

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТАХ МЕЛАТОНИНА

Э. Б. Арушанян¹

Эпифизарный гормон мелатонин обнаруживает терапевтически ценные свойства при различных видах патологии сердечно-сосудистой системы. Как показывают приводимые в обзоре литературы сведения, важную роль в его защитном эффекте может играть ограничение активности ренин-ангиотензиновой системы.

Ключевые слова: мелатонин; ренин-ангиотензиновая система; сердечно-сосудистая патология.

Основной гормон мозговой железы эпифиза мелатонин (МТ), наряду с широкой биологической активностью, обладает значительным спектром фармакологических свойств. В настоящее время они востребованы при терапии многих видов заболеваний центральной нервной системы и периферических органов [6]. К их числу относятся и разнообразные сердечно-сосудистые расстройства, защитной роли МТ при которых посвящено множество публикаций, в том числе обзорного характера [8 – 10, 19, 34].

Вкратце и с определёнными оговорками, резюмируя результаты подобных исследований, можно констатировать, что защитные эффекты МТ в отношении сердечно-сосудистой системы сводятся к нескольким основным положениям. В частности, его действие проявляется в ограничении ишемических явлений в миокарде и нормализации ритма сердечных сокращений, ослаблении гипертрофии левого желудочка, расширении сосудов и снижении системного артериального давления, оптимизации его циркадианных колебаний, уменьшении массы циркулирующей крови и увеличении её текучести и т.д. Описанные эффекты имеют несомненную терапевтическую ценность, что позволяет сегодня ставить вопрос о необходимости дальнейшей клинической апробации МТ с целью последующего более широкого внедрения его препаратов в практику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из условий для этого является углублённое изучение и выявление механизмов, лежащих в основе описанных эффектов.

В происхождении перечисленных видов патологии сердца и сосудов важнейшую роль играет эндотелиальная дисфункция, генез которой среди других причин определяется чрезмерной активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Она участвует в патогенезе многих заболеваний и характеризуется, как известно, артериальной гипертензией, увеличением

массы циркулирующей крови, гипертрофией левого желудочка сердца, развитием аритмий, усилением атеросклеротических явлений, дезорганизацией суточной ритмики в деятельности сердечно-сосудистой системы и т.п.

В настоящей работе сделана попытка более подробно обсудить, какое значение для реализации защитной роли МТ при кардиоваскулярной патологии могут иметь его взаимодействия с РАС.

Даже при чисто внешнем, поверхностном сопоставлении терапевтических эффектов МТ и сдвигов, возникающих при активации РАС, правомерно констатировать их явную разнонаправленность, а потому уже *a priori* предполагать существование антагонистических отношений между деятельностью эпифиза и состоянием РАС. В самом деле, подтверждением тому служат приводимые далее факты.

Антагонистический характер отношений МТ и РАС показан как при оценке деятельности сердечно-сосудистой системы в целом, так и при раздельном изучении её составных частей. Механизмы взаимодействия исследованы не только на клеточном, но и на системном уровне.

Гипотензивный эффект МТ установлен, например, в опытах на спонтанно гипертензивных крысах и в случае реноваскулярной гипертензии при пережатии у них одной из почечных артерий — модели, наиболее адекватно воспроизводящей активацию РАС. Такая, зависящая от ангиотензина II (АТ II) гипертензия, сопровождается усилением экспрессии его рецепторов в сосудистой стенке и комплексными биохимическими нарушениями в виде накопления в плазме крови и ткани периферических органов (почек, сердца) малонового диальдегида с одновременным снижением активности супероксиддисмутазы и каталазы. Описанные сдвиги совпадали с падением плазменного содержания глутатиона, в совокупности свидетельствуя о снижении антиоксидантного статуса организма животных. При этом обнаружено понижение в крови уровня

¹ Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

эндотелиального релаксирующего фактора — оксида азота (NO). Введение животным перед лигированием артерий МТ (в дозе 10 мг/кг) и последующее его применение на протяжении 3 недель ограничивали реноваскулярную гипертензию, ослабляя гуморальные и тканевые проявления окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [16, 17, 20].

В случае моделирования стойкого повышения систолического давления путём длительного экспонирования крыс на свету МТ, подобно ингибитору ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) каптоприлу, провоцировал отчётливую гипотензию, но в отличие от последнего, одновременно ограничивал фиброзное поражение стенки аорты, снижая в ней содержание коллагена I и III. Вместе с тем у спонтанно гипертензивных животных гипотензивное действие МТ, в сравнении с эффектом каптоприла, отличалось большей устойчивостью с более выраженным ограничением ремоделирования миокарда левого желудочка [30, 31].

С результатами исследований *in vivo* совпадают данные, полученные в опытах *in vitro*. Как установлено на культуре клеток эндотелия сосудов, добавление в среду АТ II вызывало их повреждение и ответное усиление генерации свободных радикалов при одновременном угнетении синтеза NO. Знаменательно, что свободнорадикальная агрессия и эндотелиальная дисфункция чётко предупреждались предварительным введением МТ. Точно также показано ограничение проявлений окислительного стресса в стенке аорты крыс, вызываемого АТ II, когда его инфузию совмещали с использованием МТ [27].

Антагонистическое отношение МТ к эффектам РАС обнаружено в сердечно-сосудистой системе. На модели ишемии/реперфузии сердца здоровых хомячков, а также животных с искусственно вызванной кардиомиопатией МТ (10 мг/кг внутривенно) отчётливо ослаблял функциональные и биохимические нарушения. Наряду с восстановлением сократимости миокарда и уменьшением в нём процессов фиброза, отмечалось существенное снижение выраженности постишемической желудочковой тахикардии и полное подавление фибрилляций. По данным интравитальной микроскопии МТ ликвидировал сосудистые спазмы, обусловленные введением АТ II и норадреналина, облегчал перфузию капилляров и предупреждал микроваскулярные повреждения. Эти сдвиги коррелировали с ослаблением окислительного стресса в миокарде и сосудах и накоплением NO [15, 29].

Постоянное освещение в сочетании с ингибитором эндотелиальной синтазы NO (L-NAME) провоцирует у крыс, наряду с артериальной гипертензией, гипертрофию миокарда левого желудочка сердца. С этим совпадает повышение экспрессии в тканях ангиотензин-превращающего фермента. МТ (10 мг/кг ежедневно в течение недели), подобно каптоприлу, нивелировал выраженность указанных нарушений, демонстри-

руя и в такой ситуации антагонизм по отношению к РАС [32].

На клеточном уровне постулируемый антагонизм в значительной степени определяется разнонаправленным влиянием, в первую очередь, на процессы окислительного стресса и продукцию NO в эндотелии. Клеточные сдвиги дополняет ряд системных эффектов на уровне целого организма. К последним, на наш взгляд, относятся взаимодействие эпифиза с периферическими эндокринными железами, а также участие МТ в организации суточного периодизма и контроле над деятельностью эмоциогенных образований головного мозга.

Известно, что активация РАС сопровождается нарушением углеводного гомеостаза и дислипидемией, предрасполагая к гипертензии при метаболическом синдроме. Одной из причин служит способность АТ II вызывать резистентность к инсулину через активацию АТ I рецепторов и усиление секреции минералокортикоидов [25, 28]. Между тем МТ вмешивается в эндокринные функции поджелудочной железы и повышает чувствительность тканей к инсулину, и вторично ограничивает сопутствующую гипертензию [3].

Другим опосредованным эндокринным эффектом служат хорошо изученные эпифизарно-адренкортикальные отношения, принимающие при определённых условиях сдерживающий характер. В то же время мобилизации РАС неизменно сопутствует усиление секреции альдостерона, который вносит существенный вклад в возникающие кардиоваскулярные расстройства. МТ может воздействовать на гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и лимитировать секрецию кортикостероидов за счёт ингибирования функции отдельных её компонентов, в том числе подавляя образование альдостерона непосредственно в коре надпочечников [7, 21].

Представленные механизмы, несомненно, являются лишь частным случаем более масштабных отношений эпифиза с другими эндокринными железами (гонадами, щитовидной и поджелудочной железами), значение которых, разумеется, также нельзя сбрасывать со счетов в свете обсуждаемой проблемы. Кроме того, для её понимания, помимо эндокринных сдвигов, вероятно, не последнее значение имеет и хронобиологический фактор.

Деятельность сердечно-сосудистой системы, как и другие физиологические процессы, осуществляется с чётким циркадианным ритмом, который не только нарушается при патологии, но в случае первичной дезорганизации становится её облигантным фактором. По современным представлениям, контроль за суточным периодизмом у позвоночных осуществляет специфический водитель ритма — супрахиазматические ядра гипоталамуса — с помощью подчиняющихся их сигналам часовых генов в ткани сердца и сосудов [4].

Между тем локальное образование ангиотензина установлено в различных мозговых структурах, имею-

щих отношении как к управлению кардиоваскулярной системой, так и к контролю над суточной ритмикой. Очевидно, подобная церебральная PAC может нести непосредственную ответственность за нарушение того и другого регуляторного процесса. В самом деле, АТ II при внутривенном введении способен вызывать у трансгенных крыс сдвиги циркадианного ритма артериального давления и вариативности сердечного ритма [13, 14].

MT выступает в организме в роли естественного хронобиотика. С его помощью эпифиз обеспечивает синхронизацию колебательных процессов и устраняет разного рода дизритмии, в том числе циркадианной природы, за счёт тесных реципрокных связей с супрахиазматическими ядрами. Благодаря гипногеным свойствам MT, попутно устраняются нарушения ночного сна, зачастую сопровождающие сердечно-сосудистую патологию [1].

Ещё одной причиной способности MT противодействовать эффектам PAC служит их разнонаправленное влияние на психоэмоциональное состояние животных и человека. Локально образующийся в головном мозге и гуморальный АТ II способен прямо вмешиваться в деятельность эмоциогенных лимбических структур головного мозга за счет влияния на специфические АТ рецепторы [12]. По-видимому, их мобилизация среди других причин отвечает за ограничение исследовательской активности и повышение тревожности у гипертензивных крыс в тестах “открытое поле” и “приподнятый крестообразный лабиринт”, которые совпадают с высокими значениями плазменного уровня АТ II. Этим, вероятно, объясняются и отчётливые нарушения в пространственной ориентации животных в водном лабиринте Морриса после его внутривенных инъекций.

Психоэмоциональные расстройства, коррелирующие с артериальной гипертензией, удаётся ограничивать в случае длительного (около 3 недель) потребления животными с питьём MT (40 мкг/мл). Это совпадает с аналогичным эффектом в таких условиях блокатора рецепторов АТ I и АТ II кандесартана [23, 35]. MT обладает способностью нивелировать обусловленные активацией PAC отклонения в поведении. Согласно результатам многочисленных исследований, обобщённых ранее [2], эпифизарному гормону присущ довольно широкий спектр психотропной активности, в том числе противотревожный эффект за счёт модуляции функции лимбических структур мозга с усилением в них тормозных процессов MT.

Действительно, у стрессированных крыс со значительно выраженной тревожностью, высоким уровнем артериального давления и повышенным содержанием в крови АТ II предварительное введение MT (1 мг/кг) устраняло поведенческие и кардиоваскулярные нарушения. Защитное действие гормонального препарата не проявлялось на фоне введения ингибитора ГАМК_A рецепторов бикакуллина. Тем самым есть основания

предполагать участие ГАМК-бензодиазепиновых рецепторных комплексов в способности MT ограничивать центральные проявления активности PAC [26].

Таким образом, посредством различных механизмов на клеточном и системном уровне MT ограничивает проявления гиперактивности PAC. К числу наиболее значимых клеточных механизмов следует, вероятно, отнести хорошо изученные в настоящее время антиоксидантные свойства гормона, которым придают ведущее значение в происхождении универсального протекторного действия MT при любых заболеваниях [5], а также его способность усиливать накопление эндотелиальной NO. Важными дополнительными факторами описанного антагонизма на системном уровне надо признать некоторые эндокринные, хронотропные и психотропные эффекты MT.

Вместе с тем в качестве косвенного подтверждения реальности существования описанных механизмов могут служить результаты опытов с моделированием гормональной недостаточности. Для этой цели обычно пользуются либо хирургическим удалением железы (эпифизэктомией), либо длительным выдерживанием животных на свету, когда нарушается естественный синтез MT, происходящий только в темноте.

Как установлено, в обеих ситуациях возникают предпосылки для развития артериальной гипертензии, кардиальной, почечной и сосудистой дисфункции, сопровождающихся мобилизацией PAC, симпатикотонией и повышением устойчивости к инсулину [24, 33]. Подобные данные правомерно использовать в качестве косвенных доказательств протективных возможностей MT при кардиоваскулярной патологии, обусловленной, в том числе, включением механизмов PAC.

Все приведённые выше сведения, на наш взгляд, достаточно определённо говорят о возможности ослаблять проявления кардиоваскулярной патологии посредством эпифизарного MT за счёт его влияния на эндотелиальную дисфункцию, в том числе через ограничение чрезмерной активности PAC. Однако, констатируя указанное положение, нельзя сбрасывать со счетов существование фактов, указывающих на то, что сама PAC в состоянии вмешиваться в секрецию MT эпифизом.

Дело в том, что уже в начале 80-х годов прошлого века в ткани эпифиза была обнаружена локальная PAC и даже предлагалось рассматривать образующийся здесь АТ в качестве своеобразного гормона железы [22]. Хотя позднее эту идею пришлось оставить, были представлены доказательства того, что под влиянием идентифицированного в железе фермента изоренина, несколько отличающегося от почечного, эпифизарный ангиотензиноген проходит обычные этапы трансформации, а образованный АТ II прямо вовлекается в синтез MT. Через выявленные в культуре клеток эпифиза (пинеалоцитов) АТ I рецепторы активируется один из ключевых ферментов данного процесса N-ацетилтрансфераза с последующим накоплением основного

гормона. В то же время этому противодействуют ингибиторы АТ рецепторов, подобные лазортану [11, 18]. Изложенные факты в сочетании с вышеприведёнными данными позволили сформулировать положение о существовании в организме своего рода функциональной АТ-МТ оси [18].

Однако нельзя не заметить, что убедительные аргументы в пользу антагонистических отношений МТ и РАС, в частности, в пределах сердечно-сосудистой системы приходят в явное противоречие с пониманием их синергичного взаимодействия непосредственно в эпифизе. Возможное объяснение состоит в том, что усиление секреции МТ при участии центральной РАС служит своеобразной компенсаторной реакцией, направленной на ограничение её патологической гиперактивности на периферии.

Как бы там ни было, но представленный анализ литературного материала позволяет предполагать, что одним из механизмов, определяющих терапевтические возможности МТ при распространённых кардиоваскулярных расстройствах, является его способность разными путями противодействовать эффектам РАС. Отсюда, на наш взгляд, с одной стороны, вытекает необходимость дальнейшего более углублённого изучения роли эпифизарного гормона в происхождении болезней сердца и сосудов, а с другой — лишней раз подтверждается целесообразность его углублённой клинической апробации с целью более широкого внедрения этого относительно безопасного естественного адаптогена в лечебную практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2006).
2. Э. Б. Арушанян, *Журн. высш. нервн. деят.*, **61**(6), 645 – 659 (2011).
3. Э. Б. Арушанян, *Проблемы эндокринологии*, **58**(3), 35 – 40 (2012).
4. Э. Б. Арушанян, *Клин. мед.*, **12**(4), 11 – 17 (2012).
5. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **75**(5), 44 – 49 (2012).
6. Э. Б. Арушанян, *Клин. мед.*, **13**(2), 4 – 8 (2013).
7. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, К. С. Эльбемян, *Успехи физиол. наук*, **24**(4), 12 – 28 (1993).
8. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Мед. вестник Сев. Кавказа*, **1**, 69 – 73 (2011).
9. Э. Б. Арушанян, О. А. Мастягина, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(3), 65 – 71 (2008).
10. Н. К. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт и др., *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 85 – 101.
11. O. Baltatu, S. C. Afeche, S. H. Jose dos Santos, et al., *J. Neurochem.*, **60**, 328 – 334 (2002).
12. O. Baltatu, M. Bader, *Neuroendocrinology*, **78**, 253 – 259 (2003).
13. O. Baltatu, L. A. Campos, M. Bader, *Peptides*, **32**, 1083 – 1086 (2011).
14. O. Baltatu, J. A. Silva, D. Ganten, et al., *Hyperension*, **35**, 409 – 412 (2000).
15. S. Bertuglia, R. J. Reiter, *J. Pineal Res.*, **42**, 55 – 63 (2007).
16. L. A. Campos, J. Cipolla-Neto, F. G. Amaral, et al., *Int. J. Hypertens.*, **201**, 52 – 68 (2013).
17. L. A. Campos, E. B. Oliveira-Sales, E. E. Nishi, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **38**, 144 – 152 (2011).
18. M. P. Carrera, M. J. Ramirez-Esposito, M. Velenzuela, et al., *Cancer Invest.*, **24**, 149 – 153 (2006).
19. A. Dominguez-Rodriguez, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, **21**, 1593 – 1596 (2012).
20. M. Ersahin, O. Schirli, H. Z. Toklu, et al., *J. Pineal Res.*, **47**, 97 – 106 (2009).
21. K. A. Fecteau, H. Eiler, J. W. Oliver, *Am. J. Vet. Res.*, **72**, 675 – 680 (2011).
22. I. Haulica, M. Coculescu, *Endocrinologie*, **19**, 3 – 21 (1981).
23. L. Krskova, M. Vrabcová, M. Zeman, *Neuro Endocrinol.*, **28**, 295 – 301 (2007).
24. Z. Kucer, E. Sahna, E. Olmez, *J. Pharmacol. Sci.*, **2006**(101), 320 – 334 (2008).
25. G. Lastra-Lastra, J. R. Sowers, *Clin. Endocrinol.*, **71**, 1 – 6 (2009).
26. H. L. Li, Y. M. Kang, L. Yu, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **36**, 436 – 440 (2009).
27. T. Nakao, H. Morita, K. Maemura, et al., *J. Pineal Res.*, **55**, 287 – 293 (2013).
28. K. Putnam, R. Shoemaker, F. Yiannikouris, *Am. J. Physiol.*, **302**, H1219 – H1230 (2012).
29. R. J., Reiter, L. C. Manchester, L. Fuentes-Broto, *J. Hypertens.*, **28**, S7 – S7 (2010).
30. K. Repova-Bednarova, S. Azinova, J. Hrenak, et al., *Physiol. Res.*, **62**, S135 – S141 (2013).
31. F. Simko, O. Pechanova, V. Pelouch, et al., *J. Hypertens.*, **27**, S5 – S10 (2009).
32. F. Simko, O. Pechanova, V. Pelouch, et al., *J. Hypertens.*, **28**, S13 – S18 (2010).
33. F. Simko, R. J. Reiter, O. Pechanova, *Front. Biosci.*, **18**, 616 – 625 (2013).
34. S. Tengattini, R. J. Reiter, D. X. Tan, et al., *J. Pineal Res.*, **44**, 16 – 25 (2008).
35. S. Tota, R. Goel, S. D. Pachauri, et al., *Psychopharmacology*, **226**, 357 – 369 (2013).

Поступила 18.04.14

ROLE OF RENIN – ANGIOTENSIN SYSTEM IN CARDIOVASCULAR EFFECTS OF MELATONIN

E. B. Arushanian

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

Pineal hormone melatonin shows therapeutic properties against various kinds of cardiovascular disturbances. The reviewed data show that an important role in the protective effects of melatonin is played by limitation of the renin-angiotensin system activity.

Keywords: melatonin; renin – angiotensin system; cardiovascular pathology.