

Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких

О.В.Гончаренко, А.В.Будневский, С.А.Кожевникова, Е.С.Овсянников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторах

Гончаренко Ольга Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 253-11-45; e-mail: escoolap90@mail.ru

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: avbudnevski@vsmaburdenko.ru

Кожевникова Светлана Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) и медицинской экспертизы Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 255-58-76; e-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу самых распространенных хронических заболеваний легких. При сопутствующих нарушениях сна существенно ухудшается качество жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ, в связи с чем требуется дополнительное изучение этиологии и взаимосвязей описанных состояний. **Целью** данной работы явился анализ влияния мелатонина на выраженность диссомнических нарушений, профиль цитокинов и уровень сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести. **Материалы и методы.** В исследование включены больные с диагнозом ХОБЛ II–IV стадии вне обострения ($n = 88$: 62 мужчины, 26 женщин; средний возраст – $68,61 \pm 0,72$ года (от 40 до 80 лет)) – группа D, фенотип с частыми обострениями согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*). В зависимости от стадии ХОБЛ сформированы 3 группы: 1-я ($n = 31$: 22 мужчины, 9 женщин; средний возраст – $67,42 \pm 1,38$ года) – с диагнозом ХОБЛ II стадии по GOLD; 2-я ($n = 29$: 19 мужчин, 10 женщин; средний возраст – $68,83 \pm 1,21$ года) – с диагнозом ХОБЛ III стадии по GOLD; 3-я ($n = 28$: 21 мужчина, 7 женщин; средний возраст – $69,71 \pm 1,09$ года) – с диагнозом ХОБЛ IV стадии по GOLD. В рамках комплексного обследования исходно и через 1 год наблюдения оценивались клинико-лабораторные и инструментальные показатели. **Результаты.** Продемонстрировано, что тяжелое течение ХОБЛ с частыми обострениями, выраженной клинической симптоматикой и значимым влиянием на КЖ пациентов статистически значимо напрямую связано с низким уровнем мелатонина, что отражается на биоритмах пациентов с ХОБЛ в виде различных диссомнических нарушений, повышенной активностью хронического системного воспаления, сниженного уровня SP-D. **Заключение.** По данным исследования сделан вывод, что диссомнические нарушения, низкая антиоксидантная защита, низкий уровень SP-D, высокая активность провоспалительной системы и низкая активность противовоспалительной системы у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD обусловлены низким уровнем мелатонина.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, мелатонин, цитокины, сурфактантный белок D.

Для цитирования: Гончаренко О.В., Будневский А.В., Кожевникова С.А., Овсянников Е.С. Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 7–17. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-7-17

Clinical significance of melatonin level in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Ol'ga V. Goncharenko, Andrey V. Budnevskiy, Svetlana A. Kozhevnikova, Evgeniy S. Ovsyannikov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Author information

Ol'ga V. Goncharenko, Postgraduate student, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 253-11-45; e-mail: escoolap90@mail.ru

Andrey V. Budnevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Vice-Rector for Science and Innovation Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: avbudnevski@vsmaburdenko.ru

Svetlana A. Kozhevnikova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General Medical Practice (Family Medicine) and Medical Expertise, Institute of Postgraduate Medical Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 255-58-76; e-mail: kozhevnikova_s_a@mail.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Summary

The objective of this study was to analyze an impact of melatonin on clinical course, cytokine profile and surfactant protein D level in patients with COPD. **Methods.** The study involved 88 patients (62 men and 26 women) with stable moderate-to-severe COPD (GOLD stages II – IV), the “frequent exacerbator” phenotype (group D), aged 40 to 80 years (mean age, 68.61 ± 0.72 years). The patients were divided into three groups according to COPD stage: 31 patients (22 men and 9 women; mean age, 67.42 ± 1.38 years) with COPD GOLD stage II; 29 patients (19 men and 10 women;

mean age, 68.83 ± 1.21 years) with COPD GOLD stage III); and 28 patients (21 men and 7 women; mean age, 69.71 ± 1.09 years) with COPD GOLD stage IV. Clinical and laboratory parameters were assessed at baseline and in 1 year of the follow-up. **Results.** Severe COPD course with frequent exacerbations, prominent clinical signs and significant impact on quality of life was directly and statistically significantly related to lower melatonin level. This was also associated with different sleep disorders, high-grade chronic systemic inflammation, and lower surfactant protein D (SP-D) level. **Conclusion.** Lower melatonin level in COPD patients could cause sleep disorders, decrease the antioxidant defense and SP-D level, increase the pro-inflammatory activity and decrease the anti-inflammatory activity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, melatonin, cytokines, surfactant protein D.

For citation: Goncharenko O.V., Budnevskiy A.V., Kozhevnikova S.A., Ovsyannikov E.S. Clinical significance of melatonin level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 7–17 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-7-17

В последнее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу самых распространенных хронических заболеваний легких [1, 2].

ХОБЛ – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и являющееся следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие вдыхаемых повреждающих частиц или газов [2]. Являющиеся неотъемлемой частью ХОБЛ, обострения и коморбидные состояния вносят значительный вклад в особенности клинической картины и прогноза данного заболевания [3].

ХОБЛ, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире, нередко может сопровождаться такими осложнениями, как нарушения сна. Инсомния и обструктивное ночное апноэ часто наблюдаются у пациентов с ХОБЛ.

Сопутствующие нарушения сна существенно ухудшают качество жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ, в связи с этим требуется дополнительное изучение этиологии, взаимосвязей и методов лечения описанных состояний [4].

Мелатонин является нейрого гормоном, регулирующим биоритмы организма, иммуно- и нейроэндокринные процессы [5, 6].

В рамках суточного ритма организма мелатонин поддерживает цикл «сон / бодрствование», суточные изменения двигательной активности и температуры тела [7].

По данным ряда авторов, проблемы со сном разной степени выраженности определяются у 30,0–50,0 % больных ХОБЛ. Пациенты жалуются на проблемы с засыпанием, ночные пробуждения, непродолжительный и поверхностный сон, короткую стадию глубокого сна, фрагментацию сна, повышенную двигательную активность во сне, чувство усталости и неполноценного сна после пробуждения [8–9].

Отмечено, что степень выраженности нарушений качества и продолжительности сна тем больше, чем тяжелее течение ХОБЛ [10].

К одной из наиболее важных функций мелатонина относится антиоксидантная активность [11–12].

На современном этапе дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тесной связи с оксидативным стрессом рассматриваются как компоненты единого механизма при ХОБЛ [2].

При ХОБЛ имеются единичные исследования, касающиеся влияния мелатонина на клиническое

течение заболевания, КЖ пациентов. Комплексные исследования, по результатам которых оценивались бы состояние антиоксидантной системы и иммунной защиты, степень выраженности системного воспаления, уровня специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) и влияние мелатонина на указанные показатели, практически не проводились.

Целью исследования явился анализ влияния мелатонина на выраженность диссомнических нарушений, профиль цитокинов и уровень SP-D у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- оценить качество сна пациентов с ХОБЛ II–IV стадии, установленной согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах (кровь, моча);
- исследовать уровни биомаркеров системного воспаления и SP-D в зависимости от степени тяжести ХОБЛ и уровня мелатонина в биологических средах (кровь, моча);
- выявить зависимости между уровнем мелатонина в биологических средах, качеством сна и течением ХОБЛ, клинико-инструментальными показателями, КЖ пациентов, а также показателями про- и противовоспалительного профиля, уровнем SP-D у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD;

Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ II–IV стадии по GOLD ($n = 88$: 62 мужчины и 26 женщин в возрасте от 40 до 80 лет; средний возраст – $68,61 \pm 0,72$ года), группа D, фенотип с частыми обострениями, период вне обострения.

Из исследования были исключены лица моложе 40 и старше 80 лет с обострением заболевания, хронической сердечной недостаточностью \geq IIА стадии, бронхиальной астмой, другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государствен-

ный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол от 13.11.15 № 6.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основе наличия факторов риска (в первую очередь табачного дыма), комплексной оценки симптомов заболевания, симптомов обструкции по данным объективного обследования и подтвержден результатами исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в соответствии с рекомендациями GOLD (2017).

ХОБЛ II стадии по GOLD диагностирована в 31 (35,2%) случае из 88, III стадии – в 29 (33,0%), IV стадии – в 28 (31,8%).

Схемы индивидуально подобранной фармакологической терапии включали препараты 1-го ряда: 1-я схема – ингаляционный глюкокортикостероид (иГКС) + длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) и длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХП); 2-я схема – ДДАХП. В качестве альтернативных препаратов рассматривались: 1-я схема – иГКС + ДДБА + ингибитор фосфодиэстеразы-4; 2-я схема – ДДАХП + ДДБА; 3-я схема – ДДАХП + ингибитор фосфодиэстеразы-4.

В зависимости от стадии ХОБЛ по GOLD сформированы 3 группы больных: 1-я ($n = 31$: 22 мужчины, 9 женщин; средний возраст – $67,42 \pm 1,38$ года) – II стадия; 2-я ($n = 29$: 19 мужчин, 10 женщин; средний возраст – $68,83 \pm 1,21$ года) – III стадия; 3-я ($n = 28$: 21 мужчина, 7 женщин; средний возраст – $69,71 \pm 1,09$ года) – IV стадия.

Группы пациентов были сопоставимы по ряду социально-демографических показателей (пол, возраст, уровень образования, трудовая занятость, семейное положение), которые использовались для сравнительной оценки.

Статистически достоверных различий по полу и возрасту между группами пациентов с ХОБЛ II–IV

стадии по GOLD, включенных в исследование, не выявлено (табл. 1).

Статистически достоверных различий по уровню образования, трудовой занятости и семейному положению между группами пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, включенных в исследование, также не отмечено (табл. 2).

В программу комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования участников исследования были включены следующие мероприятия:

- оценка течения ХОБЛ по количеству обострений, частоте визитов к врачу общей практики или семейному врачу или вызовов скорой медицинской помощи за прошедший год;
- оценка клинических симптомов ХОБЛ. Для выявления степени выраженности симптомов использовались визуальная аналоговая шкала (ВАШ); тяжести одышки – 4-балльная модифицированная шкала одышки (*modified Medical Research Council – mMRC*); для оценки симптомов ХОБЛ за 1 день и последнюю неделю – клинический опросник по ХОБЛ (*The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire – CCQ*); также оценивалась качественная и клиническая характеристика симптомов;
- исследование ФВД с помощью базовой методики (форсированной спирометрии) с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ФЖЕЛ (индекс Тиффно), повышения показателя ОФВ₁ (результат пробы с короткодействующим бронходилататором);
- проба с физической нагрузкой (ФН) по результату 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
- оценка субъективного качества сна при помощи Анкеты оценки качества сна и индекса тяжести инсомнии (*Insomnia Severity Index – ISI*);

Таблица 2
Социальная характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD; n (%)

Table 2
Social characteristics of patients with COPD GOLD stage II – IV; n (%)

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Образование:			
• высшее	21 (23,8)	18 (20,5)	16 (18,2)
• среднее	10 (11,4)	11 (12,5)	12 (13,6)
	$\chi^2 = 0,71; p = 0,8712$		
Работающие	11 (12,5)	10 (11,4)	6 (6,8)
Неработающие, в т. ч. пенсионеры	20 (22,7)	19 (21,6)	22 (25,0)
	$\chi^2 = 1,66; p = 0,6458$		
Состоит в браке	18 (20,5)	17 (19,3)	18 (20,5)
Одинокие	13 (14,8)	12 (13,6)	10 (11,4)
	$\chi^2 = 0,28; p = 0,9630$		

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

Таблица 1
Характеристика пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD по полу и возрасту
Table 1
Demographic characteristics of patients with COPD GOLD stage II – IV

Характеристика	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Пол, n (%):			
• женщины	9 (10,2)	10 (11,4)	7 (7,9)
• мужчины	22 (25,0)	19 (21,6)	21 (23,9)
	$\chi^2 = 0,62; p = 0,8915$		
Возраст, годы	$67,42 \pm 1,38$	$68,83 \pm 1,21$	$69,71 \pm 1,09$
	$F = 0,58; p = 0,4481$		
	$F = 0,30; p = 0,5881$		
	$F = 1,65; p = 0,2035$		

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

- оценка тяжести заболевания и степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья по данным оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*);
- оценка КЖ у пациентов с заболеваниями бронхолегочной системы по результатам респираторного опросника клиники святого Георгия (*St. George’s Respiratory Questionnaire – SGRQ*);
- биохимический анализ венозной крови с определением с помощью «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) уровней интерлейкина (IL)-6, -8, -4, -10, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), мелатонина, SP-D;
- анализ мочи с определением с помощью «сэндвич-варианта» твердофазного ИФА уровня мелатонина сульфата.

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *SmartGraphics-5.1 Plus for Windows* и *Microsoft Office Excel for Windows*.

По данным обследования, пациенты 3 групп соответствовали фенотипу с частыми обострениями (≥ 2 в год), которые лечатся антибактериальными препаратами и / или ГКС (табл. 3).

Таблица 3
Течение хронической обструктивной болезни легких у пациентов исследуемых групп; ежегодно

Table 3
Clinical course of COPD in patients included in the study

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Обострения	2,55 ± 0,12	2,68 ± 0,14	2,53 ± 0,09
Визиты к врачу общей практики (семейному врачу)	1,58 ± 0,16	2,58 ± 0,13	2,42 ± 0,10
Вызовы скорой медицинской помощи	1,19 ± 0,13	1,24 ± 0,12	1,60 ± 0,11

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

Таблица 4
Клинические симптомы хронической обструктивной болезни легких у пациентов исследуемых групп; баллы

Table 4
Clinical signs of COPD in patients included in the study

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Хронический кашель	3,22 ± 0,14	3,20 ± 0,12	4,39 ± 0,17
Вязкая мокрота	2,54 ± 0,12	3,24 ± 0,11	4,07 ± 0,15
Одышка	3,12 ± 0,12	3,17 ± 0,12	3,67 ± 0,13
Одышка по шкале mMRC	1,54 ± 0,10	1,73 ± 0,10	2,25 ± 0,11
Выраженность симптомов по шкале CCQ	2,81 ± 0,09	2,99 ± 0,08	3,10 ± 0,09

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; CCQ (*The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire*) – клинический опросник по ХОБЛ.

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности, оцениваемые по данным ВАШ, mMRC и CCQ, представлены в табл. 4.

При выполнении 6-МШТ у пациентов 3 групп показана низкая толерантность к ФН (табл. 5).

Также по данным CAT и SGRQ во всех 3 группах отмечено низкое КЖ (табл. 6).

Из сопутствующих заболеваний в исследуемых группах чаще встречались заболевания верхних

Таблица 5
Толерантность к физической нагрузке у пациентов исследуемых групп

Table 5
Physical tolerance in the patients included in the study

	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	383,29 ± 4,62	327,27 ± 2,35	227,61 ± 1,85

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

Таблица 6
Результаты оценки течения хронической обструктивной болезни легких по CAT и SGRQ у пациентов исследуемых групп; баллы

Table 6
Quality of life measured with CAT test and St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) in the patients included in the study

Тест	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
CAT	21,77 ± 0,13	23,42 ± 0,18	24,78 ± 1,20
SGRQ:			
• Симптомы	51,23 ± 2,34	55,90 ± 1,88	61,90 ± 1,11
• Активность	50,88 ± 1,98	61,27 ± 1,22	84,69 ± 1,07
• Влияние болезни	42,41 ± 3,12	45,79 ± 2,02	54,74 ± 1,88
• Общее КЖ	48,37 ± 1,26	50,85 ± 0,79	58,21 ± 1,06

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; SGRQ (*St. George’s Respiratory Questionnaire*) – респираторный опросник клиники святого Георгия; КЖ – качество жизни.

Таблица 7
Сопутствующие заболевания у пациентов исследуемых групп; n (%)

Table 7
Comorbidity in the patients included in the study

Сопутствующие заболевания	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Заболевания верхних дыхательных путей	14 (45,2)	13 (44,8)	11 (39,3)
Хронический гастрит (дуоденит)	10 (32,2)	8 (27,6)	9 (32,1)
Гипертоническая болезнь	7 (22,6)	8 (27,6)	8 (28,6)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ.

дыхательных путей, хронический гастрит (дуоденит), гипертоническая болезнь (табл. 7).

Результаты и обсуждение

По данным субъективной оценки характеристик сна у пациентов, включенных в исследование, продемонстрирована прямая зависимость выраженности и тяжести инсомнии от степени тяжести ХОБЛ.

Так, у больных ХОБЛ IV стадии по GOLD ISI был достоверно выше в 1,3 и 1,5 раза по сравнению с ХОБЛ II и III стадии по GOLD ($F = 40,78$; $p = 0,0000$ и $F = 8,82$; $p = 0,0057$ соответственно), а при ХОБЛ III стадии – достоверно в 1,2 раза выше по сравнению с таковым при ХОБЛ II стадии по GOLD ($F = 5,61$; $p = 0,0212$).

Результаты оценки субъективного качества сна по Анкете оценки качества сна также достоверно различались между группами: при ХОБЛ IV стадии по GOLD результат был достоверно ниже на 1,56 и 4,32 балла по сравнению с ХОБЛ III и II стадии ($F = 5,56$; $p = 0,0219$; $F = 59,98$; $p = 0,0000$) соответственно; результат при ХОБЛ III стадии был достоверно ниже на 2,76 балла по сравнению с ХОБЛ II стадии ($F = 17,01$; $p = 0,0001$), т. е. чем выше стадия ХОБЛ, тем более выражены у пациентов диссомнические нарушения (табл. 8).

При исследовании уровня мелатонина, определяемого в биологических средах у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, выявлены его соответствие субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии, а также зависимость уровня гормона от степени тяжести ХОБЛ. Так, уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ IV стадии был достоверно ниже на 7,35 и 11,44 пг / мл по сравнению с ХОБЛ III и II стадии ($F = 21,42$; $p = 0,0000$ и $F = 24,33$; $p = 0,0000$), а при ХОБЛ III стадии – достоверно ниже на 4,09 пг / мл по сравнению с ХОБЛ II стадии ($F = 5,40$; $p = 0,0242$) соответственно.

Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD был достоверно ниже на 5,61 и 16,43 нг / мл по сравнению с ХОБЛ III и II стадии ($F = 11,69$; $p = 0,0013$ и $F = 58,11$; $p = 0,0000$), а при ХОБЛ III стадии – достоверно ниже на 10,82 нг / мл

Таблица 8
Качество сна у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD
Table 8

Quality of sleep in patients with COPD GOLD stage II – IV

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
Анкета оценки качества сна, баллы	21,03 ± 0,39	18,27 ± 0,53*	16,71 ± 0,39*
ISI	11,87 ± 0,80	14,89 ± 1,01*	18,25 ± 0,56*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ISI (Insomnia Severity Index) – индекс тяжести инсомнии; * – различия между группами высокодостоверны ($p \leq 0,05$).
Note. *, difference is statistically significant ($p \leq 0,05$).

Таблица 9
Уровень мелатонина в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD
Table 9
Melatonin blood level in patients with COPD GOLD stage II – IV

Уровень мелатонина	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
В крови, пг / мл	23,62 ± 2,14	18,16 ± 1,03*	12,32 ± 0,69*
В моче, нг / мл	22,61 ± 2,3	11,79 ± 1,81*	6,18 ± 0,62*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; * – различия между группами высокодостоверны ($p \leq 0,05$).
Note. *, difference is statistically significant ($p \leq 0,05$).

по сравнению с ХОБЛ II стадии ($F = 11,04$; $p = 0,0019$) соответственно (табл. 9).

При оценке активности системного воспалительного ответа показано, что степень его выраженности напрямую связана со степенью тяжести ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD по сравнению с ХОБЛ III стадии показатели провоспалительного профиля – IL-6, -8, СРБ и TNF-α – были достоверно выше на 6,68; 4,00; 6,36 и 6,82 пг / мл ($F = 17,41$; $p = 0,0001$; $F = 7,01$; $p = 0,0371$; $F = 22,75$; $p = 0,0000$; $F = 143,37$; $p = 0,0000$), а по сравнению с ХОБЛ II стадии – на 10,39; 8,36; 13,44 и 11,21 пг / мл ($F = 7,88$; $p = 0,0068$; $F = 5,45$; $p = 0,0238$; $F = 141,86$; $p = 0,0000$; $F = 204,03$; $p = 0,0000$); при ХОБЛ III стадии по сравнению со II стадией – на 3,71; 4,36; 7,08 и 4,39 пг / мл ($F = 33,50$; $p = 0,0000$; $F = 4,85$; $p = 0,0325$; $F = 117,54$; $p = 0,0000$; $F = 117,54$; $p = 0,0000$) соответственно.

Показатели противовоспалительного профиля – IL-4 и -10 – были достоверно ниже у больных ХОБЛ IV стадии по GOLD по сравнению с ХОБЛ III стадии на 0,34 и 1,57 пг / мл ($F = 4,68$; $p = 0,0308$; $F = 0,46$; $p = 0,5003$), с ХОБЛ II стадии – на 1,10 и 2,98 пг / мл ($F = 22,53$; $p = 0,0000$; $F = 0,90$; $p = 0,3466$), а при

Таблица 10
Провоспалительный и противовоспалительный профиль у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD
Table 10
Pro- and anti-inflammatory profiles in patients with COPD GOLD stage II – IV

Показатель, пг / мл	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
IL-6	11,17 ± 1,09	14,88 ± 0,71*	21,56 ± 1,44*
IL-8	21,96 ± 1,21	26,32 ± 1,42*	30,32 ± 11,60*
СРБ	11,08 ± 0,23	18,16 ± 0,55*	24,52 ± 1,22*
TNF-α	8,64 ± 0,19	13,03 ± 0,24*	19,85 ± 0,52*
IL-4	2,92 ± 0,20	2,16 ± 0,13*	1,92 ± 0,12*
IL-10	25,1 ± 3,02	23,70 ± 2,23*	22,13 ± 0,67*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; IL – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; * – различия между группами высокодостоверны ($p \leq 0,05$).
Note. *, difference is statistically significant ($p \leq 0,05$).

Таблица 11
Уровень сурфактантного белка D у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD; нг / мл
Table 11
Surfactant protein D level in patients with COPD GOLD stage II – IV

Показатель	Стадия ХОБЛ по GOLD		
	II (n = 31)	III (n = 29)	IV (n = 28)
SP-D	106,34 ± 1,45	73,25 ± 3,12*	53,34 ± 2,77*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; SP-D – сурфактантный белок D; * – различия между группами высокодостоверны ($p \leq 0,05$).

Note. *, difference is statistically significant ($p \leq 0,05$).

ХОБЛ III стадии по сравнению со II стадией – на 0,76 и 1,41 пг / мл ($F = 10,02$; $p = 0,0027$; $F = 0,14$; $p = 0,7089$) соответственно (табл. 10).

По результатам анализа содержания SP-D – специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – в случае IV стадии продемонстрирован достоверно низкий его уровень – в 1,3 и 2,0 раза по сравнению с ХОБЛ III и II стадии по GOLD ($F = 7,45$; $p = 0,0088$; $F = 26,25$; $p = 0,0000$), а при ХОБЛ III стадии – в 1,5 раза по сравнению с ХОБЛ II стадии ($F = 11,96$; $p = 0,0011$) соответственно (табл. 11).

Для выявления зависимости и степени статистической связи между уровнем мелатонина в био-

логических средах, качеством сна и течением ХОБЛ, клинико-инструментальными показателями, КЖ пациентов, а также зависимости и степени статистической связи между уровнем мелатонина в биологических средах и показателями про- и противовоспалительного профиля, уровнем SP-D у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD проведен корреляционный анализ с оценкой полученных значений коэффициентов корреляции ($p < 0,05$); табл. 12–13.

По данным настоящего исследования показано, что степень выраженности и тяжесть инсомнии напрямую зависят от степени тяжести ХОБЛ; уровень мелатонина (в крови и моче) соответствует субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии; установлено также, что чем выше степень тяжести ХОБЛ, тем ниже уровень мелатонина в биологических средах.

К одной из наиболее важных функций мелатонина относится антиоксидантная активность. В качестве антиоксиданта мелатонин действует повсеместно, проникая через все биологические барьеры [5].

Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены, а также активировать глутатионпероксидазу (ГП) [13]. Показано, что изменение активности ГП / глутатионредуктазной (ГР) антиоксидантной системы следует за ритмами синтеза мелатонина [14]. Мелатонин способен стимулировать экспрессию генов, ответственных за

Таблица 12
Корреляция параметров у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD
Table 12
Correlation coefficients in patients with COPD GOLD stage II – IV

Параметр	Анкета оценки качества сна	ISI	Уровень мелатонина	
			в крови	в моче
ХОБЛ II–IV стадии по GOLD	0,15	-0,10	-0,11	-0,66*
Число обострений ХОБЛ	-0,22*	0,25*	-0,17	-0,21*
Визиты к врачу общей практики (семейному врачу)	-0,05	-0,05	0,30	-0,17
Вызовы скорой медицинской помощи	0,06	0,08	-0,05	-0,05
Хронический кашель	-0,21*	0,27*	0,30	-0,15
Вязкая мокрота	0,09	-0,11	0,09	0,05
Одышка	-0,59*	0,43*	-0,03	-0,06
Одышка по mMRC	0,05	0,09	-0,15	-0,06
ССQ	-0,73*	0,74*	-0,09	0,08
ОФВ ₁	-0,12	0,03	0,11	0,17
ФЖЕЛ	0,27*	-0,17	-0,06	0,19
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	-0,43*	0,31*	0,01	0,02
6-МШТ	0,30	0,03	0,09	0,05
CAT	-0,65*	0,55*	-0,08	-0,01
Оценка по SGRQ:				
• Симптомы	-0,15	0,01	-0,06	-0,07
• Активность	-0,05	-0,05	0,30	-0,15*
• Влияние болезни	-0,32*	0,39*	-0,27*	-0,31*
• Общее КЖ	-0,40*	0,38*	-0,21*	-0,28*

Примечание: ISI (Insomnia Severity Index) – индекс тяжести инсомнии; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; CCQ (The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire) – клинический опросник по ХОБЛ; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный опросник клиники святого Георгия; КЖ – качество жизни; * – значения коэффициентов корреляции статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Note. *, the relationship is statistically significant ($p \leq 0,05$).

Таблица 13
Корреляция параметров у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–IV стадии по GOLD
Table 13
A relationship between melatonin blood and urine levels and inflammatory biomarkers in patients with COPD GOLD stage II – IV

Параметры	Уровень мелатонина	
	в крови	в моче
IL-6	-0,11	-0,23*
IL-8	0,03	-0,16
СРБ	0,13	-0,06
TNF- α	-0,02	-0,12
IL-4	0,29*	-0,06
IL-10	-0,01	-0,15
SP-D	-0,05	0,23*

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; IL – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; SP-D – сурфактантный белок D; * – значения коэффициентов корреляции статистически достоверны ($p \leq 0,05$).
 Note. *, the relationship is statistically significant ($p \leq 0.05$).

синтез Cu-Zn-зависимой супероксиддисмутазы [15]. Известно, что данный гормон может выступать активным донором электронов, эффективным перехватчиком свободных радикалов $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{OON}$, $\cdot\text{O}_2$ и синглетного кислорода, $\text{NO}\cdot$ и $\text{ONOO}\cdot^-$ [16], а также может ингибировать фермент NO-синтазу [17]. Показано [18], что 6-гидроксимелатонин, стимулируя переход Fe^{3+} в Fe^{2+} в реакции Фентона, перехватывает образующиеся $\cdot\text{OH}$, проявляя таким образом антиоксидантные свойства. Мелатонин уменьшает уровень продуктов пероксидного окисления липидов – диеновых, триеновых конъюгатов, малонового диальдегида, восстанавливает концентрацию антиоксиданта глутатиона при развитии экспериментального холестаза, а также при почечной недостаточности [19].

При низком уровне мелатонина баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами смещается в сторону прооксидантов и реализуется в виде оксидативного стресса – универсального механизма повреждения биологических тканей [20].

Одна из наиболее серьезных дисфункций на фоне дисбаланса между окислительными и антиоксидантными процессами – нарушение иммунного статуса организма, что сопровождается изменениями цитокинового профиля. На современном этапе дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тесной связи с оксидативным стрессом рассматриваются как компоненты единого механизма при ХОБЛ (GOLD, 2017).

По результатам настоящего исследования также установлено следующее: чем выше степень тяжести ХОБЛ и, соответственно, ниже уровень мелатонина (кровь, моча), тем выше степень выраженности активности системного воспалительного ответа. Показатели провоспалительного профиля – IL-6, IL-8, СРБ и TNF- α были достоверно выше у пациентов с ХОБЛ IV стадии по сравнению со II и III стадиями. Показатели противовоспалительного про-

филя – IL-4 и -10 были достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD по сравнению со II и III стадиями.

При определении уровня SP-D у обследуемых выявлена следующая тенденция – чем выше степень тяжести ХОБЛ и ниже уровень мелатонина, тем ниже уровень специфического маркера воспалительного процесса. По данным литературы, при ХОБЛ низкий уровень SP-D в легких рассматривается не только как фактор усиления процесса воспаления и повышенного риска восприимчивости к респираторным инфекциям, но и как диагностический маркер поражения легких, что может быть использовано для прогноза состояния и течения ХОБЛ [21].

Результаты данного исследования подтверждены также проведенным корреляционным анализом; выявлено, что низкий уровень мелатонина, отражающийся на биоритмах больных ХОБЛ в виде различных диссомнических нарушений, статистически значимо напрямую связан с тяжелым течением ХОБЛ с частыми обострениями, выраженной клинической симптоматикой и значимым влиянием на КЖ; у пациентов с ХОБЛ и низким уровнем мелатонина активнее протекает хроническое системное воспаление с повышением уровня IL-6 и снижением уровня IL-4, прослеживается тенденция к снижению уровня SP-D, иммунной защиты, а также активации воспалительных процессов.

Полученные в ходе исследования показатели соответствуют современным научным данным и концепциям.

У пациентов с ХОБЛ часто наблюдается бессонница. При этом коррекция сна традиционными бензодиазепинами может усилить гипоксемию ночью, а в тяжелых случаях – привести к дыхательной недостаточности [22].

Известно, что для лечения бессонницы при ХОБЛ показан рамелтеон – агонист рецептора мелатонина MT(1) / MT(2). На фоне приема рамелтеона в дозе 8 мг и плацебо в течение 5–10 ночей за 30 мин до полисомнографического мониторинга у больных ХОБЛ *M. Kryger et al.* (2009) не обнаружено значительного изменения сатурации кислородом крови в течение всей ночи, однако отмечены увеличение общего времени сна (389,0 мин vs 348,4 мин; $p = 0,019$) и его эффективность (81,0 % vs 72,6 %; $p = 0,019$) и уменьшение времени ожидания сна (23,1 мин vs 56,9 мин; $p = 0,051$). При использовании рамелтеона в дозе 16 мг (что в 2 раза превышает рекомендуемую терапевтическую дозу) у больных ХОБЛ не установлено клинически или статистически значимых эффектов на оксигенацию и ФВД на фоне улучшенного качества сна [23].

A. Halvani et al. (2013) приведены данные рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния мелатонина на сон и показатели ФВД при ХОБЛ. В исследовании приняли участие больные ХОБЛ ($n = 25$) разной степени тяжести. За 1 ч до сна в течение 21 дня пациенты получали 3 мг мелатонина ($n = 12$) и плацебо ($n = 13$) перорально в виде разовой дозы. Качество сна оце-

нивалось по индексу качества сна, установленного на основании данных, полученных при заполнении опросника по качеству сна Питсбургского университета (PSQI); дневная сонливость измерялась по шкале сонливости Эпворта (*Epworth*). Уровень выполнения упражнений оценивался с помощью спирографии и 6-МШТ. При этом продемонстрировано, что после терапии мелатонином значительно улучшились показатели PSQI, особенно время ожидания и продолжительность сна, однако различий в дневной сонливости, ФВД и уровне выполнения упражнений не получено. Сделан вывод о том, что мелатонин оказывает влияние на улучшение качества сна при ХОБЛ [24].

Использование мелатонина может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ, предотвращая преждевременное старение легких [25]. В период обострения ХОБЛ происходит уменьшение активности ГП, ГР, каталазы, уровня мелатонина, лейкоцитов, pO_2 и увеличение количества малонового диальдегида, эозинофилов, активности супероксиддисмутазы по сравнению с данными стабильного периода. Оксидативный стресс в период обострения больных ХОБЛ увеличивается, в то время как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается [26].

В работе *A.G. de Matos Cavalcante et al.* (2012) на фоне приема мелатонина (3 мг в сутки) в течение 3 мес. у пациентов с ХОБЛ наблюдалось 1,6-кратное снижение уровня 8-изопростана ($p = 0,01$), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений ФВД при выполнении физических упражнений; 8-изопростан образуется при неферментативном окислении фосфолипидов клеточных мембран и служит надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме. У пациентов, получавших плацебо, отмечалось увеличение уровня IL-8. Сделано предположение, что при приеме мелатонина нормализуется интенсивность оксидативного стресса и одышки при ХОБЛ [27].

G.D.Kim et al. (2012) установлено, что акролеин-индуцированной синтез IL-8 в фибробластах легких у человека сопровождается повышением уровня фосфорилирования протеинкиназ АКТ (семейство серинтреониновых протеинкиназ – *serine-threonine protein kinase*) – продуктов генов *akt*; другие названия АКТ – протеинкиназа В (*protein kinase B* – PKB), PKB/АКТ и внеклеточные регулируемые киназы (ERK1/2). Мелатонин подавляет акролеин-индуцированной синтез IL-8 в этих клетках через ингибирование сигнального пути PI3K/АКТ и ERK1/2. Киназа АКТ1 является ключевым ферментом сигнального пути PI3K/АКТ и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток [28].

При введении мелатонина мышам (10 или 20 мг / кг внутривнутрибрюшинно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма) заметно уменьшалось количество нейтрофилов, провоспалительных медиаторов, миелопероксидазы и муцина MUC5AC. Мелатонин ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1 (*specificity protein-1* – фактор транскрип-

ции человека, регулирующий многочисленные гены) [29].

В экспериментальном исследовании на крысах также установлено, что мелатонин ослабляет воспаление дыхательных путей через сиртуин-1 (SIRT1)-зависимое ингибирование NLRP3 инфламмосомы (особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, ассоциированный с хроническим воспалением) и IL-1 β , оказывая защитное действие при ХОБЛ [30].

Легочный фиброз является необратимым ответом и важной особенностью ХОБЛ. *N.R.Shin et al.* (2017) исследовано влияние мелатонина на развитие фиброза при ХОБЛ мышей. Мыши подвергались воздействию сигаретного дыма в течение 1 ч в день (8 сигарет в день) с 1-го по 7-й день. Мелатонин (10 или 20 мг / кг) вводился внутривнутрибрюшинно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма. При воздействии мелатонина уменьшалось количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, ингибировалась экспрессия трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1), коллагена I, подавлялась повышенная экспрессия фиброзных медиаторов в ткани легких, подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Помимо этого, совместное введение мелатонина и ингибиторов TGF- β_1 приводило к более выраженному эффекту подавления фиброзных процессов. Таким образом, посредством ингибирования TGF- β_1 мелатонин подавляет фиброзные реакции, вызванные сигаретным дымом [31].

I.S.Shin et al. (2014) исследовано воздействие мелатонина на синтез муцина MUC5AC у пациентов с ХОБЛ. Мелатонин значительно сокращал уровень мРНК и белка MUC5AC, уровень IL-6, а также фосфорилирование митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), в т. ч. ERK1/2, JNK и P-38 на фоне воздействия эпидермального фактора роста. Применение комбинации мелатонина и ингибитора МАРК более эффективно подавляет фосфорилирование МАРК, чем использование только ингибитора МАРК, что приводит к снижению экспрессии MUC5AC. Сигнальные пути МАРК представляют собой группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митогенактивируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC. Такие эффекты могут быть тесно связаны с ингибированием фосфорилирования МАРК. По результатам исследования показано, что мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии ХОБЛ [32].

Таким образом, несомненно, мелатонин имеет терапевтический потенциал для лечения ХОБЛ. Изучение возможности применения мелатонина в качестве снотворного и лекарственного препарата, улучшающего дыхательную функцию при ХОБЛ, представляет определенный интерес. Для создания рекомендаций по безопасному применению мелатонина с целью коррекции нарушения сна и дыхатель-

ной функции у больных ХОБЛ необходимы дальнейшие долгосрочные исследования с участием большего числа пациентов.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD выявлены диссомнические нарушения от легкой до умеренной степени выраженности, соответствующие низкому уровню мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча);
- с увеличением стадии ХОБЛ прослеживается тенденция к снижению уровня SP-D, отвечающего за модулирование иммунной защиты и воспаления;
- низкий уровень мелатонина у пациентов с ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, обуславливая низкую антиоксидантную защиту, низкий уровень SP-D и соответствующее снижение иммунной защиты организма, сопряжены с высокой активностью провоспалительной системы и низкой активностью противовоспалительной системы;
- степень тяжести ХОБЛ II–IV стадии по GOLD, частые обострения заболевания, выраженные симптомы и их влияние на различные сферы жизни (повседневная, трудовая, социальная и др.) и степень обструкции ассоциированы с активностью хронического системного воспаления в виде повышенного уровня показателей провоспалительного профиля и сниженного уровня показателей противовоспалительного профиля.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство в 3 т., 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2017.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
3. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии. *Пульмонология*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72.
4. Budhiraja R., Parthasarathy S., Budhiraja P. et al. Insomnia in patients with COPD. *Sleep*. 2012; 35 (3): 369–375. DOI: 10.5665/sleep.1698.
5. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Овсянников Е.С., Гончаренко О.В. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 372–378. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378.
6. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Резова Н.В., Шкатова Я.С. Мелатонин и артериальная гипертония: возможная роль в комплексной терапии. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (12): 122–126. DOI: 10.17116/terarkh20178912122-126.
7. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук*. 2008; 39 (4): 52–76.
8. Hynninen M.J., Pallesen S., Hardie J. et al. Insomnia symptoms, objectively measured sleep, and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Sleep Med*. 2013; 14 (12): 1328–1333. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.785.
9. Vozoris N.T., Fischer H.D., Wang X. et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (2): 332–340. DOI: 10.1183/09031936.00008014.
10. Трибунцева Л.В., Кожевникова С.А., Бурлачук В.Т., Прозорова Г.Г. Влияние расстройства сна и депрессии на течение хронической обструктивной болезни легких. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15 (S): 150–154.
11. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (1): 123–127. DOI: 10.17116/terarkh2017891123-127.
12. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367.
13. 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. DOI: 10.1179/135100008X259178.
14. Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidant defense mechanisms. *Chronobiol. Int*. 2003; 20 (6): 921–962.
15. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017; 74 (21): 3883–3896. DOI: 10.1007/s00018-017-2615-9.
16. 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. DOI: 10.3748/wjg.v11.i13.1951.
17. Djordjevic B., Cvetkovic T., Stoimenov T.J. et al. Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes. *Eur. J. Pharmacol*. 2018; 833: 290–297. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.011.
18. 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.
19. Cruz A., Tasset I., Ramirez L.M. et al. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2009; 101 (7): 460–463.
20. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell. Biochem*. 2008; 49: 241–268. DOI: 10.1007/978-1-4020-8831-5-9.
21. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его

- роль. *Современные проблемы науки и образования*. 2011; 4: 1–10.
22. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2009; 10 (1): 19–25. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.06.005.
 23. 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. DOI: 10.1007/s11325-008-0196-4.
 24. 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.
 25. Milkowska-Dymanowska J., Bialas A.J., Makowska J. et al. Geroprotectors as a therapeutic strategy for COPD – where are we now? *Clin. Interv. Aging*. 2017; 2017 (12): 1811–1817. DOI: 10.2147/CIA.S142483.
 26. 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. DOI: 10.1002/cbf.1569.
 27. 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. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
 28. 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. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
 29. 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. DOI: 10.1111/jpi.12192.
 30. Peng Z., Zhang W., Qiao J., He B. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD. *Int. Immunopharmacol*. 2018; 62: 23–28. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.033.
 31. Shin N.R., Park J.W., Lee I.C. et al. Melatonin suppresses fibrotic responses induced by cigarette smoke via down-regulation of TGF- β 1. *Oncotarget*. 2017; 8 (56): 95692–95703. DOI: 10.18632/oncotarget.21680.
 32. 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. DOI: 10.1111/jpi.12127.
 4. Budhiraja R., Parthasarathy S., Budhiraja P. et al. Insomnia in patients with COPD. *Sleep*. 2012; 35 (3): 369–375. DOI: 10.5665/sleep.1698.
 5. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Ovsyannikov E.S., Goncharenko O.V. [A role of melatonin for occurrence of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (3): 372–378. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378 (in Russian)
 6. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Rezova N.V., Shkatova Ya.S. [Melatonin and hypertension: a possible role in complex therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (12): 122–126. DOI: 10.17116/terarkh20178912122-126 (in Russian).
 7. Anisimov V.N. [Epiphysis, biorhythms and aging]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2008; 39 (4): 52–76 (in Russian).
 8. Hynninen M.J., Pallesen S., Hardie J. et al. Insomnia symptoms, objectively measured sleep, and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Sleep Med*. 2013; 14 (12): 1328–1333. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.785.
 9. Vozoris N.T., Fischer H.D., Wang X. et al. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (2): 332–340. DOI: 10.1183/09031936.00008014.
 10. Tribuntseva L.V., Kozhevnikova S.A., Burlachuk V.T., Prozorova G.G. [An impact of sleep disorders and depression on the course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 15 (S): 150–154 (in Russian).
 11. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhaniya N.B. [Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: Pathophysiological and clinical features]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89 (1): 123–127 (in Russian).
 12. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Y.S. [A relationship between chronic obstructive pulmonary disease, obesity and melatonin level]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (3): 359–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-359-367 (in Russian).
 13. 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. DOI: 10.1179/135100008X259178.
 14. Hardeland R., Coto-Montes A., Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol. Int*. 2003; 20 (6): 921–962.
 15. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain. *Cell. Mol. Life Sci*. 2017; 74 (21): 3883–3896. DOI: 10.1007/s00018-017-2615-9.
 16. 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. DOI: 10.3748/wjg.v11.i13.1951.
 17. Djordjevic B., Cvetkovic T., Stoimenov T.J. et al. Oral supplementation with melatonin reduces oxidative damage and concentrations of inducible nitric oxide synthase, VEGF and matrix metalloproteinase 9 in the retina of rats with streptozotocin/nicotinamide induced pre-diabetes. *Eur. J. Pharmacol*. 2018; 833: 290–297. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.011.
 18. 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.
 19. Cruz A., Tasset I., Ramirez L.M. et al. Effect of melatonin on myocardial oxidative stress induced by experimental obstructive jaundice. *Rev. Esp. Enferm. Dig*. 2009; 101 (7): 460–463.

Поступила 03.07.18

References

1. Chuchalin A.G. [Respiratory Medicine: Guideline]. The 2nd Edition. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
3. Avdeev S.N. [Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a choice of antibacterial treatment]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72 (in Russian).

20. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell. Biochem.* 2008; 49: 241–268. DOI: 10.1007/978-1-4020-8831-5_9.
21. Lyamina S.V., Vedenikin T.Yu., Malyshev I.Yu. [Current approach to evaluation of immune response in lung diseases: a role of surfactant protein D]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2011; 4: 1–10 (in Russian).
22. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med.* 2009; 10 (1): 19–25. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.06.005.
23. 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. DOI: 10.1007/s11325-008-0196-4.
24. 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.
25. Milkowska-Dymanowska J., Bialas A.J., Makowska J. et al. Geroprotectors as a therapeutic strategy for COPD – where are we now? *Clin. Interv. Aging.* 2017; 2017 (12): 1811–1817. DOI: 10.2147/CIA.S142483.
26. 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. DOI: 10.1002/cbf.1569.
27. 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. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00992.x.
28. 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. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00950.x.
29. 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. DOI: 10.1111/jpi.12192.
30. Peng Z., Zhang W., Qiao J., He B. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 62: 23–28. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.06.033.
31. Shin N.R., Park J.W., Lee I.C. et al. Melatonin suppresses fibrotic responses induced by cigarette smoke via down-regulation of TGF- β 1. *Oncotarget.* 2017; 8 (56): 95692–95703. DOI: 10.18632/oncotarget.21680.
32. 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. DOI: 10.1111/jpi.12127.

Received July 03, 2018