

Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких

А.В.Будневский, Л.Н.Цветикова, Е.С.Овсянников, О.В.Гончаренко

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394036, Воронеж, Студенческая, 10

Резюме

Рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) главным образом связан с продолжающимся воздействием факторов риска. ХОБЛ является одной из основных и растущих глобальных проблем здравоохранения с огромным количеством расходов, поэтому существует острая необходимость изучения молекулярного механизма развития ХОБЛ и разработки новых методов лечения. В недавних исследованиях выявлены геропротекторы, обладающие новыми возможностями для лечения ХОБЛ. Так, использование мелатонина, обладающего свойством предотвращать преждевременное старение легких, может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ. Мелатонин — это нейрогормон, регулирующий биоритмы организма и иммунонейроэндокринные процессы. Синтез мелатонина происходит в основном в ночное время. В это же время наступает пик максимальной активности иммунной системы. Одной из важных функций мелатонина является антиоксидантная активность. Оксидативный стресс в период обострения больных бронхиальной астмой (БА) и ХОБЛ увеличивается, а уровень лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается. Экзогенный мелатонин нормализует интенсивность окислительного стресса и уменьшает выраженность одышки при ХОБЛ, снижает уровень 8-изопростана в 1,6 раза, ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC, что может быть связано с ингибированием фосфорилирования сигнального пути MAPK. Мелатонин значительно улучшает качество сна у больных ХОБЛ с сопутствующими нарушениями сна. При этом у пациентов не наблюдается дневной сонливости и нарушения функции дыхания, в то время как при воздействии обычных снотворных средств может ухудшиться гипоксемия ночью, а в тяжелых случаях и привести к дыхательной недостаточности. Очевидно, мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии хронических заболеваний дыхательных путей, таких как БА и ХОБЛ. Однако для установления рекомендаций по безопасному применению мелатонина с целью коррекции нарушения сна и дыхательной функции у больных ХОБЛ необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с участием большего числа пациентов.

Ключевые слова: мелатонин, хроническая обструктивная болезнь легких, оксидативный стресс, бессонница, нарушение сна, муцин, одышка, антиоксиданты.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378

A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease

A.V.Budnevskiy, L.N.Tsvetikova, E.S.Ovsyannikov, O.V.Goncharenko

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russia

Summary

A growth in prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is mainly related to continuing exposure of risk factors. COPD is a major and growing global health problem with great economic burden. Therefore, there is an urgent need to study molecular mechanisms of pathogenesis of COPD and to develop a new treatment strategy. Recent studies have revealed geroprotectors which could discover new therapeutic possibilities for COPD. Thus, use of melatonin could be an effective approach to treatment of COPD which could prevent the premature aging of the lungs. Melatonin is a neurohormone which regulates the human's biological rhythm, metabolism, and immuno-neuroendocrine processes. Melatonin is produced mainly at night. At the same time, there is the peak activity of the immune system. One of the important functions of melatonin is its antioxidant activity. Oxidative stress occurs during acute exacerbations of asthma and COPD, whereas leukocyte number, and antioxidant enzymes and melatonin levels decrease. Exogenous melatonin could improve the oxidative stress and dyspnea and cause 1.6-fold reduction in 8-isoprostane concentration in COPD patients. Melatonin could also inhibit ERK phosphorylation and expression of Sp1 and MUC5AC due to inhibition of MAPK signaling pathway phosphorylation. Melatonin could improve sleep quality in COPD patients with concomitant sleep disorders. Furthermore, melatonin does not cause daytime sleepiness and respiratory disorders compared to conventional hypnotics which may worsen nighttime hypoxemia and respiratory failure in severe cases. Obviously, melatonin could be a potential agent for treatment of chronic airway diseases such as asthma and COPD. However, further long-term large-scale studies are needed to develop recommendations for safe use of melatonin in patients with COPD and sleep disorders.

Key words: melatonin, chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, insomnia, sleep disorders, dyspnea, antioxidants.

Рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связан главным образом с продолжающимся воздействием факторов риска (сигаретный дым, выхлопные газы, вредное производство и т. д.) [1]. ХОБЛ является одной из основных и растущих глобальных проблем здравоохранения с огромным количеством расходов, поэтому существует острая необходимость изучения молекулярного механизма развития ХОБЛ и разработки но-

вых методов лечения. Воздействие сигаретного дыма и бытовых поллютантов способно ускорить старение легких и оказать негативное влияние на состояние бронхолегочной системы, что может сопровождаться нарушением утилизации аномальных белков и, следовательно, индуцировать прогрессирование ХОБЛ. По результатам недавних исследований выявлены геропротекторы, способные открыть новые возможности для лечения ХОБЛ [2]. Так, использо-

вание мелатонина, предотвращающего преждевременное старение легких, может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ [3].

Мелатонин — нейrogормон, регулирующий биоритмы организма, иммуно-нейроэндокринные процессы [4], является универсальным физиологически активным веществом позвоночных, беспозвоночных, растений, в т. ч. водорослей и бактерий [5]. Мелатонин, образуется из аминокислоты — триптофана [6].

Мелатонин секретируется эпифизом и апудоцитами в других органах [7]. Синтез мелатонина в основном происходит в ночное время [6, 8]. В это же время наступает пик максимальной активности иммунной системы [4]. В циркуляционное русло гормон поступает преимущественно из эпифиза, тогда как в пищеварительном тракте происходит непосредственное его использование [5].

Большая часть циркулирующего мелатонина метаболизируется в печени, превращается в 6-оксимелатонин, который связывается с серной и глюкуроновой кислотами и экскретируется в основном с мочой. Около 20 % продуктов обмена мелатонина выделяется с калом. Сам мелатонин в неизменном виде в моче крыс не был найден, что свидетельствует о его полном превращении в организме [9]. При этом экзогенный гормон по биологическому эффекту неравноценен синтезированному эндогенно вследствие кратковременности циркуляции в организме [5].

Нарушение суточного ритма секреции мелатонина приводит к значительным изменениям высшей нервной деятельности [10]. Изменение уровня мелатонина может обуславливать многие возрастные изменения организма и появление ассоциированных с возрастом заболеваний [11, 12].

Мелатонин предотвращает развитие многих заболеваний — от простудных до онкологических, кроме того, имеются данные о его эффективности при лечении новообразований, резистентных к обычным противоопухолевым препаратам [6, 10, 13]. Мелатонин стимулирует поглощение глюкозы тканями, увеличивает концентрацию аденозинтрифосфата [14], креатинфосфата, стимулирует депонирование гликогена в тканях [6].

Одной из важных функций мелатонина является антиоксидантная активность [6]. Мелатонин является наиболее эффективным антиоксидантом по сравнению с витаминами Е и С при сепсисе [15], воздействию радиации [16], сахарном диабете [17], гепатопатологии и холестаза [18].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены, он также активирует глутатинопероксидазу (ГП) [19–22]. Показано, что изменение активности ГП / глутатионредуктазной (ГР) антиоксидантной системы следует за ритмами синтеза мелатонина [23]. Мелатонин способен стимулировать экспрессию генов, ответственных за синтез Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы [11]. Известно, что данный гормон может

выступать активным донором электронов, эффективным перехватчиком свободных радикалов $\dot{\text{O}}\text{H}$, $\dot{\text{O}}\text{OH}$, $\dot{\text{O}}_2$ и синглетного кислорода, NO и $\text{ONO}\dot{\text{O}}$ — [5, 24–26], а также ингибировать фермент NO-синтазу [11]. Показано [27–28], что 6-гидроксимелатонин, стимулируя переход Fe_3^+ в Fe_2^+ в реакции Фентона, перехватывает образующиеся $\dot{\text{O}}\text{H}$, проявляя таким образом антиоксидантные свойства.

При воздействии мелатонина снижается уровень продуктов пероксидного окисления липидов: диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, малонового диальдегида, восстанавливается концентрация антиоксиданта глутатиона при развитии экспериментального холестаза [29] и почечной недостаточности [30–31]. Повышенное содержание продуктов пероксидного окисления липидов в сыворотке крови свидетельствует о том, что развитие и прогрессирование этого заболевания сопровождается оксидативным стрессом и накоплением в организме продуктов свободнорадикального окисления биомолекул.

Мелатонин способен оказывать нормализующее воздействие при ишемических повреждениях тканей, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, вызванных токсинами, оксидативным стрессом [30, 32–35, 36], а также при развитии апоптоза [37–38].

Во время обострения бронхиальной астмы (БА) происходит уменьшение активности ГП, ГР, каталазы, уровня мелатонина, лейкоцитов, парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) и увеличение количества малонового диальдегида, эозинофилов, активности супероксиддисмутазы по сравнению с данными стабильного периода. Кроме того, у пациентов с БА в стабильный период обнаружено увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой скорости выдоха, $p\text{O}_2$. Оксидативный стресс в период обострения больных БА и ХОБЛ увеличивается, в то время как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается [39].

У пациентов с ХОБЛ, получавших 3 мг мелатонина в сутки в течение 3 мес., наблюдалось снижение 8-изопростана в 1,6 раза ($p = 0,01$), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений функции легких при выполнении физических упражнений. При неферментативном окислении фосфолипидов клеточных мембран образуется 8-изопростан, служащий надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение интерлейкина (IL)-8 ($p = 0,03$). Предполагается, что при приеме мелатонина нормализуются интенсивность оксидативного стресса и одышка при ХОБЛ [40].

Установлено, что акролеин-индуцированной синтез IL-8 в фибробластах легких человека сопровождается повышением уровня фосфорилирования протеинкиназ АКТ (семейство серин-треониновых протеинкиназ ($\text{RAC} - \text{serine / threonine-protein kinase}$) — продуктов генов под названием *akt*; другие названия АКТ: PKB (*protein kinase B* — протеинкиназа B)

и PKB / AKT — внеклеточная регулируемая киназа (ERK1/2)). Мелатонин подавляет акролеин-индуцированной синтез IL-8 в этих клетках через ингибирование сигнального пути PI3K / AKT и ERK1/2. Киназа AKT-1 является ключевым ферментом сигнального пути PI3K / AKT и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток [41].

При введении мелатонина мышам (10 или 20 мг / кг, внутривенно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма) заметно уменьшается количество нейтрофилов, провоспалительных медиаторов, миелопероксидазы и муцина MUC5AC. Мелатонин ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию *specificity protein-1* (Sp1) — фактора транскрипции человека, регулирующего множество генов. Очевидно, мелатонин имеет терапевтический потенциал для лечения ХОБЛ [42].

Муцин является основной системой защиты дыхательных путей от различных раздражителей. Тем не менее при избыточном количестве слизи ограничивается воздушный поток и снижается функция легких у пациентов с БА или ХОБЛ. В исследовании воздействия мелатонина на синтез муцина MUC5AC использованы эпидермальный фактор роста NCI-H292-стимулированных клеток, линия эпителиальных клеток карциномы человека, секретирующих муцин, и яичный альбумин (OVA) мышей с индуцированной БА. При воздействии мелатонина значительно сократились уровни мРНК, белка MUC5AC, IL-6, а также фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы — *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), в т. ч. ERK1/2, JNK и P-38 на фоне воздействия эпидермального фактора роста. Эти данные не противоречат результатам исследований с использованием ингибиторов MAPK. В частности, применение комбинации мелатонина и ингибитора MAPK более эффективно подавляет фосфорилирование MAPK, чем использование только ингибитора MAPK, что приводит к снижению экспрессии MUC5AC. Сигнальные пути MAPK представляют собой группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. В модели развития БА у мышей выявлено значительное снижение экспрессии MUC5AC в дыхательных путях по сравнению с OVA-индуцированной моделью. Этот процесс сопровождался снижением уровня провоспалительных цитокинов и воспалительного инфильтрата. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC. Такие эффекты могут быть тесно связаны с ингибированием фосфорилирования MAPK. Результаты исследования показывают, что мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии хронических заболеваний дыхательных путей, таких как БА и ХОБЛ [43].

Важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ часто наблюдается бессонница. При этом коррекция сна

при использовании традиционных бензодиазепинов может усилить гипоксемию ночью, а в тяжелых случаях привести к дыхательной недостаточности [44].

Известно, что рамелтеон — агонист рецептора мелатонина MT (1) / MT (2) — показан для лечения бессонницы при ХОБЛ. Пациенты с ХОБЛ ($n = 40$; $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ и $ОФВ_1 = 50–80 \%$ или $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ и $ОФВ_1 < 50\%$ долж.) получали рамелтеон 8 мг или плацебо в течение 5–10 ночей, за 30 мин до полисомнографического мониторинга, в т. ч. измерения насыщения кислородом $СаО_2$ и оценки функции дыхания. При применении рамелтеона по сравнению с плацебо ($92,2 \%$ vs $92,5 \%$; $p = 0,576$) значительного изменения $СаО_2$ в течение всей ночи не обнаружено. Средняя $СаО_2$ и средний индекс апноэ / гипопноэ в течение каждого часа ночи, каждой стадии сна, а также количество минут сна были сходны в группах получавших рамелтеон и плацебо, однако возросли общее время сна ($389,0$ мин vs $348,4$ мин; $p = 0,019$), эффективность сна ($81,0 \%$ vs $72,6 \%$; $p = 0,019$), уменьшилось время ожидания сна ($23,1$ мин vs $56,9$ мин; $p = 0,051$) при применении рамелтеона по сравнению с плацебо. При этом случаев отмены рамелтеона не зафиксировано. Рамелтеон хорошо переносится пациентами, страдающими ХОБЛ [45]. При использовании рамелтеона в дозе 16 мг (в 2 раза превышает рекомендуемую терапевтическую дозу) клинически или статистически значимых эффектов на оксигенацию и функцию легких на фоне улучшенного качества сна у больных ХОБЛ не показано [46]. В связи с этим интересно изучение возможности применения мелатонина в качестве снотворного и лекарственного препарата, улучшающего дыхательную функцию при ХОБЛ.

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для определения влияния мелатонина на сон и функцию дыхания у пациентов с ХОБЛ ($n = 30$) разной степени тяжести. Критериями исключения были обострение заболевания в течение последнего месяца, обструктивное апноэ сна, психическое расстройство, кислородная терапия в ночной период, смена места работы, прием пероральных глюкокортикостероидов, метилксантинов или гипнотических седативных препаратов. Пациенты получали 3 мг мелатонина ($n = 12$) или плацебо ($n = 13$) перорально в виде разовой дозы, за 1 ч перед сном в течение 21 дня. Качество сна оценивалось по индексу качества сна Питтсбурга (PSQI), дневная сонливость измерялась по шкале сонливости *Epworth*. Функция легких и уровень выполнения упражнений оценены с помощью спирометрии и теста 6-минутной ходьбы соответственно. Завершили протокол исследования и были включены в окончательный анализ 25 пациентов. После терапии мелатонином значительно улучшились показатели PSQI, особенно время ожидания сна и продолжительность сна. Не обнаружено различий в дневной сонливости, функции легких и уровне выполнения упражнений. Сделан вывод, что при использовании мелатонина улучшается сон при ХОБЛ. В 2 из 8 случаев длительного приема (в течение

3 и 6 мес.) 3 мг в сутки мелатонина наблюдалось незначительное снижение количества спермы у здоровых мужчин. Таким образом, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с участием большего числа пациентов с целью создания рекомендаций по безопасному применению мелатонина с целью коррекции нарушения сна и дыхательной функции у больных ХОБЛ [47–48].

Заключение

При обострении БА и ХОБЛ наблюдается интенсификация оксидативного стресса и понижение уровня лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина. При воздействии экзогенного мелатонина нормализуются процессы свободнорадикального окисления при ХОБЛ, а также уменьшается выраженность одышки, снижается уровень 8-изопростана, ингибируется фосфорилирование киназы ERK и экспрессия Sp1, подавляется экспрессия MUC5AC. Мелатонин значительно улучшает качество сна у больных ХОБЛ с сопутствующими нарушениями сна.

Значительный антиоксидантный эффект, иммуномодуляторная активность и биогенная природа мелатонина свидетельствуют о перспективности применения данного гормона в терапии ХОБЛ, а также при нарушении сна у пациентов с ХОБЛ.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

- Атяшкин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В. и др. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких. *Успехи современного естествознания*. 2015; 9 (2): 195–197.
- Ito K., Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp. Gerontol.* 2014; 59: 21–27.
- Ito K., Colley T., Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 641–652.
- Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов. *Биофизика*. 1992; 37: 1041–1047.
- Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противомикробные вещества. М.: Наука; 1985.
- Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб: ДЕАН; 2005.
- Князькин И.В. Экстрапищевый мелатонин в процессе старения. СПб: Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН. 2008.
- Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1998; 83: 1–10.
- Наумов Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука; 1975.
- Дятлов Р.В. Сравнение антиоксидантных свойств мелатонина, эпителиамина и глутатиона методом люминолзависимой хемилюминесценции in vitro. *Доклады РАН*. 1997; 356: 129–131.
- Газиев А.И., Ушакова Т.Е., Подлущий А.Я. Диетические антиоксиданты увеличивают продолжительность жизни мышей, снижают частоту мутаций и увеличивают экспрессию защитных генов. *Успехи геронтологии*. 1997; 1: 80–84.
- Осипов А.Н., Азизова Ю.А., Владимиров Ю.А. Активные формы кислорода и их роль в организме. *Успехи биологической химии*. 1990; 31 (2): 180–208.
- Hong Y.G., Riegler J.L. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25 (1): 376–378.
- Martin M., Macias M., Leon J. et al. Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34 (4): 348–357.
- Kücükakin B., Gögenur I., Reiter R.J. et al. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin. *J. Surg. Res.* 2009; 152 (2): 338–347.
- Yilmaz S., Yilmaz E. Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. *Toxicology*. 2006; 222 (1–2): 1–7.
- Ulus N.N., Sahilli M., Avci A. et al. Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of stobadine and vitamin E. *Neurochem. Res.* 2003; 28 (6): 815–823.
- Montilla P., Cruz A., Padillo F.J. et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (2): 138–144.
- Baydas G., Ercel E., Canatan H. et al. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem. Funct.* 2001; 19 (1): 37–41.
- Subramanian P., Dakshayani K.B., Pandi-Perumal S.R. et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: effect of melatonin or alpha-ketoglutarate. *Redox. Rep.* 2008; 13 (2): 78–86.
- Sewerynek E., Melchiorri D., Reiter R.J. et al. Lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity is inhibited by the antioxidant melatonin. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 293 (4): 327–334.
- Öztürk G., Coşkun S., Erbaş D., Hasanoğlu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Japan. J. Physiology*. 2000; 50: 149–153.
- Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol. Int.* 2003; 20 (6): 921–962.
- Vural H., Sabuncu T., Arslan S.O. et al. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (3): 193–198.
- Esrefoglu M., Gül M., Emre M.H. et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (13): 1951–1956.
- Cuzzocrea S., Zingarelli B., Gilad E. et al. Protective of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J. Pineal. Res.* 1997; 23 (2): 106–116.
- Maharaj D.S., Limson J.L., Daya S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation. *Life Sci.* 2003; 72 (12): 1367–1375.

28. Reiter R.J., Tan D.X., Gitto E. et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56 (2): 159–170.
29. Cruz A. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2009; 101 (7): 460–463.
30. Ohta Y., Kongo M., Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J. Pineal. Res.* 2003; 34 (2): 119–126.
31. Cruz A., Tasset I., Ramírez L.M. et al. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 425 (2): 135–139.
32. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов. *Успехи химии.* 1983; 52: 353–372.
33. Пескин А.В. Взаимодействие активного кислорода с ДНК. *Биохимия.* 1997; 62: 1571–1578.
34. Kojima T. Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Cell. Struct. Funct.* 1997; 22 (3): 347–356.
35. El-Sokkary G.H. Inhibition of 2-nitropropane-induced cellular proliferation, DNA synthesis and histopathological changes by melatonin. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23 (4): 335–340.
36. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D. et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatology.* 1996; 43 (10): 898–905.
37. Munoz-Casares F.C., Padillo F.J., Briceño J. et al. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia / reperfusion injury of the pancreas. *J. Pineal. Res.* 2006; 40 (3): 195–203.
38. Ozen O.A., Kus M.A., Kus I. et al. Protective effects of melatonin against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis in rat testes: an immunohistochemical and biochemical study. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2008; 54 (4–5): 169–176.
39. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283.
40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 238–244.
41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal. Res.* 2012; 52 (3): 356–364.
42. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal. Res.* 2015; 58 (1): 50–60.
43. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R. et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal. Res.* 2014; 56 (4): 398–407.
44. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 19–25.
45. Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009; 13 (1): 79–84.
46. Kryger M., Wang-Weigand S., Zhang J., Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT(2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath.* 2008; 12 (3): 243–250.
47. Nunes D.M., Mota R.M.S., Machado M.O. et al. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41 (10): 926–931.
48. Halvani A., Mohsenpour F., Nasiriani K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos.* 2013; 12 (2): 9–15.

Поступила 30.11.15
УДК 616.24-036.12-092

References

1. Atyakshin D.A., Tsvetkova L.N., Lobeveva N.V. et al. Immune status in chronic obstructive pulmonary disease. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2015; 9 (2): 195–197 (in Russian).
2. Ito K., Mercado N. STOP accelerating lung aging for the treatment of COPD. *Exp. Gerontol.* 2014; 59: 21–27.
3. Ito K., Colley T., Mercado N. Geroprotectors as a novel therapeutic strategy for COPD, an accelerating aging disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 641–652.
4. Vladimirov Yu.A., Sherstnev M.P., Azimbaev T.K. Measurement of antioxidant and anti-radical activity of substances and biological objects. *Biofizika.* 1992; 37: 1041–1047 (in Russian).
5. Abramova Zh.I., Oksengendler G.I. A Human and Antioxidants. Moscow: Nauka; 1985 (in Russian).
6. Kvetnaya T.V., Knyaz'kin I.V., Kvetnoy I.M. Melatonin as a neuroendocrine marker of age-related diseases. Saint-Petersburg: DEAN; 2005 (in Russian).
7. Knyaz'kin I.V. A role of extrapineal melatonin for aging. Saint-Petersburg: Institut bioregulyatsii i gerontologii SZO RAMN; 2008 (in Russian).
8. Anisimov V.N. Physiological functions of epiphysis (gerontological aspects). *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 1998; 83: 1–10 (in Russian).
9. Naumov E.V., Popova N.K. A role of serotonin and melatonin for endocrine regulation. Novosibirsk: Nauka; 1975 (in Russian).
10. Dyatlov R.V. A comparison of antioxidant properties of melatonin, epitalamin and glutathione using luminol-dependent chemiluminescence in vitro. *Doklady RAN.* 1997; 356: 129–131 (in Russian).
11. Gaziev A.I., Ushakova T.E., Podlutskiy A.Ya. Nutritional antioxidants can increase life extension in mice, reduce mutation frequency and increase expression of protective genes. *Uspekhi gerontologii.* 1997; 1: 80–84 (in Russian).
12. Osipov A.N., Azizova Yu.A., Vladimirov Yu.A. Reactive oxygen species and their role in humans. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 1990; 31 (2): 180–208 (in Russian).
13. Hong Y.G., Riegler J.L. Is melatonin associated with the development of autoimmune hepatitis? *J. Clin. Gastroenterol.* 1997; 25 (1): 376–378.
14. Martin M., Macias M., Leon J. et al. Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002; 34 (4): 348–357.

15. Kucukakin B., Gogenu I., Reiter R.J. et al. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin. *J. Surg. Res.* 2009; 152 (2): 338–347.
16. Yilmaz S., Yilmaz E. Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. *Toxicology.* 2006; 222 (1–2): 1–7.
17. Ulusu N.N., Sahilli M., Avci A. et al. Pentose phosphate pathway, glutathione-dependent enzymes and antioxidant defense during oxidative stress in diabetic rodent brain and peripheral organs: effects of stobadine and vitamin E. *Neurochem. Res.* 2003; 28 (6): 815–823.
18. Montilla P., Cruz A., Padillo F.J. et al. Melatonin versus vitamin E as protective treatment against oxidative stress after extra-hepatic bile duct ligation in rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (2): 138–144.
19. Baydas G., Ercel E., Canatan H. et al. Effect of melatonin on oxidative status of rat brain, liver and kidney tissues under constant light exposure. *Cell Biochem. Funct.* 2001; 19 (1): 37–41.
20. Subramanian P., Dakshayani K.B., Pandi-Perumal S.R. et al. 24-hour rhythms in oxidative stress during hepatocarcinogenesis in rats: effect of melatonin or alpha-ketoglutarate. *Redox. Rep.* 2008; 13 (2): 78–86.
21. Sewerynek E., Melchiorri D., Reiter R.J. et al. Lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity is inhibited by the antioxidant melatonin. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 293 (4): 327–334.
22. Öztürk G., Coşkun S., Erbaş D., Hasanoğlu E. The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Japan. J. Physiology.* 2000; 50: 149–153.
23. Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidant defense mechanisms. *Chronobiol. Int.* 2003; 20 (6): 921–962.
24. Vural H., Sabuncu T., Arslan S.O. et al. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J. Pineal. Res.* 2001; 31 (3): 193–198.
25. Esrefoglu M., Gül M., Emre M.H. et al. Protective effect of low dose of melatonin against cholestatic oxidative stress after common bile duct ligation in rats. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (13): 1951–1956.
26. Cuzzocrea S., Zingarelli B., Gilad E. et al. Protective of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity. *J. Pineal. Res.* 1997; 23 (2): 106–116.
27. Maharaj D.S., Limson J.L., Daya S. 6-Hydroxymelatonin converts Fe (III) to Fe (II) and reduces iron-induced lipid peroxidation. *Life Sci.* 2003; 72 (12): 1367–1375.
28. Reiter R.J., Tan D.X., Gitto E. et al. Pharmacological utility of melatonin in reducing oxidative cellular and molecular damage. *Pol. J. Pharmacol.* 2004; 56 (2): 159–170.
29. Cruz A. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2009; 101 (7): 460–463.
30. Ohta Y., Kongo M., Kishikawa T. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation. *J. Pineal. Res.* 2003; 34 (2): 119–126.
31. Cruz A., Tasset I., Ramirez L.M. et al. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 425 (2): 135–139.
32. Obukhova L.K., Emanuel' N.M. A role of free radical oxidative reactions for molecular mechanisms of aging. *Uspekhi khimii.* 1983; 52: 353–372 (in Russian).
33. Peskin A.V. Interactions between active oxygen and DNA. *Biokhimiya.* 1997; 62: 1571–1578 (in Russian).
34. Kojima T. Effects of melatonin on proliferation, oxidative stress and Cx32 gap junction protein expression in primary cultures of adult rat hepatocytes. *Cell. Struct. Funct.* 1997; 22 (3): 347–356.
35. El-Sokkary G.H. Inhibition of 2-nitropropane-induced cellular proliferation, DNA synthesis and histopathological changes by melatonin. *Neuroendocrinol. Lett.* 2002; 23 (4): 335–340.
36. Sewerynek E., Reiter R.J., Melchiorri D. et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatogastroenterology.* 1996; 43 (10): 898–905.
37. Munoz-Casares F.C., Padillo F.J., Briceño J. et al. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia / reperfusion injury of the pancreas. *J. Pineal. Res.* 2006; 40 (3): 195–203.
38. Ozen O.A., Kus M.A., Kus I. et al. Protective effects of melatonin against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis in rat testes: an immunohistochemical and biochemical study. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2008; 54 (4–5): 169–176.
39. Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods. *Cell. Biochem. Funct.* 2009; 27 (5): 276–283.
40. de Matos Cavalcante A.G., de Bruin P.F., de Bruin V.M. et al. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pineal. Res.* 2012; 53 (3): 238–244.
41. Kim G.D., Lee S.E., Kim T.H. et al. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts. *J. Pineal. Res.* 2012; 52 (3): 356–364.
42. Shin I.S., Shin N.R., Park J.W. et al. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling. *J. Pineal. Res.* 2015; 58 (1): 50–60.
43. Shin I.S., Park J.W., Shin N.R. et al. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells. *J. Pineal. Res.* 2014; 56 (4): 398–407.
44. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 19–25.
45. Kryger M., Roth T., Wang-Weigand S., Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009; 13 (1): 79–84.
46. Kryger M., Wang-Weigand S., Zhang J., Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT (2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath.* 2008; 12 (3): 243–250.
47. Nunes D.M., Mota R.M.S., Machado M.O. et al. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41 (10): 926–931.
48. Halvani A., Mohsenpour F., Nasiriani K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tanaffos.* 2013; 12 (2): 9–15.

Received November 30, 2015
UDC 616.24-036.12-092

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Цветикова Любовь Николаевна – к. б. н., старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (962) 327-05-27; e-mail: tsvn@bk.ru

Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Гончаренко Ольга Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: k.f.ter@yandex.ru

Author information

Budnevskiy Andrey Valerievich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, Dean of Faculty of High-Quality Specialists Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Tsvetikova Lyubov' Nikolaevna, PhD in Biology, Senior Researcher at Research Institute of Experimental Biology and Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 327-05-27; e-mail: tsvn@bk.ru

Ovsyannikov Evgeniy Sergeyevich, PhD, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, Dean of Faculty of High-Quality Specialists Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Goncharenko Olga Vladimirovna, PhD Student at Department of General Internal Medicine, Dean of Faculty of High-Quality Specialists Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: k.f.ter@yandex.ru