https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73

Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований

Д.И. БУРЧАКОВ*, Ю.Б. УСПЕНСКАЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия

Представлены данные литературы (клинические исследования и систематические обзоры), касающиеся антиоксидантного и противовоспалительного эффектов мелатонина. Обобщены результаты исследований работ последних лет, посвященных указанным эффектам у человека и животных. Показано, что мелатонин защищает сердечно-сосудистую систему от поражений, вызванных ишемией/реперфузией при условии своевременного введения, имеет нейропротективный эффект у новорожденных после асфиксии, служит эффективным средством в составе комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). Его рассматривают также как средство для премедикации и снижения тревоги при оперативных вмешательствах, что может позволить отказаться от назначения бензодиазепинов.

***Ключевые слова**: мелатонин, ишемия/реперфузия, премедикация, заболевания кишечника.*

Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials

D.I. BURCHAKOV, YU.B. USPENSKAYA

Sechenov First State Moscow Medical University, Moscow, Russia

A literature review of clinical trials and systematic reviews on the antioxidant and anti-inflammatory effects of melatonin is presented. The results of animal studies and recent publications on the effects of melatonin in humans are summarized. Melatonin protects the cardiovascular system from destructive effects of ischemia/reperfusion, when the drug has been timely administered, has a neuroprotective effect in newborns with asphyxia. It is an effective drug in complex treatment of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis). As an alternative to benzodiazepines, melatonin can be used for premedication and anxiety reduction in surgical interventions.

***Keywords:** melatonin, ischemia/reperfusion, premedication, bowel disorders.*

Развитие фармакологии в конце XX и начале XXI века шло по пути создания высокоселективных лекарственных средств. В этой парадигме заболевание рассматривается как следствие дефекта конкретного механизма, который можно компенсировать при помощи лекарства. Однако известно, что даже хорошо изученная патология — это сложное явление, редко сводимое к одному дефекту. Такая точка зрения оправдывает разработку лекарственных средств, действующих сразу на несколько мишеней. Этот подход в литературе называется «полифармакология» [1].

Разработка полифармакологических лекарственных средств — трудная задача, однако некоторые вещества, известные уже давно, вполне можно рассматривать как полифармакологические. К ним относится и мелатонин. Этот эпифизарный гормон помимо своего влияния на циркадианные ритмы обладает антиоксидантным, противовоспалительным, онкостатическим, сомногенным и другими эффектами. На клеточном уровне они реализуются через мембранные и ядерные рецепторы мелатонина, а также за счет прямого взаимодействия с различными молекулами, в частности свободными радикалами [2]. Сказанное позволяет использовать мелатонин в новых направлениях клинической работы.

В данном обзоре представлены главным образом новые клинические исследования, появившиеся в последние несколько лет.

Использование антиоксидантных свойств мелатонина при ишемии

За последние 10—15 лет опубликовано много работ, показывающих антиоксидантный потенциал мелатонина в различных ситуациях: при трансплан-

© Д.И. Бурчаков, Ю.Б. Успенская, 2017

*e-mail: dr.burchakov@yandex.ru

тации органов, токсическом повреждении и др. С клинической точки зрения наиболее актуален вопрос: может ли мелатонин ослабить повреждения органов, возникающие при ишемии. На фоне гипоксии и последующей реоксигенации вырабатывается огромное количество кислородных и азотных свободных радикалов. Они повреждают клетку на структурном и функциональном уровнях, приводят к образованию «молекулярного мусора» и в итоге способствуют ее гибели [3]. Это одно из главных патогенетических звеньев инфаркта миокарда и ишемического инсульта — ведущих причин смертности во всем мире.

На сегодняшний день уже доступны данные клинических исследований этого эффекта мелатонина. В работе K. Dwaich и соавт. [4] пациенты получали 10 или 20 мг мелатонина в течение 5 дней перед коронарным шунтированием. В группе контроля мелатонин не назначался. В каждой группе было по 15 больных. Через сутки после операции в основной группе было отмечено статистически значимое повышение фракции выброса и снижение частоты сердечных сокращений. Кроме того, на фоне приема мелатонина снизились уровни тропонина-1, интерлейкина 1β, NO-синтазы и каспазы-3. Улучшение оказалось более выраженным в группе, получавшей 20 мг мелатонина.

A. Dominguez-Rodriguez и соавт. [5] провела исследование влияния эффективности и безопасности применения мелатонина при инфаркте миокарда: 146 пациентам был назначен мелатонин в виде внутривенного и внутрикоронарного введения во время чрескожного коронарного вмешательства. Оценивали размер зоны инфаркта, изменения в объеме левого желудочка через 130±10 дней после вмешательства и нежелательные явления в течение года наблюдения. Авторы считают, что им не удалось воспроизвести результаты, полученные на животных, потому что медиана времени от возникновения боли до вмешательства составила 200 мин. После 120 мин объем миокарда, который можно «спасти», быстро снижается. Вероятно, мелатонин просто не мог реализовать свой кардиопротективный потенциал. Что касается влияния мелатонина на ремоделирование желудочка, то, возможно, в таких дозах, вводимых внутривенно и внутрикоронарно, мелатонин действительно может оказывать негативный эффект на пораженную ткань сердца. Других нежелательных явлений отмечено не было, поэтому авторы заключают, что, в принципе, внутривенное введение мелатонина безопасно.

В еще одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [6] мелатонин был назначен в дозе 50 мг внутривенно капельно в ходе двухчасовой операции у больных с аневризмой брюшной аорты. Также они получали по 10 мг мелатонина перед сном в течение 3 дней после операции. Уровень тропонина-1 и частота отклонений сегмента ST на ЭЭГ, по данным холтеровского мониторирования, оказались ниже, чем в группе плацебо (p=0,036 и p=0,01 соответственно); длительность отклонений сегмента ST не отличалась. Смертность в группе пациентов, лечившихся мелатонином, составила 4% против 19% в группе плацебо (p=0,01). Эти результаты, по мнению авторов, поддерживают гипотезу о том, что вводимый внутривенно мелатонин оказывает кардиопротективное воздействие только во время «события» (в данном случае операции), но не позже. Они оставили также открытым вопрос о пользе таблетированного мелатонина для пациентов, поступивших после операции в отделение интенсивной терапии.

В последние годы появился целый ряд работ, касающихся применения мелатонина при ишемическом инсульте [7, 8]. Так, в диссертационной работе Р.Л. Гасанова [9] было показано, что применение мелатонина в дозе 3 мг в течение 10 дней у 15 больных в острейшем периоде ишемического инсульта по сравнению со здоровыми позволяет добиться уменьшения времени засыпания (с 35 до 21 мин), количества сегментов (с 89 до 66), увеличения времени второй стадии сна (с 32 до 44%) и улучшения других показателей. В неврологическом статусе больных, однако, динамики не наблюдалось. Это могло быть связано с недостаточностью 10-дневного срока для выявления сдвигов, относительно небольшой дозой мелатонина или его пероральным приемом, при котором биодоступность меньше, чем при внутривенном введении.

В 2001 г. опубликована первая в своем роде работа [10], показавшая, что применение мелатонина понижает уровень малондиальдегида (МДА) и нитритов у новорожденных с асфиксией. В этом исследовании 10 новорожденных получали 80 мг мелатонина (8 доз по 10 мг через каждые 2 ч). Их сравнили с другими новорожденными с асфиксией и с группой здоровых детей. В группе мелатонина уровни МДА и нитритов статистически значимо снизились на 12 и 24 ч после начала приема препарата.

В работе H. Aly и соавт. [11] оценивалось влияние мелатонина на клинические, биохимические, нейрофизиологические и другие показатели у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, проявлявшейся гипотермией. Из 30 больных были сформированы контрольная группа «гипотермии» и группа детей, лечившихся мелатонином — «мелатонина/гипотермии». Мелатонин назначали в дозе 10 мг в течение 5 дней. В этой группе по результатам наблюдения оказались ниже уровни NO (p<0,001), реже отмечались судороги на ЭЭГ и аномалии белого вещества по данным МРТ. Через 6 мес в группе мелатонина выживаемость в отсутствие неврологических осложнений также превзошла таковую в группе гипотермии [11]. В обоих представ-

ленных исследованиях нежелательных явлений, связанных с приемом мелатонина, не отмечалось.

Противовоспалительные эффекты мелатонина в гастроэнтерологии

Мелатонин активно вырабатывается в энтерохромафинных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и участвует в регуляции моторной, секреторной и пищеварительной функций. Также он выступает как противовоспалительный агент, ингибируя активацию ядерного фактора каппа-бета, снижая экспрессию циклооксигеназы и матриксных металлопротеиназ, участвуя в регуляции апоптоза [12]. Локальная концентрация мелатонина в кишечнике может многократно превышать его уровень в системном кровотоке и меняется не только под влиянием системного циркадианного ритма, но и в ответ на воспалительные процессы.

У больных с патологией ЖКТ достаточно часто встречаются нарушения сна. Мелатонин в этой области может оказывать двойное действие — улучшать сон и способствовать лечению этих заболеваний. Судя по исследованиям последних лет его гастротропные эффекты при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) могут быть достаточно значимыми. Поэтому мы останавливаемся на них более подробно.

СРК

Распространенность СРК по некоторым данным составляет около 11,5% в общей популяции [13]. Для этого заболевания характерны рецидивирующая абдоминальная боль и дискомфорт, нарушения функции кишечника в отсутствие явной органической причины. Патогенез СРК связан с висцеральной гиперчувствительностью, дисфункцией вегетативной нервной системы, психосоциальными факторами и нарушениями состава кишечной микробиоты. Также следует учитывать стресс-индуцированную секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, который стимулирует моторную активность кишечника.

У больных с СРК нарушения сна встречаются в 26—55% случаев [14]. Механизмы их возникновения неизвестны, однако предполагается, что свою роль может играть изменение метаболизма триптофана за счет повышения активности кинуренинового пути его распада. Исследования в популяции больных психическими заболеваниями, в частности депрессией, показывают, что повышение уровня кинурениновых метаболитов может влиять на объем и функцию гиппокампа и, возможно, миндалевидного тела. Эти зоны рассматриваются как значимые с точки зрения формирования страха боли у больных с СРК. На этом фоне доля других метаболитов триптофана, в частности мелатонина, будет снижаться. Дефицит мелатонина может оказывать влияние на патофизиологию СРК за счет снижения анальгетического, противовоспалительного и других гастропротективных эффектов, а также за счет нарушений сна, негативно влияющих на стрессоустойчивость психики [15]. В основе терапевтического действия мелатонина при СРК может лежать регуляция кишечной моторики за счет воздействия на нейроны подслизистого нервного сплетения и на сократительную активность гладкой мускулатуры [16]. Возможно, именно поэтому мелатонин оказывается более эффективным в лечении СРК, протекающего с запорами, а не с диареей.

Эффективность мелатонина в лечении СРК оценивалась, в частности, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании. 17 женщин, соответствующих критериям СРК, получали либо 3 мг мелатонина, либо плацебо перед сном. Динамику состояния больных оценивали по специализированному опроснику для СРК, Эпвортской шкале сонливости (ESS) и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Симптоматика СРК на фоне приема мелатонина уменьшилась больше, чем на фоне приема плацебо. Различия оказались статистически значимыми (3,9±2,6 против 1,3±4,0; p=0,0037). Доля пациентов, достигших существенного улучшения, в группе мелатонина также была больше, чем в группе плацебо. Изменения значений сонливости, тревоги и депрессии (по двум другим шкалам) между группами не отличались [17]. Авторы делают выводы о том, что терапевтический эффект мелатонина в отношении СРК не зависит от его влияния на сон.

ВЗК

К ВЗК относят два хронических, рецидивирующих воспалительных заболевания — болезнь Крона и язвенный колит.

ВЗК развиваются в силу многих причин, в частности за счет нарушения связи между кишечной микробиотой и иммунной системой слизистой оболочки. В этих условиях целостность эпителиального барьера нарушается за счет провоцирующих факторов и начинается хронический воспалительный процесс. Свой вклад в патогенез ВЗК вносят и лекарственные препараты, стресс, характер питания. На фоне ВЗК сон пациента также нарушается.

В проспективном наблюдательном когортном исследовании [18] у 41 больного ВЗК в возрасте 37±15,4 года исследовали качество сна с помощью Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), а активность ВЗК — с помощью индекса Харви—Бредшоу и шкалы Мейо. Нарушения сна отличались у 23 (100%) пациентов с активной формой заболевания и у 13 (72%) с неактивной формой (отношение шансов (ОШ) 2,8; p=0,007). Также высокие значения PSQI были у всех пациентов с гистологическими

признаками воспаления или недавно проведенной илеоколоноскопией. Помимо качества сна пациенты не отличались по диагнозу, присутствию депрессии или тревоги, индексу массы тела. В данном случае вряд ли расстройства сна обусловливают развитие ВЗК. Они скорее могут служить предрасполагающим и/или провоцирующим фактором.

Есть данные [19], что у пациентов с расстройствами сна в 2 раза увеличен риск активации болезни Крона в ближайшие 6 мес (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,45—2,76), но не наблюдается такого же влияния на язвенный колит (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,75—1,74) [19]. Вероятно, нарушения сна и циркадианного ритма влияют на согласованность обратной связи, включающей продукты трансляции осциллирующих генов *Clock* и *ARNTL*, тем самым нарушая циркадианную организацию секреции ферментов, метаболизма и сократительной активности кишечника. На этом фоне повышается клеточная проницаемость, которая способствует активации воспаления. Провоспалительные цитокины подавляют активность генов циркадианной системы. Активация ВЗК провоцирует ночные позывы и продолжает усугублять нарушения сна. Этот каскад событий можно рассматривать как локальный десинхроноз, изолированный или протекающий на фоне общего десинхроноза организма [12].

Изучение роли мелатонина в патогенезе ВЗК только начинается. В частности, проведено исследование [20], в котором оценили связь 24-часовой экскреции 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-ГМС) и тяжести язвенного колита. Обследовали 24 пациентов, поступивших в стационар с обострением язвенного колита, и 25 здоровых. Оказалось, что у больных экскреция 6-ГМС намного выше, чем в контрольной группе: 26,06±15,15 нг по сравнению с 15,09±6,37 нг (p<0,001). Анализ подгрупп показал, что у пациентов с легким течением заболевания 6-ГМС ниже, чем у пациентов с тяжелым течением. Авторы исследования полагают, что повышенная секреция при обострении язвенного колита говорит о мелатонине как о защитном факторе. Исследования на животных моделях химически индуцированного колита показывают, что мелатонин уменьшает экспрессию ФНО-α, ICAM-1, циклооксигеназы-2 и iNOS и размер очагов поражения. Экстраполировать эти данные на человека преждевременно, поскольку в эксперименте применяли очень высокие дозы мелатонина — от 0,5 до 100 мг/кг.

В одном из клинических исследований [21] 60 пациентов с язвенным колитом вне обострения разделили на две группы. Одной группе были назначены месалазин и мелатонин, по 5 мг перорально перед сном, вторая группа получала месалазин и плацебо. В группе мелатонина в течение всего периода наблюдения значение шкалы Мейо оставалось низким, в группе плацебо — оказалось статистически значимо выше (2,75±1,86 против 5,10±2,22 на 12 мес). Также в группе мелатонина уровень С-реактивного белка оставался в пределах референтных значений, а в группе плацебо повысился с 3,85±1,29 до 13,13±0,68 мг/дл. Одновременно с его повышением в группе плацебо также снизился уровень гемоглобина, его значения были ниже, чем в группе мелатонина на 3 (p<0,05), 6, 9 и 12 мес наблюдения (p<0,01). В еще одном исследовании [22] сравнивали характеристику слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом или болезнью Крона, получавших стандартную терапию и мелатонин и получавших только стандартную терапию в течение 30 дней. При комплексном лечении по сравнению со стандартным оказались менее выраженными воспалительные изменения (как интенсивность, так и распространенность воспаления), отсутствовали участки некрозов и язвенные изменения, полнокровие сосудов и перидиапедезных кровоизлияний. Наблюдалось восстановление ультраструктуры клеток эпителия и их количества. При сравнении слизистой оболочки толстой кишки больных болезнью Крона, получавших комплексное лечение, по сравнению со стандартным оказалось, что в контрольной группе более выражены патологические изменения: воспалительная инфильтрация (p<0,05), дистрофические изменения эпителиальных клеток, а также количество участков некроза на месте образования язв.

Есть основание полагать, что мелатонин может способствовать защите от колит-ассоциированного канцерогенеза. Длительное персистирующее течение язвенного колита ассоциировано с повышением риска развития злокачественных опухолей толстой кишки. При моделировании колита у мышей [23] применение мелатонина приводило к соответствующим изменениями маркеров аутофагии, в том числе Beclin-1 и p62 и повреждения ДНК. На иммуногистохимическом уровне обнаружилось снижение частоты выявления опухолевых клеток и дисфункции кальциевых каналов.

Таким образом, мелатонин можно рассматривать как средство не только терапии ВЗК, но и средство для профилактики рецидивов.

Седативные эффекты мелатонина

Синдром отмены бензодиазепинов

Бензодиазепины до сих пор широко применяют для лечения инсомнии, несмотря на наличие более безопасных лекарств с меньшими периодами полувыведения. Согласно инструкции к большинству препаратов этого рода, длительность приема бензодиазепинов должна быть ограничена 4 нед, но на практике многие пациенты используют их более длительное время и сталкиваются с повышенным риском привыкания. Резкая отмена бензодиазепи-

нов вызывает инсомнию и тревогу, поэтому в настоящее время рекомендуется преодолевать синдром отмены постепенно, заменяя бензодиазепиновый препарат на средство из другой химической группы. Для этого используются Z-препараты и седативные антидепрессанты [24].

В последние годы опубликован ряд исследований, в которых для облегчения отмены бензодиазепинов использовали мелатонин. В одном из перекрестных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [25] обследовали 14 принимавших бензодиазепины пациентов. В течение 2 нед они получали 5 мг мелатонина, затем 2 нед — плацебо. В итоге 9 пациентов на фоне приема мелатонина отказались от приема бензодиазепинов. Однако в другом исследовании [26], в котором пациенты получали 3 мг мелатонина, доля участников, отказавшихся от бензодиазепинов, оказалась одинаковой в группах мелатонина и плацебо. Есть и другие исследования в этой области, но их обобщенные результаты затруднительны из-за различий в методологии и использованных дозах мелатонина. Поэтому пока нельзя окончательно утверждать, позволяет ли мелатонин упростить отказ от приема бензодиазепинов. Авторы соответствующего метаанализа [27] указывают, что для окончательных выводов необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Мелатонин как средство для премедикации

Хотя мелатонин и не относится к сильнодействующим гипнотикам, в некоторых случаях он может быть предпочтительнее бензодиазепинов. В 2015 г. опубликован Кокрановский систематический обзор исследований [28—32], посвященных мелатонину как средству для премедикации и снижения тревоги после хирургических операций. В обзор включили рандомизированные исследования с плацебо-контролем или контролем стандартной терапией. Возраст пациентов в исследованиях варьировал от 15 до 90 лет, им проводили самые разнообразные хирургические вмешательства, требующие общей, регионарной или местной анестезии. Уровень доказательности данных рассчитывали по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). По данным метаанализа 7 исследований, мелатонин по сравнению с плацебо статистически значимо снижает предоперационную тревогу, измеренную при помощи визуальной аналоговой шкалы ВАШ (ОЭ –13,36, 95% ДИ от –16,13 до –10,58). Также в нескольких исследованиях сравнивали влияние мелатонина и мидазолама на предоперационную тревогу, измеренную при помощи ВАШ или опросника Спилбергера. Оказалось, что между группами нет значимого различия (ОЭ –1,18, 95% ДИ от –2,59 до 0,23). Следовательно, мелатонин в этом отношении не уступает мидазоламу. Для оценки влияния мелатонина на послеоперационную тревогу исследования были сгруппированы по моменту оценки тревоги. Оказалось, что в течение 90 мин после операции показатели ВАШ и цифровой рейтинговой шкалы не отличались между группами мелатонина и плацебо (ОЭ –3,71, 95% ДИ от –9,26 до 2,35). При этом через 6 ч после операции уровень тревоги по оценке опросника Спилбергера снизился у пациентов, принимавших мелатонин, по сравнению с принимавшими плацебо (ОЭ –5,31, 95% ДИ от –8,78 до 1,84). В одном из исследований [29] было установлено, что показатели ситуативной тревоги между группами мелатонина и мидазолама не отличаются через 6 ч после лапароскопической холецистэктомии (p=0,18), но при этом отличаются через сутки после операции (p=0,003). Отметим, что в этом исследовании мелатонин применялся сублингвально вечером накануне операции и перед отправкой в операционный блок. Для этого 3 мг мелатонина быстрого высвобождения готовили в виде раствора и помещали в немаркированный шприц. Пациента просили прижать кончик языка к верхним зубам и после введения раствора под язык не сглатывать в течение 3 мин. Такой способ повышает биодоступность мелатонина по сравнению с пероральным приемом [30]. В целом из 12 исследований, включенных в описываемый Кокрановский обзор, в 6 применяли именно такой способ введения [31].

Авторы указанного систематического обзора с уверенностью заключают, что мелатонин превосходит плацебо по своей способности снижать предоперационную тревогу (уровень доказательности данных $^{4}/_{4}$, высокий) и послеоперационную тревогу (уровень доказательности данных $^{3}/_{4}$, средний), а также не отличается от мидазолама по влиянию на предоперационную тревогу (уровень доказательности данных $^{2}/_{4}$, низкий). Следовательно мелатонин можно рассматривать как альтернативу бензодиазепинам, которые широко используются для премедикации. В первую очередь такая альтернатива уместна для хирургических больных с высоким риском синдрома апноэ во сне, особенно с учетом руководства Американского общества анестезиологов [32], в котором указывается, что бензодиазепины повышают риск обструкции дыхательных путей у этих больных.

Помимо седативного действия, мелатонин можно гипотетически рассматривать и как средство коррекции циркадианных нарушений и нарушений сна у больных, находящихся в палате интенсивной терапии. Указанные проблемы возникают из-за побочного действия анальгетиков и анестетиков, негативно влияющих на клинические исходы. Свой вклад также вносят особенности пребывания в самой палате — большее число персонала, круглосуточное

освещение, шум и различные инвазивные процедуры. Все эти факторы провоцируют у пациента развитие десинхроноза [33]. Это подтверждается тем, что в течение суток после операции экскреция 6-ГМС снижается на 26% (p<0,05) [34]. На сайте Кокрановской библиотеки опубликован протокол систематического обзора, призванного ответить на вопрос, — способствует ли мелатонин улучшению сна больных в интенсивной терапии [35]. Это будет первый такой обзор, поэтому с учетом гетерогенности и небольшого количества существующих исследований маловероятно, что его результаты будут однозначными.

Большой интерес вызывает использование мелатонина для премедикации в акушерстве, так как он является физиологическим синергистом окситоцина. Мелатонин усиливает сократительную активность миометрия через рецепторы MT2R, экспрессия которых существенно повышается у женщин в перинатальном периоде. Он также повышает экспрессию белка коннексина-43 и фосфорилирование миозина [36]. Эта синергия может способствовать координированной сократительной активности матки во время родов. Установлены [37] безопасность мелатонина для матери и плода и его положительное влияние на преэклампсию и последствия перинатальной асфиксии. В этих случаях необходимо уточнить, когда перед родами можно использовать мелатонин, чтобы не спровоцировать преждевременную родовую деятельность. В случае же планового кесарева сечения мелатонин представляет интерес как вариант премедикации и для этой категории пациентов.

Заключение

В России мелатонин доступен в виде таблеток быстрого высвобождения (3 мг) и пролонгированного высвобождения (2 мг). Вторая лекарственная форма предназначена для лечения инсомнии у больных старше 55 лет. Меньшая доза мелатонина и постепенное поступление в кровоток подходят для имитации естественного ритма мелатонина, однако достоверно неизвестно, оказывает ли она при этом антиоксидантные и противоспалительные эффекты. Во всех приведенных в данном обзоре работах использовался мелатонин быстрого высвобождения. Опыт описанных выше клинических исследований показывает, что безопасны и большие дозы.

Публикация поддержана АО «ФП Оболенское».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery. *J Med Chem.* 2014;57:7874-7887. https://doi.org/10.1021/jm5006463
2. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61:253-278. https://doi.org/10.1111/jpi.12360
3. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol.* 2000;190:255-266. https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3
4. Dwaich KH, Al-Amran FGY, AL-Sheibani BIM, Al-Aubaidy HA. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol.* 2016;221:977-986. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.108
5. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total Ischemic Time. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:599-604. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.02.012
6. Gögenur I, Kücükakin B, Panduro Jensen L, Reiter RJ, Rosenberg J. Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aortic aneurism repair: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *J Pineal Res.* 2014;57:10-15. https://doi.org/10.1111/jpi.12138
7. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Возможности применения мелатонина при ишемическом инсульте. Фарматека. 2013;7:31-35. [Poluektov M, Tsenteradze S. Vozmozhnosti primeneniya melatonina pri ishemicheskom insul'te. *Farmateka.* 2013;7:31-35. (In Russ.)]
8. Ramos E, Patiño P, Reiter RJ, Gil-Martín E, Marco-Contelles J, Parada E, Rios C, Romero A, Egea J. Ischemic brain injury: New insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:32-53. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.005
9. Левин Я. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. Русский медицинский журнал. 2008;26:1732. [Levin Ya. Melatonin i sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2008;26:1732. (In Russ.)]
10. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, Barberi S, Cordaro S, Barberi I. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res.* 2001;31:343-349. https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2001.310409.x
11. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awny M, El-Gohary T, Elbatch M, Hamisa M, El-Mashad AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol.* 2015;35:186-191. https://doi.org/10.1038/jp.2014.186
12. Parekh PJ, Oldfield Iv EC, Challapalli V, Ware JC, Johnson DA. Sleep disorders and inflammatory disease activity: chicken or the egg? *Am J Gastroenterol.* 2015;110:484-488. https://doi.org/10.1038/ajg.2014.247
13. Hungin A, Whorwell P, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40.000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:643-650. https://doi.org/10.1046/j.0269-2813.2003.01456.x
14. Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1195-2000. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02009.x
15. Heitkemper MM, Han CJ, Jarrett ME, Gu H, Djukovic D, Shulman RJ, Raftery D, Henderson WA, Cain KC. Serum Tryptophan Metabolite Levels During Sleep in Patients With and Without Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Biol Res Nurs.* 2016;18:193-198. https://doi.org/10.1177/1099800415594251
16. Storr M, Koppitz P, Sibaev A, Saur D, Kurjak M, Franck H, Schusdziarra V, Allescher HD. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J Pineal Res.* 2002;33:101-108. https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.02909.x
17. Lu W, Gwee K, Moochhalla S, Ho K. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:927-934. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x
18. Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the Relationship Between Quality of Sleep and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2440-2443. https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182a0ea54
19. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:965-971. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.021
20. Boznańska P, Wichan P, Stepień A, Wiśniewska-Jarosńska M, Smigielski J, Szadkowski K, Stec-Michalska K. 24-hour urinary 6-hydroxymelatonin

sulfate excretion in patients with ulcerative colitis. *Pol Merkur Lek*. 2007;22:369-372.

21. Chojnacki C, Wisniewska-Jarosinska M, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Jaworek J, Chojnacki J. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62:327-334.
22. *Мелатонин: перспективы применения в клинике.* Под. ред. Рапопорта С. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Rapoport S (ed). *Melatonin: perspektivy primeneniya v klinike.* M.: IMA-PRESS; 2012. (In Russ.).]
23. Trivedi PP, Jena GB, Tikoo KB, Kumar V. Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2016;55:255-267. https://doi.org/10.1002/mc.22274
24. Полуэктова М.Г. Инсомния. В кн.: *Сомнология и медицина сна*. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Poluektov M. Insomniya. In: Poluektov M, editor. *Somnologiya i meditsina sna.* M.: MED-FORUM; 2016. (In Russ.).]
25. Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21:38-42. https://doi.org/10.1007/BF03324897
26. Vissers FHJA, Knipschild PG, Crebolder HFJM. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci.* 2007;29:641-646. https://doi.org/10.1007/s11096-007-9118-y
27. Wright A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C, Duffett M. The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging.* 2015;32:1009-1018. https://doi.org/10.1007/s40266-015-0322-5
28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med.* 2009;9:8-11. https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD
29. Ionescu D, Bădescu C, Ilie A, Miclutia I, Iancu C, Ion D, Vasian H, Bondor C, Acalovschi I, Mocan T. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, placebo-controlled study. *South African J Anaesth Analg.* 2008;14:8-11. https://doi.org/10.1080/22201173.2008.10872555
30. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:19-39. https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360306
31. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM, Hansen M, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Libr.* 2015. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2.Copyright
32. Gross JB, Apfelbaum JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Nickinovich DG, Ward DS, Weawer EM, Ydens L. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2014;120:268-286. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000053
33. Pulak L, Jensen L. Sleep in the Intensive Care Unit: A Review. *J Intensive Care Med.* 2016;31:14-23. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.08.004
34. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang W, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:30-36. https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460106.x
35. Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the promotion of sleep in the intensive care unit (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012454
36. Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:421-427. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1723
37. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci.* 2016;23:970-977. https://doi.org/10.1177/1933719115612132