



УДК616-083/-085

## ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Атеросклероз (АС) является одним из основных видов патологии, встречающейся в пожилом и старческом возрасте, приводящей к смерти от инфарктов миокарда, ишемических инсультов и гангрены нижних конечностей. Важное место в патогенезе ишемического повреждения тканей и органов, развивающегося в результате АС, играет окислительный стресс. Мелатонин (МТ) является одним из сильнейших эндогенных поглотителей свободных радикалов. Эффекты МТ на органы сердечно-сосудистой системы связаны с его вазодилатирующими свойствами и способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. Показано нормализующее действие МТ на проницаемость сосудистой стенки, увеличение ее резистентности к повреждающим факторам и улучшение параметров микроциркуляции. При наличии атеросклероза повышенное потребление МТ может приводить к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции МТ. Нельзя исключить наличие связи между индивидуальными особенностями секреции МТ и связанной с ними предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям.

Ключевые слова: атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая болезнь сердца, ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза, окислительный стресс, мелатонин.

**А.В. АНТРОПОВ**  
**Т.В. КВЕТНАЯ**  
**К.Л. КОЗЛОВ**

*Санкт-Петербургский  
институт биорегуляции  
и геронтологии СЗО РАМН*

*e-mail: kvetnaia@gerontology.ru*

Атеросклероз (АС) – хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, сужающих просвет сосуда, что приводит к органным и общим расстройствам кровообращения [6].

АС является одним из основных видов патологии, встречающейся в пожилом и старческом возрасте, и рассматривается как ведущая причина смерти от инфарктов миокарда, ишемических инсультов и гангрены нижних конечностей [10].

Важное место в патогенезе ишемического повреждения тканей и органов, развивающегося в результате АС, играет окислительный стресс, который, усугубляя развивающуюся ишемию, приводит к накоплению в тканях цитотоксических продуктов – свободных кислородных радикалов, повреждающих структурные белки, ферменты, клеточные макромолекулы и дезоксирибонуклеиновую кислоту.

Основная внутриклеточная система инактивации свободных кислородных радикалов – система фермента супероксиддисмутазы (СОД). Кроме СОД к инактиваторам свободных радикалов также относят каталазу, церуллоплазмин, цистеин, глутатионредуктазу, трансферрин, токоферол, D-пеницилламин, мелатонин (МТ), унитиол, аскорбиновую кислоту и некоторые другие вещества [3].

МТ является одним из сильнейших эндогенных поглотителей свободных радикалов [1-2]. Присутствие МТ и, следовательно, его антиоксидантная активность, выявлены во всех клеточных структурах, включая ядро, в отличие от большинства других внутриклеточных антиоксидантов, локализующихся преимущественно в определенных клеточных структурах [12]. Универсальность антиоксидантного действия МТ обусловлена тем, что эффекты МТ не опосредованы через его мембранные рецепторы [11,13].

Установлено, что МТ стимулирует выработку цитокинов и интерферона, усиливает цитотоксическую функцию НК-клеток [8,9]. При введении экзогенного МТ отмечено повышение количества Т-клеток, в том числе с хелперными функциями, улучшение показателей фагоцитарной активности нейтрофилов [4].

Эффекты МТ в отношении органов сердечно-сосудистой системы связаны с его вазодилатирующими свойствами и способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. В большом количестве исследований продемонстрировано, что как физиологические, так и фармакологические дозировки МТ оказывают значимый сосудорасширяющий эффект. Показано нормализующее действие МТ на проницаемость сосудистой стенки, увеличение ее резистентности к повреждающим факторам и улучшение параметров микроциркуляции [15].

Указанные обстоятельства послужили причиной изучения особенностей секреции МТ при ишемических проявлениях АС наиболее клинически значимых локализаций.

**Материалы и методы исследования.** Для изучения особенностей секреции МТ у исследуемых пациентов было проведено изучение экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) – основного метаболита данного гормона – в моче.

Определение 6-COMT в утренних образцах мочи при нормальном состоянии функции печени и почек адекватно отражает ночной синтез МТ [7,14] и представляет собой достоверный метод оценки уровня секреции МТ у здоровых и больных людей.

Мочу собирали в отдельную емкость у каждого пациента в течение ночи в интервале между 23.00 и 7.00 – 8.00 часами. После измерения общего объема выделенной за ночь мочи отбирали 3 пробы по 1 мл в капсулы Эппендорфа, замораживали их и хранили до лиофилизации при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Радиоиммунологический анализ 6-COMT проводился в трех аликвотах мочи с использованием специфических антител к 6-COMT, стандартов и радиоактивной метки по йоду, входящих в наборы Stockgrand Ltd. (Guilford, Surrey, UK). Метод основан на принципе связывания антигена 6-COMT с антителом, меченным радиоактивным изотопом ( $\text{I}^{125}$ ). Радиометрию проводили на автоматическом гамма-счетчике LKB-Wallak (модель 1181). Расчет содержания 6-COMT (нг/ч) в исследуемых пробах мочи проводился при помощи лицензионной компьютерной программы Radiomarker. Коэффициент вариабельности между разными определениями составлял не более 7%, внутри одного определения – 4%.

Проведено обследование 122 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет (мужчин – 46, женщин – 76). Все пациенты были распределены на возрастные подгруппы: от 60 до 74 лет (пожилой возраст) и от 75 до 89 лет (старческий возраст). Средний возраст обследуемых пациентов составил 72,7 лет (в возрастных подгруппах у пожилых лиц средний возраст составил 66, 6 лет, у лиц старческого возраста 81,0 год).

Основную группу пациентов составили 76 человек (62,3%) с клиническими проявлениями АС различных локализаций: дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) при АС артерий головного мозга, ишемическая болезнь сердца (ИБС) при АС коронарных артерий, ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза при АС нижних конечностей (АНК).

Атеросклеротическое поражение артерий головного мозга с ДЭ выявлено у 40 пациентов основной группы (52,6%).

В соответствии с общепринятой классификацией в исследование вошли пациенты с ДЭ I, IIa, IIб стадий (Бурцев Е.М.). В исследование не были включены пациенты с ДЭ III стадии, а также перенесшие острую недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в течение года, предшествовавшего исследованию.

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий отмечено у 25 пациентов основной группы (32,9%). У всех обследуемых пациентов имела место стенокардия напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации кардиологов (1999 г.). В исследование не были включены пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда в течение года, предшествовавшего исследованию.



Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей отмечалось у 11 пациентов основной группы (14,5%). В данной группе у 5 человек выявлены гемодинамически значимые стенозы или окклюзии подвздошных артерий, у 6 пациентов – гемодинамически значимые стенозы или окклюзии бедренных артерий. У всех пациентов имелись клинические проявления ишемии нижних конечностей ПА – III стадии по классификации А.В. Покровского (1976 г.). В исследовании не участвовали пациенты, перенесшие реконструктивные оперативные вмешательства на сосудах или ампутацию конечности по поводу атеросклеротической гангрены, а также пациенты ишемическими ночными болями покоя, в связи с возможными перерывами ночного сна, что могло влиять на секрецию мелатонина.

Контрольную группу составили 46 человек (37,7%) с отсутствием клинических проявлений атеросклероза указанных локализаций. В данной группе пациентов в качестве основного диагноза наиболее часто выявлялся деформирующий остеоартроз (ДОА) ( $n = 24$ ; 52,2%) и артериальная гипертензия (АГ) ( $n = 25$ ; 54,3%).

**Результаты исследования. Особенности динамики экскреции 6-СОМТ при наличии атеросклероза у пациентов различного возраста.** При сравнительном изучении экскреции 6-СОМТ у пациентов пожилого и старческого возраста с АС сосудов различной локализации и контрольной группы было зарегистрировано достоверное снижение уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов с АС различной локализации. Так, у пациентов пожилого возраста при наличии АС экскреция 6-СОМТ составляла  $783,4 \pm 38,8$  нг/час, в то время как в группе контроля показатель экскреции 6-СОМТ у лиц пожилого возраста был достоверно выше и составил  $1048,5 \pm 41,2$  нг/час. У пациентов старческого возраста с АС уровень экскреции 6-СОМТ был равен  $553,5 \pm 32,1$  нг/час, в то время как в группе контроля показатель экскреции 6-СОМТ у лиц старческого возраста составил  $787,9 \pm 18,0$  нг/час (табл. 1).

Таблица 1

**Экскреция 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом сосудов и в контрольной группе в различных возрастных подгруппах**

Возраст (лет)	Контроль		Атеросклероз	
	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M±m)	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M±m)
60-74	28	$1048,5 \pm 41,2$	28	$783,4 \pm 38,8^*$
75-89	18	$787,9 \pm 18,0$	28	$553,5 \pm 32,1^*$

\* –  $p < 0,001$  – по сравнению с показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов контрольной группы.

При анализе полученных результатов выявлено, что уровень экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих проявлениями АС сосудов различных локализаций, достоверно снижен по сравнению с пациентами контрольной группы. Статистически значимое возрастное снижение уровня экскреции 6-СОМТ сохраняется как в основной, так и в контрольных группах, вне зависимости от пола ( $p < 0,001$ ).

**Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с различными клиническими формами атеросклероза.** Несмотря на этиопатогенетическую общность, различные клинические формы АС, связанные с поражением сосудов соответствующих локализаций, имеют свои особенности. При этом различные клинические проявления, тяжесть течения и исходы АС нередко обусловлены не столько степенью морфологических изменений, сколько именно их локализацией.

Проведенные исследования выявили, что показатели экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих различными клиническими формами АС: ишемической болезнью сердца (ИБС), церебральным атеросклерозом (ЦА), атеросклерозом нижних конечностей (АНК), были достоверно снижены ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ) по сравнению с показа-



телями экскреции 6-СОМТ у лиц контрольной группы. Так, у пациентов основной группы с ИБС показатели экскреции 6-СОМТ составили  $797,5 \pm 53,7$  нг/час; с ЦА –  $609,0 \pm 30,2$  нг/час, с АНК –  $687,2 \pm 37,1$  нг/час (табл. 2).

Таблица 2

**Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом различных локализаций и в контрольной группе**

Нозология	Количество пациентов, (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M±m)
Контроль	46	$946,5 \pm 32,1$
Ишемическая болезнь сердца	25	$797,5 \pm 53,7^{**}$
Церебральный атеросклероз	40	$609,0 \pm 30,2^* \wedge$
Атеросклероз нижних конечностей	11	$687,2 \pm 37,1^*$

\* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$  – по сравнению с показателями экскреции 6-СОМТ у лиц контрольной группы;

^ –  $p < 0,05$  – по сравнению с показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов с ИБС.

В то же время, при сравнительном анализе полученных результатов было выявлено достоверное снижение уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих ЦА, по сравнению с пациентами, страдающими ИБС ( $p < 0,05$ ).

Статистически достоверных отличий между показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов с АНК и пациентов с ИБС, а также у пациентов с АНК и пациентов с ЦА не выявлено.

Показатели экскреции 6-СОМТ у пациентов с АНК были выше показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов с ЦА, но ниже, чем у пациентов с ИБС.

**Заключение.** В настоящее время отсутствует четкое представление о причинах снижения продукции МТ у пациентов с АС. Ряд авторов рассматривает данный феномен как результат компенсаторной реакции потребления МТ, учитывая его антиоксидантные свойства, способность к торможению миграции нейтрофилов в очаг поражения, подавлением секреции активных факторов воспаления иммунокомпетентными клетками, торможением агрегации тромбоцитов, улучшением микроциркуляции в очаге ишемии. При наличии АС, как и при артериальной гипертензии, повышенное потребление МТ может приводить к истощению ферментных систем его синтеза с последующим снижением его продукции в интервале времени, когда в физиологических условиях отмечается пик эпифизарной секреции МТ [5]. В то же время нельзя исключить наличия взаимосвязи индивидуальных особенностей секреции МТ и связанной с ними предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, однако данная гипотеза требует дальнейшего детального изучения.

**Литература**

1. Кветная, Т.В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин. – СПб.: ВМедА, 2003. – 93 с.
2. Кветная, Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: ДЕАН, 2005. – С.106-107.
3. Козлов, К.Л. Ишемическая болезнь сердца (Клиническая физиология, фармакотерапия, хирургическое лечение) / К.Л. Козлов, В.Ю. Шанин. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 351 с.
4. Коркушко, О.В. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения / О.В. Коркушко [и др.]. – СПб.: Наука, 2002. – 202 с.
5. Рапопорт, С.И. Мелатонин и сердечно-сосудистая система. Терапевтические возможности мелатонина при артериальной гипертензии / С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская // Рус. мед. журнал. Кардиология. – 2010. – Т.18, №3. – С.40-45.
6. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни сердечно-сосудистой системы / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Бином-Пресс., 2007. – 862 с.



7. Arendt, J. Melatonin and the mammalian pineal gland. – London. – Chapman & Hall. – 1995. – 331 p.
8. Barriga, C. Circadian rhythm of melatonin, corticosterone and phagocytosis: effect of stress / C. Barriga ( and oth. ) // J. Pineal. Res. – 2001. – Vol.30. – №3. – P. 180-187.
9. Mocchegiani, E. Melatonin administration in tumour bearing mice (intact and pinealectomized) in relation to stress, zinc, thymulin and IL-2 / E. Mocchegiani ( and oth. ) // International Journal Immunopharmacology. -1999. –Vol.21. – №1. – P. 27-46.
10. Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension / K. Pyorala ( and oth. ) // Europ. Heart J. – 1994. – №15. – P. 1300-1331.
11. Reiter, R.J. Antioxidant capacity of melatonin: a novel action not requiring a receptor / R.J. Reiter ( and oth. ) // Neuroendocrinology. Lett. – 1993. – Vol.15. – №1-2. – P. 103-116.
12. Reiter, R.J. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant II / R.J. Reiter ( and oth. ) // J. Pineal Res. – 1995. – Vol.18. – №1. – P. 1-11.
13. Reiter R.J. Functional-aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue-damage induced by free-radicals II / R.J. Reiter // Eur. J. Endocrinol. – 1996. – Vol.134. – P. 412-420.
14. Reiter, R.J. When melatonin gets of your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke / R.J. Reiter ( and oth. ) // Exp. Biol. Med. – 2005. – Vol.230. – P. 104-117.
15. Shibata, S. Vasorelaxing action of melatonin in rabbit basilar artery / S. Shibata ( and oth. ) // Gen. Pharmacol. – 1989. – №20. – P.677-680.

## THE CHARACTERISTICS OF MELATONINE SECRETION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF DIFFERENT LOCALISATIONS

**A.V. ANTROPOV**  
**T.V. KVETNAIA**  
**K.L. KOZLOV**

*St. Petersburg Institute  
of Bioregulation  
and Gerontology,  
NMB of RAMS*

*e-mail: kvetnaia@gerontology.ru*

Atherosclerosis (AS) is one of the main types of pathology encountered in elderly and senile age, leading to death from myocardial infarction, ischemic stroke and gangrene of the lower extremities. The oxidative stress is the key factor of the pathogenesis of tissue ischemic damage as a result of the AS. Melatonin (MT) is one of the most powerful endogenous free radical scavengers. Effects of MT on the organs of the cardiovascular system are related to its vasodilating properties and the ability to inhibit the aggregation of platelets. A normalizing effect of MT on vascular permeability the increase of its resistance to damaging factors as well as the improvement of parameters of microcirculation have been shown. In AS the increased consumption of the MT may lead to depletion of the enzyme systems of its synthesis with subsequent reduction of its output in the time period when the physiological conditions the peak secretion of pineal MT was observed. It's impossible, to exclude the existence of the relationship between individual characteristics of MT secretion and associated predisposition to cardiovascular disease.

Keywords: atherosclerosis, circulatory encephalopathy, ischemic heart disease, ischemia of legs of atherosclerotic genesis, oxidative stress, melatonin.