

8. *Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 Study* / S. S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 (8). – P. 837–847.
9. *Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial* / S. Connolly, J. Pogue, R. Hart [et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1903–1912.
10. *Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation* / S. J. Connolly, J. Pogue, R. G. Hart [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 2066–2078.
11. *Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation* / S. J. Connolly, M. D. Ezekowitz, S. Yusuf [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139–1151.
12. *Hart R. G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation* / R. G. Hart, L. A. Pearce, M. I. Aguilar // *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol. 146. – P. 857–867.
13. *Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial* / P. R. Kowey, P. Dorian, L. B. Mitchell [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2009. – Vol. 2. – P. 652–659.
14. *A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of Euro Observational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry* / G. Y. Lip, C. Laroche, G. A. Dan [et al.] // *Europace*. – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 308–316.
15. *Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension* / A. J. Manolis, E. A. Rosei, A. Coca [et al.] // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – P. 239–252.
16. *Michels G. Ranolazine — an additional anti-anginal drug* / G. Michels, M. Kochanek, U. C. Hoppe // *Dtsch Med Wochenschr*. – 2010. – Vol. 135 (41). – P. 2037–2040.
17. *Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study* / S. Ogawa, T. Yamashita, T. Yamazaki [et al.] // *Circ J*. – 2009. – Vol. 73. – P. 242–248.
18. *Patel P. D. Utility of ranolazine in chronic stable angina patients* / P. D. Patel, R. R. Arora // *Cardiovasc Health Risk Manag*. – 2008. – Vol. 4 (4). – P. 819–824.
19. *Reddy B. M. Ranolazine. A New Approach to Treating an Old Problem* / B. M. Reddy, H. S. Weintraub, A. Z. Schwartzbard // *Tex Heart Inst J*. – 2010. – Vol. 37 (6). – P. 641–647.
20. *Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radio frequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial* / D. J. Wilber, C. Pappone, P. Neuzil [et al.] // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 333–340.

УДК 613.165:616-006-02

В. П. Пішак, д-р мед. наук, проф.,
Р. Є. Булик, д-р мед. наук, проф.,
М. І. Кривчанська, канд. мед. наук,
О. О. Громик,
О. В. Пішак¹, д-р мед. наук, проф.

ОСНОВНІ ФІЗІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕЛАТОНІНУ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,
¹ Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, Чернівці, Україна*

УДК 613.165:616-006-02

В. П. Пішак, Р. Є. Булик, М. І. Кривчанська, О. О. Громик, О. В. Пішак¹
ОСНОВНІ ФІЗІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МЕЛАТОНІНУ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна,
¹ Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, Чернівці, Україна*

Важливою є роль шишкоподібної залози як головного пейсмекера біологічних ритмів в організмі людини і тварин. Відомо, що ультраструктура пінеалоцитів змінюється, підпорядковуючись цілодобовим ритмам — вдень синтезується серотонін, а вночі — мелатонін. У численних експериментальних дослідженнях співробітників кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету значна увага приділена вивченню мелатоніну, унікальні та різноманітні властивості якого прискіпливо досліджуються і сьогодні.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, мелатонін, хроноритми.

UDC 613.165:616-006-02

V. P. Pishak, R. Ye. Bulyk, M. I. Kryvchanska, O. O. Gromyk, O. V. Pishak¹
BASIC PHYSIOLOGICAL PROPERTIES OF MELATONIN

*The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine,
¹ Yu. Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine*

The role of pineal gland as the main pacemaker of biological rhythms in humans and animals is very important nowadays. It is known that ultrastructure of pinealocytes changes, subject circadian rhythms — at day time serotonin is synthesized, and at night — melatonin. In their numerous experimental studies scientists of Medical Biology and Genetics department of Bukovinian State Medical University pay much attention to melatonin, its unique and different properties are thoroughly studied today.

Key words: pineal gland, melatonin, chronorhythms.

Вступ

У становленні хроноперіодичної системи важлива роль належить супрахіазматичному ядру гіпоталамуса та шишкоподібній залозі (ШЗ), закладка яких завершується до п'ятого місяця внутрішньоутробного розвитку людини. Після народження впродовж 2 міс. життя відбувається формування ендogenous циркадіанних ритмів цілої низки фізіологічних систем [34–36].

Фізіологічна роль ШЗ залишалася нез'ясованою понад 2000 років до відкриття у 1958 р. дерматологом А. Лернером мелатоніну (МТ) та виділення епіфіза у великої рогатої худоби. Цей індол у людини на 80 % синтезується ШЗ, решта, що циркулює в крові, утворюється сітківкою і цилиарним тілом ока, периферичними нервовими закінченнями й ентерохромафініми клітинами шлунково-кишкового тракту. Мелатонін, як і інші ендogenous індоли ШЗ, синтезується з амінокислоти триптофану, яка надходить з їжею і послідовно зазнає гідроксилування та декарбоксилування завдяки дії двох ферментів: триптофан-5-монооксигенази і декарбоксилази ароматичних кислот. Шлях утворення багатоступеневий, проміжним продуктом синтезу є серотонін (5-окситриптамін), який є субстратом для утворення МТ. За участі ферменту серотонін-N-ацетилтрансферази серотонін зумовлює потенціувальний ефект α_1 -адренорецепторів при синтезі цАМФ, який викликається стимуляцією β_1 -адренорецепторів. Таким чином, виділенню серотоніну з пінеалоцитів сприяє стимуляція α_1 -адренорецепторів. На кожному етапі синтезу беруть участь специфічні ферменти, серед яких провідними є серотонін-N-ацетилтрансфераза та гідроксиіндол-O-метилтрансфераза [37].

Мелатонін — основний осцилятор біологічного ритму людського організму, регулятор і коректор хроноритмів [27]. Хронозалежність функціонування різних органів і систем забезпечує МТ. Його поширеність в організмі віддзеркалює ключову роль як міжклітинного нейроендокринного регулятора та координатора багатьох складних і взаємопов'язаних біологічних процесів.

Розрізняють центральні та периферичні ланки мелатонін-продукувальних клітин. Центральну ланку становлять клітини ШЗ і зорової системи [21]. До периферичної ланки належать апудоцити шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, надниркових, підшлункової та щитоподібної залози, яєчників, ендометрія [26].

Фізіологічні ритми — періодичні коливання різних функцій організму, що відображають закономірності здійснення процесів життєдіяльності в часі. Вони виявлені у мікроорганізмів, рослин, тварин і людини. Ритмічна діяльність властива таким важливим функціям організмів: диханню, поділу клітин, руховій активності, температурі тіла, обмінним процесам, утворенню формених елементів крові тощо. Фізіологічні ритми —

робочі цикли функціонування клітин, органів, систем органів, організму — є способом реалізації відповідних фізіологічних функцій у людини, спостерігаються у циклах сну і неспання, фізичній і розумовій діяльності, виділенні різних речовин нирками, секреції гормонів тощо.

Вважають, що фізіологічні ритми успадковуються і підпорядковуються генетичному контролю. Параметри їх змінюються як у процесі індивідуального розвитку організму, так і при різних діях на нього. Це є важливим чинником пристосування людини до змін умов зовнішнього середовища. Унаслідок узгодженості всіх фізіологічних ритмів між собою і з періодичними змінами в довкіллі в організмі існує надійна система регуляції функцій — гомеостаз. Розлади у цій системі призводять до порушень життєдіяльності організмів і можуть послужити причиною захворювань у тварин і людини.

Функціонуванню будь-якого органа підпорядковані і морфологічні структури, і зумовлені ними фізіологічні процеси. Наприклад, нирки виконують різноманітні функції, які забезпечують сталість водовиділення (діурез), регулюють іонну рівновагу, екскрецію низки субстратів із сечею, гломерулярну фільтрацію, секрецію, реабсорбцію тощо. Регуляторні системи, що функціонують у нирках, чітко синхронізовані з циркадіанними ритмами поведінкової активності, споживання їжі та рідини, фотоперіодом довкілля та ін. Загальновідомі добові коливання діурезу, виділення з сечею іонів натрію, калію, кальцію, креатиніну, сечовини тощо.

Американський хронобіолог Ф. Халберг (1959) увів поняття циркадного (цілодобового) ритму. Цей ритм є видозміною добового ритму з періодом 24 год, він перебігає у сталих умовах, зокрема при постійній темряві, і належить до так званих вільноперебігаючих ритмів, які мають не нав'язаний їм зовнішніми умовами період. Такі ритми вважають уродженими, ендogenousними, зумовленими властивостями самого організму.

Так, доведено, що порушення циркадіанного ритму транспорту в нирках Ca^{2+} і реабсорбції води корелює з розвитком остеопорозу та поліурії вночі. Показано, що екскреторна функція нирок уночі на 40 % переважає таку у світловий період доби, властива також добова ритміка швидкості клубочкової фільтрації та ниркового кровотоку. У людей максимальна швидкість фільтрації становила вдень у середньому 122 мл/хв. Мінімальною залишалася вночі — 86 мл/хв. Відносна амплітуда дорівнювала 33 %.

Близьким за характером добової ритміки залишався нирковий кровотік.

Циркадіанні коливання об'єму сечі, екскреції Na^+ , альбуміну та бета-2-мікроглобуліну відповідали ритму швидкості клубочкової фільтрації, тоді як канальцева реабсорбція перебувала у протифазі до зазначених ритмів.

Низкою різнопланових досліджень щодо регуляції циркадіанних ниркових ритмів показано, що за звичної тривалості фотоперіоду (12С : 12Т) екскреторна функція нирок залишається досить сталою. В умовах зміненого світлового режиму виникають явища десинхронозу [28]. Так, перебування експериментальних тварин в умовах постійного освітлення впродовж 7, 15 і 30 діб супроводжувалося істотним зростанням добової екскреції іонів натрію. А за умов видалення ШЗ тривале освітлення спричиняло підвищений калійурез. У наукових працях співробітників кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету чітко доведено значення ритму зовнішнього освітлення в регуляції біосинтетичних процесів у ШЗ, що супроводжується десинхронізуючим ефектом на функцію нирок. Тривале освітлення контрольних щурів призводило до істотного зростання калій-і натрійурезу, підвищення швидкості гломерулярної фільтрації води, зростання фільтраційного заряду натрію. Таким чином, порушення режиму освітлення є одним із чинників розвитку ренальних дисфункцій.

Ритм продукції МТ носить чіткий циркадіанний характер: у темний період доби його концентрація у крові в 5–10 разів вища, ніж удень; рівень починає підвищуватися у вечірній час, сягаючи максимуму — від 60 до 110 мг/мл уночі — о 02.00–04.00, а потім поступово спадає і з 07.00 до 20.00 залишається низьким — нижче 20 мг/мл. Мелатоніну властиві також циркануальні ритми синтезу — підвищення продукції в осінньо-зимовий і зниження у весняно-літній періоди.

Депонування МТ у ШЗ мозку не відбувається. Коли рівень його у залозі підвищується, він, маючи ліпофільні властивості, надходить у кровотік шляхом пасивної дифузії за концентраційним градієнтом. На відміну від серотоніну, МТ проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Окрім крові та спинномозкової рідини, він також виявлений у слинних залозах, сечі, амніотичній рідині, мигдаликах, у печінці, слизових оболонках стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, тонкої та товстої кишок. Мелатонін-імунопозитивні епітеліоцити входять до складу дифузної нейроендокринної системи травної трубки.

Отже, фізіологічна роль МТ надзвичайно різноманітна. Зважаючи, що МТ властивий широкий спектр дії, деякі ефекти його достеменно визначені, інші — остаточно не з'ясовані чи не доведені. Він впливає на обмінні процеси, зокрема на пігментний обмін, регулює добові та сезонні ритми, має антигонадотропну, імуномодулюючу та седативну дію, характеризується антипроліферативними, протективними, протипухлинними та іншими властивостями. Мелатонін може виявитися корисним терапевтичним засобом при лікуванні низки гормонально-активних пухлин, де-

яких дерматологічних захворювань і афективних розладів. Для отримання відповідей на решту запитань необхідне подальше ретельне вивчення перспективності його використання у медицині. У даній роботі передбачаємо узагальнити відомості про різноманітність ефектів МТ.

Протипухлинний ефект. Активно обговорюються можливі механізми інгібуючої дії МТ на канцерогенез [16]. Починаючи з 70-х років, виникло припущення, що МТ притаманна онкостатична дія щодо різноманітних пухлин людини. Грунтуючись на експериментальних дослідженнях, показано позитивний вплив пінеальних екстрактів при лікуванні мишей і щурів з пухлинами грудної залози, яєчників і матки. У 90-ті роки ХХ ст. доведено інгібуючу дію пептидів епіфіза (зокрема епіталаміну) на розвиток у щурів і мишей пухлин — як спонтанних, так і індукованих хімічними канцерогенами чи опроміненням [22].

Загально визнано, що експериментальні дії, які активують функцію ШЗ або введення МТ, скорочують кількість випадків виникнення і розвитку пухлин, тим часом як пінеалектомія або створення умов, що пригнічують функцію залози (постійне освітлення), стимулюють ріст пухлин [19].

У дослідях на тваринах з індукованим хімічним канцерогенезом МТ гальмував ріст пухлин різної локалізації (молочної залози, шийки матки і піхви, шкіри, підшкірної клітковини, легенів, ендометрія, печінки, товстої кишки), що свідчить про широкий спектр його антиканцерогенної дії [23].

Дані цих експериментів на тваринах добре узгоджуються з результатами клінічних спостережень. Так, канадські дослідники узагальнили результати 10 робіт, у яких використовували МТ для лікування онкохворих. У 643 пацієнтів, що приймали МТ, відносний ризик смерті знизився до 0,66, причому серйозних побічних ефектів препарату протягом року не реєстрували [30].

Ідентифіковано принаймні три можливі шляхи протипухлинної активності МТ: антипроліферативний, імуномодулюючий та антиоксидантний.

Перший механізм базується на гальмуванні клітинної проліферації і збільшенні кількості апоптозних клітин. Так, зростання ракових клітин відновлювалося після видалення мелатоніну з культурального середовища. Інгібуючий ефект МТ залежав від різних чинників, зокрема концентрації гормону в середовищі культивування, ритмічності дії, умов культивування, стану ключових естрогенних рецепторів, присутності гормональних і ростових факторів клітин [17].

Антипроліферативна дія. Зазначений ефект можна пояснити присутністю на клітинних і ядерних мембранах рецепторів до МТ і прямим зв'язуванням його з клітинними структурами, що відповідають за проліферацію ракових клітин, оскільки відома висока трансмембранна проникність МТ.

Другий механізм припускає як прямий, так і опосередкований вплив цього гормону на імунну систему. Відомо дві основні функції МТ щодо імунної системи: антиген-залежна, коли МТ активує імунну систему, посилює функції Т-хелперів і синтез цитокінів, та антиген-незалежна щодо системи кровотворення, коли МТ підтримує нормальний імунний гомеостаз. Виявлено існування специфічних сайтів зв'язування МТ на очищених мембранах і клітинних ядрах щурячого тимуса, що також свідчить про регуляцію синтезу тимічних пептидів за участі МТ [23].

Наведені результати не є вичерпними щодо механізму імуномодулюючої дії МТ, проте дозволяють припустити, що порушення продукування цього гормону-регулятора (кількісне або у часі) може призводити до ослаблення клітинного та гуморального імунітету при різних захворюваннях, зокрема онкологічних.

На відміну від імуномодулюючих ефектів, опосередкованих, головним чином, через рецептори, МТ властива пряма антирадикальна та непрямая антиоксидантна дія.

У дослідженнях *in vitro* на культурі людських лімфоцитів і моноцитів показано протективну дію МТ, який запобігав ушкодженню ДНК й утворенню хромосомних аберацій. Підвищення радіорезистентності нормальних тканин у присутності МТ відзначене в низці праць, проведених на тотально опромінених тваринах, також пояснюють його здатність проникати крізь біологічні мембрани і запобігати ушкодженню ДНК, ліпідів і білків шляхом інактивації гідроксильних — ОН і пероксильних — ROO радикалів, що утворюються внаслідок опроміювання [17; 18].

Опосередкована радіопротекторна дія МТ здійснюється через активацію ферментів синтезу основного клітинного антиоксиданта — глутатіону, концентрація якого знижується після опроміювання [1]. Ці дані дозволяють розглядати МТ як потенційний посередник відновлення клітинного глутатіону, що відіграє важливу роль у механізмі антиоксидантного захисту проти радіаційних ушкоджень [33].

У 1964 р. W. Jochle [11] повідомив, що кількість спонтанних пухлин молочної залози і зумовлених ними смертей у мишей лінії СЗН-А, що піддавалися постійному освітленню, значно більша, ніж у мишей цієї ж лінії, що утримувалися при звичайному режимі освітлення. Розвиток гіперпластичних процесів і мастопатій зареєстровано у 78–88 % аутбредних щурів-самок через 7 міс. від початку впливу постійного освітлення [29]. Вживаність у віці 18 міс. щурів-самок лінії ЛЮ, що перебували при постійному освітленні з одномісячного віку, становила 54,3 % порівняно з 86 % у щурів, яких утримували при стандартному режимі освітлення. Спонтанні пухлини виявлялися у 30 % щурів, яких утримували при постійному освітленні, проти 16 % — при стандарт-

ному режимі [23]. Вплив постійного освітлення на трансгенних мишей-самок лінії HER-2/neu супроводжувався збільшенням множинності аденокарцином молочної залози порівняно з групою зі стандартним освітленням [7]. Слід зазначити, що ефект постійного освітлення був пропорційний інтенсивності освітлення. Постійне освітлення, розпочате у віці 30 днів, призводило до прискорення розвитку спонтанних аденокарцином ендометрія у щурів лінії BDI/Has [8]. Постійне освітлення значно прискорює вікові порушення естральної функції та суттєво посилює спонтанний канцерогенез у мишей лінії СВА [6].

Зниження рівня синтезу і секреції МТ розглядають як додатковий чинник щодо розвитку раку тіла матки, оскільки МТ має антиестрогенні властивості [15].

Протисудомні властивості. Мелатонін є регулятором біологічних ритмів (сезонних, циркадних), що реагує на зміни режиму фотоперіодичності. Він впливає на біоелектричну активність головного мозку й епілептичні напади. Сонячне світло необхідне для ендогенної регуляції вироблення МТ. Найбільш висока секреція МТ уночі та в молодому віці. Пік секреції у крові спостерігається о 02.00–03.00. З віком пік секреції МТ зменшується в кілька разів. Значно більше даних, що вказують на протисудомну дію МТ. Так, МТ стабілізує електричну активність і приводить до швидкої синхронізації біоелектричних потенціалів на електроенцефалограмі [25; 32]. Нейрофізіологічні властивості МТ полягають у забезпеченні адекватного рівня біоелектричної активності головного мозку й асоціації з циркадними ритмами. До добових змін судомної активності головного мозку людини, можливо, причетний залежний від часу біологічний сигнал. Фармакологічні зміни ритму ендогенного МТ могли б забезпечити корисну терапевтичну антиепілептичну стратегію.

Одним із механізмів протиепілептичної дії МТ може бути результат специфічної взаємодії між гормоном і його рецепторами в неокортексі. Однак циркадні ритми опірності нейронів різних ділянок головного мозку до нападів у різний час дня і року іноді бувають прямо протилежними, що свідчить про зворотні зв'язки між епілептогенними й антиепілептогенними структурами головного мозку [24].

Доведені такі механізми протисудомної дії МТ: зміни ГАМК-ергічної та серотонінергічної трансмісії; інгібування глутаматних рецепторів у головному мозку, яке стимулює продукцію дофаміну і вважається природним антиконвульсантом; пригнічення внутрішньоклітинної акумуляції іонів кальцію; зміни збудливості клітин гіпокампу і провідності в гіпокампальних синапсах, а також антиоксидантні властивості: у низьких дозах — ослаблення ексайтотоксичної загибелі нейронів і апоптозу в гіпокампі, амигдалі,

периформній корі. Перші підтвердження можливої правомірності застосування МТ у лікуванні епілепсії отримані у пацієнтів із фармакорезистентною формою захворювання, що не піддається звичайним методам лікування. Хоча використання МТ у монотерапії у вечірній дозі 5–10 мг зменшувало частоту епілептичних нападів у дітей, більшість досліджень із МТ проводилася на тлі прийому протиепілептичних препаратів (вальпроєвої кислоти, вігабатрину, фенобарбіталу та ін.) [38].

Таким чином, порушення синтезу МТ може бути однією з причин підвищеної генерації у мозковій тканині вільних радикалів, що, у свою чергу, сприяє виникненню епілептичного нападу. Тривале вживання протисудомних препаратів підвищує утворення вільних радикалів, що призводить до оксидантного стресу з подальшою загибеллю нейронів. Підвищення концентрації вільних радикалів саме по собі сприяє прогресу захворювання (дегенерація нейронів, зниження синтезу глутатіону в епілептичному осередку). Завдяки вищезгаданим антистресовим і антиоксидантним властивостям МТ, стає зрозумілою необхідність його вживання пацієнтами. Вважають [30], що МТ необхідно додавати до базисної протисудомної терапії й у зв'язку з наявністю у нього нейропротекторних властивостей як інгібітора глутаматних рецепторів і активатора ГАМК-рецепторів.

Безсоння. Вважається, що МТ контролює циркадіанні ритми та сприйняття циклу «день — ніч», має снодійний ефект і покращує засипання. Передбачається, що вплив МТ на МТ1-, МТ2- і МТ3-рецептори підсилює снодійну дію, оскільки ці рецептори (переважно МТ1 і МТ2) залучені до регуляції циркадіанних ритмів і сну. Вміст ендogenous МТ знижується з віком, тому цей індол може істотно поліпшити якість сну при первинному безсонні, особливо у пацієнтів після 55 років. Відповідно екзогенний МТ має снодійний ефект, а значить, може викликати сон, коли гомеостатичного чинника для сну недостатньо (наприклад, після ранкового пробудження) [3]. Мелатонін діє через МТ1/МТ2-рецептори, пов'язані з G-білком, і МТ3-рецептори, розташовані в головному мозку (тобто у циркадіанному годиннику), що знаходяться в супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса і периферичних органах (наприклад, кровоносних судинах) [10]. МТ1/МТ2-рецептори опосередковують снодійний і хронобіотичний ефект МТ. Наявність МТ1- і МТ2-рецепторів у гіпокампі та супрахіазматичних ядрах і фізіологічна активність МТ у цих ділянках указують на причетність зазначених рецепторів до регуляції сну та циркадіанних ритмів і, можливо, консолідації пам'яті. МТ1- і МТ2-рецептори у кровоносних судинах можуть опосередковувати периферичні ефекти циркадіанних ритмів температури тіла та зміни артеріального тиску. В

осіб літнього віку спостерігається зниження сталості циркадіанного годинника і вироблення МТ, яке позбавляє мозок важливого регулятора сну [9]. Так, зниження синтезу МТ виявлено у пацієнтів віком після 55 років, які страждали від низької якості сну, порівняно зі здоровими людьми відповідного віку без таких скарг [12]. Враховуючи важливість циркадіанних ритмів і МТ у регулюванні сну, цілком імовірно, що безсоння пов'язане з порушеннями рівня МТ. Таким чином, зниження вироблення МТ, пов'язане з віком (або хворобою), може в поєднанні з іншими чинниками (фізичними та психологічними) порушувати сон у літніх людей. Замісна терапія МТ компенсує дефіцит ендogenous МТ — гормону, що регулює сон, і тим самим поліпшує якість сну [14].

Імуномодулююча дія. Мелатонін здійснює подвійний вплив на функції імунної системи [2], пригнічує її і стимулює. Повторне введення низьких доз гормону тваринам різко послаблює порушення продукції антитіл, знижує масу тимуса і протівірусної резистентності. З другого боку, в умовах вихідної гіперактивності імунної системи МТ дозозалежно гальмує утворення цитокінів у відповідь на введення фітогемаглютиніну, знижує функцію активованих макрофагів і Т-хелперів. Отже, йдеться про наявність у гормону імуномодулюючої активності, що збігається з уявленнями про адаптогенну роль ШЗ у цілому. В основі мелатонінової імуномодуляції лежать, зокрема, прямий вплив через специфічні рецептори МТ1, МТ2 і МТ3 на функцію лімфоїдних органів і клітинних елементів крові [5] й опосередкований вплив через мобілізацію опіоїдних механізмів і модифікації вироблення кортикостероїдів корою надниркових залоз. Зазначені факти дозволяють з нових позицій оцінити клінічні можливості МТ — тепер ще й у ролі природного імуномодулятора. Цими надійно обґрунтованими властивостями правомірно скористатися для комплексної терапії імунодефіцитних станів і корекції підвищеної імунної реактивності. Відомі такі чинники взаємодії МТ та імунної системи: присутність рецепторів до МТ визначено на мембранах людських лімфоцитів і нейтрофілів, лейкоцитах і нейтрофілах імунокомпетентних клітин тимуса та селезінки різних лабораторних і диких тварин і Th-лімфоцитах кісткового мозку щурів [4; 13; 20]. В експериментах на тваринах продемонстровано пригнічення продукції антитіл лімфоцитами — у пінеалектомованих особин і при введенні препаратів, що блокують синтез МТ. Пінеалектомія і пригнічення нічної продукції МТ у дослідних тварин пригнічує проліферацію в кістковому мозку клітин — попередників гранулоцитів і макрофагів. Пінеалектомія в неонатальному періоді призводить до значного зниження гематологічних параметрів, зокрема кількості еритроцитів, лейкоцитів, лімфоцитів. В епіфізектомованих особин спостерігається змен-

шення маси селезінки, тимуса, у деяких випадках — зникнення лімфоцитів і червоної пульпи селезінки; редукуються Т- і В-залежні ділянки паракортексу тимуса. Епіфізектомія у новонароджених щурят призводить до дезорганізації тимуса, посилює процеси розвитку імунологічних зрушень стресорного характеру. Ефекти, викликані пінеалектомією, повністю усуваються введенням екзогенного МТ увечері. Т-хелпери мають рецептори до МТ на клітинній мембрані та, можливо, в ядрі. Таким чином, МТ має стимулювальний вплив на гемопоєз і потенціює вироблення імунокомпетентними клітинами цитокінів, беручи участь у клітинній і в гуморальній ланках імунітету [31].

Фізіологічні ефекти МТ інтенсивно вивчаються, хоча чіткої систематизації молекулярних і фізіологічних механізмів ще не вироблено. Серед описаних ефектів МТ слід зазначити: вплив на пігментний обмін, пристосування до сезонних і поясних зміщень, узгодження біохімічних процесів із циркадіанними змінами освітленості, тривалості дня та географічної широти (так звана роль «таймера узгодження»), незалежне інгібування синтезу пролактину; затримку формування сексуальної поведінки та статевого дозрівання тварин, індукцію нічного сну зі збереженням нормального співвідношення його фаз, антистресові, седативні ефекти, антипроліферативний ефект (вплив на гормонозалежні пухлини); імуномодуючі й імуностимулювальні властивості, що виявляється реактивацією тимуса та відновленням його функції; антиноцицептивну здатність шляхом впливу на центральні ланки больової чутливості головного мозку, антиоксидантну та цитопротекторну дію.

Висновок

Спектр фізіологічних функцій, притаманних МТ, надзвичайно широкий і до кінця не вивчений, подальші дослідження є перспективними і багатообіцяючими.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress* / R. J. Reiter, D. X. Tan, C. Osuna, E. Gitto // *Journal of Biomed. Sciences.* – 2000. – Vol. 17. – P. 444–458.
2. *Arushanyan E. B.* Immunological properties pineal melatonin / E. B. Arushanyan, E. V. Beier // *Experimental and clinical pharmacology.* – 2002. – Vol. 65. – N 5. – P. 73–80.
3. *Cajochen C.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep / C. Cajochen, K. Krauchi, A. Wirz-Justice // *J. Neuroendocrinol.* – 2003. – Vol. 15, N 4. – P. 432–437.
4. *Immunomodulatory role of melatonin: specific binding sites in human and rodent lymphoid cells* / J. R. Calvo, M. Raffi-El-Indrissi, D. Pozo, J. M. Guerrero // *J. Pineal Res.* – 1995. – Vol. 18. – P. 119–126.
5. *Differential Expression of the Melatonin Receptor in Human Monocytes 1* / J. B. Marc, M. Zahra, R. Nadjibe, B. Ouahid // *The Journal of Immunology.* – 1998. – Vol. 160. – P. 1191–1197.

6. *Effect of exposure to light-at-night on life span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice* / V. N. Anisimov, D. A. Baturin, I. G. Popovich [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 111. – P. 475–479.

7. *Effect of light regime and melatonin on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice is related to a downregulation of HER-2/neu gene expression* / D. A. Baturin, I. N. Alimova, V. N. Anisimov [et al.] // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2001. – Vol. 22. – P. 439–445.

8. *Effect of melatonin and physiological epiphysectomy on the development of spontaneous endometrial carcinoma in BDII/HAN rats* / F. Deerberg, C. Bartsch, G. Pohlmeier, H. Bartsch // *Cancer Biother. Radiopharmacol.* – 1997. – Vol. 12. – P. 420.

9. *Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people* / I. Haimov, M. Laudon, N. Zisapel [et al.] // *BMJ.* – 1994. – Vol. 309. – N 6948. – P. 156–160.

10. *Iguichi H.* Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects / H. Iguichi, K. I. Kato, H. Ibayashi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1982. – Vol. 55, N 1. – P. 27–29.

11. *Jochle W.* Trends in photophysiological concepts / W. Jochle // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1964. – Vol. 117. – P. 88–104.

12. *Leger D.* Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy / D. Leger, M. Laudon, N. Zisapel // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – N 2. – P. 91–95.

13. *Specific binding of 2-[125I] melatonin by partially purified membranes of rat thymus* / M. A. Lopez-Gonzalez, A. Martin-Cacao, J. R. Calvo [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 1993. – N 45 (1/2). – P. 121–126.

14. *The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia* / R. Luthringer, M. Muzet, N. Zisapel, L. Staner // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 24, N 5. – P. 239–249.

15. *Melatonin and mammary cancer: a short review* / E. J. Sanchez-Barcelo, S. Cos, R. Fernandes, M. D. Mediavilla // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2003. – Vol. 10, N 2. – P. 153–159.

16. *Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen* / V. N. Anisimov, I. G. Popovich, M. A. Zabezhinski [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2006. – Vol. 1757. – P. 573–589.

17. *Melatonin reduces gamma radiation-induced primary DNA damage in human blood lymphocytes* / V. Vijayalaxmi, R. J. Reiter, T. S. Herman, M. L. Meltz // *Mutat. Res.* – 1998. – Vol. 397. – P. 203–208.

18. *Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver* / S. Taysi, M. Koc, M. E. Buyukokuroglu [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2003. – Vol. 34. – P. 173–177.

19. *Schernhammer E. S.* Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels / E. S. Schernhammer, K. Schulmeister // *British Journal of Cancer.* – 2004. – Vol. 90 (5). – P. 941–943.

20. *Specific binding of 2-(125I) iodmelatonin by rat splenocytes: characterization and its role of regulation of cyclic AMP production* / M. Raffi-El-Idrissi, D. Pozo, J. R. Calvo [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 171–178.

21. *Андреева Н. И.* Мелатонин: фармакологические свойства и клиническое применение / Н. И. Андреева, В. В. Аснина, С. С. Либерман // *Химико-фармацевтической журнал.* – 1999. – № 8. – С. 49–52.

22. Анисимов В. Н. Функция эпифиза при раке и старении / В. Н. Анисимов, R. J. Reiter // Вопросы онкологии. – 1990. – Т. 36. – С. 259–268.
23. Виноградова И. А. Влияние световых режимов на показатели биологического возраста и возрастную патологию / И. А. Виноградова, А. И. Шевченко // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5, № 3. – Прил. 7. – С. 18–20.
24. Денисова С. В. Особенности сезонных изменений биоэлектрической активности головного мозга и продукции циркадного фактора мелатонина при эпилепсии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.13 / С. В. Денисова. – М., 2008. – 24 с.
25. Захарчук О. І. Біологічні ритми і сон / О. І. Захарчук, В. П. Пішак, М. І. Кривчанська // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2013. – № 2 (47). – С. 145–149.
26. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин ; под ред. В. Х. Хавинсона ; РАМН, Сев.-Зап. отд. С.-Петербур. ин-т биорегуляции и геронтологии. – 2-е изд., доп. и расшир. – СПб. : ВМедА, 2004. – 109 с.
27. Кривчанська М. І. Мелатонін: біологічна роль, механізм дії / М. І. Кривчанська, В. П. Пішак, М. І. Грицюк // Інтегративна антропологія. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 36–41.
28. Кривчанська М. І. Хроноритми функцій нирок за умов блокади бета-адренорецепторів : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.03.03 / М. І. Кривчанська. – Вінниця, 2012. – 19 с.
29. Лазарев Н. И. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний / Н. И. Лазарев, Е. А. Ирд, И. О. Смирнова. – М. : Медицина, 1976. – 175 с.
30. Малиновская Н. К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / Н. К. Малиновская // Клиническая медицина. – 2002. – № 80 (6). – С. 71–73.
31. Мелатонин: теория и практика / А. Ю. Беспярых, В. Я. Бродский, О. В. Бурлакова [и др.] ; под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Голиченкова. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2009. – 100 с.
32. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы / О. М. Олейникова, Е. Н. Карева, М. А. Богомазова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 4. – С. 22–27.
33. Підходи до застосування мелатоніну в хемопроменевій терапії злоякісних новоутворів / І. П. Москаленко, П. П. Сорочан, Н. А. Никифорова, О. М. Сухіна // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 13. – С. 100–105.
34. Пішак В. П. Молекулярно-генетичні механізми часової організації фізіологічних функцій у ссавців (огляд літератури та власні дослідження) / В. П. Пішак, Р. Є. Булик, К. В. Власова // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18, № 1 (69). – С. 172–177.
35. Пішак В. П. Фізіологічна роль мелатоніну в ембріональному розвитку плода / В. П. Пішак, М. І. Кривчанська, О. О. Громик // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. 3, № 4 (10). – С. 123–126.
36. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло: порівняльні ембріологічні паралелі / В. П. Пішак, В. М. Круцяк. – Чернівці : Медик, 2000. – 128 с.
37. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В. П. Пішак, Р. Є. Булик, І. І. Заморський, С. С. Ткачук. – Чернівці, 2012. – 264 с.
38. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы / О. М. Олейникова, Е. Н. Карева, М. А. Богомазова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – № 4. – С. 22–27.

УДК 616.12-008.331.11:575.113

В. А. Штанько, канд. мед. наук, доц.,
С. А. Тихонова, д-р мед. наук, проф.,
О. В. Хижняк, канд. мед. наук, доц.,
М. Ю. Маріш,
Г. Б. Теслюк

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ФЕНОТИПУ ТА СУПРОВІДНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.11:575.113

В. А. Штанько, С. А. Тихонова, О. В. Хижняк, М. Ю. Маріш, Г. Б. Теслюк
РОЛЬ ГЕНЕТИЧНИХ І ЕПІГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ФОРМУВАННІ
ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ФЕНОТИПУ ТА СУПРОВІДНИХ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ
У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті наведено огляд механізмів генетичних й епігенетичних мутацій, які спричинюють розвиток кардіоваскулярних захворювань та їх ускладнень, а також метаболічних розладів. Проаналізовані дані щодо можливої асоціації гіпертензивних фенотипів із клінічними особливостями перебігу артеріальної гіпертензії. За наведеними даними зроблено висновок щодо важливості розуміння епігенетичних і генетичних механізмів у виборі превентивних, реабілітаційних заходів і антигіпертензивної фармакотерапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, генетика, епігенетичні мутації, соматотип, серцево-судинний ризик.