

ОБЗОРЫ

МЕЛАТОНИН, ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ И АТЕРОСКЛЕРОЗ:
ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К.В. Даниленко

ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Приводятся общие сведения о мелатонине – содержании в организме, регуляции секреции, действию. Учитывая антиоксидантные и противовоспалительные свойства мелатонина, выполнен аналитический обзор клинических исследований влияния мелатонина на липидные показатели крови и атеросклероз у человека. Результаты выполненных клинических исследований, в особенности плацебо-контролируемых (4 исследования), не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности использования мелатонина для снижения уровня холестерина и нормализации липидного профиля крови.

Ключевые слова: мелатонин, липидные показатели крови, атеросклероз, клиническое исследование, обзор.

МЕЛАТОНИН: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Содержание мелатонина в организме. Мелатонин – небольшая молекула, синтезируемая последовательно из незаменимой аминокислоты триптофана и серотонина [1]. В какой-то степени мелатонин и серотонин являются антагонистами (так, серотонин может провоцировать вазоконстрикцию, а мелатонин – вазодилатацию). Мелатонин не следует отождествлять с меланином, синтезируемом из тирозина для защиты организма (в частности, кожи) от повреждающего действия ультрафиолетового излучения на ДНК. Мелатонин, однако, снижает количество меланина посредством уменьшения уровня секреции α -меланоцитстимулирующего гормона гипофиза у млекопитающих с шерстяным покровом. Мелатонин получил схожее название с меланином вследствие предположения открывших его в 1958 г. дерматолога Лернера с коллегами [2], что он может лечить болезни кожи.

Мелатонин обнаруживается во всех тканях и органах человека. Наибольшая его концентрация – в костном мозге [3], а наибольшее ко-

личество – в кишечнике (в хромофинных клетках) [4], где он оказывает пара- и аутокринное действие [5, 6]. Эндокринное же действие обусловлено диффузией мелатонина в кровяное русло шишковидной железой мозга (пинеальной железой, эпифизом), располагающейся каудальнее гипоталамуса и гипофиза. Секреция мелатонина – единственно известная функция шишковидной железы. Пинеальный мелатонин вырабатывается в темное время суток и у дневных, и у ночных животных, являясь биохимическим передатчиком информации организму о смене дня и ночи [7]. Будучи жирор- [8] и водорастворимым [9], с небольшой молекулярной массой, он быстро проникает во все жидкостные среды организма. Днем превращения серотонина в мелатонин в шишковидной железе практически не происходит. Ночное увеличение мелатонина в клетках организма происходит за счет диффузии сывороточного мелатонина.

Мелатонин содержится во многих пищевых продуктах, преимущественно растительного происхождения: зерновых, винограде, помидорах и т.д. [10, 11]. В коровьем молоке зимой его не-

Даниленко Константин Васильевич – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, e-mail: kvdani@mail.ru

много — до 0,03 нг/мл [12], в пиве, например, около 0,1 нг/мл [13], а наибольшее содержание выявлено в определенных сортах вишни — до 13 нг/г [14]. Тем не менее, чтобы достичь значимого повышения уровня мелатонина в крови, надо употребить около килограмма вишни, что будет соответствовать приему мелатонина в дозе 0,013 мг, приводящего к повышению его концентрации в крови до 40 пг/мл при обычных значениях 25–80 (до 200) пг/мл ночью против <3 пг/мл днем [15]. Прием концентрата вишни, содержащего 0,085 мг мелатонина, действительно приводит к повышению уровня 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче на 17 % [16]. Выжатый из винограда сок в количестве 400 мл в день также увеличивает концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи [17]. Сывороточный мелатонин быстро гидроксиглируется до 6-сульфатоксимелатонина в печени и выводится почками, период его полувыведения составляет около 30 мин [18].

Регуляция секреции. Подобно гипоталамическим либерином, секреция пинеального мелатонина регулируется исключительно нейронным путем. Этот полисинаптический путь начинается в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, спускается в виде нервных волокон по боковым рогам спинного мозга, входит в верхние симпатические нервные ганглии, возвращается в спинной мозг и достигает шишковидной железы. У лиц с полным поперечным поражением спинного мозга на уровне шейных позвонков (тетраплегией) секреция мелатонина отсутствует (тогда как секреция тиреотропного гормона и кортизола не нарушается [19]). Адреноблокаторы (рецепторов β_1 и α_1) также способны подавлять секрецию мелатонина [20]. В условиях темноты или низкого освещения (меее 10 люксов — эквивалентно уровню, едва достаточному для свободного чтения) ритм выработки мелатонина сохраняется, так как супрахиазматические ядра — биологические «часы» — имеют генетически закрепленный, эндогенный суточный ритм нейрональной активности (пейсмерные свойства) [21].

Свет интенсивностью от 10–100 люксов (обычное комнатное освещение) и выше, действуя через глаза, в значительной мере или полностью подавляет ночную секрецию мелатонина [22, 23]. Действие света опосредуется не палочками или колбочками глаза, а преимущественно меланопсиновыми, недавно открытыми фоторецепторами сетчатки, наиболее чувствительными к синему (с длиной волны ~480 нм, возбуждение) и красному свету (восстановление пигмента), передающими импульсацию по ретиногипоталамическому тракту в супрахиазматичес-

кие ядра гипоталамуса. Данные фоторецепторы опосредуют и другие биологические эффекты света — зрачковый рефлекс, сдвиг суточных ритмов, активацию симпатической нервной системы [24]. У животных с тонкими костями черепа (например, у птиц) подавление секреции мелатонина может происходить за счет непосредственного влияния света на пинеалциты, имеющие морфофункциональные структуры, схожие с меланопсиновыми фоторецепторами [7].

Кроме света и некоторых лекарственных препаратов, никакое другое воздействие — температурное, прием пищи, сон, физическая активность, стресс, магнитное поле — не оказывает значительного влияния на секрецию мелатонина. Только смена положения тела неспецифически влияет на уровень мелатонина — равно как и других веществ в крови и слюне, — изменяя концентрацию до 10–12 % в течение 20 мин, что связано с перераспределением жидкости между межучочным пространством и сосудистым руслом [25]. Принимая во внимание устойчивость, а также отчетливость суточной ритмичности, определение концентрации мелатонина в слюне или сыворотке крови признано наиболее точным индикатором хода биологических часов человека [26, 27]. Эндогенный и экзогенный мелатонин не оказывает значимого влияния на центральную регуляцию уровня секреции мелатонина [28], несмотря на то, что больше всего рецепторов к мелатонину в мозге находится в супрахиазматических ядрах и сетчатке [7].

Действие пинеального мелатонина. Считается, что секретируемый мелатонин совместно с периодическими выбросами адренокортикотропного гормона на протяжении суток [29, 30] синхронизирует работу всех органов и систем на клеточном уровне, воздействуя на экспрессию генов биологических часов (которых известно не менее 7 [31]). Синхронизация суточной ритмичности, как внутренняя (органов и систем), так и внешняя (к циклу свет-темнота), — основное предназначение пинеального мелатонина у всех животных. Отслеживание продолжительности дня имеет отношение к фотопериодизму у сезонных животных, и в малой степени — у человека [32, 33].

Другое действие мелатонина, связанное некоторым образом с регуляцией суточной ритмичности, — способствование засыпанию. Механизм — по крайней мере, частично — известен: действие на мелатониновые рецепторы артериовенозных анастомозов в кистях рук и стопах приводит к расширению капилляров и теплоотдаче, кровь охлаждается, вследствие этого охлаждается и мозг, что способствует засыпанию [34]. В отличие от многих снотворных медика-

ментов экзогенный мелатонин не искажает структуру сна и практически лишен побочных действий [35, 36].

Мелатонин оказывает значимое влияние на репродуктивную функцию у животных. У взрослых людей это влияние слабо выражено [37], но может иметь значение в период полового созревания (примеры гипогонадизма у детей с гиперсекрецией мелатонина вследствие опухоли шишковидной железы [38]). К другим свойствам мелатонина относят снижение артериального давления [39–41], антиоксидантное [42–45] и противовоспалительное действие [1], с последними связывают влияние на опухолевый рост, продолжительность жизни [46, 47] и благотворный эффект при ряде патологических состояний [48].

С возрастом количество секретируемого мелатонина снижается. Это связано с уменьшением массы и кальцификацией шишковидной железы [49]. Отсутствие секреции мелатонина не является угрожающим для жизни состоянием, но проявляется худшей адаптацией к смене режима сна-бодрствования, худшим сном [50] и, видимо, отдаленными последствиями в плане меньшей продолжительности жизни и большей частоты раковых заболеваний [46]. Экспериментальным путем показано, что в связи с использованием искусственного света вечером и более коротким периодом сна у человека современного общества мелатонина в организме может вырабатываться меньше примерно на 13 % [51].

МЕЛАТОНИН И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Известно, что мелатонин является эндогенным антиоксидантом в организме [11, 44, 45]. Причем в отличие от таких признанных антиоксидантов, как β -каротин, витамины Е, С, он не вступает в ферментативный путь окисления-восстановления (redox цикл), а необратимо связывается со свободными радикалами, и эти продукты выводятся почками. К ослаблению окислительных реакций (окислительного стресса) способен не только мелатонин, но и предшественники его синтеза и продукты метаболизма (триптофан, серотонин, 6-сульфатоксимелатонин и др.). Мелатонин, однако, является очень привлекательным для использования в качестве антиоксиданта в связи с его естественной природой, легким проникновением во все клетки организма и хорошей переносимостью. Эндогенный мелатонин обладает также доказанным противовоспалительным свойством [1].

В атерогенезе окислительный и воспалительный компоненты являются ключевыми [52]. В отношении атерогенеза удалось найти только

три исследования, в которых оценивалось влияние мелатонина на атеросклеротическое поражение сосудов. Все эти работы выполнены на грызунах. В двух исследованиях добавление мелатонина или его метаболита в атерогенную диету мышам с генетически моделированной гиперхолестеринемией приводило к увеличению или существенно не влияло на площадь атеросклеротического поражения аорты, несмотря на отчетливое уменьшение перекисного окисления липидов этими веществами *in vitro* [53, 54]. В третьем исследовании, напротив, длительный прием мелатонина крысами с моделью гиперхолестеринемии препятствовал образованию в сонных артериях липидных полос, формируемых субэндотелиально пенстыми и мононуклеарными клетками (что соответствует ранней стадии атерогенеза) [55].

В связи с отсутствием клинических испытаний у человека акцент статьи сделан не на атеросклерозе, а на липидах крови. Нарушение липидного профиля является фактором риска атеросклероза: риск развития атеросклероза меньше, когда уровень холестерина ЛПВП (липопротеидов высокой плотности) выше, холестерина ЛПНП (липопротеидов низкой плотности) и ЛПОНП (липопротеидов очень низкой плотности) ниже и уровень триглицеридов также ниже [56]. Когда общий холестерин повышен, то обычно — но не всегда — это свидетельствует о повышении холестерина ЛПНП и ЛПОНП. Окисленные ЛПНП и ЛПОНП играют значимую роль в развитии атеросклероза [57].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования на животных. Введение мелатонина крысам с генетически обусловленной гиперхолестеринемией уменьшало уровень холестерина в плазме крови (что может быть связано с увеличенным его выведением почками [58]) и способствовало обратному развитию жирового гепатоза [59]. У крыс с приемом фруктозы, вызывавшей характерные для метаболического синдрома изменения, мелатонин препятствовал ухудшению липидного профиля [60]. В отличие от гиперхолестериновых моделей длительный прием мелатонина интактными крысами увеличивал только количество длинноцепочных *n*-6 полиненасыщенных жирных кислот в липидном профиле плазмы и фосфолипидов печени [55]. В другой работе на интактных крысах зафиксировано снижение уровня холестерина и триглицеридов [61].

Поиск исследований на человеке осуществлялся в международной библиотеке PubMed (www.pubmed.org) по ключевым словам «Mela-

tonin, lipid, human» и на сайте РИНЦ (<http://elibrary.ru>) по ключевым словам «Мелатонин, липиды». Внимание обращалось также на источники, упомянутые в обзорных статьях. Учитывались публикации только на английском или русском языках. Дополнительно осуществлялся поиск клинических испытаний на сайте www.clinicaltrials.gov по ключевому слову «Melatonin». С помощью данного поиска найдено 9 клинических исследований на человеке по изучению влияния мелатонина или его отсутствия на липидный профиль.

Неконтролируемые, открытые исследования. Pawlikowski et al. [62] изучили ежедневный прием мелатонина в течение 6 месяцев 14 пожилыми женщинами. Уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПНП и ЛПВП в крови не изменился. В другом исследовании после приема 6 мг мелатонина в течение 2 недель у 15 постменопаузальных женщин с нормальным липидным профилем уровень триглицеридов повысился, увеличилось содержание холестерина, триглицеридов в ЛПОНП [63]. В третьем неконтролируемом исследовании, в котором 10 женщин постменопаузального возраста получали вечером 1 мг мелатонина в течение месяца, отмечено увеличение уровня холестерина ЛПВП [64]. В четвертом исследовании уровень холестерина ЛПНП уменьшался спустя 2 месяца приема мелатонина у 33 лиц с метаболическим синдромом наряду с улучшением антиоксидантных свойств крови по данным лабораторных тестов [65]. Наконец, в пятом исследовании 6 курсов внутримышечного введения пептидного экстракта шишковидной железы эпиталамина (один раз в полгода в течение 3 лет) приводили, помимо повышения ночной секреции мелатонина, к снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП и замедлению других признаков старения сердечно-сосудистой системы у 39 пожилых лиц в сравнении с группой из 40 лиц без использования эпиталамина [66].

Контролируемые «слепые» исследования. В большинстве «слепых» плацебо-контролируемых исследований (всего 4) не было получено изменений со стороны липидного профиля крови. По данным Seabra et al. [67], не отмечено изменения липидного профиля у 30 здоровых лиц после месячного приема 10 мг мелатонина по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Такой же результат получен после приема плацебо, 0,3 мг и 3 мг мелатонина (каждого перекрестно в течение 6 недель) у 16 пациентов с гиперхолестеринемией [68]. У 30 лиц с неалкогольным жировым гепатозом прием мелатонина по сравнению с группой плацебо (12 человек) также не изменял уровень холестерина и три-

глицеридов в течение 3 месяцев приема мелатонина [69] или спустя 3 месяца после окончания его приема [70]. Однако в другом исследовании у 15 лиц с неалкогольным жировым гепатозом 1-месячный прием эссенциале форте и мелатонина уменьшал уровень триглицеридов, а также провоспалительных цитокинов по сравнению с группой из 15 человек, принимавших эссенциале форте и плацебо [71].

Корреляционная связь между содержанием липидов и мелатонином. В двух исследованиях отмечена положительная корреляционная связь ночного уровня мелатонина с холестерином ЛПВП и отрицательная – с общим холестерином и холестерином ЛПНП [64, 72]. В исследовании Masue et al. [73] у 181 женщины не было выявлено значимой корреляционной связи между количеством 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи и концентрацией липидов в плазме. Концентрация триглицеридов и окисленных форм липидов в крови была меньше у футболистов во время физической нагрузки после предварительного однократного приема 6 мг мелатонина по сравнению с плацебо в другой группе [74]. У лиц с рассеянным склерозом в группе с низким уровнем мелатонина в плазме крови уровень общего холестерина был выше, чем в группе с более высоким уровнем мелатонина [75]. У пациентов с острым инфарктом миокарда обнаружена корреляционная связь между пониженным (по сравнению с контролем) уровнем ночного эндогенного мелатонина и повышенным содержанием окисленных ЛПНП в сыворотке крови [57]. Однако, был ли мелатонин понижен до возникновения инфаркта у данных лиц, не ясно [76]. Тем не менее данное исследование и подобные экспериментальные исследования инициировали проведение двух клинических испытаний эффективности внутрисосудистых инъекций мелатонина для уменьшения тканевого повреждения у лиц с инфарктом миокарда в острой фазе или во время оперативного вмешательства [www.clinicaltrials.gov, № NCT00640094 и № NCT01172171].

Таким образом, клинических испытаний у человека по влиянию мелатонина на сосудистый атеросклероз не найдено, имеются исследования по влиянию на липидный профиль крови (важный коррелят атеросклероза), но их результаты неоднозначны: большинство неконтролируемых исследований свидетельствуют об улучшении липидных показателей в результате приема мелатонина, большинство же плацебо-контролируемых исследований свидетельствует об отсутствии значимого эффекта. Тем не менее, учитывая доказанное антиоксидантное и противовоспалительное действие мелатонина,

а также корреляционные связи между уровнем секретируемого мелатонина и липидными показателями крови, оправдано продолжение исследований в данном направлении, поскольку и воспалительный, и окислительный компоненты являются ключевыми в атерогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radogna F., Diederich M., Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation // *Biochem. Pharmacol.* 2010. Vol. 80. P. 1844–1852.
2. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. Vol. 80. P. 2587–2589.
3. Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J. et al. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance // *Biochim. Biophys. Acta.* 1999. Vol. 1472. P. 206–214.
4. Bubenik G.A., Brown G.M., Bubenik A.B., Grota L.J. Immunohistological localization of testosterone in the growing antler of the white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) // *Calcif. Tissue Res.* 1974. Vol. 14. P. 121–130.
5. Князькин И.В. Пинеальная железа и экстрапинеальные источники мелатонина в висцеральных органах при естественном старении человека // *Успехи геронтологии.* 2008. Т. 21. С. 94–95.
6. Chen C.Q., Fichna J., Bashashati M. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. P. 3888–3898.
7. Klein D.C. The mammalian melatonin rhythm generating system // *Light and Biological Rhythms in Man / Ed. L. Wetterberg.* Oxford–New York–Seoul–Tokyo: Pergamon Press, 1993. P. 55–70.
8. Costa E.J.X., Shida C.S., Biaggi M.H. et al. How melatonin interacts with lipid bilayers: a study by fluorescence and ESR spectroscopies // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 416. P. 103–106.
9. Shida C.S., Castrucci A.M.L., Lamy-Freund M.T. High melatonin solubility in aqueous medium // *J. Pineal Res.* 1994. Vol. 16. P. 198–201.
10. Iriti M., Varoni E.M., Vitalini S. Melatonin in traditional Mediterranean diets // *J. Pineal Res.* 2010. Vol. 49. P. 101–105.
11. Bonnefont-Rousselot D., Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging // *Toxicology.* 2010. Vol. 278. P. 55–67.
12. Eriksson L., Valtonen M., Laitinen J.T. et al. Diurnal rhythm of melatonin in bovine milk: pharmacokinetics of exogenous melatonin in lactating cows and goats // *Acta Vet. Scand.* 1998. Vol. 39. P. 301–310.
13. Maldonado M.D., Moreno H., Calvo J.R. Melatonin present in beer contributes to increase the levels of melatonin and antioxidant capacity of the human serum // *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28. P. 188–191.
14. Burkhardt S., Tan D.X., Manchester L.C. et al. Detection and quantification of the antioxidant melatonin in montmorency and balaton tart cherries (*Prunus cerasus*) // *J. Agric. Food Chem.* 2001. Vol. 49. P. 4898–4902.
15. Lewy A.J., Emens J.S., Lefler B.J. et al. Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve // *Chronobiol. Int.* 2005. Vol. 22. P. 1093–1106.
16. Howatson G., Bell P.G., Tallent J. et al. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality // *Eur. J. Nutr.* 2011. Oct 30. [Epub ahead of print].
17. González-Flores D., Gamero E., Garrido M. et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity increase after the intake of a grape juice cv. Tempranillo stabilized with HHP // *Food Funct.* 2012. Vol. 3. P. 34–39.
18. Iguchi H., Kato K.I., Ibayashi Y. Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982. Vol. 54. P. 1025–1027.
19. Zeitzer J.M., Ayas N.T., Shea S.A. et al. Absence of detectable melatonin and preservation of cortisol and thyrotropin rhythms in tetraplegia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2189–2196.
20. Stoschitzky K., Sakotnik A., Lercher P. et al. Influence of beta-blockers on melatonin release // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. P. 111–115.
21. Weaver D.R. The suprachiasmatic nucleus: a 25-y retrospective // *J. Biol. Rhythms.* 1998. Vol. 13. P. 100–112.
22. Gaddy J.R., Rollag M.D., Brainard G.C. Pupil size regulation of threshold of light-induced melatonin suppression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. Vol. 77. P. 1398–1401.
23. Zeitzer J.M., Dijk D.J., Kronauer R.E. et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression // *J. Physiol. (Lond.).* 2000. Vol. 526. P. 695–702.
24. Hatori M., Panda S. The emerging roles of melatonin in behavioral adaptation to light // *Trends Mol. Med.* 2010. Vol. 16. P. 435–446.
25. Deacon S., Arendt J. Posture influences melatonin concentrations in plasma and saliva in humans // *Neurosci. Lett.* 1999. Vol. 167. P. 191–194.
26. Klerman E.B., Gershengorn H.B., Duffy J.F., Kronauer R.E. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker // *J. Biol. Rhythms.* 2002. Vol. 17. P. 181–193.
27. Benloucif S., Guico M.J., Reid K.J. et al. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans // *J. Biol. Rhythms.* 2005. Vol. 20. P. 178–188.
28. Rajaratnam S.M., Dijk D.J., Middleton B. et al. Melatonin phase-shifts human circadian rhythms with no evidence of changes in the duration of endogenous melatonin secretion or the 24-hour production of reproductive hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 4303–4309.
29. Mavroudis P.D., Scheff J.D., Calvano S.E., Lowry S.F. Entrainment of peripheral clock genes by cortisol // *Physiol. Genomics.* 2012. Apr 17. [Epub ahead of print].
30. Kiessling S., Eichele G., Oster H. Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization

- in a mouse model of jet lag // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. P. 2600–2609.
31. **Siepkha S.M., Yoo S.H., Park J., Lee C., Takahashi J.S.** Genetics and neurobiology of circadian clocks in mammals // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007. Vol. 72. P. 251–259.
 32. **Danilenko K.V., Putilov A.A., Russkikh G.S. et al.** Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder // *Arct. Med. Res.* 1994. Vol. 53. P. 137–145.
 33. **Wehr T.A.** Photoperiodism in humans and other primates: evidence and implications // *J. Biol. Rhythms.* 2001. Vol. 16. P. 348–364.
 34. **Kräuchi K., Cajochen C., Pache M. et al.** Thermo-regulatory effects of melatonin in relation to sleepiness // *Chronobiol. Int.* 2006. Vol. 23. P. 475–484.
 35. **Wirz-Justice A., Armstrong S.M.** Melatonin: nature's soporific? // *J. Sleep Res.* 1996. Vol. 5. P. 137–141.
 36. **Wade A., Zisapel N., Lemoine P.** Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia: targeting quality of sleep and morning alertness // *Aging Health.* 2008. Vol. 4. P. 11–21.
 37. **Kripke D.F., Kline L.E., Shadan F.F. et al.** Melatonin effects on luteinizing hormone in postmenopausal women: a pilot clinical trial NCT00288262 // *BMC Womens Health.* 2006. Vol. 16, N 6. P. 8.
 38. **Puig-Domingo M., Webb S.M., Serrano J. et al.** Brief report: melatonin-related hypogonadotropic hypogonadism // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. P. 1356–1359.
 39. **Cagnacci A., Arangino S., Angiolucci M. et al.** Influences of melatonin administration on the circulation of women // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. R335–R338.
 40. **Заславская Р.М., Щербань Э.А., Лилица Г.В., Логвиненко С.И.** Мелатонин в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // *Клиническая медицина.* 2010. № 3. С. 26–30.
 41. **Grossman E., Laudon M., Zisapel N.** Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. Vol. 7. P. 577–584.
 42. **Tan D.X., Chen L.D., Poeggeler B. et al.** Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger // *Endocr. J.* 1993. Vol. 1. P. 57–60.
 43. **Зенков Н.К., Душкин М.И., Меньщикова Е.Б. и др.** Ингибирование мелатонином окисления липопротеинов низкой плотности // *Бюл. эксперим. биол. мед.* 1996. Т. 122, № 10. С. 399–402.
 44. **Reiter R.J., Paredes S.D., Korkmaz A. et al.** Melatonin combats molecular terrorism at the mitochondrial level // *Interdiscip. Toxicol.* 2008. Vol. 1. P. 137–149.
 45. **Джериева И.С., Волкова Н.И.** Оксидативный стресс и возможность его коррекции мелатонином // *Клиническая медицина.* 2011. Т. 89. № 5. С. 21–25.
 46. **Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al.** Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1757. P. 573–589.
 47. **Bubenik G.A., Konturek S.J.** Melatonin and aging: prospects for human treatment // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 62. P. 13–19.
 48. **Sánchez-Barceló E.J., Mediavilla M.D., Tan D.X., Reiter R.J.** Clinical uses of melatonin: evaluation of human trials // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. P. 2070–2095.
 49. **Kunz D., Schmitz S., Mahlberg R. et al.** A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion // *Neuropsychopharmacology.* 1999. Vol. 21. P. 765–772.
 50. **Arendt J.** Safety of melatonin in long-term use (?) // *J. Biol. Rhythms.* 1997. Vol. 12. P. 673–681.
 51. **Gooley J.J., Chamberlain K., Smith K.A. et al.** Exposure to room light before bedtime suppresses melatonin onset and shortens melatonin duration in human // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. E463–E472.
 52. **Шварц Ш.Я., Чересиз Е.А.** Фиброзный процесс при атеросклерозе // *Атеросклероз.* 2011. Т. 2, № 2. С. 57–66.
 53. **Tailleux A., Torpier G., Bonnefont-Rousselot D. et al.** Daily melatonin supplementation in mice increases atherosclerosis in proximal aorta // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 293. P. 1114–1123.
 54. **Tailleux A., Gozzo A., Torpier G. et al.** Increased susceptibility of low-density lipoprotein to *ex vivo* oxidation in mice transgenic for human apolipoprotein B treated with 1 melatonin-related compound is not associated with atherosclerosis progression // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. Vol. 46. P. 241–249.
 55. **Pita M.L., Hoyos M., Martin-Lacave I. et al.** Long-term melatonin administration increases polyunsaturated fatty acid percentage in plasma lipids of hypercholesterolemic rats // *J. Pineal Res.* 2002. Vol. 32. P. 179–186.
 56. **ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)** // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 1769–1818.
 57. **Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M. et al.** Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 180. P. 101–105.
 58. **Tengattini S., Reiter R.J., Tan D.X. et al.** Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 44. P. 16–25.
 59. **Aoyama H., Mori N., Mori W.** Effects of melatonin on genetic hypercholesterolemia in rats // *Atherosclerosis.* 1988. Vol. 69. P. 269–272.
 60. **Kitagawa A., Ohta Y., Ohashi K.** Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats // *J. Pineal Res.* 2012. Vol. 52. P. 403–413.
 61. **Rios-Lugo M.J., Cano P., Jiménez-Ortega V. et al.** Melatonin effect on plasma adiponectin, leptin, insulin, glucose, triglycerides and cholesterol in normal and high fat-fed rats // *J. Pineal Res.* 2010. Vol. 49. P. 342–348.
 62. **Pawlikowski M., Kolomecka M., Wojtczak A., Karasek M.** Effects of six months melatonin treatment on sleep quality and serum concentrations of estradiol, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and somatomedin C in elderly women // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2002. Suppl 1. P. 17–19.

63. Wakatsuki A., Okatani Y., Ikenoue N. et al. Effects of short-term melatonin administration on lipoprotein metabolism in normolipidemic postmenopausal women // *Maturitas*. 2001. Vol. 38. P. 171–177.
64. Tamura H., Nakamura Y., Narimatsu A. et al. Melatonin treatment in peri- and postmenopausal women elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels without influencing total cholesterol levels // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 45. P. 101–105.
65. Koziróg M., Poliwczak A.R., Duchnowicz P. et al. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome // *J. Pineal Res.* 2011. Vol. 50. P. 261–266.
66. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А. Пептидный геропротектор из эпифиза замедляет ускоренное старение пожилых людей: результаты 15-летнего наблюдения // *Биogerонтология*. 2011. Т. 151, № 3. С. 343–347.
67. Seabra M.L., Bignotto M., Pinto L.R. Jr., Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment // *J. Pineal Res.* 2000. Vol. 29. P. 193–200.
68. Rindone J.P., Achacoso R. Effect of melatonin on serum lipids in patients with hypercholesterolemia: a pilot study // *Am. J. Ther.* 1997. Vol. 4. P. 409–411.
69. Gonciarz M., Gonciarz Z., Bielanski W. et al. The pilot study of 3-month course of melatonin treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis: effect on plasma levels of liver enzymes, lipids and melatonin // *J. Physiol. Pharmacol.* 2010. Vol. 61. P. 705–710.
70. Gonciarz M., Gonciarz Z., Bielanski W. et al. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study // *J. Physiol. Pharmacol.* 2012. Vol. 63. P. 35–40.
71. Cichoz-Lach H., Celinski K., Konturek P.C. et al. The effects of L-tryptophan and melatonin on selected biochemical parameters in patients with steatohepatitis // *J. Physiol. Pharmacol.* 2010. Vol. 61. P. 577–580.
72. Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov P. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 44. P. 52–56.
73. Masue T., Wada K., Hayashi M. et al. Associations of urinary 6-sulfatoxymelatonin with biomarkers related to cardiovascular disease in Japanese women // *Metabolism*. 2012. Vol. 61. P. 70–75.
74. Maldonado M.D., Manfredi M., Ribas-Serna J. et al. Melatonin administrated immediately before an intense exercise reverses oxidative stress, improves immunological defenses and lipid metabolism in football players // *Physiol. Behav.* 2012. Vol. 105. P. 1099–1103.
75. Sandyk R., Awerbuch G.I. The relationship between melatonin secretion and serum cholesterol in patients with multiple sclerosis // *Int. J. Neurosci.* 1994. Vol. 76. P. 81–86.
76. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Reiter R.J. Melatonin and cardiovascular disease: myth or reality? // *Rev. Esp. Cardiol.* 2012. Vol. 65. P. 215–218.

MELATONIN, SERUM LIPIDS, AND ATHEROSCLEROSIS: A REVIEW OF CLINICAL STUDIES

K.V. Danilenko

The article includes a general information on melatonin – its content in the human body, regulation of secretion, clinical effects. Taking into account the antioxidant and antiinflammatory properties of melatonin, clinical studies of the influence of melatonin on serum lipid profile and atherosclerosis in humans have been reviewed. The results of the clinical studies, particularly of placebo-controlled ones (N=4), appeared to be inconclusive towards the efficacy of melatonin for the lowering of cholesterol levels and normalization of the blood lipid profile.

Keywords: melatonin, serum lipids, atherosclerosis, clinical trial, review.

Статья поступила 29 мая 2012 г.