

БИОГЕРОНТОЛОГИЯ

УДК 57.052

УРОВНИ МЕЛАТОНИНА У ПОЖИЛЫХ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Кветная Т.В., Антропова О.Е., Голубицкая Е.Г., Бурименко Е.И.,
Мурсалов С.У., Большаков А.А.**

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН,
г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ibg@gerontology.ru

В последнее время пристальное внимание уделяется нейроиммуноэндокринным механизмам патогенеза метаболического синдрома (МС) в пожилом возрасте. Распространенность МС имеет важное значение, поскольку в его основе лежит феномен инсулинорезистентности. Этот феномен является причиной нарушений в углеводном и холестеринном обменах, приводящих в свою очередь к артериальной гипертензии (АГ) и абдоминальному ожирению. В настоящее время активно изучается роль сигнальных молекул в формировании МС, однако, влияние мелатонина (МТ) в развитии МС в пожилом возрасте остается невыясненным. Проведено исследование, цель которого - изучить закономерности продукции мелатонина МТ при различных проявлениях МС у пожилых. Обследовано 107 пациентов, из них 41 мужчина и 66 женщин, страдающих полным МС с различной степенью выраженности его компонентов (нарушение углеводного обмена, нарушение обмена холестерина, АГ и ожирение абдоминального типа). Показано, что у пациентов с МС по сравнению с практически здоровыми лицами имеет место повышение уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT). Установлено, что с нарастанием тяжести МС нарастает дисбаланс в экскреции 6-COMT.

Ключевые слова: мелатонин, метаболический синдром, пожилой возраст.

THE MELATONINE'S LEVELS IN ELDRES WITH METABOLIC SYNDROME

**Kvetnaia T.V., Antropova O.E., Golubitskaia E.G., Burimenko E.I., Mursalov S.U.,
Bolshakov A.A.**

S.-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of North-Western Branch of the
Russian Academy of Medical Sciences, S.-Petersburg, Russia, e-mail: ibg@gerontology.ru

Recently, attention is paid to neuroimmunoendocrine mechanisms of the pathogenesis of the metabolic syndrome (MS) in the elderly. The prevalence of MS is important because it is based on the phenomenon of insulin resistance. This phenomenon is the cause of disturbances in carbohydrate and cholesterol metabolism in turn lead to high blood pressure (hypertension), and abdominal obesity. There are now also examines the role of signaling molecules in the formation of MS, however, the effect of melatonin (MT) in the development of MS in the elderly remains unclear. The research, which aims - to examine patterns of production of melatonin MT in various manifestations of metabolic syndrome in the elderly. The study involved 107 patients, including 41 men and 66 women with metabolic syndrome in different cases of variants of metabolic syndrome as in different components as in its levels (glucose status, cholesterol status, arterial hypertension, abdominal obesity). Our results showed that in patient with metabolic syndrome the increasing of excretion of 6-sulfatoxymelatonin took place. Besides that, the positive correlation between stage of metabolic syndrome and dysbalance of excretion of 6-sulfatoxymelatonin took place.

Keywords: melatonin, metabolic syndrome, elders.

Введение.

В последнее время пристальное внимание уделяется нейроиммуноэндокринным механизмам патогенеза метаболического синдрома (МС) в пожилом возрасте [4]. МС – симптомокомплекс, в основе которого находится феномен инсулинорезистентности, приводящий к нарушениям углеводного и холестерина обмена, артериальной гипертензии (АГ) и абдоминальному ожирению. Активно изучается роль ряда сигнальных молекул в формировании МС, в том числе провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли, серотонина, лептина и прочих [1, 2, 3]. Величина продукции и значение такого универсального регулятора биологических функций как мелатонин (MT) в развитии МС в пожилом возрасте остается невыясненным.

Цель исследования – изучить закономерности продукции MT при различных проявлениях МС у пожилых.

Материал и методы. Обследовано 107 пациентов, из них 41 мужчина и 66 женщин, страдающих полным МС с различной степенью выраженности его компонентов (нарушение углеводного обмена, нарушение обмена холестерина, АГ и ожирение абдоминального типа). Все пациенты принадлежали к трем возрастным группам: до 60 лет, от 60 до 74 лет, 75 лет и старше. Средний возраст обследуемых составил $60,5 \pm 1,2$ лет; в возрастных группах: $49,1 \pm 1,2$ лет (от 32 до 59 лет); $66,9 \pm 0,5$ лет (от 60 до 73 лет) и $78,1 \pm 0,6$ (от 75 до 83 лет). Группу контроля составили 86 человек тех же возрастных категорий, не имеющих указаний в анамнезе на какую-либо значимую патологию внутренних органов. Все участники исследования дали информированное согласие на обследование.

В исследование не были включены больные, имевшие вторичные причины АГ, изолированную систолическую АГ, застойную сердечную недостаточность, перенесенный в течение предшествующих 6 месяцев острый инфаркт миокарда и инфаркт мозга, имевшие указания в анамнезе на тяжелую сопутствующую патологию, в том числе нейродегенеративные заболевания, онкопатологию, заболевания желудочно-кишечного тракта и легких в стадии обострения. Из исследования были исключены также пациенты, получавшие инсулинотерапию по поводу сахарного диабета.

Диагноз МС устанавливали на основании критериев диагностики, которые разработаны комиссией по лечению атеросклероза у взрослых, действующей в рамках Национальной образовательной программы США (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults или Adult Treatment Panel III (АТР III)) [7].

Содержание МТ у пациентов определено по уровню его основного метаболита – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в утренних образцах мочи. Мочу собирали в отдельную емкость у каждого пациента в течение ночи в интервале между 23.00 и 7.00 - 8.00 часами. В связи с тем, что продукция мелатонина носит светозависимый характер, то перед назначением анализа пациентов предупреждали о недопустимости включения источников света в течение ночи, в которую проводился сбор пробы. После измерения общего объема выделенной за ночь мочи отбирали 3 пробы по 1 мл в капсулы Эппендорфа, замораживали их и хранили при температуре -20°C . Данные о пациентах заносились в унифицированный протокол определения экскреции 6-COMT.

Количественное определение 6-COMT производили радиоиммунологическим методом. Анализ проводили 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). Радиометрию проводили на автоматическом гамма-счетчике LKB-Wallak (модель 1181). Расчет содержания 6-COMT (нг/ч) в исследуемых пробах мочи проводили при помощи лицензионной компьютерной программы Radiomarker. Коэффициент вариабельности между разными определениями составлял не более 7%, внутри одного определения – 4%.

Статистическая обработка материалов выполнена на основе программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11) и пакет StatGraphics Plus for Windows v. 5.0.

Результаты. Общие тенденции. Выявлено, что при общей тенденции к снижению ночной продукции МТ с возрастом ($p < 0,001$) у большинства пациентов с МС ($n = 84$; 78,5%) по сравнению с практически здоровыми лицами имело место повышение уровня экскреции 6-COMT различной степени выраженности (табл. 1).

Таблица 1.

Экскреция 6-COMT у пациентов с МС и у практически здоровых лиц в различных возрастных группах

Возрастные группы (годы)	Количество пациентов с МС (n)	Экскреция 6-COMT у пациентов с МС, нг/час ($M \pm m$)	Количество практически здоровых лиц (n)	Экскреция 6-COMT у практически здоровых лиц, нг/час ($M \pm m$)
все лица	107	1322 ± 51	86	$749 \pm 46^{**}$
до 60	49	1520 ± 81	37	$1008 \pm 141^{***}$
60 – 74	41	$1145 \pm 62^{***1}$	34	$742 \pm 107^*$
75 и старше	17	1180 ± 123	15	$499 \pm 101^{**}$

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - достоверность различий в уровне экскреции 6-COMT у пациентов с МС и практически здоровых лиц; ***¹ - $p < 0,001$ – достоверность возрастной динамики уровня экскреции 6-COMT.

Артериальная гипертензия. У большинства пациентов с АГ в составе МС ($n = 84$; 78,5%) во всех возрастных группах ночная экскреция 6-COMT была умеренно ($n = 50$; 46,7%) и значительно ($n = 34$; 31,8%) повышена по сравнению с лицами с нормальными цифрами артериального давления ($n = 23$; 21,3%). При этом по результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлена статистически значимая корреляция между уровнем экскреции 6-COMT и степенью АГ: при АГ 2 степени уровень МТ был выше, чем у пациентов с АГ 3 степени ($p < 0,05$) (рисунок 1).



Рисунок 1. Корреляция между уровнем экскреции 6-COMT и степенью АГ в общей группе обследованных пациентов с МС.

Выявлена достоверная негативная корреляция между продолжительностью АГ и продукцией МТ: непродолжительный анамнез АГ (до 5 лет) сопровождался большим повышением уровня экскреции 6-COMT у большинства обследованных больных (МТ $1543,6 \pm 119,0$ нг/час) по сравнению с пациентами, имеющими более длительное течение АГ (МТ $1155,8 \pm 53,8$ нг/час и МТ $1276,7 \pm 77,6$ нг/час при стаже АГ от 5 до 15 лет и более 16 лет соответственно) ($p < 0,05$).

У лиц моложе 60 лет данная корреляция была выражена в большей степени: МТ $1734,6 \pm 138,7$ нг/час при стаже АГ до 5 лет по сравнению с МТ $1281,9 \pm 54,8$ нг/час и МТ $1381,2 \pm 157,7$ нг/час на фоне большей продолжительности АГ ($p < 0,001$). Статистически достоверных взаимосвязей между длительностью анамнеза АГ и уровнем экскреции 6-COMT в старших возрастных группах не выявлено.

Нарушения углеводного обмена (НУО). При исследовании зависимости ночной экскреции 6-COMT от наличия и степени выраженности НУО в составе МС без учета возрастного фактора достоверное увеличение уровня МТ выявлено у большинства обследованных больных, имеющих различные варианты гипергликемии ($n = 47$; 90,4%; $p < 0,001$) с преобладанием более высоких значений продукции МТ при начальных формах НУО ($p < 0,001$) (рисунок 2).

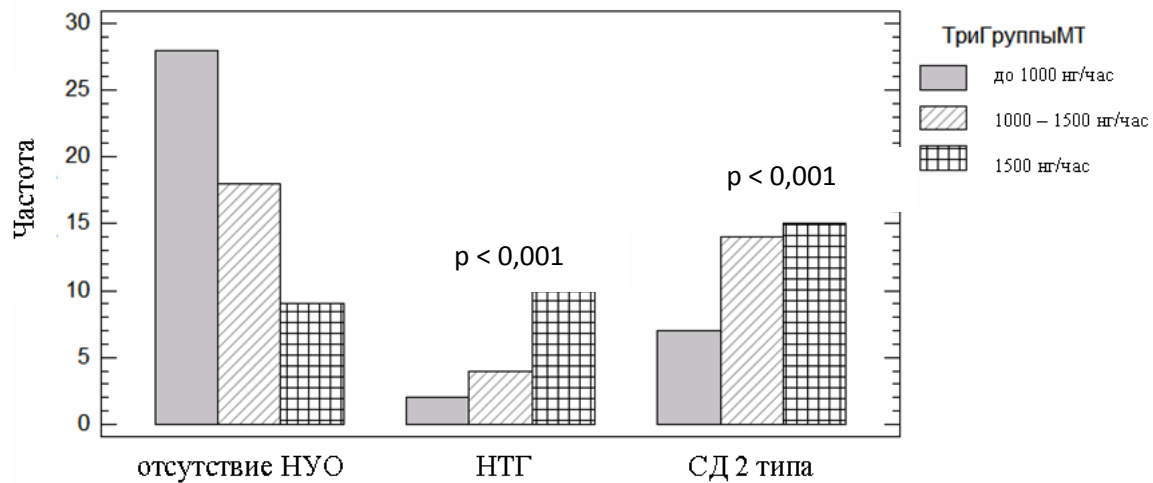


Рисунок 2. Корреляционная связь между уровнем экскреции 6-COMT и наличием НУО у всех обследованных пациентов с МС.

Для пациентов пожилого возраста характерным было повышение уровня МТ по мере увеличения степени тяжести НУО ($p < 0,001$).

У всех пациентов, страдающих различными вариантами НУО, обнаружено повышение продукции МТ при стаже гипергликемии до 5 лет ($p < 0,001$), а также при значительной продолжительности анамнеза НУО (более 16 лет) ($p < 0,05$). Описанная закономерность имела статистически значимое подтверждение у лиц моложе 60 лет ($p < 0,05$).

В группе пожилых пациентов статистически значимая взаимосвязь выявлена между непродолжительным анамнезом гипергликемии (до 1 года) и повышением экскреции 6-COMT ($p < 0,01$). У больных старческого возраста отмечено увеличение продукции МТ на фоне более длительного течения НУО ($p < 0,05$) (рисунок 3).

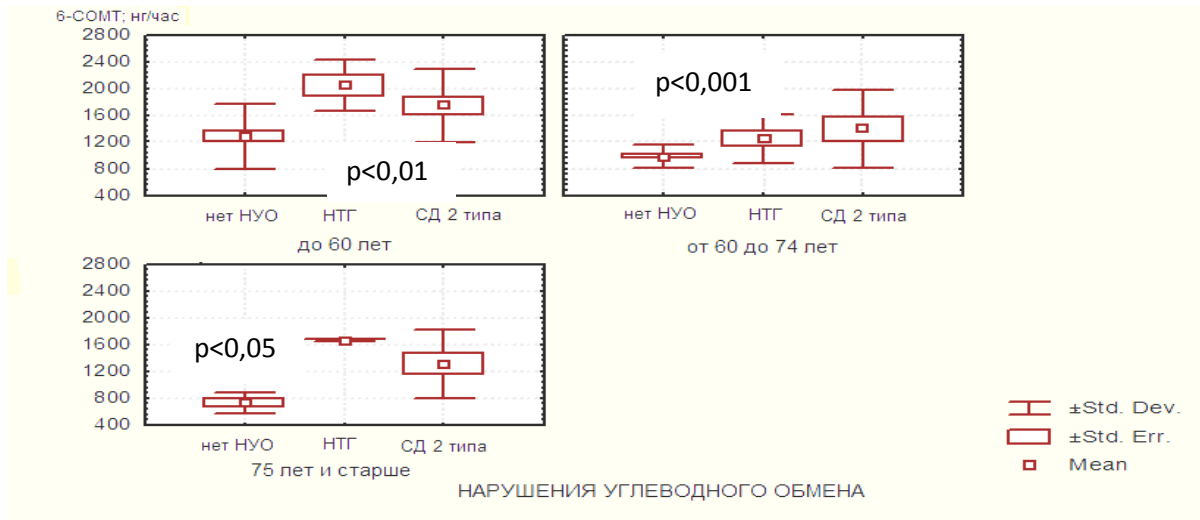


Рисунок 3. Корреляционная связь между уровнем экскреции 6-COMT и характером НУО в составе МС у пациентов трех возрастных групп. Примечание: \pm Std Dev – стандартное отклонение; \pm Std Err – ошибка среднего; Mean – среднее значение.

Абдоминальное ожирение. Статистически значимых корреляций между уровнем ночной экскреции 6-COMT и степенью ожирения, как в общей группе обследованных пациентов, так и в отдельных возрастных группах не выявлено (рисунок 4).

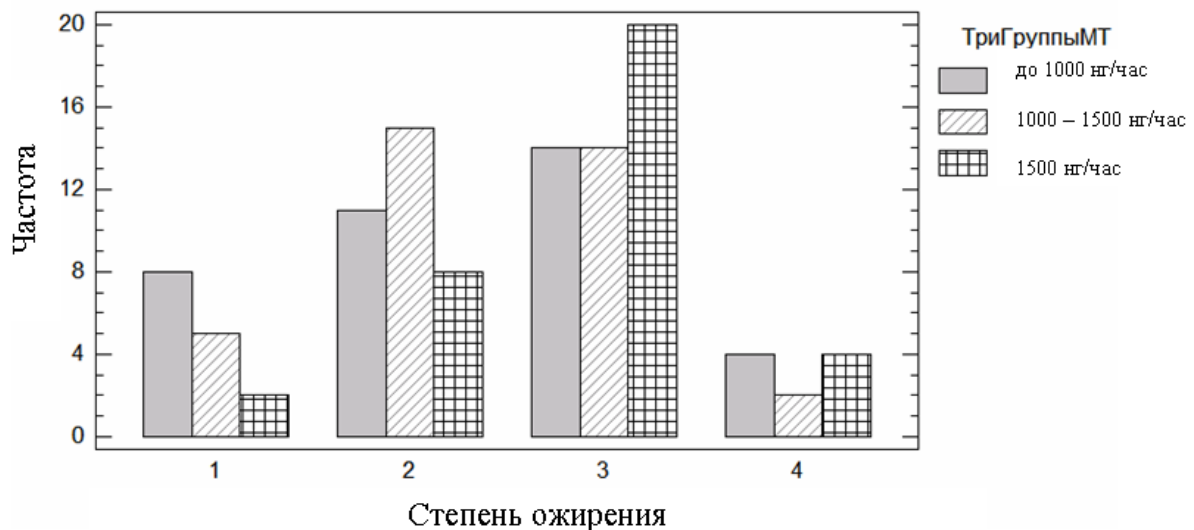


Рисунок 4. Корреляционная связь между уровнем экскреции 6-COMT и степенью ожирения в общей группе обследованных больных.

У пациентов пожилого возраста с непродолжительным анамнезом ожирения на фоне МС (до 5 лет) выявлены более высокие показатели секреции 6-COMT ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов 75 лет и старше обнаружено повышение уровня секреции МТ по мере увеличения стажа ожирения ($p < 0,05$).

Холестериновый обмен. Повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) без учета возрастных категорий имело достоверную взаимосвязь с высокой продукцией МТ ($p < 0,01$). При этом у пациентов моложе 60 лет эта закономерность также имела место ($p < 0,03$). В группе пациентов старше 60 лет статистически значимых корреляций не получено.

В то же время, для пациентов пожилого и старческого возраста с изолированным повышением ЛПНП были характерны высокие уровни секреции МТ ($p < 0,01$ в обеих возрастных группах). У пациентов старческого возраста выявлена выраженная положительная связь между степенью гипертриглицеридемии (ГТГ) и повышением экскреции 6-COMT ($p < 0,05$). Напротив, у молодых пациентов при изолированной ГТГ отмечались более низкие цифры МТ ($p < 0,05$). У всех обследованных пациентов ($p < 0,01$), а также в 1-й и во 2-й возрастных группах ($p < 0,05$) гипоальфахолестеринемия сопровождалась более низкими цифрами МТ.

Достоверно значимых корреляций между уровнем общего ХС и секрецией 6-COMT не выявлено.

Обсуждение. По современным представлениям, МТ является универсальным биологическим регулятором с мощным саногенным эффектом. К числу позитивных относят антирадикальный, иммуномодулирующий, онкостатический, антипролиферативный, антигипертензивный, эндотелийрегулирующий эффекты МТ [1]. Нами показано, что при ряде компонентов МС имеет место повышение продукции МТ в пожилом возрасте.

Механизм гиперпродукции МТ при АГ до настоящего времени остается неясным. Не исключено, что повышение симпатического тонуса вследствие усиления активности сосудодвигательных центров головного мозга приводит не только к увеличению артериального давления, но и к повышению секреции МТ. Преобладание ночной симпатической гиперактивации у пожилых пациентов с АГ и метаболическими нарушениями может быть дополнительным фактором, способствующим увеличению экскреции 6-COMT именно в ночные часы [6].

Улучшение дезинтоксикационной и антиоксидантной функции печени под действием МТ, показанное в работах некоторых авторов, может служить косвенным свидетельством «защитной» гиперсекреции МТ на фоне избыточного накопления свободных жирных кислот в печени в условиях резистентности жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Повышение базального уровня секреции МТ, а, следовательно, и ночной концентрации МТ, может быть обусловлено повреждением ретино-эпифизарно-неврального пути вследствие развития диабетической полинейроангиопатии и ретинопатии. Косвенным подтверждением данного предположения является значительное увеличение активности одного из ключевых ферментов синтеза МТ гидроксиндол-О-метилтрансферазы у животных после их содержания в темноте в течение 50 суток, а также повышение уровня и изменение ритма секреции МТ у слепых пациентов [7].

Одним из факторов повышения уровня МТ при абдоминальном типе ожирения у пациентов с МС может быть наличие гиперлептинемии. Лептин регулирует чувство насыщения на уровне вентромедиального, дугообразного и дорсомедиального ядер гипоталамуса. Стимуляция паравентрикулярного ядра гипоталамуса через богатую сеть аксонов приводит к активации ряда симпатических нервов (почечных, надпочечниковых и висцеральных) и повышению концентрации катехоламинов, преимущественно норадреналина, в плазме крови.

Таким образом, широкое распространение МТ в организме и множественность выполняемых сигнальной молекулой функций с одной стороны, патогенетическое сходство процессов старения и развития полиметаболических нарушений с другой стороны, позволяют предположить существование причинно-следственных взаимосвязей между изменением уровня секреции МТ и наличием признаков МС, что является актуальным для пациентов пожилого и старческого возраста [3].

Выводы.

1. У пациентов с МС по сравнению с практически здоровыми лицами имеет место повышение уровня экскреции 6-СОМТ.

2. При наличии АГ для всех возрастных групп характерно повышение ночной экскреции 6-СОМТ по сравнению с лицами, имеющими нормальные цифры артериального давления. При этом у молодых пациентов продукция МТ находится в обратной зависимости от продолжительности АГ, что не характерно для лиц пожилого и старческого возраста.

3. В пожилом возрасте отмечается повышение уровня МТ по мере увеличения степени тяжести НУО, у пациентов старческого возраста имеет место увеличение продукции МТ на фоне более длительного течения НУО.

4. У пациентов пожилого возраста с непродолжительным анамнезом ожирения на фоне МС (до 5 лет) выявлены более высокие показатели секреции 6-COMT, для старческого возраста характерно повышение уровня секреции МТ по мере увеличения стажа ожирения.

5. Для пациентов пожилого и старческого возраста с изолированным повышением ЛПНП характерны высокие уровни секреции МТ, в старческом же возрасте отмечается положительная зависимость между степенью ГТГ и повышением экскреции 6-COMT.

Список литературы.

1. Arendt J. Human responses to light and melatonin / J. Arendt // *Advances in Pineal Research*. - 1994. – Vol. 8. – P. 439-441.
2. Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications. Eds.: Hing-Sing Yu, Russel J. Reiter. FL: Boca Raton : CRC Press, 1993. – 550 p.
3. National Institute of Health. Third report of the National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary. – Bethesda, Md.: Natl. Inst. of Health, Natl. Heart Lung and Blood Inst., 2001 (NIH publ. № 01-3670). Accessed online March 18, 2004. URL:<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
4. Prashchayeu K., Pozdnyakova N., Pavlova T. et al. The possibilities of investigation of morphofunctional properties of erythrocytes in the estimation of effectiveness of fixed combination in patient with metabolic syndrome // *The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus* (Paris, France, December 1-4, 2011). Paris, 2011. – P.127.
5. Rciter R.J. The pineal gland and melatonin in relation to aging; a summary of the theories and of ihe data / R.J. Rciter // *Exp. Gerontol.* – 1995. - Vol. 30, N 3-4. – P. 199-212.
6. Resnick H.E. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study / H.E. Resnick, K. Jones, G. Ruotolo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2003. - Vol. 26, N 3. - P. 861 -867.

7. Shiqeta H. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients / H. Shiqeta, A. Yasui, Y. Nimura [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2001. – Vol. 182, N 5. - P. 449-454.

References.

1. Arendt J. *Advances in Pineal Research*, 1994, Vol. 8, pp. 439-441.
2. Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications. Eds.: Hing-Sing Yu, Russel J. Reiter. Boca Raton : CRC Press, FL., 1993, 550 p.
3. National Institute of Health. Third report of the National cholesterol education program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary. – Bethesda, Md.: Natl. Inst. of Health, Natl. Heart Lung and Blood Inst., 2001 (NIH publ. № 01-3670), Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> (accessed online 18 March, 2004).
4. Prashchayeu K., Pozdnyakova N., Pavlova T. et al. *The 4th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus*. Paris, France, December 1-4, 2011, P.127.
5. Reiter R.J. *Gerontol*, 1995, Vol. 30, no. 3-4, pp. 199-212.
6. Resnick H.E. Jones K., Ruotolo G. et al. *Diabetes Care*, 2000, Vol. 26, no. 3, pp. 861 -867.
7. Shiqeta H., Yasui A., Nimura Y. et al. *Am. J. Surg*, 2001 ,Vol. 182, no. 5, pp. 449-454.