khara MR, Shkumbatiuk OV, Kuchyrka LI, Holovetska ZS. Rol melatoninu v avtonomnii rehuliacii sertsia shchuriv pry rozvytku adrenalinovoho poshkodzhennia zalezno vid stati. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2012;(2):222. [in Ukrainian].
29. Khara MR, Hevyk ZS. Statevi osoblyvosti reaktsii vehetatyvnoi nervovoi systemy starykh shchuriv na rozvytok nekrotychnoho protsesu v sertsii na tli melatoninu. *Patolohiia*. 2016;(1):15-8. [in Ukrainian].
30. Khara MR, Kuchyrka LI. Rol melatoninu u kholiroreaktyvnosti miokarda honadektomovanykh shchuriv pry poshkodzhenni adrenalinom. Aktualni problemy transportnoi medytsyny: navkolyshnie seredovyshe; profesiine zdorovia; patolohiia. 2014;2(2):21-6. [in Ukrainian].
31. Reiter RJ, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Tan DX. Cardiac hypertrophy and remodelling: pathophysiological consequences and protective effects of melatonin. *Journal of Hypertension*. 2010;28:7-12.
32. Tsubanova NA, Berezniaikova AI. Stan kardiohemodynamiky miokarda v umovakh ishemii ta reperfuzii na foni vvedennia strukturnoho analoha melatoninu. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*. 2008;(6):129-31. [in Ukrainian].
33. Fadiieienko HD, Izmailova OV. Riven melatoninu u khvorykh na izolovanu HERKh ta khvorykh na HERKh u poiednanni z ishemichnoiu khvoroboio sertsia ta yoho zviazok z klinikomorfologichnyimi osoblyvostyami patolohii. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2014;(6):25-31. [in Ukrainian].
34. Roytberg GE. Vnutrennie bolezni. Serdechno-sosudistaya sistema. M.: Binom-press; 2007. 862 s. [in Russian].
35. Rapoport SI, Golichenkova VA. Melatonin: teoriya i praktika. M.: Medpraktika-M; 2009. 99 s. [in Russian].
36. Fabbian F, Bhatia S, De Giorgi A, Maietti E, Bhatia S, Shambhag A, et al. Circadian periodicity of ischemic heart disease: a systematic review of the literature. *Heart failure clinics*. 2017;13(4):673-80.
37. Ballyuzek MF, Mashkova MV, Arutyunyan AV, Dyuk VA. Melatonin kak marker tyazhesti kardiologicheskikh narusheniy na etapah razvitiya sindroma kaheksii u onkologicheskikh bolnykh raznogo vozrasta. *Uspеhi gerontologii*. 2017;130(1):70-7. [in Russian].
38. Lochner A, Marais E, Huisamen B. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: What's new? A review. *Journal of pineal research*. 2018;65(1):e12490.
39. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Rodella LF, Rezzani R. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *Journal of pineal research*. 2008;44(1):16-25.
40. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Melatonin for cardioprotection in ST elevation myocardial infarction: are we ready for the challenge? *Heart*. 2017;103:647-8.
41. Burchakov DI, Uspenskaya YuB. Antioksidantnyy, protivovospalitelnyy i sedativnyy efekty melatonina: rezultaty klinicheskikh issledovaniy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. CC Korsakova*. 2017;117(4-2):67-73. [in Russian].
42. Mihaylova ZD, Shalenkova MA. Rol melatonina u bolnykh s ostrym koronarnym sindromom. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;2(13):39-44. [in Russian].
43. Lochner A, Huisamen B, Nduhirabandi F. Cardioprotective effect of melatonin against ischaemia/reperfusion damage. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5:305-15.
44. Diez ER, Prados LV, Carrión A, Ponce ZAZ, Miatello RM. A novel electrophysiologic effect of melatonin on ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat hearts. *Journal of pineal research*. 2009;46(2):155-60.
45. Petrosillo G, Moro N, Ruggiero FM, Paradisi G. Melatonin inhibits cardiolipin peroxidation in mitochondria and prevents the mitochondrial permeability transition and cytochrome c release. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(7):969-74.
46. Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly-discovered genre for melatonin. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 2009;44(4):175-200.
47. Yeung HM, Hung MW, Lau CF, Fung ML. Cardioprotective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats. *Journal of pineal research*. 2015;58(1):12-25.
48. Su H, Li J, Chen T, Li N, Xiao J, Wang S, et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through the CyPA/CD147 signaling pathway. *Molecular and cellular biochemistry*. 2016;422(1-2):85-95.
49. Patel V, Upaganlawar A, Zalawadia R, Balaraman R. Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: a biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural evaluation. *European journal of pharmacology*. 2010;644(1-3):160-8.
50. Vazan R, Ravingerova T. Protective effect of melatonin against myocardial injury induced by epinephrine. *Journal of physiology and biochemistry*. 2015;71(1):43-9.
51. Govender J, Loos B, Marais E, Engelbrecht AM. Mitochondrial catastrophe during doxorubicin-induced cardiotoxicity: a review of the protective role of melatonin. *Journal of pineal research*. 2014;57(4):367-80.
52. An R, Zhao L, Xi C, Li H, Shen G, Liu H, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism. *Basic research in cardiology*. 2016;111(1):8.
53. Lu Q, Yi X, Cheng X, Sun X, Yang X. Melatonin protects against myocardial hypertrophy induced by lipopolysaccharide. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*. 2015;51(4):353-60.
54. Zhai M, Liu Z, Zhang B, Jing L, Li B, Li K, et al. Melatonin protects against the pathological cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction through activating PGC-1 β : In vivo and in vitro studies. *Journal of pineal research*. 2017;63(3):e12433.
55. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Reiter RJ. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *Journal of pineal research*. 2007;42(1):28-42.
56. Reiter JR, Tan DX, Rosales-Corral S, Manchester CL. The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2013;13(3):373-84.
57. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of pineal research*. 2016;61(3):253-78.
58. Galano A, Medina ME, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: a physicochemical analysis. *Journal of pineal research*. 2015;58(1):107-16.
59. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2016;56:361-83.
60. Lochner A, Genade S, Davids A, Ytrehus K, Moolman JA. Short- and long-term effects of melatonin on myocardial post-ischemic recovery. *Journal of pineal research*. 2006;40(1):56-63.
61. Lamont K, Nduhirabandi F, Adam T, Thomas DP, Opie LH, Lecour S. Role of melatonin, melatonin receptors and STAT3 in the cardioprotective effect of chronic and moderate consumption of red wine. *Biochemical and biophysical research communications*. 2015;465(4):719-24.
62. Tan DX, Manchester LC, Terron MP, Flores LJ, Tamura H, Reiter RJ. Melatonin as a naturally occurring co-substrate of quinone reductase-2, the putative MT3 melatonin membrane receptor: hypothesis and significance. *Journal of pineal research*. 2007;43(4):317-20.

63. He B, Zhao Y, Xu L, Gao L, Su Y, Lin N, et al. The nuclear melatonin receptor ROR α is a novel endogenous defender against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of pineal research*. 2016;60(3):313-26.
64. Lamont KT, Somers S, Lacerda L, Opie LH, Lecour S. Is red wine a SAFE sip away from cardioprotection? Mechanisms involved in resveratrol- and melatonin-induced cardioprotection. *Journal of pineal research*. 2011;50(4):374-80.
65. Nduhirabandi F, Lamont K, Albertyn Z, Opie LH, Lecour S. Role of toll-like receptor 4 in melatonin-induced cardioprotection. *Journal of pineal research*. 2016;60(1):39-47.
66. Lau WW, Ng JK, Lee MM, Chan AS, Wong YH. Interleukin-6 autocrine signaling mediates melatonin MT1/2 receptor-induced STAT3 Tyr705 phosphorylation. *Journal of pineal research*. 2012;52(4):477-89.
67. Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci*. 2003;8(10):1093-108.
68. Chan AS, Lai FP, Lo RK, Voyno-Yasenetskaya TA, Stanbridge EJ, Wong YH. Melatonin mt1 and MT2 receptors stimulate c-Jun N-terminal kinase via pertussis toxin-sensitive and -insensitive G proteins. *Cellular signalling*. 2002;14(3):249-57.
69. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Progress in neurobiology*. 2008;85(3):335-53.
70. Genade S, Genis A, Ytrehus K, Huisamen B, Lochner A. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of its anti-adrenergic actions. *Journal of pineal research*. 2008;45(4):449-58.
71. Nduhirabandi F, Huisamen B, Strijdom H, Blackhurst D, Lochner A. Short-term melatonin consumption protects the heart of obese rats independent of body weight change and visceral adiposity. *Journal of pineal research*. 2014;57(3):317-32.
72. Yang Y, Duan W, Jin Z, Yi W, Yan J, Zhang S, et al. JAK 2/STAT 3 activation by melatonin attenuates the mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of pineal research*. 2013;55(3):275-86.
73. Andrabi SA, Sayeed I, Siemen D, Wolf G, Horn TF. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. *The FASEB journal*. 2004;18(7):869-71.
74. Lecour S, Suleman N, Deuchar GA, Somers S, Lacerda L, Huisamen B, et al. Pharmacological preconditioning with tumor necrosis factor- α activates signal transducer and activator of transcription-3 at reperfusion without involving classic prosurvival kinases (Akt and extracellular signal-regulated kinase). *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3911-8.
75. Wang Z, Liu D, Wang J, Liu S, Gao M, Ling EA, et al. Cytoprotective effects of melatonin on astroglial cells subjected to palmitic acid treatment in vitro. *Journal of pineal research*. 2012;52(2):253-64.
76. Yu L, Sun Y, Cheng L, Jin Z, Yang Y, Zhai M, et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT 1. *Journal of pineal research*. 2014;57(2):228-38.
77. Zhai M, Li B, Duan W, Jing L, Zhan B, Zhang M, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT 3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis. *Journal of Pineal Research*. 2017;63(2):e12419.
78. Baker J, Kimpinski K. Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct anti-hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018;45(8):755-66.
79. Paulis L, Šimko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiological research*. 2007;56(6):671-84.
80. Šimko F, Pechanova O. Potential roles of melatonin and chronotherapy among the new trends in hypertension treatment. *Journal of pineal research*. 2009;47(2):127-33.
81. Šimko F, Pechanova O. Recent trends in hypertension treatment: perspectives from animal studies. *J. Hypertens. Suppl*. 2009;27:1-4.
82. Enjuanes-Grau C, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, Avanzas P. Blood pressure levels and pattern of melatonin secretion in a population of resident physicians on duty. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(06):576-7.
83. Scheer FA, Van Montfrans GA, van Someren EJ, Mairuhu G, Buijs RM. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2004;43(2):192-7.
84. Nava M, Quiroz Y, Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 Mar;284(3):F447-54.
85. Jonas M, Garfinkel D, Zisapel N, Laudon M, Grossma E. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood pressure*. 2003;12(1):19-24.
86. Girouard H, Chulak C, Lejossec M, Lamontagne D, de Champlain J. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*. 2001;19(8):1369-77.
87. Girouard H, Denault C, Chulak C, Champlain JD. Treatment by N-acetylcysteine and melatonin increases cardiac baroreflex and improves antioxidant reserve. *American journal of hypertension*. 2004;17(10):947-54.
88. Rahman MM, Kwon HS, Kim MJ, Go HK, Oak MH, Kim DH. Melatonin supplementation plus exercise behavior ameliorate insulin resistance, hypertension and fatigue in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2017;92:606-14.
89. Pechánová O, Zicha J, Paulis L, Zenebe W, Dobesová Z, Kojsová S, et al. The effect of N-acetylcysteine and melatonin in adult spontaneously hypertensive rats with established hypertension. *European journal of pharmacology*. 2007;561(1-3):129-36.
90. Šimko F, Pechanova O, Repova Bednarova K, Krajcovicova K, Celec P, Kamodyova N, et al. Hypertension and cardiovascular remodelling in rats exposed to continuous light: protection by ACE-inhibition and melatonin. *Mediators of inflammation*. 2014;204:e703175.
91. Šimko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcovicova K, Mullerova M, Bednarova K, et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Hypertension*. 2009;27:5-10.
92. Cagnacci A, Arangino S, Angiolucci M, Melis GB, Facchinetti F, Malmusi S, et al. Effect of exogenous melatonin on vascular reactivity and nitric oxide in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Clinical endocrinology*. 2001;54(2):261-6.
93. Nishiyama K, Yasue H, Moriyama Y, Tsunoda R, Ogawa H, Yoshimura M, et al. Acute effects of melatonin administration on cardiovascular autonomic regulation in healthy men. *American heart journal*. 2001;141(5):13A-17A.
94. Ray CA. Melatonin attenuates the sympathetic nerve responses to orthostatic stress in humans. *The Journal of physiology*. 2003;551(3):1043-8.
95. Altman NG, Izci-Balserak B, Schopfer E, Jackson N, Rattanaumpawan P, Gehrman PR, et al. Sleep duration versus sleep insufficiency as predictors of cardiometabolic health outcomes. *Sleep medicine*. 2012;13(10):1261-70.
96. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Social science & medicine*. 2010;71(5):1027-36.
97. Grossman E, Laudon M, Yalcin R, Zengil H, Peleg E, Sharabi Y, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *The American journal of medicine*. 2006;119(10):898-902.
98. Grossman E, Laudon M, Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular health and risk management*. 2011;7:577.
99. Pogan L, Bissonnette P, Parent L, Sauvé R. The effects of melatonin on Ca²⁺ homeostasis in endothelial cells. *Journal of pineal research*. 2002;33(1):37-47.
100. Yildiz M, Sahin B, Sahin A. Acute effects of oral melatonin administration on arterial distensibility, as determined by carotid-femoral pulse wave velocity, in healthy young men. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2006;11(4):311-3.
101. van der Helm-van Mil AH, van Someren EJ, van den Boom R, van Buchem MA, de Craen AJ, Blauw GJ. No influence of melatonin on cerebral blood flow in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(12):5989-94.

102. Reiter RJ, Tan DX, Manchester C, Burillo SL, Juan MS, Mayo C. Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants. In *Developments in Tryptophan and Serotonin Metabolism*. 2003;527:539-48.
103. Kilic UK. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004;56:159-70.
104. Anwar MM, Meki ARM, Rahma HHA. Inhibitory effects of melatonin on vascular reactivity: possible role of vasoactive mediators. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*. 2001;130(3):357-67.
105. Xia CM, Shao CH, Xin L, Wang YR, Ding CN, Wang J, et al. Effects of melatonin on blood pressure in stress-induced hypertension in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2008;35(10):1258-64.
106. Girouard H, Chulak C, Lejossec M, Lamontagne D, de Champlain J. Chronic antioxidant treatment improves sympathetic functions and β -adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rats. *Journal of hypertension*. 2003;21(1):179-88.

МЕЛАТОНИН ЯК ПОТЕНЦІАЛЬНИЙ КАРДІОПРОТЕКТОР: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ

Зайченко Г. В., Горчакова Н. О., Клименко О. В., Яковлева Н. Ю., Сініцина О. С.

Резюме. В оглядовій статті виділений вплив мелатоніну, головного гормону епіфізу, на серцево-судинну систему. Показані шляхи його синтезу і механізми рецепторного, метаболічного та інших видів активності. Визначена його роль в синтезі гормонів, цитопротекторній, антипроліферативній дії. Розкриті механізми кардіопротекторної дії мелатоніну при ішемії/реперфузії. Визначено, що в основі благодійного впливу мелатоніну лежить його антиоксидантна, антирадикальна вазодилаторна активність. Крім того, спектр впливу мелатоніну є наслідком його взаємодії з симпатичною та парасимпатичною системою, активністю протеїнкіназ, янус-кінази, системою сиртуїнів. Мелатонін впливає на контрактильність міокарду, понижує частоту серцевих скорочень, гальмує апоптоз і зменшує розміри інфаркту міокарду. У мелатоніну встановлена також антигіпертензивна дія, що реалізується завдяки впливу на вегетативну нервову систему, активність NO-синтази та вміст нейрональних амінокислот.

Ключові слова: мелатонін, ішемія/реперфузія, кардіопротекція, антигіпертензивний вплив.

МЕЛАТОНИН КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КАРДИОПРОТЕКТОР: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Зайченко А. В., Горчакова Н. А., Клименко Е. В., Яковлева Н. Ю., Сініцина О. С.

Резюме. В обзорной статье выделено влияние мелатонина, основного гормона эпифиза, на сердечно-сосудистую систему. Показаны пути его синтеза и механизмы рецепторного метаболитного и других видов активности. Определена его роль в синтезе гормонов, цитопротекторное, антипролиферативное действие. Раскрыты механизмы кардиопротекторного действия мелатонина при ишемии/реперфузии. Указано, что в основе благоприятного влияния мелатонина лежит его антиоксидантная, антирадикальная, вазодилаторная активность. Кроме этого, спектр влияния мелатонина может быть следствием его взаимодействия с симпатической и парасимпатической системами, активностью протеинкиназ, янус-киназы, системой сиртуинов. Мелатонин влияет на сократимость миокарда, понижает частоту сердечных сокращений, тормозит апоптоз, уменьшает размеры инфаркта миокарда. У мелатонина установлено также антигипертензивное действие, которое реализуется благодаря влиянию на вегетативную нервную систему, активность NO-синтазы, содержание нейрональных аминокислот.

Ключевые слова: мелатонин, ишемия/реперфузия, кардиопротекция, антигипертензивное влияние.

MELATONIN AS POTENTIAL CARDIOPROTECTOR: EXPERIMENTAL – CLINICAL ANALYSIS OF EFFECTIVITY

Zaychenko A. V., Gorchakova N. A., Klymenko E. V., Yakovleva N. Yu., Sinitsina O. S.

Abstract. In review it was stated melatonin influence on the cardiovascular system. It was shown the cardioprotective and antihypertensive effects of melatonin. It is known that melatonin is synthesized by pineal gland though it is produced by numerous mammalian organs with the prominent maximum at night. Melatonin normalizes sleep-wakefulness rhythm. Melatonin has protective effect on endothelial function, favourable profile on cardiovascular system and metabolic effects, shortens vascular aging. It hasn't shown drug-related adverse effects. There are many reports about role of melatonin on carbohydrate metabolism, relationships between melatonin, insulin, glucagon and signaling processes, the blood glucose regulation in the islet. It has been shown age dynamics of the melatonin synthesis. Melatonin has influence on the all organs and systems, last years especial interest is associated with cardio-vascular system. Investigations have been shown the beneficial effects of melatonin on the cardiovascular system in experiments and clinics. In the experiments on isolated rats hearts melatonin in ischemia/reperfusion significantly reduced the duration of ventricular tachycardia, fibrillation and restored ventricular function. It was also investigated melatonin's scavenging activity and its ability to measure contractile function. Besides of influence on contractility, melatonin slows down cardiac contractions rates, oppresses apoptosis, diminishes zone of myocardial infarction. Melatonin's antioxidant action is connected with its stimulatory effect on superoxidismutase, glutathione peroxidase, glutathionereductase, glucose-6-phosphatase dehydrogenase activity and inhibitory effect on the inducible NO-synthase. Melatonin reduced the increased lipid peroxidation and transaminase activity in rats received fluoxetine. Rats received melatonin in combination with fluoxetine showed the reduction in the degree of degeneration and inflammatory changes in different tissues. In the patients with coronary disease it was discovered the lower content of melatonin. It was also investigated that the acute myocardial infarction is connected with a nocturnal serum melatonin stress. It was stated that melatonin introduction is associated with antianginal and antiischemic effects, indicating the improvement of contractile function. It was shown that melatonin may reduce blood pressure. Melatonin's excretion in enterocytes increased during gastric ulcer in oncology patients that's why melatonin introduction to them is useful. Melatonin is the molecular marker which is characterized by integral

processes in cardiac and neuro-immune-endocrine systems and its content can be verified by non-invasive methods in peripheral tissues and biological fluids of organism. It is known that arterial hypertension may be connected with the left ventricular hypertrophy. It is characterized by complex changes in the cardiac structure, including cardiomyocytes growing and noncardiomyocytes alteration that cause remodeling of myocardium. It was shown that in pathological cardiac processes there were changes of mechanical neurohormonal and cytokine routes influences connected with melatonin level decrease. It was found reduce level of melatonin in the nocturnal serum of the rats with spontaneous hypertension and the melatonin administration reduces blood pressure to normal range in these animals. There are data that in spontaneously hypertensive rats blood pressure decreased after 6 weeks of melatonin treatment in the dose 10 mg/kg. That was connected with a reduction in renal tissue inflammation, decrease oxidative stress and lowering the level of proinflammatory transcription factors in the kidney. It was found reduced level of melatonin in subjects suffering from nondipped hypertension. Although melatonin did not prevent the development of left ventricular hypertrophy it reduced hydroxyproline content and its concentration in the left ventricular cells. This effect of melatonin was associated with reduction of the oxidative stress. The antioxidative influence was proved by fact that of melatonin is able to attenuate fibrosis in the hypertensive ventricle that may functionally desirable. Melatonin treatment of older rats had worse restoration of acetylcholine synthesis compared with the rats of control group. Melatonin decreased not only arterial pressure, but also level of serotonin and norepinephrine. Melatonin improves parasympathetic stimulation in the pathologic processes. The obtained data showed that melatonin have therapeutic ability in the treatment of several cardiovascular diseases.

Key words: melatonin, ischemia/reperfusion, cardioprotection, antihypertensive influence.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.
Стаття надійшла 05.04.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-35-41

УДК 612:57.034:378

Коба Л. В., Макарова М. О.

БІОРИТМОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна (м. Харків)

lilia.v.koba@gmail.com

Здійснення функцій, протікання процесів життєдіяльності в організмі має ритмічний характер. Такі періодичні зміни в організмі забезпечують оптимальну синхронізацію його ендогенних процесів та періодичних змін в зовнішніх умовах протікання життєдіяльності. Крім того, для збереження структурно-функціональної цілісності організму необхідне узгодження багаточисленних ендогенних ритмів, що розвиваються на різних рівнях його організації та мають певні частотні характеристики.

Серед ритмів, що притаманні для живого організму, саме циркадіанний ритм розглядається як ритм-інтегратор, який синхронізує різноманітні біоритмологічні зміни функціонування клітин, органів та їх систем, процесів в єдину цілісну часову систему.

За багаточисленними даними супрахіазматичне ядро гіпоталамусу є центральним осцилятором ритмічних змін в організмі протягом доби. Ця нервова структура генерує власні ритми, на характеристику яких впливають зміни рівня освітлення як протягом доби, так і року. Супрахіазматичне ядро синхронізує центральні та периферичні ритми організму, а також ендо- та екзогенні ритми [1,2].

Хронотип – це відносно стійка періодизація у часі психофізіологічного стану людини, у тому числі і її працездатності. Найчастіше такі біоритмологічні характеристики розглядають як варіант циркадіанного ритму. Відомо, що виділяють ранковий, вечірній та проміжний (аритмічний, індиферентний) хронотипи за періодом найвищої активності людини протягом доби.

Результати багаточисленних досліджень свідчать про те, що біоритмологічні зміни стану організму протягом доби мають суттєвий вплив на ефектив-

ність профілактики, діагностики, лікування певних дисфункцій та патологій. Особливості хронотипу людини важливі для якісного виконання професійних обов'язків, особливо якщо вони вимагають довготривалого підтримання працездатності на достатньо високому рівні протягом дня, пов'язані зі змінним графіком праці, високою відповідальністю, можливим виникненням стресуючих ситуацій, які потребують прийняття оптимальних рішень в умовах дефіциту часу, а іноді і можливостей. В умовах сучасного освітнього процесу здобувачі вищої освіти набувають навичок обробляти та систематизувати значні об'єми різнопланової інформації, формувати вміння її активно використовувати для вирішення фундаментальних та прикладних завдань, генерування нових ідей, підходів, засобів у розв'язанні певних проблем.

В процесі навчання у здобувачів освіти, як правило, розвивається суттєве навантаження на фізіологічні системи та процеси, регуляторні механізми і адаптаційні можливості їхнього організму. Тому мета цієї роботи – проаналізувати і систематизувати дані літератури про біоритмологічні особливості зміни температури тіла та стану кардіореспіраторної системи протягом доби, адаптації організму до організації освітнього процесу студентів з різним хронотипом.

Під час навчання студентів у вищому навчальному закладі різні фактори, самі по собі та у взаємодії, можуть викликати напруження в загальному процесі їхньої адаптації, створювати стресові умови.

До таких умов можна віднести певну нерівномірність розподілу робочого навантаження протягом доби та тижня, достатньо жорсткий розклад занять в залежності від зміни навчання. Для певної кількості студентів характерний значний рівень гіподинамії.