

© В. М. Седов, М. М. Плисс, М. Б. Фишман, 2015
УДК 615.357::616.831.45:616-089

В. М. Седов, М. М. Плисс, М. Б. Фишман

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. В. М. Седов) и НИИ хирургии и неотложной медицины (дир. — академик РАН проф. С. Ф. Багненко), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

Ключевые слова: мелатонин, хирургические болезни, предоперационный период, иммунологическая коррекция, интерлейкины

Введение. Со времени начала широкого внедрения малоинвазивных лапароскопических технологий в абдоминальной хирургии возник вопрос: в чём заключаются их физиологические отличия от операций с традиционным лапаротомным доступом? [14]. Клинические результаты малоинвазивного доступа описаны достаточно широко — меньше степень выраженности болевого синдрома и период послеоперационного пареза кишечника, частота ранних послеоперационных осложнений.

В то же время, эндовидеохирургический доступ не всегда применим, например, при спаечном процессе в брюшной полости после перенесенных операций, объемных опухолевых образованиях брюшной полости. Для группы пациентов, оперированных лапаротомным доступом, также актуальны методы ускорения реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

Механизм ответа на оперативную травму известен — это цепочка физиологических и иммунных изменений, в том числе иммуносупрессия как гуморального, так и клеточного иммунитета [5]. Лучшая переносимость пациентами операции, как правило, обусловлена уменьшением травмы, наносимой непосредственно во время этапа оперативного доступа [14].

В результате повреждения обладающей большим количеством рецепторов брюшины развиваются циркуляторные расстройства в органах желудочно-кишечного тракта, повышается общий тонус симпатической нервной системы, что сопровождается выбросом в кровь значительного количества катехоламинов, активирующих калликреин-кининовую систему, вызывая поступление в кровоток гистамина, бра-

дикинина, протеолитических ферментов. Массивный выброс ферментов вызывает снижение биологической активности клеток APUD-системы (серотонина, субстанции P), что вызывает непосредственно нарушение в работе миоэлектрического комплекса кишки. Экспериментальные и клинические исследования показали, что по мере стихания остроты патологического процесса медиаторная буря сменяется медиаторным истощением — уровень медиаторов падает ниже нормальных значений, снижается мышечный тонус желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. В ходе оперативного вмешательства неизбежно возникает «феномен трансминерализации», который заключается в перемещении ионов натрия вместе с молекулами воды внутрь клеток, а ионов калия — из клеток [3]. Известно, что при нарастании снижения концентрации калия ниже 2,5 ммоль/л нарушается механизм гладкомышечного сокращения, что ведет к неизбежному возникновению пареза кишечника [11]. Подобные реакции всегда сопровождаются высвобождением большого количества медиаторов воспаления альфа-TNF, IL-1, гамма-IFN, увеличением продукции NO (угнетает двигательную активность ЖКТ, так как является тормозным неадренергическим холинергическим нейромедиатором) [2].

Воспалительные процессы мобилизуют макрофаги и нейтрофилы в область травмы тканей, происходят высвобождение провоспалительных цитокинов и факторов роста с целью заживления раневой поверхности, активация Т-клеток, В-клеток. Экспериментальные модели показывают различные степени выраженности иммунного ответа — макрофагально-нейтрофильного, лимфоцитарного, а также в популяции Т-клеток и степени секреции провоспалительных цитокинов IL-6, TNF при сравнении открытых операций и лапароскопических.

Со времени внедрения эндовидеохирургических технологий с середины 1980-х годов было предложено несколько

Сведения об авторах:

Седов Валерий Михайлович (e-mail: vmsedov@spmu.rssi.ru), Плисс Михаил Михайлович (e-mail: dr.m.pliss@gmail.com), Фишман Михаил Борисович (e-mail: michaelfishman@mail.ru), кафедра факультетской хирургии и НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

методов уменьшения степени оперативной травмы — это минилапароскопический инструментарий и системы единого доступа SinglePort и NOTES-доступ. Однако вопрос непосредственного системного воздействия, позволяющего корригировать реакцию организма на хирургические манипуляции, остается нерешенным. Можно сказать, что методы инструментального улучшения результатов оперативного лечения пациентов к настоящему моменту можно считать почти исчерпанными. В связи с этим перспективными представляются поиск и применение препаратов, позволяющих использовать естественные ауторегуляторные механизмы организма как на клеточном, так и на системном уровнях. Одним из таких препаратов, по нашим представлениям, может быть мелатонин — вещество, к которому из-за множества биологических эффектов в последнее время привлечено внимание исследователей.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), выделенный в организме человека около 50 лет назад, является гормоном, вырабатываемым в шишковидной железе, желудочно-кишечном тракте, сетчатке, эпителии дыхательных путей, костном мозге, тимусе и коже [22]. Синтезируется из триптофана в несколько этапов: триптофан первоначально конвертируется в серотонин, затем происходит синтез мелатонина. По источнику синтеза выделяют пинеальный мелатонин (синтезируется в шишковидной железе) и экстрапинеальный мелатонин.

Регуляция синтеза в шишковидной железе подвержена влиянию циркадных циклов, которые активируются гипоталамусом [7]. Уровень серотонина и синтез мелатонина изменяются в течение 1 сут таким образом, что содержание серотонина в шишковидной железе заметно выше днем, чем ночью, в то время как уровни его производных — N-ацетилсеротонина и мелатонина — имеют «пиковое» значение ночью. В то же время, синтез экстрапинеального (в том числе в ЖКТ) мелатонина остается в течение 1 сут на стабильном уровне.

Основной физиологической функцией мелатонина традиционно считалось регулирование циркадного ритма, но со времени открытия экстрапинеальной секреции представления о значении в организме и, главное, регуляторной роли значительно расширились. Выявлено, что сувороточный уровень мелатонина и фазы сна, как правило, не коррелируют [26]. Эндогенный мелатонин и содержащие его препараты оказывают действие на специфические мембранные и ядерные рецепторы MT1 и MT2 [24]. Он играет важную роль в регуляции иммунного ответа, массы тела, репродуктивной системы, оказывает ингибирующее действие на рост опухолей, индуцирует апоптоз [18]. В последнее время было доказано значимое антиоксидантное действие мелатонина, что нашло применение его при трансплантации печени [24]. Экспериментальные исследования показали, что при экзогенном введении мелатонин оказывает защитное действие, заключающееся в уменьшении объема нейродегенерации головного мозга (особенно в коре головного мозга и передней доле таламуса) экспериментальных животных (крыс), подвергшихся наркозу, что также представляется перспективным в плане использования препарата как премедиканта с целью уменьшения негативных последствий наркоза [29].

Экзогенный мелатонин подвергается биораспаду при первом же попадании в кровь [10]. Он хорошо проникает в ткани, так как обладает липофильными свойствами [22]. При этом 70% вещества в плазме крови связывается с альбумином [10], 99% его метаболизируется в печени, 1%

неизмененного мелатонина экскретируется с мочой. Время полураспада составляет приблизительно 45 мин [10]. В 2006 г. по результатам мета-анализа N. Buscemi и соавт. [6] определили безопасность применения мелатонина в краткосрочном режиме. Обнаружено, что наиболее распространенными побочными эффектами, возникающими при кратковременном применении мелатонина, были: головная боль, головокружение, тошнота и сонливость. Наиболее распространенная форма выпуска мелатонина — таблетированная.

В РФ мелатонин доступен как снотворное средство, отпускается без рецепта в таблетках по 3 мг.

Мелатонин обладает седативным и обезболивающим свойствами. Экспериментальные и клинические исследования показали потенцирование им анестезирующих эффектов тиопентала, пропофола и кетамин [20]. Антиноцицептивные эффекты мелатонина были хорошо продемонстрированы во многих экспериментальных исследованиях на животных [27]. По данным W. Caumo и соавт. [9], предоперационное пероральное введение 5 мг мелатонина в ночное время и за 1 ч до операции приводит к клинически значимому анксиолитическому и обезболивающему эффекту, особенно в первые 24 ч после операции. Пациенты, которые получали мелатонин, требуют меньших доз морфина в послеоперационном периоде.

Мелатонин поддерживает митохондриальную функцию в условиях оксидативного стресса [16]. Механизм действия заключается в уменьшении степени выраженности оксидативного стресса путем действия на нескольких ферментных уровнях [15]. Мелатонин взаимодействует с оксидом азота (NO) и уменьшает активность лимитирующего фермента нитритоксидсинтазы (NOS) и также, как непрямой антиоксидант, стимулирует экспрессию генов и активность супероксиддисмутазы, в свою очередь активируя быстрое превращение O₂ в менее токсичную форму H₂O₂. Активность такого фермента, как пероксидаза, также стимулируется мелатонином [15]. Отмечена активация гамма-глутамилцистеинсинтазы, что повышает уровень глутатиона (GSH).

Мелатонин обладает онкостатическим свойством и обеспечивает противоопухолевую активность организма [25]. Противоопухолевый эффект максимально выражен при гормонозависимых опухолях (цервикальный рак, рак яичников и предстательной железы). В физиологических концентрациях мелатонин обладает цитостатическим свойством в отношении опухолевых клеток и ингибирует их деление путем активации апоптоза [18, 19]. В фармакологических концентрациях он действует как фактор дифференцировки, уменьшая инфильтративный и метастатический потенциал путем восстановления связей между соединительными молекулами и ингибируя существующие межклеточные связи [25]. У крыс, получивших индуцирующий агент (DMBA), пинеалэктомия повысила интенсивность роста опухоли, тогда как введение экзогенного мелатонина понизило интенсивность роста [19].

Ряд экспериментальных работ показали, что существует тесная связь между продукцией мелатонина (пинеального и экстрапинеального) и уровнями активности иммунной системы [8]. В эксперименте пинеалэктомия индуцирует процессы иммуносупрессии, которые восстанавливаются после введения в организм экзогенного мелатонина. Иммуностимулирующий эффект реализуется путем активации Т-лимфоцитов, моноцитов, натуральных киллеров и даже

гранулоцитов, активирующих клеточную цитотоксичность и индуцирующих антителозависимый ответ [8]. Действие глюкокортикоидов на иммунную систему также опосредованно мелатонином и зависит от его физиологических и фармакологических концентраций. Мелатонин также вовлечен в систему контроля за числом лимфоцитов [17]. Мембранными рецепторами к мелатонину обладают Т-лимфоциты. Активация вышеуказанных рецепторов мелатонином вызывает секрецию цитокинов, таких как гамма-интерферон, интерлейкин-2 и также опиоидных цитокинов [12]. В экспериментальном исследовании G. Maestroni [18] показано защитное действие мелатонина против вирусной, бактериальной нагрузки у мышей (вирусного энцефалита, бактериальных воздействий и септического шока).

Хирургическое вмешательство и непосредственно анестезиологическое пособие, как известно, оказывают влияние на изменение интенсивности секреции мелатонина. M. Vician и соавт. [28] описали более высокие послеоперационные ночные уровни мелатонина у больных с колоректальным раком, перенесших операцию. Они предположили, что это — ответ на хирургическое вмешательство, который непосредственно связан с секрецией мелатонина в кишечнике либо с секрецией в эпифизе. Однако S. Nimsuga и соавт. [21] не смогли показать никаких значительных изменений в секреции мелатонина у больных, перенесших оперативные вмешательства. Различные препараты, обычно используемые в анестезии, также обладают влияющим на синтез мелатонина свойством — бензодиазепины, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), клонидин, кортикостероиды, бета-блокаторы снижают уровень мелатонина в плазме крови [28]. F. Anton-Tay и соавт. [4] впервые показали, что экзогенно введенный мелатонин обладает седативным свойством. Клинические исследования, посвященные изучению предоперационных анксиолитических эффектов мелатонина, показали значительное снижение тревожности в плацебо-контролируемых протоколах. D. Ionescu и соавт. [13] отметили, что 3 мг мелатонина могут быть успешно использованы как разовая премедикация благодаря своим анксиолитическим и анальгетическим действиям.

Таким образом, на сегодняшний день использование мелатонина в хирургической практике в основном базируется на его функциях как нейромедиатора, способного потенцировать естественные защитные реакции организма [23]. Активируемые мелатонином адаптационные механизмы в ответ на операционную травму и опухолевые процессы могут быть с успехом применены для улучшения результатов оперативного лечения пациентов с хирургическими заболеваниями. В частности, он используется за сутки до оперативного вмешательства и непосредственно за 1 ч до наркоза [29]. В исследовании [23] приведен первый опыт длительного применения мелатонина в предоперационном периоде в дозировке 3 мг в течение 7 дней. Это выполняли у больных с опухолями толстой кишки. Операцию осуществляли лапароскопическим или открытым доступом. Оценивали как клинические (период послеоперационного пареза кишечника, время отхождения газов, наступления первой дефекации), так и лабораторные данные — уровни интерлейкинов-1, 2, 6 и 10. Было выявлено укорочение периода реабилитации в послеоперационном периоде по этим показателям. В группе больных с применением мелатонина результаты операции лапаротомным доступом приближаются к таковым у оперированных эндохирургическим методом.

Таким образом, на сегодняшний день использование мелатонина в хирургической практике в основном базируется на его функциях как нейромедиатора, способного потенцировать естественные защитные, в том числе, иммунные реакции организма в ответ на операционную травму. Представляется перспективным параллельно с оперативным лечением использование непосредственно противоопухолевого (онкостатического) действия мелатонина, но это требует проведения дальнейших лабораторных и клинических исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Зайцев О.С., Царенко С.В. Нейрореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). М.: Литасс, 2012. 120 с.
2. Киселева А.В., Чурляев Ю.А., Григорьев Е.В. Роль оксида азота в повреждении нейронов при критических состояниях // Общая реаниматол. 2009. Т. 5. С. 80–83.
3. Мороз В.В., Бобринская И.Г., Васильев В.Ю. и др. Шок. М., 2011. С. 31.
4. Anto'n-Tay F., Diaz J.L., Fernandez-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications // Life Sci. 1971. Vol. 10. P. 841–850.
5. Btaiche I.F., Chan L.N., Pleva M., Kraft M.D. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients // Nutr. Clin. Pract. 2010. Vol. 25. P. 32–49.
6. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis // Br. Med. J. 2006. Vol. 332. P. 385–393.
7. Carpentieri A., Dnaz de Barboza G., Areco V. et al. New perspectives in melatonin uses // Pharmacol. Res. 2012. Vol. 65. P. 437–444.
8. Carrillo-Vico A., Guerrero J.M., Lardone P.J., Reiter R.J. A review of the multiple actions of melatonin on the immunosystem // Endocrine. 2005. Vol. 27. P. 189–200.
9. Caumo W., Levandovski R., Hidalgo M.P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // J. Pain. 2009. Vol. 10. P. 100–108.
10. Di W.L., Kadva A., Johnston A., Silman R. Varying bioavailability of oral melatonin // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 1028–1029.
11. Fruhwald S., Holzner P., Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness // Wien Klin. Wochenschr. 2008. Bd. 120. S. 1–2; 6–17.
12. Govitrapong P., Pariyanonth M., Ebadi M. The presence and actions of opioid receptors in bovine pineal gland // J. Pineal. Res. 1992. Vol. 13. P. 124–132.
13. Ionescu D., Badescu C., Ilie A., Acalovschi I. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy A double-blind, placebo-controlled study: Scientific letter // SAJAA. 2008. Vol. 57. P. 8–11.
14. Jacobs M., Verdeja J.C., Goldstein H.S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) // Surg. Laparosc. Endosc. 1991. Vol. 1. P. 144–150.
15. Kucukakin B., Gogenur I., Reiter R.J., Rosenberg J. Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin? // J. Surg. Res. 2009. Vol. 152. P. 338–347.
16. Leon J., Acuna-Castroviejo D., Escames G. et al. Melatonin mitigates mitochondrial malfunction // J. Pineal. Res. 2005. Vol. 38. P. 1–9.
17. Lissoni P., Rovelli F., Brivio F., Fumagalli L., Brera G. A study of immunoendocrine strategies with pineal indoles and interleukin-2 to

- prevent radiotherapy-induced lymphocytopenia in cancer patients // *In Vivo*. 2008. Vol. 22. P. 397–400.
18. Maestroni G.J. Therapeutic potential of melatonin in immunodeficiency states, viral diseases, and cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999. Vol. 467. P. 217–226.
19. Mcikova-Kalicka K.1, Bojkova B., Adamekova E. et al. Preventive effect of indomethacin and melatonin on 7, 12-dimethylbenz/a/anthracene-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. A preliminary report // *Folia Biol. (Praha)*. 2001. Vol. 47. P. 75–79.
20. Naguib M., Samarkandi A., Moniem M.A. et al. Effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double blind study // *Anesth. Analg.* 2006. Vol. 103. P. 1448–1452.
21. Nishimura S., Fujino Y., Shimaoka M. et al. Circadian secretion patterns of melatonin after major surgery // *J. Pineal. Res.* 1998. Vol. 25. P. 73–77.
22. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J. et al. Melatonin: nature's most versatile biological signal // *FEBS J.* 2006. Vol. 273. P. 2813–2838.
23. Pliss M.M., Pliss M.G. Enchancing recovery period in patients with colon cancer by melatonin preconditioning ERAS congress 2014 materials., Valencia, Spain. <http://www.eras.org>
24. Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C. et al. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions // *Adv. Med. Sci.* 2007. Vol. 52. P. 11–28.
25. Santoro R., Marani M., Blandino G. et al. Melatonin triggers p53Ser phosphorylation and prevents DNA damage accumulation // *Oncogene*. 2012. Vol. 14. P. 2931–2942.
26. Shilo L., Dagan Y., Smorjik Y. et al. Patients in the intensive care unit suffer from severe lack of sleep associated with loss of normal melatonin secretion pattern // *Am. J. Med. Sci.* 1999. Vol. 317. P. 278–281.
27. Srinivasan V., Lauterbach E.C., Ho K.Y. et al. Melatonin in anti-nociception: its therapeutic applications // *Curr. Neuropharmacol.* 2012. Vol. 10. P. 167–178.
28. Vician M., Zeman M., Herichova I. et al. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery // *J. Pineal. Res.* 1999. Vol. 27. P. 164–169.
29. Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R.J. et al. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies // *J. Pineal. Res.* 2011. Vol. 51. P. 270–277.

Поступила в редакцию 30.09.2015 г.