

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092

Цибульников С.Ю.<sup>1</sup>, Горбунов А.С.<sup>1</sup>, Прокудина Е.С.<sup>1</sup>, Семенцов А.С.<sup>1</sup>, Нестеров Е.А.<sup>2</sup>, Маслов Л.Н.<sup>1</sup>

## Мелатонин и его роль в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

**Цель** обзора – анализ публикаций, посвященных кардиопротекторным эффектам мелатонина в условиях ишемии/реперфузии сердца в эксперименте и клинике. Эксперименты в анализируемых статьях проводились на крысах с коронароокклюзией и реперфузией. Некоторые исследования выполнялись на изолированном перфузируемом сердце крысы, которое подвергали ишемии/реперфузии. Для блокады рецепторов мелатонина использовался Лузиндол. Клинические исследования проводились на пациентах с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST и чрескожным коронарным вмешательством. Мелатонин вводился внутривенно. Размер инфаркта оценивался по уровню креатинкиназы-МВ, тропонина Т и с помощью магнитно-резонансной томографии. Кроме того, клинические исследования выполнялись на пациентах с коронарным шунтированием. В экспериментальных работах доказывается, что мелатонин повышает толерантность сердца к ишемии/реперфузии: способствует уменьшению соотношения зона инфаркта/область риска, оказывает антиапоптотический эффект, улучшает насосную функцию сердца во время реперфузии, обеспечивает антиаритмический эффект, снижает интенсивность окислительного стресса. Многие из этих эффектов связаны с активацией  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов. В клинических исследованиях обосновывается, кардиопротекторное действие мелатонина у пациентов с коронарным шунтированием. Данные об эффективности мелатонина у пациентов с острым инфарктом миокарда противоречивы. **Заключение.** Вопрос о клинической эффективности мелатонина требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** мелатонин; сердце; ишемия; реперфузия.

**Для цитирования:** Цибульников С.Ю., Горбунов А.С., Прокудина Е.С., Семенцов А.С., Нестеров Е.А., Маслов Л.Н. Мелатонин и его роль в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии и реперфузии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 142-146.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.142-146

**Для корреспонденции:** Маслов Леонид Николаевич, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 18-75-00001. Раздел, посвященный клиническим наблюдениям, выполнен в рамках государственного задания АААА-А15-115120910024-0.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила** 17.01.2019

**Принята к печати** 16.01.2019

**Опубликована** 25.02.2020

Tsibulnikov S.Yu.<sup>1</sup>, Gorbunov A.S.<sup>1</sup>, Prokudina E.S.<sup>1</sup>, Sementsov A.S.<sup>1</sup>, Nesterov E.A.<sup>2</sup>, Maslov L.N.<sup>1</sup>

## MELATONIN AND ITS ROLE IN REGULATION OF HEART RESISTANCE TO ISCHEMIA AND REPERFUSION

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Kievskaya Str. 111A, Tomsk 634012, Russia;<sup>2</sup>Tomsk Polytechnic University;

Prospekt Lenina 30, Tomsk 634050, Russia

**The aim** was to analyze publications addressing the cardioprotective effects of melatonin in ischemia/reperfusion of the heart. Experiments in the analyzed reports were performed on rats with coronary artery occlusion and reperfusion. Some studies were performed on isolated, perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. Luzindole was used to antagonize melatonin receptors. Clinical studies were conducted on patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who underwent a percutaneous coronary intervention. Melatonin was administered intravenously. Infarct size was estimated by concentrations of creatine kinase-MB and troponin T and also using magnetic resonance imaging. In addition, clinical studies were performed on patients with coronary artery bypass surgery. Melatonin increased the heart tolerance to ischemia/reperfusion by providing a decrease in the infarct size/area at risk ratio; exerting an antiapoptotic effect; improving the heart pumping function during reperfusion;

exerting an antiarrhythmic effect; and reducing the intensity of oxidative stress. Many of these effects were associated with activation of  $M_1$  and  $M_2$  receptors. Melatonin proved cardioprotective in patients with coronary artery bypass grafting. Data on the effectiveness of melatonin in patients with acute myocardial infarction are inconsistent. **Conclusion** The question of the clinical efficacy of melatonin requires further study.

**Keywords:** melatonin; heart; ischemia; reperfusion.

**For citation:** Tsibulnikov S.Yu., Gorbunov A.S., Prokudina E.S. Sementsov A.S., Nesterov E.A., Maslov L.N. Melatonin and its role in regulating heart resistance to ischemia and reperfusion. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 142-146. (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2020.01.142-146

**Acknowledgements.** The study was supported by the Russian Scientific Foundation grant 18-75-00001. The section of clinical studies was a part of the government-supported project AAAA-A15-115120910024-0.

**For correspondence:** **Leonid N. Maslov**, Professor, Head of Laboratory Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; ul. Kievskaya, 111A, 634012, Russia, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The work was supported by the Russian Science Foundation, Grant 18-75-00001. Section devoted to clinical observations, is carried out within the framework of state task AAAA-A15-115120910024-0.

#### Information about authors:

Tsibulnikov S.Yu., <http://orcid.org/0000-0003-1534-2516>

Gorbunov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

Prokudina E.S. <http://orcid.org/0000-0002-1991-6516>

Sementsov A.S., <http://orcid.org/0000-0002-6991-4930>

Nesterov E.A., <http://orcid.org/0000-0001-9138-6700>

Maslov L.N., <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

**Received** 17.01.2019

**Accepted** 16.01.2020

**Published** 02.2020

## Введение

Мелатонин (5-метокси-N-ацетилтриптамин) — основной гормон эпифиза, секреция которого подчиняется циркадным ритмам [1]. Главным источником циркулирующего в крови мелатонина является эпифиз (пинеальная железа) [1, 2]. Мелатонин был впервые экстрагирован из эпифиза в 1958 г. А.В. Lerner и соавт. [3]. Мелатонин секретируется преимущественно в ночное время, его концентрация в сыворотке крови ночью в 30 раз больше, чем днём [4]. Секреция мелатонина регулируется эндогенными осцилляциями в *n. suprachiasmatic*, которые зависят от дневных и сезонных изменений продолжительности освещения [5].

Установлено, что мелатонин взаимодействует с G-белок-сопряженными рецепторами:  $M_1$  и  $M_2$  [6, 7]. Кроме того, он может взаимодействовать с ретиноидными рецепторами RZR/ROR (retinoid-related orphan nuclear hormone receptor family) [6, 8].  $M_1$ -рецептор сопряжен с  $G_q$ -белком, его активация приводит к повышению активности фосфолипазы C, протеинкиназы C, PI3-киназы [9]. Указанные киназы обеспечивают повышение устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии [10, 11].  $M_2$ -рецептор сопряжен с  $G_i$ -белком, его стимуляция приводит к повышению активности протеинкиназы C [9]. Активация обоих рецепторов приводит к снижению активности аденилатциклазы

и уменьшению уровня цАМФ в клетке [9]. G-белок-сопряженные рецепторы мелатонина обнаружены в миокарде [12]. Показано, что  $M_2$ -рецептор мРНК присутствует в коронарных артериях и в миокарде [13]. Транскрипты, кодирующие  $M_1$ -рецептор, обнаружены в коронарных артериях человека [14].

Кардиоваскулярные эффекты мелатонина могут быть не связаны с активацией рецепторов. Установлено, что мелатонин является «ловушкой» гидроксильных радикалов [15], поэтому его влияние на сердце и сосуды может быть следствием его антиоксидантных свойств.

*Кардиопротекторный эффект мелатонина в экспериментальных исследованиях.* Установлено, что удаление эпифиза за 2 мес до коронароокклюзии способствует увеличению соотношения зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР) на 44% по сравнению с группой контроля [16], где зона риска — зона ишемии/реперфузии. Введение животным с удалённым эпифизом мелатонина (4 мг/кг) способствовало восстановлению толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии. Мелатонин в дозе 4 мг/кг не влиял на чувствительность сердца к ишемии/реперфузии у крыс с интактным эпифизом [16]. В исследовании, выполненном на крысах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией

(120 мин) было показано, что внутривенное введение мелатонина (10 мг/кг) за 10 мин до ишемии способствует уменьшению на 30% соотношения ЗИ/ОР [17]. После ишемии/реперфузии уровень малонового диальдегида (МДА) увеличивался почти в 3 раза. После инъекции мелатонина ишемия/реперфузия не влияла на уровень МДА в миокарде. Авторы заключили, что инфаркт-лимитирующий эффект мелатонина связан с его антиоксидантными свойствами [17]. Кардиопротекторный эффект мелатонина подтверждают исследования, выполненные на изолированном сердце. Мелатонин (10 мг/кг) вводили крысам внутрибрюшинно за 30 мин до изоляции сердца [18]. Сердце приобретало устойчивость к действию региональной ишемии: (1) снижалась длительность желудочковой тахикардии и фибрилляции; (2) размер инфаркта уменьшался в 2 раза. Однако улучшения насосной функции сердца во время реперфузии обнаружить не удалось [18]. Способность мелатонина оказывать инфаркт-лимитирующий эффект у крыс, мышей и свиней подтверждают и другие исследования [19-21]. Изолированные перфузируемые по Лангендорфу сердца подвергали глобальной ишемии (45 мин) и реперфузии (60 мин). Мелатонин (5  $\mu$ М) добавляли в перфузионный раствор перед воспроизведением ишемии [22]. Мелатонин улучшал восстановление насосной функции сердца в реперфузионном периоде: по сравнению с контролем увеличивалось давление, развиваемое левым желудочком; повышалась скорость сокращения левого желудочка. Однако мелатонин не влиял на размер инфаркта [22]. Ингибитор киназы JAK AG490 полностью устранял инотропный эффект мелатонина, что позволило авторам утверждать, что защитный эффект мелатонина связан с активацией JAK. В 2014 г. была опубликована статья, авторы которой попытались оценить роль  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов в инфаркт-лимитирующем эффекте мелатонина [23]. Мелатонин (10 мг/кг) вводили ежедневно внутрибрюшинно в течение 7 сут, последнюю инъекцию (15 мг/кг) осуществляли за 15 мин до реперфузии. Неселективный антагонист  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов лузиндол вводили ежедневно в течение 7 сут, последнюю инъекцию (2 мг/кг) делали за 20 мин до реперфузии. Оказалось, что мелатонин способствовал уменьшению соотношения ЗИ/ОР примерно на 30%, фракция выброса левого желудочка во время реперфузии увеличивалась приблизительно на 30%, апоптотический индекс снижался по сравнению с группой контроля (ишемия/реперфузия). В сердце, подвергнутом ишемии/реперфузии, наблюдалось увеличение в 4 раза продукции супероксидных радикалов, уровень МДА повышался в 4 раза, активность супероксиддис-

мутазы снижалась в 2 раза. Мелатонин в значительной мере уменьшал эти негативные проявления коронароокклюзии и реперфузии [23]. Лузиндол устранял инотропный, инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект мелатонина. Эти данные указывают на то, что кардиопротекторный эффект мелатонина был связан с активацией  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов. В 2018 г. было показано, что мелатонин и агонист рецепторов мелатонина рамелтеон оказывают инфаркт-лимитирующий эффект [24]. Лузиндол устранял инфаркт-лимитирующий эффект как мелатонина, так и рамелтеона.

Следует отметить, что не всем исследователям удалось подтвердить инфаркт-лимитирующий эффект мелатонина. В исследовании, выполненном на кроликах с коронароокклюзией (30 мин) и реперфузией (3 ч), мелатонин (10 мг/кг) вводили внутривенно за 15 мин до реперфузии [25]. В этом случае мелатонин не влиял на соотношение ЗИ/ОР. Возможно, что мелатонин действует преимущественно на ишемические повреждения сердца. Следует отметить, что в исследовании, выполненном на изолированном сердце крысы, также не удалось обнаружить влияние мелатонина на размер инфаркта [22].

Большинство представленных данных свидетельствуют о том, что мелатонин повышает толерантность сердца к ишемии/реперфузии: способствует уменьшению соотношения ЗИ/ОР, оказывает антиапоптотический эффект, улучшает насосную функцию сердца во время реперфузии, оказывает антиаритмический эффект, снижает интенсивность окислительного стресса. Многие из этих эффектов связаны с активацией  $M_1$ - и  $M_2$ -рецепторов.

*Кардиопротекторный эффект мелатонина в клинических исследованиях.* В 2015 г. были опубликованы результаты клинического исследования, которое включало 40 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъёмом сегмента ST и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), двадцать из них получали мелатонин (3 мг *per os*) перед ЧКВ [26]. Мелатонин способствовал снижению (на 40%) уровня кардиоспецифического маркера некроза креатинкиназы-МВ, достоверных изменений уровня другого маркера - тропонина T обнаружить не удалось [26]. Авторы заключили, что мелатонин оказывает кардиопротекторный эффект. Недостатком исследования является то, что оно не было слепым и плацебо-контролируемым. Не может не смущать слишком малая дозировка мелатонина (3 мг). В вышеупомянутых экспериментальных исследованиях использовали дозу 10 мг/кг и вводили препарат внутривенно или внутрибрюшинно. В исследование, выполненное в 2017 г., было включено 146

пациентов с ОИМ и подъёмом сегмента ST, которым проводилось ЧКВ [27]. Мелатонин вводили внутривенно (12 мг) и интракоронарно (2 мг) болюсом. Исследование было слепым, плацебо-контролируемым. Размер инфаркта оценивали через неделю после ЧКВ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Оказалось, что мелатонин способствует уменьшению на 42% размера инфаркта [27]. Авторы заключили, что введение мелатонина пациентам с ОИМ ассоциирует с статистически значимым уменьшением размера инфаркта. Стоит отметить, что в более ранней публикации те же авторы сообщали, что мелатонин не оказывает инфаркт-лимитирующего эффекта у пациентов с ОИМ [28]. В том же году были опубликованы результаты клинического исследования, в которое были включены пациенты с ОИМ и подъёмом сегмента ST, которым проводилось ЧКВ [29]. Мелатонин вводили внутривенно и интракоронарно (суммарно 50 мг). Размер инфаркта оценивали с помощью МРТ и косвенно по уровню креатинкиназы МВ и тропонина Т. Мелатонин не оказывал эффекта ни на один из указанных показателей. Авторы заключили, что мелатонин не оказывает кардиопротекторного эффекта у пациентов с ОИМ. Клиническое исследование, выполненное на пациентах с коронарным шунтированием, показало, что приём мелатонина (10 мг или 20 мг) перед операцией способствует увеличению фракции выброса левого желудочка и снижению уровня тропонина I в плазме крови после операции [30].

Представленные данные о клинической эффективности мелатонина носят противоречивый характер. Подобные противоречия позволяют многим исследователям сомневаться в эффективности мелатонина в терапии ОИМ [31]. На наш взгляд, для окончательного решения вопроса об эффективности мелатонина при ОИМ необходимо многоцентровое исследование, которое разрешит все противоречия.

### Заключение

Таким образом, данные экспериментальных исследований свидетельствуют об инфаркт-лимитирующих свойствах мелатонина при введении перед коронароокклюзией. Вопрос о том, может ли мелатонин избирательно предупреждать реперфузионное повреждение сердца, остаётся открытым. Перспективными представляются исследования с использованием ингибиторов киназ, NO-синтазы, АТФ-чувствительных  $K^+$ -каналов. Они могли бы помочь составить целостную картину о молекулярном механизме кардиопротекторного действия мелатонина. Исследования на изолированных кардиомиоцитах также могли бы по-

мочь в поисках молекулярной мишени мелатонина. Клинические исследования свидетельствуют о том, что мелатонин оказывает кардиопротекторный эффект у пациентов с коронарным шунтированием. Вопрос об эффективности применения мелатонина у пациентов с ОИМ требует дальнейшего изучения, поскольку требуются многоцентровые исследования для окончательной оценки клинической эффективности мелатонина.

### Литература

#### (п.п. 1; 3-31 см. References)

2. Арушанян Э.Б. Щетинин Е.В. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов. *Пат. физиол. экпер. тер.* 2016; 60(1): 79-88.

### References

1. Minneman K.P., Wurtman R.J. The pharmacology of the pineal gland. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1976; 16: 33-51.
2. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Melatonin as a universal modulator of any pathological processes. *Patologicheskaya Fiziolgiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2016; 60(1): 79-88.
3. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y., Lee T.H, Mori W. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 1958; 80: 2587.
4. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175(16): 3190-9.
5. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J., Adamah-Biassi E.B., Popovska-Gorevski M., Dubocovich M.L. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 56: 361-83.
6. Hardeland R., Cardinali D.P., Srinivasan V., Spence D.W., Brown G.M., Pandi-Perumal S.R. Melatonin – a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol.* 2011; 93(3): 350-84.
7. Jockers R., Delagrange P., Dubocovich M.L., Markov R.P., Renault N., Tosini G. et al. Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20. *Br. J. Pharmacol.* 2016; 173(18): 2702-25.
8. Pandi-Perumal S.R., BaHammam A.S., Ojike N.I., Akinseye O.A., Kendzerska T., Buttoo K. et al. Melatonin and human cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016; 22(2): 122-32.
9. Cecon E., Oishi A., Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 175: 3263-80.
10. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(8): 1913-3192.
11. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ. Res.* 2015; 116(4): 674-99.
12. Pang C.S., Tang P.L., Song Y., Brown G.M., Pang S.F. 2-[<sup>125</sup>I] Iodomelatonin binding sites in quail heart: characteristics, distribution and modulation by guanine nucleotides and cations. *Life Sci.* 1996; 58(13): 1047-57.
13. Ekmekcioglu C., Thalhammer T., Humpeler S., Mehrabi M.R., Glogar H.D., Hölzenbein T. et al. The melatonin receptor subtype MT2 is present in the human cardiovascular system. *J. Pineal. Res.* 2003; 35(1): 0-44.

14. Ekmekcioglu C., Haslmayer P., Philipp C., Mehrabi M. R., Glogar H. D., Grimm M. et al. Expression of the MT1 melatonin receptor subtype in human coronary arteries. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2001; 21(1): 85-91.
15. Bandyopadhyay D., Biswas K., Bandyopadhyay U., Reiter R.J., Banerjee R.K. Melatonin protects against stress-induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. *J. Pineal. Res.* 2000; 29(3): 143-51.
16. Sahna E., Acet A., Ozer M.K., Olmez E. Myocardial ischemia-reperfusion in rats: reduction of infarct size by either supplemental physiological or pharmacological doses of melatonin. *J. Pineal. Res.* 2002; 33(4): 234-8.
17. Sahna E., Parlakpınar H., Turkoz Y., Acet A. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol. Res.* 2005; 54(5): 491-5.
18. Lagneux C., Joyeux M., Demenge P., Ribuot C., Godin-Ribuot D. Protective effects of melatonin against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Life Sci.* 2000; 66(6): 503-9.
19. Deniz E., Sahna E., Aksulu H. E. Nitric oxide synthase inhibition in rats: melatonin reduces blood pressure and ischemia/reperfusion-induced infarct size. *Scand. Cardiovasc. J.* 2006; 40(4): 248-52.
20. Chen Z., Chua C.C., Gao J., Hamdy R.C., Chua B.H. Protective effect of melatonin on myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 284(5): H1618-H1624.
21. Ekeløf S.V., Halladin N.L., Jensen S.E., Zaremba T., Aarøe J., Kjærgaard B. et al. Effects of intracoronary melatonin on ischemia-reperfusion injury in ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2016; 31(1): 88-95.
22. Yang Y., Duan W., Jin Z., Yi W., Yan J., Zhang S. et al. JAK2/STAT3 activation by melatonin attenuates the mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Pineal. Res.* 2013; 55: 275-86.
23. Yu L., Sun Y., Cheng L., Jin Z., Yang Y., Zhai M. et al. Melatonin receptor-mediated protection against myocardial ischemia/reperfusion injury: role of SIRT1. *J. Pineal. Res.* 2014; 57(2): 228-38.
24. Stroethoff M., Behmenburg F., Spittler K., Raupach A., Heinen A., Hollmann M. W. et al. Activation of melatonin receptors by ramelteon induces cardioprotection by postconditioning in the rat heart. *Anesth. Analg.* 2018; 126(6): 2112-5.
25. Dave R.H., Hale S.L., Kloner R.A. The Effect of melatonin on hemodynamics, blood flow, and myocardial infarct size in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 1998; 3(2): 153-60.
26. Ghaeli P., Vejdani S., Ariamanesh A., Hajhossein Talasaz A. Effect of melatonin on cardiac injury after primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Iran J. Pharm. Res.* 2015; 14(3): 851-5.
27. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., de la Torre-Hernandez J.M., Consuegra-Sanchez L., Piccolo R., Gonzalez-Gonzalez J. et al. Usefulness of early treatment with melatonin to reduce infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention (from the Melatonin Adjunct in the Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty Trial). *Am. J. Cardiol.* 2017; 120(4): 522-6.
28. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., de la Torre-Hernandez J.M., Gonzalez-Gonzalez J., Garcia-Camarero T., Consuegra-Sanchez L. et al. Effect of intravenous and intracoronary melatonin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the Melatonin Adjunct in the acute myocardial infarction treated with Angioplasty trial. *J. Pineal. Res.* 2017; 62(1).
29. Ekeløf S., Halladin N., Fonnes S., Jensen S. E., Zaremba T., Rosenberg J. et al. Effect of intracoronary and intravenous melatonin on myocardial salvage index in patients with ST-elevation myocardial infarction: a randomized placebo controlled trial. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2017; 10(5-6): 470-9.
30. Dwaich K.H., Al-Amran F.G., Al-Sheibani B.I., Al-Aubaidy H.A. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int. J. Cardiol.* 2016; 221: 977-86.
31. Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D., Erik Bøtker H., Davidson S.M., Downey J., Engel F.B. et al. Melatonin as a cardioprotective therapy following ST-segment elevation myocardial infarction: is it really promising? *Reply. Cardiovasc. Res.* 2017; 113(11): 1418-9.

**Сведения об авторах:**

**Цибульников Сергей Юрьевич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, e-mail: tsibulnikov1986@mail.ru;

**Горбунов Александр Сергеевич**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, e-mail: barabator@sibmail.com;

**Прокудина Екатерина Сергеевна**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, e-mail: goddess27@mail.ru;

**Семенцов Андрей Сергеевич**, канд. мед. наук, мл. науч. сотр., НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, e-mail: hamkot@sibmail.com;

**Нестеров Евгений Александрович**, канд. тех. наук, науч. сотр., Физико-технический институт, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, e-mail: nea@tpu.ru;

**Маслов Леонид Николаевич**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб., НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru