

Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

УДК 612.015.32:616-056.52

© И.С. Джериева, Н.И. Волкова, В.Н. Кивва, 2012

И.С. Джериева¹, Н.И. Волкова¹, В.Н. Кивва²

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ПРИ НАРУШЕННОЙ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России
²ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Осуществлено изучение секреции мелатонина (М) у лиц с инсулиновой резистентностью (ИР). Обследована группа мужчин (n = 25), средний возраст – 44 ± 2,5 лет, с абдоминальным ожирением (АО) (IDF, 2005). Уровень метаболитов М (6-COMT) определялся при помощи набора 6-Sulfatoxymelatonin ELISA. Статистический анализ проводился при помощи программы Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Выявлено увеличение дневной экскреции, снижение ночной экскреции и концентрации 6-COMT в моче в 4.00 утра. Получена корреляционная связь между уровнем 6-COMT в моче и показателями ИР. Снижение пиковой секреции М увеличивает риск развития ИР и гипергликемии. Выводы: при сниженной импульсной секреции М наблюдается высокий риск развития ИР и гипергликемии; необходимо выявлять и корректировать факторы, ведущие к нарушению секреции М.

Ключевые слова: мелатонин, абдоминальное ожирение, углеводный обмен.

I.S. Djerieva, N.I. Volkova, V.N. Kivva

CARDIOHYDRATE METABOLISM IN CASE OF DISTURBED MELATONIN SECRETION

The study of melatonin (M) secretion in persons with insulin resistance (IR) was made on the base of men (n = 25), middle age 44 ± 2,5 with abdominal obesity (AO) (IDF, 2005). The level of metabolites M (6-COMT) was defined with the help of special complex 6-Sulfatoxymelatonin ELISA. The statistical analysis was done using the program Statistica 8.0 (StatSoft, USA). It was found out the increase of day excretion, decrease of night one and concentration of 6-COMT in the urine at 4 o'clock a.m. The correlation link was received between levels of 6-COMT in the urine and data of IR. The decrease of pick secretion M may increase the risk of development IR. The conclusion is that in case of decreased impulse secretion M there may be observed the high risk of development IR and hyperglycemia. It is necessary to find out and correlate the factors leading to disturbance of secretion M.

Key words: melatonin, abdominal obesity, carbohydrate metabolism.

День, ночь, времена года существуют из-за вращения нашей планеты вокруг своей оси в течение 24 часов и в течение года вокруг солнца. На протяжении тысячелетий все живые организмы приспособивались к этим условиям. Развитие научно-технического прогресса привело к тому, что большая часть человечества живет в условиях 24-часовой освещенности. Переоценить изменения длительности светового дня невозможно, если понимать, что свет является главным синхронизатором физиологических процессов организма человека с условиями окружающей среды. В научной литературе появился даже новый термин «световая загрязненность» [1].

Исследования последнего десятилетия показали, что выработка инсулина β-клетками поджелудочной железы и усвоение глюкозы, впрочем, как и многие другие биохимические процессы, зависят от длительности периода освещенности [8]. Мелатонин (М) – гормон, синтезируемый эпифизом, является связующим звеном между внешней средой и внутренними физиологическими процессами [1].

Регулирующее влияние М на плазменный уровень глюкозы доказано несколькими фактами. Во-первых, при удалении эпифиза отсутствуют суточные ритмы концентрации глюкозы в плазме

крови, то есть ее уровень не возрастает перед пробуждением и не снижается в ночное время [6]. Во-вторых, разрушение супрахиазмального ядра элиминирует циркадные ритмы, и сниженный уровень М нарушает гомеостаз глюкозы [5]. В-третьих, открыт механизм, через который М влияет на инсулиновую чувствительность. Гепатоциты и адипоциты имеют рецепторы к М [7]. Через эти рецепторы эпифизарный гормон фосфорилирует и активирует инсулиновые рецепторы, определяя тем самым чувствительность печени и жировой ткани к инсулину и, соответственно, влияя на плазменный уровень глюкозы [9].

Цель: изучить секрецию М у лиц с инсулиновой резистентностью (ИР).

Материалы и методы. Объем выборки, необходимой для получения достоверных результатов, рассчитанный по формуле $n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$, составил 20. В исследовании приняли участие 48 человек: 25 пациентов с АО (опытная группа) и 23 человека, не имеющих АО – контрольная группа. В опытную группу вошли 25 мужчин, средний возраст которых составил $44 \pm 2,5$ лет (min 33 – max 61). В исследование были включены лица мужского пола, имеющие абдоминальное ожирение (АО) (окружность талии (ОТ) > 94 см), как клинический маркер ИР (International Diabetes Federation, 2005) [10]. Всем пациентам проводили тест толерантности к глюкозе с 75 граммами сухой глюкозы. Включенные в исследование пациенты в течение месяца, предшествующего исследованию, не получали β -блокаторы.

Критериями исключения являлись перенесенные инсульт, инфаркт миокарда, наличие хронической болезни почек с нарушением азотовыделительной функции, онкологическая патология, симптоматические артериальные гипертензии, гипотиреоз, гиперкортицизм и возраст старше 60 лет.

Контрольную группу составили мужчины ($n = 23$), средний возраст $45,1 \pm 5,0$ лет (min 39 – max 50), без АО (ОТ = 89 ± 3 см, индекс массы тела (ИМТ) = $21,5 \pm 3,0$ кг/м²), которые были отобраны при проведении профилактических медицинских осмотров, из числа лиц, признанных условно здоровыми. Никто из лиц контрольной группы не работал в ночную смену, не совершал длительных, связанных со сменой часовых поясов, путешествий и имел 8-часовой сон с 23.00 до 7.00.

Контрольная и опытная группы сопоставимы по возрасту и полу, достоверно различаясь по ОТ и ИМТ ($p < 0,05$).

Уровень метаболитов М (6-сульфатоксимелатонин (6-COMT)) определялся при помощи набора 6-Sulfatoxymelatonin ELISA, производство BÜHLMANN (Germany). Концентрация глюкозы в плазме крови выявлялась с использованием набора реагентов для определения концентрации глюкозы в крови, сыворотке и плазме крови энзиматическим колориметрическим методом, производство ОЛЬВЕКС ДИАГНОСТИКУМ (Россия). Для определения инсулина использовали набор Insulin ELISA, производство DGR Instruments GmbH, Germany Insulin ELISA, производство DGR Instruments GmbH (Germany). С целью определения наличия ИР рассчитывался индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment).

Статистический анализ данных проводился при помощи программы Statistica 8.0 (StatSoft, USA) с определением принадлежности выборки к нормальному распределению и последующим использованием сравнительного анализа с применением критерия Стьюдента (t). Определение объема выборки для получения достоверных величин проводилось при помощи формулы: $n = t^2 \times \sigma^2 / \Delta^2$, где n – требуемое число наблюдений, t – критерий достоверности (при $p = 95,0$ %, $t = 2$), σ – среднее квадратичное отклонение, Δ – доверительный интервал (предельная ошибка). Для выявления наличия, направления и силы связи между исследуемыми показателями в выборочной совокупности использовался корреляционный анализ Пирсона.

Дизайн исследования. Исследование состояло из двух этапов (скрининга и последующего наблюдения в течение 48 часов) и проводилось на базе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России и городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону в ноябре и декабре, когда длительность светового дня была минимальной для данной географической широты ($47^\circ 14'$) и долготы ($39^\circ 43'$).

На этапе скрининга всем исследуемым проводилось измерение антропометрических данных (рост, вес, ОТ), общеклиническое обследование и офисное измерение АД (после 5-минутного отдыха трижды с интервалом в одну минуту на обеих руках). Результат записывался как среднее между измерениями на той руке, где давление было выше, если таковая разница (более 10 мм рт. ст.) присутствовала. ОТ измеряли в положении стоя. Точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер с горизонтальным положением сантиметровой ленты. Также проводилось анкетирование по шкале субъективной оценки качества ночного сна, всех исследуемых просили соблюдать привычный ритм труда и отдыха, а также привычный световой и питьевой режимы в течение последующих 48 часов исследования.

В течение первых суток наблюдения пациенты, введенные в исследование, собирали мочу для определения в ней метаболитов М. Сбор мочи проводился в отдельные емкости с 7.00 до 19.00 и с 19.00 до 7.00 следующего дня. В течение ночи, если пациент просыпался, ему рекомендовалось не включать электрический свет и собирать мочу при сумеречном свете с целью исключения подавления продукции М ярким светом. На вторые сутки пациентов просили собрать мочу в 4.00 утра (уровень метаболитов в это время отражает пик секреции М в 3.00 ночи), соблюдая режим ограниченной освещенности [4].

Результаты. В опытной группе изменения концентрации метаболитов М были следующими: в дневное время (7.00–19.00) выявлено снижение 6-COMT до 8,8 нг/мл, в вечернее – повышение до 23,3 нг/мл, в 4.00 утра (время максимальной секреции) наблюдалось увеличение до 25,3 нг/мл. Но, несмотря на сохраненный ритм секреции эпифизарного гормона по сравнению с контрольной группой, было выявлено увеличение уровня дневной экскреции метаболитов у пациентов с АО, а также снижение ночного выведения и самое главное – снижение уровня метаболитов мочы в 4.00 утра. Последний показатель отражает пиковую секрецию М в 3 часа ночи, а, значит, свидетельствует о сглаживании пиковой секреции мелатонина при наличии ИР (табл. 1).

Таблица 1

Изменение концентрации 6-COMT в моче в течение 48 часов исследования

Мужчины	Контрольная группа (пациенты без метаболического синдрома)		Опытная группа (пациенты с метаболическим синдромом)		Степень вероятности безошибочного прогноза
	Среднее	Доверительный интервал	Среднее	Доверительный интервал	
Показатели					p, при 95 % Confidence Interval
6-COMT нг/мл, 7.00–19.00	4,2	3,5–5,8	8,8	5,9–11,8	p < 0,05
6-COMT нг/мл, 19.00–7.00	29,4	25,8–32,3	23,3	16,0–30,7	p < 0,05
6-COMT нг/мл, 4.00	22,3	17,8–32,8	16,2	13,4–24,6	p < 0,05

Основные результаты, показывающие наличие и направление связи между уровнем М и ОТ, концентрацией глюкозы, уровнем инсулина, а также степень относительного риска развития ИР и гипергликемии представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Корреляционная связь между концентрацией 6-COMT в моче и клинически значимыми параметрами углеводного обмена (r), p < 0,05

Исследуемые параметры (опытная группа)	6-COMT, нг/мл, 4.00	6-COMT, нг/мл, 19.00–7.00	6-COMT, нг/мл, 7.00–19.00
Окружность талии, см	Н/Д	-0,01	+0,28
Уровень инсулина, мМЕ/мл	-0,38	-0,32	+0,30
Индекс НОМА	-0,44	-0,32	+0,28
Уровень глюкозы, ммоль/л	-0,37	-0,30	+0,02
КОЭФФИЦИЕНТ МНОЖЕСТВЕННОЙ КОРРЕЛЯЦИИ (R), p < 0,05			
	6-COMT, нг/мл 4.00 утра	6-COMT, нг/мл 19.00–7.00	6-COMT, нг/мл 7.00–19.00
Маркеры инсулиновой резистентности	0,57	0,43	0,42

Таблица 3

Риск развития инсулиновой резистентности (OR)

Критерии метаболического синдрома	6-COMT, нг/мл, 4.00	6-COMT, нг/мл, 19.00–7.00	6-COMT, нг/мл, 7.00–19.00
Окружность талии, см	1,8	1,7	1,5
Уровень глюкозы, ммоль/л	8,0	7,7	3,5
Индекс НОМА#	3,0	2,3	2,7

Примечание: # Индекс НОМА-IR не является критерием МС, но свидетельствует о наличии ИР.

Анализ данных выявил ряд особенностей в экскреции 6-COMT при наличии ИР. Несмотря на равенство суммарной суточной экскреции метаболитов в опытной и контрольной группах, у пациентов с АО были обнаружены, во-первых, снижение концентрации 6-COMT в ночное время, во-вторых, ее повышение в течение дня, и в-третьих, уменьшение секреторного пика М в предутренние часы (табл. 1). Эти данные, возможно, свидетельствуют о начале нарушений ритма секреции эпифизарного гормона. Вполне вероятно, что причина этих нарушений обусловлена внешними факторами, такими, как «световая загрязненность» и длительное пребывание перед освещенным экраном.

Как видно из таблицы 2, выявлена корреляционная связь между уровнем 6-COMT в моче и показателями ИР. Важным является направление этой связи: отрицательное с ночной и положительное с дневной концентрацией 6-COMT в моче. Таким образом, физиологически высокий ночной уровень М связан с низкими показателями глюкозы и ИР, а соответственно, низкий уровень эпифизарного гормона приводит к повышению указанных показателей. Коэффициент множественной корреляции по данным множественного регрессионного анализа подтвердил наличие умеренной связи между фазами секреции мелатонина и маркерами ИР ($R = 0,57$, $R = 0,43$, $R = 0,42$).

Но наличие корреляционной связи не определяет причинно-следственных отношений. Для их выявления были рассчитаны относительные риски развития нарушений углеводного обмена. Из таблицы 2 видно, что только снижение пиковой секреции М увеличивает риск развития ИР и гипергликемии в 3 и 8 раз, соответственно.

Таким образом, можно полагать, что измененный ритм суточной секреции М приводит к уменьшению числа активированных рецепторов, что, в свою очередь, снижает чувствительность гепатоцитов и адипоцитов к инсулину, так как нормальная чувствительность к инсулину зависит от способности мелатониновых рецепторов активизировать тирозинкиназу, которая определяет чувствительность инсулиновых рецепторов [2, 3]. Это положение подтверждается не только рассчитанным высоким риском развития ИР, но и высоким внутригрупповым суммарным риском развития ИР, гипергликемии и АО у пациентов с нарушенным ритмом экскреции метаболитов М с мочой.

Выводы.

1. Нарушенный ритм секреции М способствует изменению углеводного обмена.
2. У пациентов со сниженной импульсной секрецией М риск развития ИР и гипергликемии выше, чем у не имеющих такового.
3. Необходимо выявлять и корректировать факторы, ведущие к нарушению секреции М.

Список литературы

1. Анисимов, В. Н. Мелатонин. Роль в организме и применение в клинике / В. Н. Анисимов. – СПб. : Система, 2007. – 40 с.
2. Alonso-Vale, M. I. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin / M. I. Alonso-Vale, S. Andreotti, S. B. Peres et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 288. – P. 805–812.
3. Anhe, G. F. In vivo activation of insulin receptor tyrosinekinase by melatonin in the rat hypothalamus / G. F. Anhe, L. C. Caperto, M. Pereira-Da-Silva et al. // *J. Neurochem.* – 2004. – Vol. 90. – P. 559–566.
4. Benloucif, S. Measuring Melatonin in Humans / S. Benloucif, H. J. Burgess, E. B. Klerman et al. // *J. Clin. Sleep. Med.* – 2008. – Vol. 4 (1). – P. 66–69.
5. Briaud, S. A. Continuous light exposure and sympathectomy suppress circadian rhythm of blood pressure in rats / S. A. Briaud, B. L. Zhang, F. Sannajust // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 9. – P. 97–105.
6. Holmes, S. W. The effect of melatonin on pinealectomy-induced hypertension in the rat / S. W. Holmes, D. Sugden // *Br. J. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 56. – P. 360–361.
7. Kawashima, K. Antihypertensive action of melatonin in the spontaneously hypertensive rat / K. Kawashima, Y. Miwa, K. Fujimoto et al. // *Clin. Exp. Hypertens. A.* – 1987. – Vol. 9. – P. 1121–1131.
8. Mulder, H. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene / H. Mulder, C. L. Nagorny, V. Lyssenko et al. // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52 (7). – P. 1240–1249.
9. Pechánová, O. The effect of N-acetylcysteine and melatonin in adult spontaneously hypertensive rats with established hypertension / O. Pechánová, J. Zicha, L. Paulis et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 561. – P. 129–136.

10. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. – Режим доступа: http://www.idf.org/webata/docs/IDF_Metabsybdrome_definition.pdf Accessed May 2006, свободный.

Джериева Ирина Саркисовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: 8-906-418-63-15, e-mail: dgerieva@yandex.ru.

Волкова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: 8-918-555-30-69, e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Кивва Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-918-555-05-23, e-mail: v_kivva@mail.ru.

УДК 616. 12-007.2-053.1

© Т.Н. Доронина, Н.С. Черкасов, 2012

Т.Н. Доронина, Н.С. Черкасов

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Для изучения показателей биоэнергетического обмена были обследованы 82 ребенка раннего возраста с врожденными пороками сердца. Проведен углубленный анализ основных показателей карнитинового спектра у детей с выраженными нарушениями гемодинамики и без таковых. Установлен дисбаланс карнитинового спектра за счет повышения уровней ацилкарнитинов, снижения свободного карнитина и метионина при нарушениях кровообращения. Определение показателей карнитинового спектра можно использовать для оценки биоэнергетического обмена у детей с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети, карнитиновый спектр, показатели биоэнергетического обмена.

T.N. Doronina, N.S. Cherkasov

BIOENERGETIC EXCHANGE PECULIARITIES IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART FAILURE

For determining bioenergetic exchange peculiarities in case with congenital heart failure 82 children of early age were observed. The main peculiarities of carnitin spectrum in children with blood circulation defects and without them were thoroughly studied. It was ascertained that the carnitin spectrum was not balanced due to the higher acilcarnitine and lower free carnitin metionin levels in children with blood circulation defects. It was defined that for the estimation of the bioenergetic exchange in children with cognetial heart failure there may be possible to use the determination of the carnitin spectrum peculiarities.

Key words: congenial heart failure, carnitin spectrum, bioenergetic exchange peculiarities.

Состояние миокарда может определяться изменениями биоэнергетического обмена первичного и вторичного характера. Особое внимание уделяется энергетическим нарушениям, происходящим в кардиомиоцитах. Существует связь между недостаточностью карнитина в миокарде и сердечными заболеваниями, при этом свободный карнитин снижается почти на 40 % [1, 5].

Известно, что общий карнитин усваивается вместе с пищей или синтезируется в печени из аминокислот лизина и метионина. Метионин в процессе обмена выступает в качестве донора метильных групп. Поэтому его содержание может служить косвенными признаками изменения уровня самого карнитина [1, 2].

Основное назначение L-карнитина – транспорт липидов в митохондрии для β-окисления. Без него этот процесс исключается, поэтому аномалии его обмена ведут к нарушению энергетического