



УДК 612.43-053.6

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА ПРИ СОЧЕТАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

**А.В. АНТРОПОВ
Т.В. КВЕТНАЯ
Л.В. КОЗЛОВ
С.У. МУРСАЛОВ**

*Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии СЗО РАМН*

e-mail: kvetnaia@gerontology.ru

Изучена секреция мелатонина у лиц пожилого и старческого возраста при ишемических проявлениях атеросклероза наиболее клинически значимых локализаций. В связи с тем, что сахарный диабет 2 типа является отягчающим фактором в этиопатогенезе и течении атеросклероза, проведен сравнительный анализ уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина основного метаболита мелатонина – как у пациентов, страдающих атеросклерозом без сопутствующей патологии, так и у пациентов с атеросклерозом при наличии сахарного диабета 2 типа. Показано, что сочетание атеросклероза и сахарного диабета 2 типа приводит к достоверному снижению уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина и нарушению возрастного профиля секреции мелатонина.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин.

Согласно данным Международной диабетической ассоциации, по состоянию на 2008 г. диабетом страдало более 246 млн. человек, что составляло около 6% населения в возрасте от 20 до 79 лет. Эксперты считают, что к 2025 г. их число увеличится до 380 млн. человек. При этом 20 лет назад количество людей с диагнозом «сахарный диабет» во всем мире не превышало 30 млн. Распространенность сахарного диабета (СД) среди лиц старше 65 лет достигает 20%, у каждого пятого человека, достигшего этого возраста, имеется нарушение углеводного обмена, а у 10% этой возрастной группы имеется скрытый, т. е. недиагностированный диабет [6].

Сахарный диабет 2 типа (СД₂) – хроническое заболевание, патогенез которого связан с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции бета-клеток поджелудочной железы, часто протекающей с нарушением липидного обмена на фоне атеросклероза (АС) [7].

Инсулиннезависимый СД, или СД₂, является наиболее распространенной формой СД. На его долю приходится 80–95% всех случаев заболевания. В первой четверти XXI века популяция больных СД₂ в мире возрастет более чем в 2 раза и достигнет 200–300 млн. человек [13]. Такой прогноз увеличения заболеваемости обусловлен сочетанием двух факторов: истинным повышением числа больных и улучшением качества диагностики.

СД₂ является одним из ключевых независимых факторов риска развития атеросклероза (АС) и, как следствие, связанной с этим сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности больных с СД₂. Относительный риск смерти у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе повышен на 30%, у лиц с недиагностированным СД₂ – на 80%, а у людей, которым поставлен диагноз СД₂, относительный риск смерти увеличен в 2,8 раза по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [6, 12].

Локализация гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов у пациентов с СД₂ такая же, как и у пациентов без СД₂, однако у больных с СД₂ АС развивается в более молодом возрасте и протекает более тяжело. Установлено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается в 2-4 раза чаще у больных с СД₂, чем среди людей того же возраста без СД₂ [11]. Высокая частота ИБС обусловлена тем, что СД₂, с од-

ной стороны, сам по себе является одним из важнейших факторов риска развития АС, а с другой – часто сочетается с другими факторами риска (артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение), усиливая их неблагоприятное воздействие [3, 9]. Риск развития инфаркта миокарда возрастает в 5 раз при сочетании СД2 и АГ. При этом смертность после перенесенного инфаркта миокарда увеличивается в 6 раз. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения возрастает в 8 раз при сочетании АС артерий головного мозга с СД2 и АГ [5].

При анализе данных о факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии и АС, наиболее важным представляется окислительный стресс, дисфункция эндотелия и дислипидемия. При наличии СД2 дополнительными факторами риска выступают инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия. Все эти факторы формируют начало развития атеросклеротических изменений и могут провоцировать вазоспастические изменения в интактных сосудах, что, в свою очередь, осложняет течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Многочисленными исследованиями показано, что мелатонин (МТ) обладает выраженным антиоксидантным действием [1, 2, 16, 17]. Установлена способность МТ инактивировать перекись водорода, пероксильный радикал, синглетный кислород, супероксид-анион, оксид азота [18]. По нейтрализующему действию на свободные радикалы МТ превосходит витамин Е в 2 раза, а глутатион в 5 раз и является самым мощным эндогенным антиоксидантным фактором.

Указанные обстоятельства свидетельствуют об актуальности изучения секреции МТ при ишемических проявлениях АС наиболее клинически значимых локализаций. В связи с тем, что СД2 является значимым отягчающим фактором в этиопатогенезе и течении АС, нами выполнен сравнительный анализ уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) – основного метаболита МТ – у пациентов, страдающих СД2.

Материалы и методы исследования. Для изучения особенностей секреции МТ у исследуемых пациентов было проведено изучение экскреции 6-COMT в моче.

Определение 6-COMT в утренних образцах мочи при нормальном состоянии функции печени и почек адекватно отражает ночной синтез МТ [8,19] и представляет собой достоверный метод для определения уровней 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°C .

Радиоиммунологический анализ 6-COMT в лиофилизированных пробах 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). Методика основана на принципе связывания антигена 6-COMT с антителом, меченным радиоактивным изотопом (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%.

Исследование проводилось на базе Городского Гериатрического медико-социального центра г. Санкт-Петербурга в осенне-зимний период 2003-2004 гг. Все участники исследования дали информированное согласие на обследование.

Проведено обследование 122 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет, из которых мужчины составили 46 и женщины – 76 человек. Пациенты были распределены на



возрастные подгруппы: от 60 до 74 лет (пожилой возраст) и от 75 до 89 лет (старческий возраст). Средний возраст всех обследуемых пациентов составил 72,7 лет.

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

В основной группе пациентов в качестве сопутствующего диагноза СД2 был выявлен в 36,8% случаев (n=28), из них 16 пациентов относились к пожилому возрасту и 12 – к старческому, а также АГ в 52,6% случаев (n = 40). В качестве группы сравнения выбраны 48 (63,2%) пациентов с наличием АС и нормальными показателями уровня глюкозы в крови, в том числе при проведении пробы с углеводной нагрузкой, из них 22 пациента пожилого возраста и 26 пациентов – старческого.

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

Критериями исключения из исследования, помимо указанных ранее, послужило также наличие онкопатологии, нейродегенеративных заболеваний, прием психотропных и седативных препаратов.

Прием α - и β -адреноблокаторов, в связи с влиянием данных препаратов на секрецию МТ, был отменен за 7 дней до сбора проб мочи.

Результаты исследования. 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 и в контрольной группе в различных возрастных подгруппах

Возраст (лет)	Контроль		Атеросклероз	
	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M \pm m)	Количество пациентов (n)	Экскреция 6-СОМТ, нг/час (M \pm m)
60-74	28	$1048,5 \pm 41,2$	44	$783,4 \pm 38,8^*$
75-89	18	$787,9 \pm 18,0^{**}$	32	$553,5 \pm 32,1^{* **}$

* – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями в контрольной группе;

** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями у лиц пожилого возраста.

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении уровня экскреции 6-СОМТ у пациентов, страдающих АС различной локализации по сравнению с показателями пациентов контрольной группы. В то же время выявлено и возрастное снижение уровня экскреции 6-СОМТ как у пациентов с наличием АС, так и у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$).



Также было установлено, что у пациентов, страдающих АС в сочетании с СД2 типа, показатели экскреции 6-СОМТ достоверно снижены по сравнению с пациентами, у которых АС не сопровождался наличием СД2 ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Экскреция 6-сульфатоксимелатонина у пациентов с атеросклерозом без сопутствующей патологии и в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Заболевание	Количество пациентов, (n)	Уровень экскреции 6-СОМТ, нг/час (M±m)
АС(+); СД2(-)	48	731,5±34,4
АС(+); СД(+)	28	584,2±49,0*

Примечание: АС(+); СД(-) – атеросклероз без наличия сахарного диабета 2 типа; АС(+); СД2(+)
– атеросклероз в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;
* – $p < 0,01$ – по сравнению с пациентами с АС без СД2.

При анализе возрастных особенностей экскреции 6-СОМТ выявлено, что достоверное снижение уровня 6-СОМТ наблюдалось у пациентов пожилого возраста, страдающих АС в сочетании с СД2, по сравнению с пациентами того же возраста с наличием АС без СД2.

У пациентов старческого возраста, страдающих АС в сочетании с СД2, отмечена тенденция к снижению уровня 6-СОМТ по сравнению с показателями пациентов с АС без СД2, однако она статистически недостоверна.

У пациентов, страдающих АС без сопутствующего СД2, показатели экскреции 6-СОМТ в старческом возрасте были достоверно снижены по сравнению с показателями пациентов пожилого возраста, т. е. сохранялось возрастное снижение уровня 6-СОМТ.

У пациентов с АС в сочетании с СД2 имеется тенденция к возрастному снижению уровня экскреции 6-СОМТ, однако статистически достоверных различий между показателями экскреции 6-СОМТ у пациентов пожилого и старческого возраста не выявлено. Возможно, данное обстоятельство объясняется достаточно низким уровнем экскреции 6-СОМТ, характерным для указанной группы пациентов, что приводит к нарушению возрастных особенностей секреции МТ.

Результаты сравнительного анализа показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов с наличием АС и СД2 и показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов с АС при отсутствии нарушений углеводного обмена, а также с показателями пациентов контрольной группы в различных возрастных подгруппах представлены в табл. 3.

Таблица 3

Экскреция 6-сульфатоксимелатонина при атеросклерозе, сочетании атеросклероза и сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе в различных возрастных подгруппах

Возраст (лет)	Заболевание	Уровень экскреции 6-СОМТ, нг/час (M±m)
60-74	Контроль	1048,5±41,2
	АС(+)/СД2(-)	837,4±43,4
	АС(+)/СД2(+)	670,8±70,4 *
75-89	Контроль	787,9±18,0
	АС(+)/СД2(-)	592,1±36,5 **
	АС(+)/СД2(+)	480,3±57,5

Примечание: АС(+); СД(-) – атеросклероз без наличия сахарного диабета 2 типа; АС(+); СД2(+)
– атеросклероз в сочетании с сахарным диабетом 2 типа;
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями пациентов пожилого возраста с АС без СД2.



Заключение. В современной литературе существуют различные мнения о роли МТ в регуляции углеводного обмена. В экспериментальных работах было отмечено повышение концентрации глюкозы и снижение уровня инсулина у крыс с удаленным эпифизом, тогда как введение экзогенного МТ приводило к нормализации данных параметров. У эпифизэктомированных мышей линии NOD аутоиммунный диабет развивался чаще [10]. В настоящее время изучается взаимосвязь между формированием СД2 и полиморфизмом гена, кодирующего МТ-1В рецептор [15,22].

Вероятно, что снижение уровня МТ при сочетании АС и СД2 объясняется повышенным потреблением данного гормона с учетом его антиоксидантных свойств в условиях значительного образования свободных радикалов, что характерно для патогенеза обоих заболеваний.

Суммируя вышеуказанные сведения, можно предположить, что снижение уровня МТ является одним из факторов риска возникновения СД. Наличие СД является фактором риска развития АС за счет специфического повреждения сосудистой стенки. В то же время, исходное снижение уровня МТ у таких пациентов может приводить к ослаблению протективного действия данного гормона в отношении сердечно-сосудистой системы. В результате сочетания данных факторов риск развития АС возрастает.

Таким образом, проведение исследований по изучению возможного применения препаратов МТ в комплексной терапии вышеуказанных заболеваний, на наш взгляд, целесообразно и перспективно.

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.: Издательство ДЕАН, 2005. – С.106-107.
3. Мхорт, Т.В. Постпрандиальная гипергликемия – фактор риска осложнений сахарного диабета 2-го типа: современные принципы коррекции / Т.В. Мхорт, Э.В. Забаровская, А.П. Шпелькевич // Медицинские новости. – 2004. – №7. – С. 15-21.
4. Панов, А.В. Сахарный диабет типа 2 и атеросклероз: тактика гипополипидемической терапии / А.В. Панов, М.Ю. Лаевская // Consiliummedicum. – 2002. – Т.04. – №11. – С. 560.
5. Потешкина, Н.Г. Лечение артериальной гипертензии при сахарном диабете / Н.Г. Потешкина, Е.Ю. Мирина // Рус. мед. Журнал. – 2010. – Т.18., №9. – С.565-568.
6. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: Бинном-Пресс, 2007. – 862 с.
7. Старкова, Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – СПб.: Питер, – 2002. – 576 с.
8. Arendt, J. Melatonin and the mammalian pineal gland. – London. – Chapman & Hall. – 1995. – 331 p.
9. Ceriello, A. New Insights on Oxidative Stress and Diabetic Complications May Lead to a «Causal» Antioxidant Therapy / A. Ceriello // Diabetes Care. -2003.-Vol.26.-P. 1589-1596.
10. Conti, A. Role of pineal gland and melatonin in the development of autoimmune diabetes in non-obese (NOD) diabetic mice / A.Conti, G.J.Maestroni // J.Pineal Res. – 1996. – V.20.- P.164-172.
11. Feskens, E.J. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study / E.J.Feskens, D.Kromhout // J. Clin. Epidemiol. – 1992. – Vol.85. – №4. – P. 1327-1334.
12. Haffner, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction / M.Haffner (and oth.)//N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.339. -P. 229-234.
13. King, H. Global burden of diabetes 1995–2025 / H.King, R.Aubert, W.Herman // Diabetes Care. – 1998. – Vol.21. – P. 1414–31.
14. Meier, P. Apoptosis in development/ P.Meier, A.Finch, G.Evan // Nature. – 2000. – V.407. – P. 796-801.
15. Peschke, E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation / E.Peschke, E. Mulbauer // Best Pract Res Endocrine Metab. – 2010. – Т.24. – №5.



- 16.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.
- 17.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. – V.18. – №1. – P. 1-11.
- 18.Reiter, R.J. Functional-aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue-damage induced by free-radicals II // Eur. J. Endocrinol. – 1996. -V.134. – P. 412-420.
- 19.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. – V.230. – P. 104-117.

THE FEATURES OF MELATONIN SECRETION IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS IN ATHEROSCLEROSIS COMBINED DIABETES MELLITUS TYPE 2

**A.V. ANTROPOV
T.V. KVETNAYA
L.V. KOZLOV
S.U. MURSALOV**

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

e-mail: kvetnaia@gerontology.ru

The study of melatonin secretion in elderly and senile patients with ischemic manifestations of atherosclerosis of the most clinically significant locations was carried out. Taking into account, that diabetes type 2 is considered as aggravating factor in etiopathogenesis and progression of atherosclerosis, the comparative analysis of the urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin (main metabolite of melatonin) in patients with atherosclerosis without concomitant pathology, as well as in patients with atherosclerosis in the presence of diabetes type 2 has been established. It was shown that the combination of atherosclerosis and diabetes type 2 leads to a significant reduction of urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin and violation of the profile of melatonin secretion in aging.

Keywords: atherosclerosis, diabetes type 2, hypertension, cardiovascular pathology, melatonin, 6-sulphatoxymelatonin.