



KAPITEL 10 / CHAPTER 10¹⁰ MELATONIN: MECHANISMS OF BLOOD PRESSURE REGULATION

DOI: 10.30890/2709-2313.2024-30-00-009

Вступ

Нейрогормон мелатонін (МЕЛ, melatonin, Mel) - це плейотропна молекула з різноманітними біологічними функціями, яка, серед іншого, є антиоксидантом і поглиначем вільних радикалів [1]. МЕЛ, що виробляється епіфізом у циркадному режимі, є основним месенджером у синхронізації активності периферичних систем зі змінами світла/темряви шляхом впливу на головний циркадний осцилятор у супрахіазматичному ядрі (*suprachiasmatic nucleus*, SCN) [2]. На додаток до своєї хронобіотичної дії, МЕЛ має низку специфічних рецептор-залежних та рецептор-незалежних ефектів, які сприяють підтримці фізіологічних функцій багатьох тканин та органів, у тому числі серцево-судинної системи [3]. З віком рівень МЕЛ знижується, його захисні властивості зменшуються, а на противагу цьому, поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) зростає [4]. Окрім своєї ролі в регуляції сну, МЕЛ властивий ряд ефектів на стан серцево-судинної системи, в тому числі, потенціал для зниження артеріального тиску (АТ) [5]. МЕЛ здатний опосередковано покращувати функцію ендотелію і знижувати активність адренергічної системи. **Мелатонін** може забезпечувати гіпотензивні ефекти шляхом стимуляції своїх рецепторів у периферичних судинах і центральній нервовій системі (ЦНС). Крім того, МЕЛ може бути потенційним засобом для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), в тому числі, категорії “night-picker”. Однак, результати лише декількох рандомізованих досліджень свідчать про ефективність препаратів МЕЛ в лікуванні АГ [6].

¹⁰ **Authors:** *Sehin Volodymyr Bogdanovich, Serhiyenko Alexandr Alekseevich, Serhiyenko Ludmila Mykhailivna, Serhiyenko Victoria Aleksandrovna*



10.1. “Центральні” ефекти мелатоніну

Мелатонін опосередковує свою дію через два різні G-білки (guanine nucleotide-binding proteins, G-proteins) спряжені рецептори (G protein-coupled receptors, GPCR), а саме рецептор МЕЛ 1 (MT1 receptor, синоніми: MTNR1A, MEL-1A-R, Melatonin receptor type 1A, Mel1a receptor) та рецептор МЕЛ 2 (MT2 receptor, синоніми: MTNR1B, Melatonin receptor type 1B, Mel-1B-R, Mel1b receptor, FGQTL2, melatonin receptor 1B variant b, melatonin receptor MEL1B). Експресія генів третього типу рецептора МЕЛ (MT3 receptor, MT3, або Mel1C, або MTNR1C) пригнічує генерацію реактивних форм кисню в мітохондріях, запобігає надходженню відновлювальних еквівалентів в електронно-транспортний ланцюг [3].

Мелатонін і циркадний годинник мають фундаментальне значення для регуляції добової активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та вегетативної нервової системи у відповідь на стресові фактори протягом дня [7]. МЕЛ належить важливе значення у нейроендокринних системах, які є основними детермінантами фізіологічного 24-год ритму АТ та серцевого ритму [8]. Дослідження L. Campos et al. (2023) виявили зв'язки між МЕЛ та ангіотензином, що модулюють циркадну серцево-судинну систему на декількох рівнях, що дозволило постулювати ангіотензин-мелатонінову вісь, яка модулює серцево-судинні реакції на стрес [9]. Крім того, показано, що рівень ангіотензиногену в ранковій сечі асоціюється зі зниженою нічною екскрецією 6-сульфатоксимелатоніну [10].

Варіативність АТ, оцінена за допомогою амбулаторного моніторингу АТ, підтримується більшістю керівництв з АГ як інструмент валідації традиційного офісного діагнозу АГ, що базується на вимірюванні АТ в денний час [11, 12]. Підвищення АТ вночі може бути предиктором виникнення ССЗ, з найсильнішим зв'язком між 02:00 та 03:00 год, отже в той час, коли спостерігається пік вироблення МЕЛ [13].

Відомо, що аферентні волокна *n. vagus* закінчуються в хеморецепторній тригерній зоні (*area postrema*) - частині ромбовидної ямки в довгастому мозку,



яка розташована за межами гематоенцефалічного бар'єру. Продемонстровано, що використання МЕЛ у щурів з абляцією *area postrema* сприяє модуляції барорецепторним рефлексом контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) через МТ в *area postrema* [9]. Отже, МЕЛ задіяний в процесах модуляції симпатичної нервової системи (СНС).

Мелатонін може здійснювати частину своєї антигіпертензивної дії через взаємодію з ЦНС. Результати ряду досліджень вказують на провідну роль “центральных” ефектів МЕЛ в регуляції АТ. Запропоновано кілька гіпотез щодо особливостей впливу МЕЛ на рівень активності ЦНС. Вивільнення МЕЛ з епіфізу, яке розпочинається за відсутності світлових імпульсів, здатне, через механізми негативного зворотного зв'язку, впливати на центри СНС на декількох рівнях [14, 2, 15, 16]: МЕЛ зв'язується з МТ1 і МТ2 в SCN або *area postrema*, в яких спостерігається висока щільність рецепторів нейрогормону; МЕЛ може модулювати функціональний стан SCN, що знижує симпатичний тонус і забезпечує захисний механізм проти надмірного симпатичного збудження; нейрони в *area postrema* (референтній точці регуляції АТ) можуть бути епігенетично модифіковані МЕЛ; γ -аміномасляна кислота (ГАМК) є найпоширенішим гальмівним нейромедіатором в ЦНС. МЕЛ посилює ГАМК-ергічну нейротрансмісію, що супроводжується пригніченням паравентрикулярного ядра гіпоталамуса (*paraventricular nucleus*, PVN) і ростральної вентролатеральної ділянки довгастого мозку (*rostral ventrolateral medulla*, RVLM). RVLM є ділянкою мозку, що відповідає за базальний і рефлекторний контроль симпатичної активності, пов'язаної з серцево-судинною функцією; МЕЛ, у нейронах, що проектуються від SCN до PVN або в нейронах, що проектуються від каудальної вентролатеральної ділянки довгастого мозку (*caudal ventrolateral medulla*, CVLM) до RVLM, здатний потенціювати ГАМК-ергічну нейротрансмісію безпосередньо або завдяки підвищенню біодоступності оксиду азоту (NO); утворення NO потенціює ГАМК-ергічну інгібуючу нейротрансмісію в PVN і RVLM, а потенціал МЕЛ у збільшенні біодоступності NO може додатково посилити пригнічення PVN. Крім того NO здатний



потенціювати ці ефекти; МЕЛ, за рахунок антиоксидантних ефектів, може брати участь в ослабленні симпатичного тону. МТ1 і МТ2 також можуть бути залучені до регуляції АТ через центральні регуляторні механізми, оскільки найбільша щільність МТ знаходиться в ЦНС, зокрема в аденогіпофізі, SCN, PVN та в *area postrema*. У будь-якому випадку, хоча взаємодія МТ1 і МТ2 з МЕЛ може мати важливе значення, МТ1 і МТ2 не є головними гравцями у механізмах регуляції АТ за допомогою нейрогормону. Доцільно припустити, що пригнічення симпатичного тону на центральному або судинному рівні може забезпечити антигіпертензивну та органопротекторну дію МЕЛ [2].

10.2. Мелатонін і симпатична нервова система

Ендогенний МЕЛ може бути задіяним в контррегуляторних механізмах надмірної симпатичної стимуляції. Зокрема, продемонстровано, що стимуляція інтерлейкіном 1- β щурів з пінеалектомією супроводжується підвищенням рівня катехоламінів і усувається внутрішньошлуночковою інфузією МЕЛ [17]. Гостре введення МЕЛ нормотензивним щурам знижує АТ і ЧСС, а також рівень серотоніну в смугастому тілі (*corpus striatum*) та гіпоталамусі [3]. Хронічне введення МЕЛ (подібно до антиоксиданту N-ацетилцистеїну) знижує АТ і ЧСС, покращує хронотропну відповідь на ізопротеренол, асоціюється з пригніченням симпатичної активності, відновленням функції β -адренорецепторів серця і покращенням барорефлексу [2]. Екзогенний МЕЛ знижує пульсовий індекс, середній АТ, швидкість поширення пульсової хвилі, рівень норадреналіну і симпатичний тонус [14].

Мелатонінергічні симпатолітичні ефекти МЕЛ підтверджені результатами ряду досліджень. Зокрема, введення МЕЛ щурам зі спонтанною гіпертензією знижує рівень АТ і норадреналіну в сироватці крові [16]. МЕЛ при нейрогенній гіпертензії, індукованій кліпуванням ниркової артерії в щурів, знижує АТ та покращує барорефлекторний контроль ЧСС, а також зменшує рівень реактивних



форм кисню в ділянках довгастого мозку, що регулюють АТ [18]. Посилення імпульсації від барорецепторів пригнічує *вазоконстрикторні симпатичні* ефекти і стимулює вплив *n. vagus* на серце, розширення артеріол і вен, що призводить до зменшення хвилинного об'єму і зниження АТ. Крім того, показано, що МЕЛ послаблює ремоделювання серця та симпатичну гіперактивацію системи “мозок-серце” в постінфарктний період [19]. Вважається, що антигіпертензивний ефект МЕЛ може бути пов'язаний зі зниженням концентрації норадреналіну в плазмі крові, зменшенням β -адренорецепторів у серці і покращенням барорефлекторного контролю ЧСС [16].

Підвищена ЧСС часто пов'язана із зростанням тонуусу СНС, що клінічно виявляється гіперкінетичним типом кровообігу з тахікардією, збільшенням серцевого викиду, підвищенням АТ та рівня норадреналіну в плазмі крові [20, 21]. Вважається, що екзогенний МЕЛ є перспективним кандидатом в лікуванні тахікардії у хворих з АГ [2, 22]. Плейотропна природа МЕЛ може мати ряд додаткових бажаних ефектів у хворих на АГ з підвищеною ЧСС [17]. По-перше, індоламін може бути корисним завдяки своїй здатності знижувати високий АТ сам по собі [23]. Результати ряду експериментальних досліджень, зокрема проведених у спонтанно гіпертензивних щурів (*spontaneously hypertensive rats, SHR*) з генетично детермінованою АГ, блокаді конститутивної NO-синтази за допомогою метилового ефіру NG-нітро-L-аргініну (L-NAME), пінеалектомії, безперервного опромінення світлом, метаболічним синдромом (МС), індукованого дієтою з високим вмістом фруктози, продемонстрували, що МЕЛ володіє антигіпертензивними ефектами [2]. По-друге, показано, що екзогенний МЕЛ сприяє зниженню АТ у пацієнтів з АГ [24]. Крім того, МЕЛ зменшує фіброзні зміни в лівому шлуночку та судинній стінці у хворих на АГ і, отже, захищає від ураження органів-мішеней [25]. Відомо, що блокада β -адренергічних рецепторів протидіє збільшенню ЧСС, однак не її патофізіологічних наслідків [22]. Підвищена ЧСС, незалежно від зростання АТ, посилює швидкість поширення пульсової хвилі, що призводить до зростання жорсткості артерій та ендотеліальної дисфункції [2, 3]. Блокатори β -адренергічних рецепторів



сприяють зниженню АТ за рахунок негативної інотропної дії, що супроводжується зменшенням серцевого викиду [26]. У той же час, гіпотензивний ефект МЕЛ досягається, в основному, шляхом обмеження периферичної вазоконстрикції за рахунок послаблення оксидантного стресу, покращення функції ендотелію, зменшення вивільнення норадреналіну або через взаємодію з центральними чи периферичними МТ1 або МТ2 [27]. Сприятливі симпатолітичні та гіпотензивні ефекти МЕЛ при АГ потенціуються його позитивними метаболічними властивостями, що дозволяє використовувати екзогенний МЕЛ у хворих на АГ, схильних до метаболічних порушень, зокрема, у пацієнтів з МС. Необхідно зауважити, що вживання лікарських засобів (ЛЗ) із групи блокаторів β -адренергічних рецепторів, внаслідок блокади β -1 адренергічних рецепторів, знижує нічну секрецію МЕЛ, що призводить до побічних ефектів з боку ЦНС, пов'язаних з нічними жахіттями і диссомнією [28]. Отже, пацієнтам з АГ, які отримують препарати блокаторів β -адренергічних рецепторів, рекомендується вживати МЕЛ для уникнення диссомній [29].

У різних моделях експериментальної гіпертензії, в тому числі, L-NAME та гіпертензії, спричиненої постійним світлом та L-NAME продемонстровано, що МЕЛ зменшує негативний вплив вільних радикалів [2, 3]. Пригнічення оксидантного стресу, імовірно, пов'язане з посиленням активності NO-синтази [24], зниженням концентрації *ендотеліального фактора релаксації* (endothelium-derived relaxing factor, *EDRF*) і зменшенням ригідності судинної стінки [17]. Таким чином, зниження АТ під впливом МЕЛ та його антиремоделюючий ефект можуть бути пов'язані з покращенням функції ендотелію.

Повідомляють, що у щурів з стрес-індукованою гіпертензією спостерігається зменшення рівня МЕЛ в передньому відділі гіпоталамуса. Мікроін'єкція МЕЛ в цю ділянку знижувала АТ з одночасним підвищенням ГАМК-ергічної нейротрансмісії та зниженням глутаматергічної нейротрансмісії в RVLM, а блокада МТ1/МТ2 запобігала цьому ефекту [14]. Ймовірно, що в той час як дія МЕЛ на SCN може впливати на нічний рівень АТ, вплив МЕЛ на RVLM (найімовірніше, пов'язаний з посиленням ГАМК-ергічної



нейротрансмісії) може пригнічувати симпатичний тонус і викликати загальне зниження АТ незалежно від світлого і темного добових періодів [14].

Відомо, що АТ і концентрація катехоламінів підвищуються під час активної фази дня і знижуються у фазі спокою [1, 30, 6]. Повідомляють, що підвищений рівень МЕЛ вночі може спричинити зниження швидкості поширення пульсової хвилі в аорті, а також АТ і ЧСС. Ці ефекти можуть бути пов'язані з МТ-опосередкованою прямою дією МЕЛ на стінку артерії [6]. Активація МТ1 сприяє вазоконстрикції, а МТ2 - вазодилатації, або модифікації вегетативної активності [31, 32]. Зокрема, активація МТ в PVN, ймовірно, модифікує ЧСС шляхом пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі та *area postrema*, контролю чутливості барорефлексу; зменшення симпатичної і стимуляції парасимпатичної активності [14]. Крім того, ймовірно, що здатність МЕЛ запобігати метилюванню ендотеліальної NO-синтази зумовлює його судинорозширювальну дію [33]. МЕЛ також належить вирішальна роль в епігенетичній регуляції АТ у дорослих, яка програмується під час внутрішньоутробного та/або неонатального розвитку [6]. МЕЛ, на додаток контролю добового ритму АТ, безпосередньо бере участь у регуляції зменшення показників АТ вночі [34].

Отже, ефекти МЕЛ в регуляції АТ можуть бути багатогранними. Зокрема, Н. Kim et al. (2021) досліджували вплив двох мг МЕЛ пролонгованої дії протягом шести тижнів у 38 здорових жінок і спостерігали значне зниження систолічного АТ (САТ) [35]. Результати кількох досліджень продемонстрували сприятливий вплив МЕЛ при ССЗ, хронічній серцевій недостатності, АГ [36, 31]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) ефект в першу чергу спостерігається у хворих з АГ [37], цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [38], МС [39], а також у пацієнтів з неврологічними порушеннями [40].

Вважають, що МЕЛ впливає на АТ різними фізіологічними шляхами, включаючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, вироблення NO та активність СНС [6]. Зокрема, виявлено, що МЕЛ пригнічує вивільнення реніну та альдостерону, які є ключовими регуляторами АТ [41]. Крім того,



антиоксидантні властивості МЕЛ можуть захистити клітини ендотелію судин, що ще більше посилює його потенційний антигіпертензивний ефект, сприяє покращенню контролю АТ [5].

10.3. Мелатонін, метаболічний синдром і цукровий діабет 2-го типу

Відомо, що МС є кластером факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД 2-го типу, зокрема абдомінального ожиріння, інсулінової резистентності, дисглікемії, дисліпопротеїнемії, АГ, а також протромботичних та прозапальних станів (щонайменше три з них) [42, 43].

Результати подвійно сліпого, плацебо-контрольованого, перехресного, рандомізованого пілотного клінічного дослідження II фази продемонстрували, що вживання пацієнтами з МС восьми мг МЕЛ/добу протягом десяти тижнів сприяло помірній позитивній динаміці окремих компонентів МС, а саме, САТ і діастолічного АТ (ДАТ), а також ліпідного профіля крові [39]. Висновки мета-аналізу об'єднаних результатів п'яти РКД (шість груп лікування) дозволили стверджувати, що МЕЛ сприяє значущому зниженню САТ (середня різниця, MD): -3,43 мм рт.ст., 95 % довірчий інтервал (confidence interval, CI): від -5,76 до -1,09, $p = 0,004$) та ДАТ (середня різниця: -3,33 мм рт.ст., 95 % довірчий інтервал: від -4,57 до -2,08, $p < 0,001$) [36].

Повідомляють, що позитивний вплив МЕЛ на показники САТ і ДАТ у хворих на ЦД 2-го типу та есенціальною гіпертензією виявився значущим у двох дозах - три та п'ять мг [44]. В той же час, продемонстровано, що вживання пацієнтами з ЦД 2-го типу 250 мг будь-якої з мелатонінових добавок (що містять натрію крохмальгліколят, стеарат магнію і три мг порошка чистого МЕЛ)/добу протягом восьми тижнів сприяє значущому зниженню середніх рівнів САТ, середнього АТ, пульсового тиску, ваги, ІМТ, індексу абдомінального ожиріння (body adiposity index, BAI), обхвату талії та стегон, індексу об'єму живота (abdominal volume index, AVI), індексу конусності (conicity index) і



співвідношення талії до зросту (waist-to-height ratio, WHtR) ($p < 0,05$). Крім того, медіана змін САТ, середнього АТ, пульсового тиску, ваги, ІМТ, обхвату талії та стегон, ВАІ, АVІ, індексу конусності виявилась значуще нижчою. Спостерігається значуще збільшення середніх рівнів і медіани змін індексу форми тіла (body shape index, ABSI) ($p < 0,001$). Отже, вживання МЕЛ може бути ефективним у контролі АТ, а саме САТ, середнього АТ і пульсового тиску, а також антропометричних показників (як предикторів ожиріння) у хворих на ЦД 2-го типу [45]. МЕЛ може забезпечувати кардіопротекцію в низьких фармакологічних дозах.

10.4. Препарати мелатоніну з контрольованим вивільненням і швидкої дії

Пероральний МЕЛ є потенційним альтернативним методом лікування АГ, в тому числі пацієнтів з порушеним добовим профілем АТ, зокрема, категорії “night-peaker”, однак результатів якісних та релевантних мета-аналізів бракує. E. Lee et al. (2022) провели систематичний огляд і мета-аналіз РКД, в які включались пацієнти з АГ, використовувались пероральні препарати МЕЛ в якості монотерапії і досліджувався вплив МЕЛ на АТ. До аналізу було включено чотири РКД і лише одне РДК визнано таким, що мало низький ризик упередженості. Повідомляють, що тільки МЕЛ з контрольованим вивільненням, а не МЕЛ з негайним вивільненням, сприяє зниженню показників САТ уві сні на 3,57 мм рт.ст. ((95 % довірчий інтервал: від -7,88 до 0,73; тест неоднорідності (heterogeneity test, I^2) = 0 %)). МЕЛ з контрольованим вивільненням також знижував ДАТ під час сну і неспання, але ці відмінності не були статистично значущими. Крім того, ЛЗ покращував ефективність і загальну тривалість сну [32].

З клінічної точки зору, мелатонін (CR-MEL, двофазна формула МЕЛ з контрольованим вивільненням) доцільно призначати пацієнтам категорії “night-peaker”, особливо хворим з низькою якістю сну. На противагу цьому, МЕЛ



швидкої дії (IR-MEL) або не володіє антигіпертензивним ефектом, або негативно впливає на показники АТ [46]. МЕЛ швидкої дії має короткий період напіввиведення близько 45 хв і, отже, не може забезпечити стійке зниження АТ [47]. В РКД зазвичай використовували дозування два-десять мг CR-MEL, надфізіологічний рівень у сироватці крові очікується при дозуванні $> 0,5$ мг. Отже, нижчі дози є кращими через зменшення побічних ефектів [48].

Ймовірно, що МЕЛ, завдяки особливостям взаємодії з МТ1 і МТ2, виявляє як вазоконстрикторні, так і вазодилатаційні властивості. Висловлено припущення, що нейрогормон у високих дозах, за рахунок диференційованої активації МТ1 і МТ2, може парадоксальним чином викликати вазоконстрикцію [49]. Аналогічно, спостерігається відсутність залежності “доза-відповідь” між МЕЛ та параметрами сну. Зокрема, вища доза МЕЛ менш ефективна для покращення сну, ніж 0,5 мг препарату [48]. Для досягнення цільових показників АТ, часто потрібна комбінація антигіпертензивних ЛЗ, а їх взаємодія з МЕЛ вивчена недостатньо [32].

Більшість клінічних досліджень ефективності МЕЛ в різних галузях медицини показали дуже низьку токсичність МЕЛ в широкому діапазоні доз [50]. Результати першої фази РКД за участю здорових добровольців з метою оцінки переносимості та фармакокінетики пероральних 20, 30 50 і 100 мг МЕЛ не виявили жодних побічних ефектів, окрім легкої транзиторної сонливості без впливу на режим сну [50]. Таким чином, подальші клінічні дослідження з використанням МЕЛ в діапазоні доз від 50 до 100 мг/добу видаються обґрунтованими і виправданими [51]. Однак, необхідно визначити пріоритети щодо популяцій, результатів і тривалості цих досліджень.



Висновки

МЕЛ може знижувати АТ за рахунок вазодилатації, прямого блокування Ca^{2+} -каналів і посилення продукції NO в ендотелії; антиоксидантних властивостей; пригнічення СНС, зменшення вироблення норадреналіну, а також активації парасимпатичної нервової системи. Нейрогормон здатний опосередковано покращувати функцію ендотелію і знижувати активність адренергічної системи. МЕЛ може забезпечувати гіпотензивні ефекти шляхом стимуляції МТ у периферичних судинах і ЦНС. Крім того, МЕЛ є потенційним засобом для лікування пацієнтів з АГ, в тому числі, категорії “night-picker”. Оскільки ЛЗ зазвичай приймається перед сном, це може збільшити тривалість та якість сну і, отже, знизити АТ уві сні. Низька секреція ендогенного МЕЛ під час сну може бути пов’язана з підвищеними показниками АТ вночі та та коморбідними ССЗ. Крім того, МЕЛ демонструє *відмінний профіль* безпечності. Однак, результати лише декількох РКД свідчать про ефективність препаратів МЕЛ в лікуванні АГ. Отже, необхідні більш масштабні довгострокові РКД з більшою гетерогенністю хворих, визначенням біомаркерів і особливостей вживання препаратів МЕЛ.