

Г.Д. Фадеенко, В.М. Каменир

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИТОВ МЕЛАТОНИНА И ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, мелатонин, оксид азота.

В последние годы большую актуальность приобрело изучение сочетанной патологии (синтропия), а также влияния одного заболевания на течение другого (интерференция). Проблема сочетанности заболеваний является одной из сложнейших для врача. При двух нозологиях могут определяться несколько иные клинические особенности течения двух болезней, что может значительно осложнять ситуацию, вызывать торпидность к лечению и усугублять прогноз. С учетом этой ситуации при сочетании заболеваний предусмотрены некоторые особенности обследования и лечения [42].

Нозологическая синтропия на сегодняшний день остается очень важной как для научной, так и для практической медицины. Наш интерес обращен к сочетанию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

Пристальное внимание к патологии пищевода, а именно к ГЭРБ, остается актуальным уже более 10 лет. Это связано с ростом распространенности этой болезни, хроническим течением, существенным нарушением качества жизни пациентов, увеличением количества атипичных проявлений, а также возможностью развития опасных для жизни осложнений [39]. В то же время на одном уровне с ГЭРБ по распространенности стоит ХОЗЛ, которое в свою очередь является одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном обществе, а также значительной социальной и экономической проблемой, которая пока еще не имеет тенденций к улучшению. В структуре распространенности заболеваний органов дыхания ХОЗЛ занимает лидирующие позиции

и составляет более 55 % всей патологии дыхательной системы [80].

Интерес исследователей к патологической связи между органами пищеварительного канала и дыхательной системы прослеживается давно, но основным предметом изучения в этой связи было сочетание ГЭРБ с бронхиальной астмой, тогда как сочетанию ГЭРБ с ХОЗЛ уделяется значительно меньше внимания, о чем свидетельствует довольно небольшое количество работ, посвященных этой проблеме.

Так, в исследовании, проведенном в США, продемонстрировано, что у пациентов с эзофагитами и стриктурами пищевода риск развития ХОЗЛ практически в 2 раза выше, чем в группе больных без заболеваний пищевода в анамнезе [49, 80].

Показано, что у лиц с исходным диагнозом ГЭРБ, но без признаков заболевания органов дыхания, в начале исследования и после двадцатилетнего наблюдения реально увеличивался риск госпитализации по причине различной бронхолегочной патологии. Это позволило сделать вывод о тесной взаимосвязи патологии дыхательной системы с ГЭРБ [51].

Интересными для практической деятельности являются результаты исследования, в котором участвовал 421 пациент. Было выявлено, что изжога беспокоит больных бронхообструктивными заболеваниями достоверно чаще, и составляет 43,1 % [79], а другие данные свидетельствуют о значительной роли гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) в развитии и прогрессировании ХОЗЛ [77].

Сегодня все больше внимания специалисты уделяют углубленному изучению этиопатогенеза, многие заболевания рассматривают не просто как две сочетающиеся патологии, а как взаимозависимые и взаимоотягощающие составляющие.

Стаття надійшла до редакції 5 листопада 2009 р.

Установлено, что течение ГЭРБ и ХОЗЛ при их сочетании взаимоотягачающее, что подтверждается корреляционной зависимостью между частотой эзофагита, воспаления и микрогеморрагий в слизистой оболочке бронхов. Также доказано, что основу для прогрессирования рефлюкс-эзофагита у больных с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ составляет недостаточность обеспечения трофики слизистой оболочки пищевода и адекватной пролиферативной активности ее эпителия. В результате этого исследования авторы впервые установили морфогенетические закономерности постепенно развивающихся изменений слизистой оболочки пищевода. Еще в неизменной слизистой наблюдается истончение эпителиального покрова, что является прогностически неблагоприятным в дальнейшем развитии изменения слизистой оболочки пищевода [32].

По данным российского исследования, включившего 672 человека, частота ГЭРБ при ХОЗЛ выявлена и подтверждена инструментально в 96 % случаев. Среди эндоскопических проявлений у 32,5 % наблюдался катаральный эзофагит, у 40,5 % — эрозивный. ГЭРБ в большинстве случаев сочеталась с хроническим гастритом (87 %). У 21,7 % больных отмечено сочетание патологии пищевода с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). В 4,3 % наряду с ГЭРБ у пациентов установлен дуоденогастральный рефлюкс. Распределение больных по срокам формирования у них ГЭРБ относительно времени возникновения самой ХОЗЛ свидетельствует: чем тяжелее и длительнее было заболевание легких, тем чаще ГЭРБ развивалась уже на фоне основного заболевания (в целом 52,2 %). Обострение ее у 26,1 % больных по времени совпадало с периодами обострения ХОЗЛ [14—16, 37].

По предположению американских ученых, ГЭРБ представляет собой потенциальный фактор, способствующий развитию обострений ХОЗЛ. В исследовании принимал участие 91 пациент с ХОЗЛ, авторы классифицировали больных на две группы по наличию или отсутствию симптомов ГЭРБ и оценили количество обострений ХОЗЛ за предыдущий год. Получены следующие результаты: у пациентов с диагнозом ХОЗЛ, имеющих еженедельные симптомы ГЭР, отмечено большее количество обострений основного заболевания, чем у больных ХОЗЛ без симптомов ГЭРБ. Кроме того, 36 % пациентов с ХОЗЛ еженедельно беспокоили симптомы ГЭР независимо от применения антирефлюксной терапии. Зафиксировано большее количество случаев госпитализации в этой группе и учащение незапланированных визитов к врачу. Хорошо известно, что при более тяжелой степени ХОЗЛ частота и риск обострений выше, чем в тех случаях, когда степень меньше и заболевание протекает легче. Однако это исследование показало, что у пациентов с сопутствующей ГЭРБ наблюдалась тенденция к более частым обострениям ХОЗЛ, независимо от степени тяжести заболевания. Авторы исследования пытались выяснить, бу-

дет ли антирефлюксная терапия предупреждать или уменьшать количество обострений ХОЗЛ. Однако полученные данные свидетельствуют о том, что в группе сочетания ГЭРБ с ХОЗЛ все равно оставалось больше случаев обострения в сравнении с группой больных без ГЭР, несмотря на отсутствие существенной разницы в процентном соотношении функции внешнего дыхания между двумя группами.

Авторы смогли зафиксировать существенную связь между симптомами ГЭРБ и обострениями ХОЗЛ, но (по утверждению самих авторов исследования) им не удалось проследить причинно-следственную связь из собранных перекрестных наблюдений [61]. Было показано, что диагностика ГЭРБ на фоне обострений ХОЗЛ остается сложной, так как болезнь протекает в клинически неманифестированной форме. При целенаправленном эндоскопическом исследовании больных ХОЗЛ средней и тяжелой степени в 100 % случаев наблюдается в той или иной степени поражение пищевода.

К механизмам повреждения слизистой оболочки эзофагогастроуденальной зоны авторы относят: тканевую гипоксию, гиперкапнию, нарушение микроциркуляции, эндокринный дисбаланс [17, 44]. Важным фактором, влияющим на состояние слизистой оболочки желудка, становится гормональная терапия при обострениях ХОЗЛ. Воздействие ингаляционных форм глюкокортикостероидов на слизистую оболочку изучено недостаточно [45, 46], но существуют данные, что на фоне применения системных глюкокортикостероидов чаще, чем при изолированном применении бронходилататоров, диагностировали эрозивно-язвенные поражения слизистой. Результаты этого исследования подтвердили значимую роль системных ГКС в формировании указанных повреждений. Сходное действие топических и системных ГКС в отношении слизистой оболочки эзофагогастроуденальной зоны позволяет предположить, что топические стероиды не обладают абсолютной безопасностью. В исследовании регистрировали значительное количество случаев бессимптомного течения эрозивно-язвенных поражений в указанной зоне при ХОЗЛ [18].

Также важное значение в повреждении слизистой оболочки пищевода, несомненно, имеет применение препаратов, используемых при ХОЗЛ: 90 % дозы ингаляционных форм глюкокортикостероидов задерживается в ротоглотке, проглатывается и абсорбируется в кишечнике, часть препарата всасывается в дыхательных путях, за счет чего ингаляционные глюкокортикостероиды оказывают умеренно выраженное системное воздействие, однако нельзя не предположить, что они успевают негативно воздействовать на слизистую оболочку пищевода в момент проглатывания [56]. Теофиллин и его аналоги могут способствовать снижению тонуса сфинктера пищевода, а адrenomиметики усиливают тканевую гипоксию слизистой оболочки [40].

В литературе есть информация о специфических рецепторах повреждения слизистой оболочки пищевода — так называемых ноцицепторах, которые, как предполагается, функционируют только при измененной слизистой пищевода. Эта гипотеза, возможно, объясняет, почему физиологический гастроэзофагеальный рефлюкс не приводит к кашлю и приступам бронхоспазма [33, 54, 78].

Значительные трудности в диагностике поражения пищевода при сочетанном течении с ХОЗЛ вызывают дыхательную недостаточность у пациентов, что препятствует своевременной диагностике острых поражений слизистой оболочки пищевода, увеличивая тем самым риск развития тяжелых осложнений (кровотечение, перфорация).

Согласно литературным данным, обнаружено увеличение частоты проявлений ГЭРБ и случаев обострения у пациентов с ХОЗЛ.

Таким образом, частое сочетание этой патологии объясняет формирование порочного круга: ГЭРБ провоцирует развитие бронхоспазма и воспалительного процесса в бронхиальном дереве из-за прямого действия соляной кислоты, пепсина и других агрессивных веществ желудочного содержимого и инициирует эзофагобронхиальный рефлюкс, с другой стороны, препараты, используемые в базовой терапии ХОЗЛ, индуцируют прогрессирование ГЭРБ, вызывая устойчивую релаксацию нижнего пищеводного сфинктера [1, 8, 75]. В литературных источниках и сейчас ведется активная дискуссия о первичности возникновения этого тандема, однако все патогенетические механизмы, которые могут стимулировать патологический процесс, еще окончательно не изучены [23, 67].

Но в последнее время все чаще высказывается мнение о мультифакторности ГЭРБ и ХОЗЛ, предполагается, что в сочетанных механизмах патогенеза этой патологии не последнее место занимает дисбаланс биологически активных веществ, а именно, оксида азота и мелатонина.

Значение оксида азота (NO) сегодня трудно переоценить, но вместе с тем исследование его роли в медицине и биологии далеко не закончено.

NO синтезируется из L-аргинина при помощи синтаза азота (NOS). Пока известно три формы (эндотелиальная, нейрональная и макрофагальная) и два вида NOS (конституциональная (cNOS), или кальцийзависимая, и индуцибельная (iNOS) макрофагальная (печеночная), или кальцийнезависимая) [19].

NO (эндотелийзависимый релаксационный фактор) является одним из важнейших регуляторов сосудистого тонуса и передачи нервных импульсов, а применительно к пищеварительному каналу — еще и обеспечивающим защиту слизистых оболочек, моторику и секрецию [21]. Сейчас трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO не принимал бы участия. Это уникальный регулятор межклеточного взаимодействия, участвующий в поддержке гомеостатических параметров организма, в формировании базального тонуса сосудов, улучшении реологических свойств крови

путем регуляции процессов агрегации ее форменных элементов, стабилизации проницаемости сосудистой стенки, обладает свободнорадикальными свойствами [10]. Благодаря маленьким размерам и отсутствию заряда NO представляет собой легко проникающий через клеточные мембраны жирорастворимый газ. Это молекула, время полужизни которой не превышает 30 с, после чего преобразуется в нитриты [32]. Вырабатывается различными типами клеток организма (эндотелиоцитами, эпителиоцитами, мезангиоцитами, миоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами, тромбоцитами, макрофагами, фибробластами, нейронами, гепатоцитами, тучными и другими клетками) [69]. Большое количество NO образуется в нервной системе и эндотелии сосудов. Обладает уникальными особенностями, проявляя себя в разных ситуациях в качестве как антиоксиданта, так и оксиданта. Негативное действие начинает проявляться тогда, когда его суммарное количество резко либо снижается, либо возрастает, приводя к функциональному и структурному повреждению органа [21].

Рассмотрим, что происходит в организме при нарушении регуляции содержания NO. Известно, что NO выполняет ряд важных физиологических функций, участвуя в биохимических механизмах, лежащих в основе корректного функционирования различных органов и систем. Он угнетает активацию адгезии и агрегации тромбоцитов, является ингибитором тромбина, медиатором NO-ергических нервов (которые обеспечивают релаксацию стенки пищевода, желудка, желчного пузыря, кишечника, отток мочи из мочевого пузыря, дилатацию трахеи и бронхов), реактиватором холинэстеразы, стимулятором синтеза цитопротекторных простагландинов группы E и простагклинов, активатором синтеза цитопротекторных белков теплового шока, обладает самостоятельными антиоксидантными свойствами и натрийуретическим эффектом. Очень велика роль NO в функционировании пищеварительного канала, он регулирует образование слизи и лимфотока в кишечнике, печени, поджелудочной железе, стимулирует амилазу.

Однако, избыток NO сказывается на функциях организма так же серьезно, как и его недостаток. Он не реализует своего действия через гуанилатциклазу [12, 25, 47], что вызывает повышение проницаемости сосудов, отек тканей, снижение АД, угнетение сократительной функции миокарда. Цитотоксический и цитостатический эффекты способствуют перекисному окислению липидов (и, соответственно, повреждению ДНК, мутациям). С другой стороны, недостаточное образование NO также пагубно сказывается на функциях организма и может вызвать артериальную и легочную гипертензию, спазм коронарных и периферических артерий, сосудов головного мозга, вызывает старение, развитие атеросклероза, реперфузионные повреждения различных органов [25].

Гиперпродукция NO является следствием ответа организма на стресс разной природы, он также участвует в формировании механизмов воспале-

ния, аутоиммунных болезней, опухолевого процесса, угнетении синтеза ДНК, цитотоксичности клеток и их повреждения. Повышение продукции NO связано с iNOS, ее индукторами являются оксидативный стресс, γ -интерферон, интерлейкины, липосахариды, эндотоксины. Главными регуляторами iNOS является мелатонин, противовоспалительные интерлейкины, индукторы оксидативного стресса, а ингибиторами — керамиды и токоферолы. Разносторонние и сложные биологические функции NO и его двойственная роль зависят от условий среды, что позволяет ему вести себя, как антиоксидант или оксидант [22, 41].

В свете представленных данных о роли NO в организме возрастает интерес к его участию в патогенезе ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Имеются экспериментальные данные о влиянии NO на развитие моторных нарушений тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС), который играет ведущую роль в патогенезе ГЭРБ [37]. Показано, что расслабление пищевода и НПС осуществляется за счет неадренергической нехолинергической иннервации (NANC), где NO является главным медиатором, высвобождающимся из NANC-нейронов межмышечного сплетения [43, 65]. Стимуляция нейронов сопровождается увеличением активности NOS и выделением NO. Проникнув в мышечные слои, NO связывается с гемовой группой фермента гуанилатциклазы, ответственной за синтез вторичного мессенджера — циклического гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ). Активность гладкомышечных клеток прямо пропорционально зависит от концентрации цитозольного кальция [5], а увеличение его уровня способствует соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение, активация же гуанилатциклазы приводит к увеличению содержания цГМФ мышечного волокна, который снижает уровень внутриклеточного кальция и тем самым способствует расслаблению НПС [26]. В результате исследования, посвященного оценке роли NO в регуляции моторики пищевода, получены данные, что у пациентов с ГЭРБ изменяется уровень NO в виде повышения концентрации его стабильных метаболитов (нитриты плазмы крови). Зафиксировано возрастание уровня концентрации нитритов, коррелирующее с увеличением длительности болезни и со степенью изменений слизистой оболочки пищевода. Такие данные свидетельствуют о патогенетической значимости этого биологически активного вещества в развитии и прогрессировании ГЭРБ [24].

Исследование по изучению компонентов диффузной нейроэндокринной системы позволило установить принципиальные различия нейроэндокринного статуса в зависимости от глубины поражения слизистой оболочки. Неэрозивная форма ГЭРБ была ассоциирована с гиперплазией клеток пищевода, иммунопозитивных к синтазе NO. Отмечена прямая зависимость между тяжестью эзофагита и количеством клеток пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе и эндотелину 1. Показа-

но, что выраженность дистрофических изменений эпителия пищевода при эрозивной форме ГЭРБ тесно связана с количеством клеток, иммунопозитивных к синтазе NO. Предполагается, что NO прямо или опосредовано вызывает снижение тонуса НПС, дисфункцию моторной деятельности верхних отделов пищеварительного канала, усиление кислотно-пептической агрессии в пищеводе и дистрофические изменения его эпителия [30].

Также авторы исследования показали отрицательное влияние донаторов и генераторов NO на течение ГЭРБ, поскольку гладкие мышцы нижней трети пищевода иннервируются частично NO-ергическими нервами сплетения Ауэрбаха, где в большом количестве обнаружена NO-синтаза. Поэтому гиперпродукция NO в этой зоне иннервации вызывает дополнительную релаксацию гладких мышц желудочно-пищеводного перехода и усугубляет течение ГЭРБ [10, 12].

NO синтезируется во всех отделах дыхательной системы и является одним из самых важных ее медиаторов [9, 12], что послужило толчком для активного его изучения в последние годы при легочных заболеваниях [36]. NO участвует в обеспечении синхронного движения ресничек в верхних дыхательных путях [5].

По данным литературы, 90 % больных ХОЗЛ — курильщики, а у этих людей синтез эндогенного NO в верхних дыхательных путях значительно снижен [9, 11]. Активность NOS снижается даже после одной выкуренной сигареты [60]. NO, синтезируемый в физиологических количествах сNOS, направлен на поддержание определенного тканевого равновесия в синтезе и преобразовании NO, тогда как оксид азота, синтезируемый iNOS, усиливает воспаление в дыхательных путях [4]. Индукторами повышенного синтеза NO являются цитокины, эндотоксины и липосахариды микроорганизмов, которые участвуют в формировании процесса воспаления, а содержание метаболитов NO может отражать степень активности патологического процесса [29]. В литературе представлены данные американских исследователей, которые показали, что при ХОЗЛ значительно повышено содержание NO в выдыхаемом воздухе по сравнению с показателями здоровых лиц [57].

Важным научным и практическим аспектом действия NO является его влияние на состояние больных с гипоксией на фоне ХОЗЛ. Кислород играет ключевую роль в энергообеспечении клеток и синтезе аденозинтрифосфорной кислоты в ходе окислительного фосфорилирования. В связи с этим гипоксия — это важный фактор в повреждении клеток и органов и одно из проявлений нарушения функции эндотелия при ХОЗЛ. В то же время бесспорным фактором повреждения эндотелия является курение [13, 59, 71]. Представлены данные о том, что повреждение эндотелия отмечается у активно курящих людей с нормальной функцией легких еще до появления основных клинических симптомов ХОЗЛ [57]. Гипоксия стимулирует синтез iNOS в гладкомышечных клетках мел-

ких сосудов, где в норме iNOS не должна определяться. При гипоксии содержание eNOS в легочных сосудах снижается, вследствие чего развиваются вазоконстрикция и легочная гипертензия, и одновременно — гиперпродукция NO в гладкой мышце, вызывая повреждение сосудов [11]. NO играет важную роль в гибели клеток под воздействием гипоксии [62]. Это обусловлено еще и тем, что хроническая гипоксия, свойственная пациентам с ХОЗЛ, может приводить к неадекватному вазоконстрикторному ответу на различные стимулы. Так, в одной работе были зарегистрированы ненормальные реакции на введение брадикинина (стимулятора синтеза NO), проявляющиеся недостаточной вазодилатацией [56]. Есть данные, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ развивается недостаточная вазодилатация в ответ на усиление синтеза NO, и повышенная склонность к вазоконстрикции наблюдается во время не только сна, но и бодрствования [2].

Интересны данные исследования, целью которого явилась оценка выраженности повреждения эндотелия у пациентов с ХОЗЛ различной степени тяжести, а также влияния курения на изучаемые параметры. В исследовании участвовали больные с диагнозом ХОЗЛ, различной степени тяжести, кроме общеклинических и инструментальных методов исследования, всем пациентам определяли содержание стабильных метаболитов (нитрата и нитрита) NO в крови. Сумму нитрата и нитрита в крови рассматривали как маркер эндогенного синтеза NO. Получены следующие результаты: по мере ухудшения вентиляционной функции легких при ХОЗЛ снижался эндогенный синтез NO, особенно выражено снижение содержания стабильных метаболитов NO наблюдалось в группе больных с тяжелой степенью ХОЗЛ. Однако наиболее важным моментом, по мнению авторов, явилось то, что синтез NO не увеличивался при обострении ХОЗЛ и усилении гипоксии, тогда как адекватная реакция на гипоксемию должна сопровождаться повышенной продукцией NO, как важным фактором адаптации к различным видам гипоксии [9].

Сегодня важное значение в патогенезе ХОЗЛ придается воспалению, процессам свободнорадикального окисления. Избыток NO в результате накопления iNOS при воспалении приводит к увеличению сильнейших оксидантов — пероксинитритного аниона и пероксинитритной кислоты, вызывающей образование гидроксильного радикала [2, 3]. Накопление токсичных свободных радикалов вызывает реакцию перекисления липидных клеточных мембран, усиление уже имеющегося воспаления за счет увеличения сосудистой проницаемости, появления воспалительного отека. При активации процессов свободнорадикального окисления NO участвует в образовании свободных радикалов, способных вызывать токсическое повреждение дыхательных путей и усиливать воспаление [65].

Следовательно, повреждение слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ

может быть связано не только с кислотно-пептическим фактором, но и с дисбалансом биологически активных веществ, отвечающих за течение воспалительных процессов в пищеводе.

Однако до настоящего времени нет определенных данных об изменениях показателя стабильных метаболитов NO, отражающих уровень эндогенного NO, а также характера этих изменений при ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ. Данные об особенностях клинического течения у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ имеют в большинстве своем лишь эпидемиологический характер и практически не затрагивают механизмы патогенеза, вследствие чего не выработана четкая схема медикаментозной терапии с учетом патогенетических особенностей этой сочетанной патологии.

Таким образом, исследование уровня эндогенного NO в плазме крови и моче у пациентов с ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ позволит частично изучить звенья патогенеза данной патологии.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают сведения о важной регуляторной роли эпифиза и его основного гормона мелатонина при различных физиологических и патологических функциях организма. Ключевая роль мелатонина в организме определяется тем обстоятельством, что ритмам его продукции в организме подчинены все эндогенные ритмы организма [34].

В этой связи перспективным агентом в лечении ГЭРБ, а также при ее сочетании с ХОЗЛ рассматривается гормон эпифиза — мелатонин.

Мелатонин — нейrogормон, продуцируемый эпифизом (шишковидной железой) головного мозга. Он является основным регулятором биологических ритмов [48] и обладает широким спектром многих жизненно важных свойств: гипотермические, антиоксидантные, противоопухолевые, адаптогенные, иммуномоделирующие, регулирующие настроение и сон, а также пролиферация и дифференцировка клеток, нормализация уровня холестерина в крови, участие в регуляции зрительной функции. Показано, что мелатонин представляет собой 5-метокси-N-ацетилированный дериват серотонина (N-ацетил-5-метокситриптамиин), а ключевыми ферментами его синтеза являются N-ацетилтрансфераза и гидроксиндол-O-метилтрансфераза [81]. Интенсивность метаболизма мелатонина зависит от уровня освещенности [52]. Синтез и секреция мелатонина усиливается в темное время суток и подавляется в дневные часы, таким образом, мелатонин вовлекается в циркадные ритмы и регуляцию различных функций организма. Пик ночной секреции мелатонина приходится на 2:00 ночи. Ночной максимум продукции мелатонина у человека по его концентрации в крови составляет 42—75 пг/мл. Общее количество мелатонина, синтезируемого в организме человека в течение суток, составляет 30 мкг, причем 80 % синтезируется в ночное время [81]. Также отмечена вариабельность синтеза мелатонина в зависимости от возрастных периодов жизни человека. Так, его максимальная концентрация отмечается в

возрасте 5—10 лет, затем она начинает прогрессивно снижаться, достигая своего минимума в возрасте 65 и более лет [53]. Наблюдаются и сезонные колебания синтеза этого гормона — его уровень более высокий зимой по сравнению с летним периодом. Однако суточная экскреция с мочой конечного метаболита мелатонина — 6-СОН — остается высокой в ночное время, независимо от времени года [70, 73]. Секреция мелатонина не ограничивается исключительно эпифизом, было доказано, что энтерохромаффинные клетки пищеварительного канала (ЕС-клетки) являются главным депо серотонина — основного предшественника мелатонина в организме [28, 78]. Концентрация мелатонина в ПК в 10—100 раз выше, чем в крови, и в 400 раз выше, чем в самом эпифизе (80—200 нг и 0,2—4,5 нг соответственно). Экстрапинеальный мелатонин широко распространен в организме человека: клетки, которые его продуцируют, обнаружены в слизистой оболочке желудка, дыхательных путей, поджелудочной и щитовидной желез, надпочечниках, тимусе. Также мелатонин вырабатывается неэндокринными клетками: фагоцитами, тромбоцитами, эндотелиоцитами, эозинофильными лейкоцитами и др. Мелатониниммунопозитивные эпителиоциты входят в состав диффузной нейроэндокринной системы пищеварительного канала (APUD-система организма) [66, 68]. Такая значительная распространенность этого гормона в организме характеризует его как регулятор межклеточных нейроэндокринных процессов, а также как координатор множества сложных биологических активных реакций [66, 76].

Нарушение количественной продукции и ритма секреции мелатонина является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к возникновению десинхроза, за которым следует возникновение органической патологии. Любые изменения продукции мелатонина, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, ведут к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма между собой (внутренний десинхроз), так и ритма организма с ритмами окружающей среды (внешний десинхроз) [68, 72]. С биоритмологических позиций сезонные обострения хронических болезней внутренних органов представляют собой клиническую реализацию дезадаптации организма в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма при изменении окружающей среды.

Следовательно, даже сам факт нарушения секреции мелатонина может стать причиной различных заболеваний, в том числе ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ. Поэтому дальнейшее изучение роли мелатонина при ГЭРБ с ХОЗЛ может оказаться полезным для понимания патогенеза данного заболевания и повышения эффективности терапии.

Есть данные, что мелатонин стимулирует сокращения НПС, что имеет большое значение в предупреждении ГЭР. Этот гормон обладает прямым регулирующим эффектом на гладкие мышцы пищеварительного канала, стимулируя (в высоких

концентрациях) или угнетая (в низких концентрациях) перистальтику кишечника [7, 35, 53]. В экспериментах было доказано, что мелатонин угнетает кислотопродукцию. Это влияние реализуется через рецепторные механизмы [17]. Он обладает мощным антиоксидантным эффектом, что позволяет предупреждать повреждение слизистой оболочки ПК под воздействием различных агрессивных факторов [26, 38]. Кроме собственных антиоксидантных качеств, мелатонин способен стимулировать активность антиоксидантных ферментов — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также ингибировать NO-синтазу [75].

В настоящее время есть убедительные данные о положительном влиянии мелатонина на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, учитывая его антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства. Выполненные к этому времени исследования показали, что мелатонин обладает активным противовоспалительным свойством и, что не менее важно, антихеликобактерным эффектом. В исследованиях показаны отчетливые противотревожные свойства мелатонина. По своей выраженности они не сопоставимы с эффектом бензодиазепинового анксиолитика тофизопама и сочетаются, как и у последнего, с более четкой организацией циркадного периодизма. Эпифиз посредством мелатонина участвует в регуляции деятельности иммунной системы, контролируя ее временную динамику [80].

Возвращаясь к проблеме возможной связи NO и мелатонина в процессах развития ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, по данным литературы видно, что NO способствует активации гуанилатциклазы, что в свою очередь приводит к увеличению содержания цГМФ в мышечном волокне, который снижает уровень внутриклеточного кальция и тем самым способствует расслаблению НПС [24], что и является центральным механизмом в развитии ГЭРБ. Мелатонин, напротив, обладает ингибирующим действием на цГМФ, в связи с чем имеет стимулирующее влияние на тонус НПС, ограничивая таким образом как возможное поражение слизистой пищевода, так и отрицательное воздействие ГЭР на течение ХОЗЛ.

В литературных источниках есть интересные сведения о том, что суточные ритмы вегетативной регуляции синхронизированы с суточными ритмами мелатонина, и снижение его ночной концентрации приводит к устойчивой гиперсимпатикотонии. Это в свою очередь является одним из факторов патогенеза ГЭРБ, так как в развитии моторных нарушений пищевода и желудка немаловажную роль отводят дисбалансу парасимпатического и симпатического звеньев нервной регуляции, как следствие — нарушение перистальтической активности. В то же время есть данные, что в развитии сфинктерных нарушений приоритетная роль отводится также вегетативной нервной системе. Показано, что при сфинктерных нарушениях превалирует гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность [16].

Эти сведения подчеркивают возможные причинно-следственные связи между нарушением концентрации мелатонина и возможным развитием дисбаланса вегетативной нервной системы, что в свою очередь приводит к моторным нарушениям пищевода.

Мелатонин обладает способностью ингибировать выброс АКТГ, уменьшая таким образом концентрацию кортизола, и формировать вместе с β -эндорфином основное звено стресслимитирующей системы организма [68].

Показано, что мелатонин не только является центральным эндогенным синхронизатором биологических ритмов, но и участвует в регуляции различных звеньев системы гомеостаза, а также окислительно-восстановительных процессов в организме, регулирует активность NO-синтазы и нейтрализует свободные радикалы, образующиеся в процессе синтеза и метаболизма NO [80].

В одном из исследований была продемонстрирована противовоспалительная активность мелатонина и сделано заключение, что это связано со способностью ингибировать активность NOS и поглощать радикалы ONOO^- и OH^- . Кроме того, было показано, что мелатонин нейтрализует NO и таким образом косвенно ограничивает окислительный стресс, который в свою очередь занимает не последнее место в патогенезе ХОЗЛ. Помимо непосредственного поглощения NO, мелатонин уменьшает образование фермента, лимитирующего скорость его образования — NO-синтазы [80].

Существуют данные, что при эрозивной форме ГЭРБ увеличивается количество мелатонинимуннопозитивных клеток, предположительно это имеет протективное значение. Эти механизмы осуществляются опосредованно, через угнетение NO-синтазы [61].

Поскольку сегодня уже доказано, что мелатонин имеет выраженные цитопротекторные свойства при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в последнее время активно изучаются вопросы о эзофагопротекторном действии мелатонина и его использовании в лечении больных ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Однако, вопросы о роли мелатонина при ГЭРБ, а особенно при его сочетанном течении с ХОЗЛ, и возможной коррекции гормонального дисбаланса его экзогенным введением остаются все еще малоизученными и требуют более пристального внимания.

По литературным данным, для исследования этой проблемы были использованы экспериментальные модели на животных.

Интерес представляют результаты одного из исследований, целью которого было изучение состояния эпителиального барьера и кровообращения пищевода у крыс в условиях индукции кислотного и щелочного поражения и коррекция мелатонина. Для решения поставленных задач авторы провели

несколько серий исследований. Группам моделировали кислотный и щелочной тип поражения пищевода с помощью пепсина, трипсина и желчи. В одной из групп до начала перфузии вводили мелатонин. При обсуждении результатов авторы указали, что перфузия указанными растворами привела к повреждению слизистой оболочки пищевода с образованием геморрагических эрозий и язвенных поражений. Также в группах, где предварительно был введен мелатонин, авторы зафиксировали значительное уменьшение площади поражений и массивный вазодилататорный эффект.

Эти данные подтверждают цитопротекторное и репаративное действие мелатонина, что подтверждено в предыдущих исследованиях. Таким образом, назначение мелатонина является оправданным для повышения резистентности слизистой оболочки пищевода [53].

В еще одном исследовании была изучена эффективность препарата, содержащего мелатонин, по сравнению с равноценной группой пациентов, получавших омепразол. Ученые пришли к выводу, что препараты с мелатонином значительно улучшают клиническое течение ГЭРБ. Также было достоверно установлено, что клинический эффект препарата, содержащего мелатонин, сопоставим с действием омепразола [75].

В то же время остается открытым вопрос о возможных эзофагопротекторных свойствах мелатонина и его применении для лечения больных ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ.

Таким образом, присоединение хронического воспалительного заболевания органов дыхания к гастроэнтерологической патологии обуславливает и соответствующий прогноз. В такой ситуации необходим детальный анализ клинических особенностей сочетанного варианта патологии, что позволит в свою очередь прийти к более глубоким выводам о взаимном влиянии на течение, диагностику, лечение и профилактику обострений и рецидивов. Первенство одной из патологий в клиническом течении не всегда соответствует правильному назначению лечения и зачастую маскирует тяжесть прогноза.

Если ГЭРБ и ХОЗЛ как отдельные нозологические единицы изучены достаточно подробно, то при синтропии этих заболеваний всплывает масса нерешенных и спорных вопросов, а именно, о роли NO и мелатонина в патогенезе ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ. Поскольку данные литературы весьма противоречивы, есть основание полагать, что изучение особенностей клинической картины этой сочетанной патологии, изменений секреции NO и мелатонина как звеньев патогенеза ГЭРБ в сочетании с ХОЗЛ, а также целесообразности и эффективности экзогенного назначения мелатонина является актуальной задачей современной медицинской науки и нуждается в доскональном изучении и исследовании в условиях клиники.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Е.П. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни». — М., 2006. — 26 с.
2. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования // Успехи совр. биол. — 1993. — Т. 113, № 6. — С. 752—762.
3. Анисимов В.Н., Рейтер Р. Функция эпифиза при раке и старении // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 259—268.
4. Воєйкова Л.С., Єфімов В.В., Блажко В.І та ін. Компенсаторна функція ендотелію: можливості прогнозування розвитку хронічного обструктивного захворювання легенів // Укр. терап. журн. — 2007. — № 1. — С. 32—35.
5. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных состояний. — М.: Медпрактика, 2004. — С. 6—19.
6. Голубев А.Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. — 2003. — № 12. — С. 57—76.
7. Дорогой А.П. Мелатонін і його біологічне та клінічне значення у клінічній практиці // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2—3. — С. 84—88.
8. Дугка І.В. Інтенсивність оксидативного стресу та протеїназ-інгібіторного дисбалансу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою та ефективність їх корекції препаратом гірко білоба // Клін. та експ. патологія. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 23—35.
9. Єфімов В.В., Блажко В.І., Воєйкова Л.С. і гр. Показатели функций эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — № 4. — С. 44—47.
10. Звягина Т.В., Белик И.Е., Аникеева Т.В. и гр. Методы изучения метаболизма оксида азота // Вест. эпидемиол. и гигиены. — 2001. — № 2. — С. 253—257.
11. Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконь Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 1. — С. 66—68.
12. Зенков Н.К., Меньшиков Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 30—34.
13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2004. — № 2. — С. 70—78.
14. Кириллов М.М., Кириллов С.М. Сопоставление клинико-диагностической картины частных форм патологии пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // Вестн. новых мед. технол. — 2007. — Т. 14, № 4. — С. 204—220.
15. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (общность и особенности) // Воен.-мед. журн. — 2008. — № 5. — С. 58—61.
16. Кириллов М.М., Кириллов С.М., Рябова А.Ю., Минченко И.И. Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (общность и особенности) // Вест. новых мед. технол. (Тула). — 2007. — № 3. — С. 120—123.
17. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваемости // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 1. — С. 56—58.
18. Козлова И.В., Чумак Е.П. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронической обструктивной болезни легких: механизмы развития, особенности клиники и диагностики // РЖГГП. — 2008. — № 6. — С. 75—80.
19. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // Межд. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 130—134.
20. Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.А. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов // Клин. мед. — 2000. — Т. 78, № 3. — С. 36—39.
21. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 2—11.
22. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме // Рос. вестн. перинатол., педиатр. — 2000. — № 4. — С. 48—51.
23. Маев И.В., Самсонов А.А., Огинцова А.Н. и гр. Перспективы применения нового прокинетики с двойным механизмом действия в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 1—5.
24. Маев И.В., Трухманов А.С., Малышев И.Ю., Чермушкина Н.В. // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 6. — С. 11—16.
25. Малая А.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: Торсинг, 2000. — 432 с.
26. Малышев И.Ю. Введение в биохимию оксида азота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — Е. 7. — № 1. — С. 49—55.
27. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Спириг Б.В. и гр. Гипоксия и оксид азота // Вестн. РАМН. — 2000. — № 4. — С. 44—48.
28. Мальцев С.В., Ишкина Л.А. Физиология и патофизиология мелатонина // Казан. мед. журн. — 1999. — Т. 80, № 5. — С. 390—393.
29. Невзорова В.А., Просекова Е.В., Гельцер Б.И. и гр. Динамика биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме // Тер. арх. — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 34—37.
30. Осадчук М.А., Усик С.Ф., Чиж А.Г., Липатова Т.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике клинициста. — Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та. — 2004. — 195 с.
31. Острогляд А.В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 1 (27). — С. 30—32.
32. Острогляд А.В. Перший досвід вивчення епідеміології гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 1. — С. 30—32.
33. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Кислотозависимые заболевания. — СПб, 2002. — 89 с.
34. Рапопорт С.И., Голиченкова В.А. Мелатонин: теория и практика. — М.: Медпрактика-М, 2009. — С. 99.
35. Рапопорт С.И. Отчет о научно-исследовательской работе Проблемной комиссии РАМН по хронобиологии и хрономедицине (ПК 37.07). — М., 2006. — 87 с.
36. Ремизова М.И. Роль оксида азота в норме и патологии // Вестн. Службы крови в России. — 2000. — № 2. — С. 53—57.
37. Рябова А.Ю., Кириллов С.М., Кириллов М.М. и гр. Сопоставление клинических и функциональных изменений респираторной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Аллергол. и иммунол. — 2007. — № 1. — С. 59.
38. Трофимов В.И., Евсюкова Е.В., Бондаренко В.А. и гр. Глюкокортикоидная функция надпочечников и уровень мелатонина у больных аспириновой астмой // Пульмонология. — 1998. — № 2. — С. 68—70.
39. Фадеенко Г.Д., Бабак М.О., Можина Т.Л. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 4 (42). — С. 4—7.

40. Фролова-Романюк Э.Ю. Вторичные поражения желудка и пищевода при патологии респираторного тракта // *Здоров'я України*.— 2007.— С. 58—59
41. Харченко В.В. Природні біантиоксиданти та печінка // *Сучасна гастроентерол.*— 2007.— № 6 (38).— С. 79—85.
42. Христич Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы // *Укр. терап. журн.*— 2006.— № 2.— С. 88—91.
43. Ченур С.В., Стариков В.Н., Саблин О.А. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидагической системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Экспер. и клин. гастроентерол.*— 2003.— № 1.— С. 116.
44. Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Андреев В.Г. Системная патология при обструктивной болезни легких.— М.: Экономика и информатика, 2005.— С. 192.
45. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ.— М.: Атмосфера, 2005.— 9 с.
46. Шмелев Е.И., Яковлев В.М., Новиков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких.— М., 2003.— 112 с.
47. Яковлев В.М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция.— М.: Медицина, 2000.— 172 с.
48. Arendt J. Human pineal physiology and pathology [электронный ресурс] // J. Arendt.— Режим доступа: <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo15/ch01s05.html>.
49. Andersen L.I., Jensen G. Prevalence of benign oesophageal disease in the Danish population with special reference to pulmonary disease // *J. Intern. Med.*— 1989.— Vol. 225.— P. 393—402.
50. Bames P.J. NO or no NO in asthma? // *Thorax*.— 1996.— Vol. 51.— P. 218—220.
51. Barua R.S., Ambrose J.A., Eales-Reynolds L.J. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium dependent vasodilatation // *Circulation*.— 2001.— Vol. 104.— P. 1905.
52. Bechmann J.S., Bechmann T.W., Chen J. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implication for endothelium injury from nitric oxide and superoxide // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.— 2000.— Vol. 87.— P. 1620—1624.
53. Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, functional and clinical relevance (review) // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— Vol. 47, N 10.— P. 2336—2348.
54. Bubenik G.A. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin // *Biol. Signals. Recept.*— 2001.— Vol. 10.— P. 350—366.
55. Delen F.M., Sippe J.M., Osborne M.L. et al. Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis: Comparison with asthma and COPD // *Chest*.— 2000.— Vol. 117, N 3.— P. 695—701.
56. Dent J., Armstrong D., Delaney B. et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations and discussion outputs // *Gut*.— 2004.— Vol. 53 (suppl.), N 4.— P. 1—24.
57. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // *Respir. Med.*— 1997.— Vol. 91 (suppl. A).— P. 22—28.
58. Ducha H.W., Moreno H., Robinson A. et al. Vascular responsiveness to bradikinin and nitroglycerin in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *J. Sleep. Res.*— 1997.— Vol. 26.— P. 464—470.
59. Ekstrom T., Tibbling L. Esophageal acid perfusion airway function and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity // *Chest*.— 2001.— Vol. 96 (5).— P. 963.
60. Ivan E., Rascon-Aguilar, Mark Pamer, Peter Wludyka. et al. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD // *Chest*.— 2006.— Vol. 130.— P. 1096—1101.
61. Eniewska-Jarosinska M., Basiac J., Klupinska G. et al. Protective effect of antioxidants on DNA damage induced by MNNG in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa cells [электронный ресурс] // Abstract T.0201.: Canada, Oakville, Pulsus group Inc, 2005.
62. Freeman B. Free radical chemistry of nitric oxide: looking at the dark side // *Chest*.— 1994.— Vol. 105.— P. 798—848.
63. Gerritsen W.B., Asin J., Zanen P. et al. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients // *Respir. Med.*— 2005.— Vol. 99, N 1.— P. 84—90.
64. Haward G., Burke Szklo M. Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness // *Arch. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 154.— P. 1277—1282.
65. Ichinose M., Sugiura H., Yamagata S. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2000.— Vol. 162.— P. 701—706.
66. Kharitonov S.A., Robbins R.A., Yates D. et al. Acute and chronic effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol. 152, N 2.— P. 609—612.
67. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2006.— Vol. 57 (suppl. 5).— P. 51—66.
68. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T., Bubenik G.A. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 58 (suppl. 6).— P. 23—52.
69. Konturek S.J., Brzozowski I. Role of COX-2 and PGE2 system in gastric ulcer healing effects of proton pump inhibitors, histamine-H2 antagonists and melatonin [электронный ресурс] // *J. of Physiol. and Pharmacol.*— 2006.— Vol. 57 (suppl. 2).— P. 67.— Режим доступа к журналу: http://www.jpp.krakow.pl/cgi/reprint/abstract/57/suppl_2/67.
70. Migliacci R. Smoking and endothelium-dependent dilatation // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 358.— P. 1674—1678.
71. Moncada S., Palmer R.M.J. et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.*— 1991.— Vol. 43, N 1.— P. 109—142.
72. Lazarus S.C. Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease // *Asthma Immunol: 5th Ann. Meeting*.— 2000.— N 1058.
73. Sack R.L., Blood M.L., Keith L.D. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance // *J. Clin. Endocrinol.*— 1992.— Vol. 75.— P. 127—134.
74. Souza P.R. Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin, vitamins and amino acids: comparison with omeprazole // *J. Pineal Research*.— 2006.— Vol. 41 (3).— P. 195—200.
75. Strugala V., Dettmar P.W. The global variation in the prevalence of the GORD symptoms heartburn and acid regurgitation within the general population // *Gut*.— 2004.— Vol. 53 (suppl. 1).— P. G-216.
76. Thor P.J., Krolczyk G., Gil K. et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility // *J. Physiol. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 58 (suppl. 6).— P. 97—105.
77. Thomson L., Trujillo M., Telleri R. Kinetics of cytochrome c (2+) oxidation by peroxynitrite: Implication for superoxide measurements in nitric oxide-production biological systems // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1995.— Vol. 319.— P. 491—497.
78. Vialli M. Histology of the enterochromaffin cells // *In: 5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines: Handbook of Experimental Pharmacology*.— Berlin, 1966.— Vol. 19.— P. 1—65.
79. Wasowska-Krolkowska K., Toporowska-Kowalska E., Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children // *Med. Sci. Monit.*— 2002.— Vol. 8 (3).— P. RA64—71.

80. Wells A.V., Hirani N. Snterstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // *Thorax*.— 2008.— 63.— P. v1—v58.

81. Yang B., Schlosser R.J. et al. Signal transduction pathways in modulation of ciliary beat frequency by methacholine // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*— 1997.— Vol. 106.— P. 230—236.

Г.Д. Фадєєнко, В.М. Каменір

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІТІВ МЕЛАТОНІНУ ТА ОКСИДУ АЗОТУ
В ПАТОГЕНЕЗІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ
У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

Останніми роками набуло актуальності вивчення поєднаної патології. При двох нозологіях можуть визначитися дещо інші клінічні особливості перебігу хвороб, що може значно ускладнювати ситуацію, викликати торпідність до лікування й погіршувати прогноз. У дослідженні розглянуто поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Представлено сучасні уявлення про роль оксиду азоту та мелатоніну в патогенезі ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ. Проаналізовано значення змін рівнів оксиду азоту та мелатоніну у формуванні ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ та їхній взаємний вплив на перебіг цієї поєднаної патології. Також наведено результати експериментальних та клінічних досліджень щодо можливості використання мелатоніну для лікування хворих на ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ.

G.D. Fadiieenko, V.M. Kamenir

**RELATIONSHIP OF MELATONIN METABOLITES AND NITRIC OXIDE
IN PATHOGENESIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE
IN COMBINATION WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Currently the investigation of the combined pathology became highly topical. In the case of combination of two pathologies the revealed clinical peculiarities of the disease course may be slightly different, and this can significantly complicate a situation and cause torpidity in treatment and deteriorate the prognosis. With account of this the authors focused on the combination of gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The review demonstrates the modern views on the role of nitric oxide and melatonin in pathogenesis of GERD in combination with COPD. The analysis has been held for the data on the alterations of the NO and melatonin levels at GERD combined with COPD and their mutual effects on the course of this combined pathology. Moreover the article presents results of experimental and clinical investigations of the possibility of the use of melatonin in the treatment of patients with GERD combined with COPD.