

Статті

УДК 612.146.2:612.826.33.018.2:612.67

И.А.Антонюк-Щеглова

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЭПИФИЗА И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ МАЛЫМИ ДОЗАМИ МЕЛАТОНИНА

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (зав. – акад. АМН Украины, проф. О.В.Коркушко)
ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», г. Киев

Резюме. Показана прямая зависимость показателя сосудодвигательной функции эндотелия от состояния мелатонинообразующей функции эпифиза. Длительный прием мелатонина в дозах 0,5 и 3 мг приводил к коррекции нарушенной сосудодвигательной функции эндотелия. Для улучшения функционального состояния

эндотелия достаточный прием физиологической дозы мелатонина – 0,5 мг.

Ключевые слова: сосудодвигательная функция эндотелия, эпифиз, мелатонин, люди пожилого возраста.

Введение. С возрастом происходит снижение функционального состояния эндотелия [4], что является одним из ведущих механизмов возникновения и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы [1, 5]. Поэтому коррекция возрастной дисфункции эндотелия справедливо считается перспективным направлением первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Известно, что мелатонин регулирует тонус сосудов посредством взаимодействия с собственными рецепторами гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов [8, 11]. Их стимуляция приводит к повышению активности NO-синтазы эндотелиоцитов и увеличению продукции NO [9]. Кроме того, улучшение функционального состояния эндотелия может быть обусловлено антиоксидантными свойствами мелатонина [10, 12].

Эти экспериментальные данные позволяют предположить, что при длительном применении мелатонин будет оказывать благоприятное влияние на эндотелий.

Цель исследования. Изучить влияние разных доз мелатонина на сосудодвигательную функцию эндотелия у людей пожилого возраста со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза.

Материал и методы. В исследовании участвовали 64 добровольца возрастной группы 60-74 лет (средний возраст 71 ± 2 года), которые не имели патологии сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы, нарушений функционального состояния почек и печени, эндокринных заболеваний, патологии кроветворной системы, злокачественных новообразований.

Их обследование проводилось в клинике Института геронтологии АМН Украины (стандартный режим бодрствования, сна и освещенности, одинаковая диета, исключение курения, приема алкоголя, кофе и фармакологических препаратов, оказывающих влияние на функциональное состояние эпифиза).

Мелатонинообразующую функцию эпифиза оценивали на основании определения экскреции с мочой его основного метаболита 6-ГМС. Доказана прямая корреляция между продукцией мелатонина эпифизом и уровнем ночной экскреции 6-гидрокси-мелатонинсульфата (6-ГМС) при нормальном функциональном состоянии печени и почек [7].

Сбор мочи осуществляли в соответствии с общепринятым протоколом в период с 22.00 до 7.00. Из объемов ночной мочи отбирали пробы (2 мл), которые хранили в морозильной камере при температуре -20°C не более 3 месяцев.

Концентрацию 6-ГМС в моче определяли иммуноферментным методом на анализаторе Multiskan EX (Labsystems, Финляндия) с использованием стандартных наборов компании IBL-Humburg GmbH (Германия). Путем умножения концентрации 6-ГМС в 1 мл на объем ночной мочи вычисляли показатель экскреции 6-ГМС (в мкг). В соответствии с методическими рекомендациями к набору, у людей в возрасте старше 65 лет ночная экскреция 6-ГМС составляет 1 мкг/ч или 9 мкг за ночной период. В связи с этим уровни мелатонина ниже 9 мкг принимали условно за показатель сниженной секреции мелатонина, а выше 9 мкг – нормальной.

Состояние сосудодвигательной функции эндотелия изучали на основании определения объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) в области предплечья в покое и на высоте пробы с реактивной постокклюзионной гиперемией, которая выполнялась по методике В.Ю.Лишневской (Декларационный патент Украины № 2001074868) с использованием лазерного доплеровского флоуметра BLF-21D компании "Transonic Systems Inc" (США) [2]. Реактивная гиперемия создавалась путем пережатия сосудов плеча в течение 3 мин с помощью тонометра при давлении в манжете, превышающем на 50 мм рт. ст. уровень систолического АД обследуемого. Проба позволяет оценить способность эндотелия к синтезу эндотелиальных факторов релаксации и отражает

состояние его сосудодвигательной функции. Определяли ОСКК в состоянии покоя, максимальную ОСКК (на высоте пробы с реактивной гиперемией), продолжительность периода до достижения максимальной ОСКК, продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню.

В исследовании использовался препарат "Вита-мелатонин" в двух дозировках (3 и 0,5 мг), которые были предоставлены для исследований ЗАО "Киевский витаминный завод". Препараты мелатонина назначали только больным с низкими показателями ночной экскреции 6-ГМС (менее 9 мкг). В 1-ю группу рандомизированы 13 чел., которые ежедневно в течение 6 мес. получали мелатонин в дозе 0,5 мг в 21 ч вечера. Обследованные 2-й группы (15 чел.) получали мелатонин в дозе 3 мг. Лица контрольной группы (10 чел.), которые в исходном состоянии также имели низкие показатели ночной экскреции 6-ГМС, вместо

мелатонина в течение 6 мес. получали таблетки плацебо. В исходном состоянии уровень ночной экскреции 6-ГМС и показатели функционального состояния эндотелия во всех группах существенно не отличались.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения Excel. Достоверность различий между группами, а также достоверность изменений показателей под влиянием разных доз мелатонина и плацебо оценивали параметрическим методом по критерию t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. По нашим данным, сосудодвигательная функция эндотелия микрососудов зависит от состояния мелатонинобразующей функции (табл. 1). Так, у людей с сохраненной функцией эпифиза объемная скорость кожного кровотока на пике реактивной гиперемии и время восстановления ОСКК к

Таблица 1

Исходные показатели сосудодвигательной функции эндотелия в зависимости от состояния мелатонинобразующей функции эпифиза

Показатели	Сниженная МОФЭ (n=45)	Сохраненная МОФЭ (n=19)
Ночная экскреция 6-ГМС, мкг	4,03±0,44	13,81±0,87**
ОСКК в покое, мл/мин/100г ткани	1,05±0,02	1,12±0,04
Макс. ОСКК, мл/мин/100г ткани	5,11±0,38	6,79±0,59*
Время наступления пика ОСКК, с	14,7±2,5	12,6±3,1
Время восстановления ОСКК, с	96,7±5,6	144,0±11,0**

Примечание. * — P<0,05; ** — P<0,01

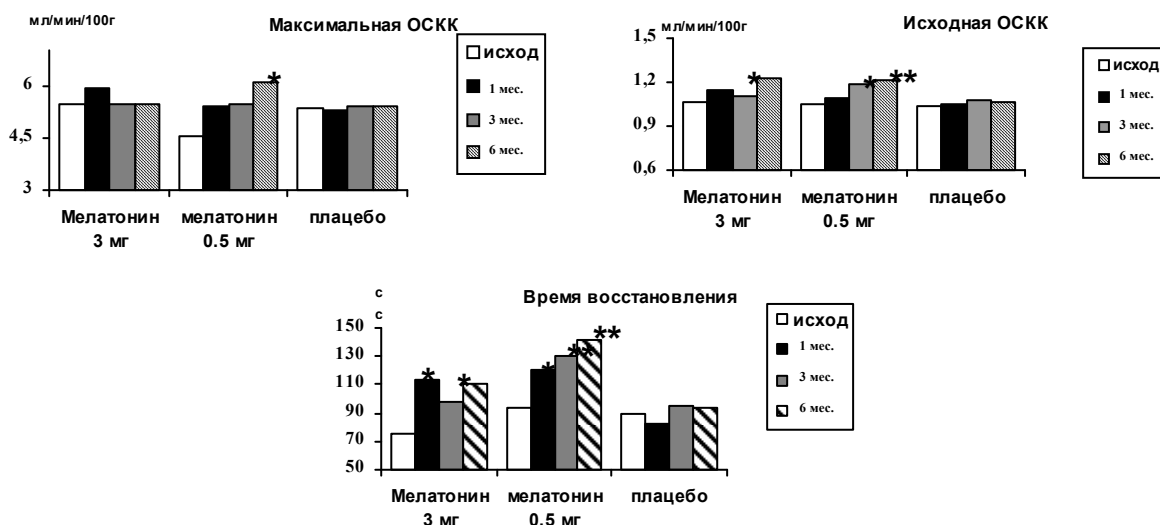


Рис. 1. Влияние разных доз мелатонина на показатели сосудодвигательной функции

Примечание. Достоверность изменения показателя под влиянием мелатонина по сравнению с исходным состоянием: * p<0,05; ** p<0,01

Таблиця 2

Динамика показателей ОСКК у людей пожилого возраста под влиянием разных доз мелатонина в зависимости от исходных значений максимальной ОСКК при пробе с постокклюзионной гиперемией

Показатели	Мелатонин 0,5 мг/сут.			Мелатонин 3 мг/сут.			
	исх. ур.	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.
Подгруппа с исходной максимальной ОСКК менее 5 мл/мин/100 г ткани:							
ОСКК в покое, мл/мин/100 г ткани	1,00±0,0	1,09±0,07	1,17±0,03**	1,20±0,05**	0,96±0,03	1,10±0,03*	1,23±0,06**
Максимальная ОСКК, мл/мин/100 г ткани	3,56±0,2	5,17±0,65*	5,01±0,28**	5,71±0,81*	4,95±0,64*	4,57±0,76*	4,83±0,62*
Продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню, с	91±13	123±18	127±14*	146±17*	73±10	110±18*	115±18*
Подгруппа с исходной максимальной ОСКК более 5 мл/мин/100 г ткани:							
ОСКК в покое, мл/мин/100 г ткани	1,12±0,0	1,08±0,06	1,21±0,04	1,22±0,08	1,17±0,05	1,09±0,13	1,15±0,18
Максимальная ОСКК, мл/мин/100 г ткани	6,10±0,4	5,80±0,74	5,91±0,58	6,49±0,51	8,85±0,82	5,97±1,01*	5,41±0,62*
Продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню, с	97±5	118±6*	134±7**	139±10**	83±9	83±16	112±16*

Примечание. Достоверность изменения показателя под влиянием мелатонина по сравнению с исходным состоянием: * p<0,05; ** p<0,01

исходному уровню достоверно выше, чем у обследованных со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза (МОФЕ).

Это подтверждает предположение о том, что эпифиз посредством своего гормона мелатонина оказывает влияние на сосудодвигательную функцию эндотелия. Снижение мелатонинообразующей функции эпифиза способствует развитию дисфункции эндотелия. Поэтому уместно предположить, что коррекция функциональной недостаточности эпифиза назначением заместительных доз мелатонина окажет нормализующее влияние на показатели сосудодвигательной функции эндотелия.

Действительно, при использовании мелатонина в физиологической дозе 0,5 мг/сут. существенно увеличилась продолжительность периода восстановления ОСКК к исходному уровню после пробы с гиперемией (через 1, 3 и 6 мес.); возросла ОСКК в состоянии покоя (через 3 и 6 мес.), а также максимальная ОСКК при пробе с постокклюзионной гиперемией (через 6 мес.). Отмеченные изменения отражают существенное улучшение сосудодвигательной функции эндотелия у людей пожилого возраста (рис. 1).

На фоне приема фармакологической дозы мелатонина 3 мг/сут. через 1 мес. наблюдалось достоверное увеличение продолжительности периода восстановления ОСКК к исходному уровню после пробы с постокклюзионной гиперемией, а через 6 мес., наряду с этим, произошло достоверное увеличение ОСКК в состоянии покоя (рис. 1).

При приеме плацебо существенных изменений показателей, характеризующих сосудодвигательную функцию эндотелия, не выявлено.

Таким образом, уже при приеме физиологической дозы мелатонина (0,5 мг) показатели сосудодвигательной функции эндотелия достоверно улучшаются. Ранее нами показано, что для восстановления сниженной мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста достаточный прием 0,5 мг мелатонина [6]. Восстановление нарушенной с возрастом функции эпифиза сопровождается улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Анализ индивидуальных показателей ОСКК до применения мелатонина показал, что в каждой группе были лица с различным исходным состоянием сосудодвигательной функции эндотелия. Так, при пробе с постокклюзионной гиперемией у части обследованных определены нормальные показатели максимальной ОСКК (более 5 мл/мин/100 г ткани), тогда как у других – сниженная максимальная ОСКК (менее 5 мл/мин/100 г ткани).

В подгруппе пожилых людей с исходно сниженной сосудодвигательной функцией эндотелия (максимальная ОСКК менее 5 мл/мин/100 г ткани) под влиянием мелатонина достоверно повысилась ОСКК в состоянии покоя и на высоте пробы с постокклюзионной гиперемией, а также увеличилась продолжительность периода восстанов-

ления ОСКК к исходному уровню. Это свидетельствует об улучшении функционального состояния эндотелия (табл. 2). У обследованных с относительно сохраненной сосудодвигательной функцией эндотелия (исходный уровень максимальной ОСКК выше 5 мл/мин/100 г ткани) мелатонин не оказывал влияние на эндотелий. Выявленная зависимость влияния мелатонина от исходного состояния сосудодвигательной функции эндотелия наблюдалась при использовании обеих доз препарата (0,5 и 3 мг). При использовании же плацебо существенных изменений показателей не произошло.

Необходимо подчеркнуть, что у пожилых людей с функциональной недостаточностью эпифиза отмечена хорошая переносимость длительного (6 мес.) ежедневного приема мелатонина в дозах 0,5 и 3 мг. В период лечения отсутствовали нежелательные изменения лабораторных показателей и субъективного состояния больных. Помимо улучшения сосудодвигательной функции эндотелия длительный прием мелатонина приводил к улучшению показателей сна, субъективного состояния, оказывал стресс-протекторный эффект, ограничивая чрезмерную реакцию сердечно-сосудистой системы при психоэмоциональном стрессе, способствовал снижению уровня холестерина в сыворотке крови [7].

Выводы

1. Снижение мелатонинообразующей функции эпифиза приводит к ухудшению сосудодвигательной функции эндотелия у людей пожилого возраста.
2. При длительном применении мелатонина в дозах 0,5 и 3 мг у пожилых происходят благоприятные изменения показателей сосудодвигательной функции эндотелия, которые более значительны при приеме 0,5 мг мелатонина.
3. Мелатонин оказывает корригирующее влияние в основном только у пожилых людей с дисфункцией эндотелия.
4. В пожилом возрасте для улучшения функционального состояния эндотелия показан длительный прием 0,5 мг мелатонина перед сном.

Литература

1. Денисюк В.І. Дисфункція ендотелію як предиктор ризику виникнення хвороб серцево-судинної системи / В.І.Денисюк, С.В.Валуєва // Серце і судини. – 2006. – № 3. – С. 104-107.
2. Пат. 46415 Україна, МКІ А61 В5/00, А61 В10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку / О.В.Коркушко, В.Ю.Лішневська, В.Г.Дужак (Україна) – Заявл. 11.07.01; Опубл. 15.05.02, Бюл. Промисл. Власн. №5.
3. Шатило В.Б. Застосування препарату «Вітамелатонін» в геріатричній практиці / В.Б.Шатило, І.А.Антонюк-Щеглова, О.В.Бондаренко // Інформ. лист, МОЗ України. – Київ, 2007. – 2 с.

4. Коркушко О.В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов / О.В.Коркушко, В.Ю.Лишнева, Г.В.Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 4. – С. 5-11.
5. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т.Малая, А.Н.Корж, Л.Б.Балковая. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
6. Шатило В.Б. Эффективность лечения мелатонином нарушений сна у пожилых людей и перспективы его применения в гериатрической практике / В.Б.Шатило, И.А.Антонюк-Щеглова, Е.В.Бондаренко // Пробл. старения и долголетия. – 2007. – Т. 16, № 1. – С. 86-94.
7. Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland / J.Arendt. – London. – Chapman &Hall. – 1995. – 331 p.
8. Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance / C.Ekmekcioglu // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 60, № 3. – P. 97-108.
9. Girouard H. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats / H.Girouard, C.Chulak, M.Lejossec [et al.] // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 1369-1377.
10. Oxenkrug G. Antioxidant and antiaging activity of N-acetylserotonin and melatonin in the in vivo models / G.Oxenkrug, P.Requintina, S.Bachurin // Ann. N Y Acad. Sci. – 2001. – Vol. 939. – P. 190-199.
11. The effects of melatonin on Ca(2+) homeostasis in endothelial cells / L.Pogan, P.Bissonnette, L.Parent [et al.] // J. Pineal Res. – 2002. – Vol. 33, № 1. – P. 37-47.
12. Reiter R.J. Melatonin reduces oxidant damage and promotes mitochondrial respiration: implications for aging / R.J.Reiter, D.X.Tan, L.C.Manchester, M.R.El-Sawi // Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – Vol. 959. – P. 238-250.

СУДИНОРУХОВА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІУ В ЛЮДЕЙ ЛІТНЬОГО ВІКУ З РІЗНИМ ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ ЕПІФІЗА І МОЖЛИВІСТЬ ЇЇ КОРЕКЦІЇ МАЛИМИ ДОЗАМИ МЕЛАТОНІНУ

І.А.Антонюк-Щеглова

Резюме. Показана пряма залежність показників судинорухової функції ендотелію від стану мелатонінутворювальної функції епіфіза. Тривалий прийом мелатоніну в дозах 0,5 мг і 3 мг призводив до корекції судинорухової функції ендотелію. Для покращання функціонального стану ендотелію достатньо приймати фізіологічну дозу мелатоніну – 0,5 мг.

Ключові слова: судинорухова функція ендотелію, епіфіз, мелатонін, люди літнього віку.

VASOMOTOR ENDOTHELIUM FUNCTION IN ELDERLY PEOPLE WITH A DIFFERENT FUNCTIONAL CONDITION OF THE PINEAL GLAND AND A POSSIBILITY OF ITS CORRECTION WITH SMALL MELATONIN DOSES

I.A.Antoniuk-Shcheglova

Abstract. A direct dependence of the indices of the endothelial vasomotor function on the state of the melatonin-forming function of the pineal gland has been demonstrated. A prolonged intake of melatonin in doses of 0,5 and 3 mg caused a correction of the disturbed vasomotor function of the endothelium. In order to improve the endothelial functioning, the intake of melatonin in a physiological dose of 0,5 mg has been found to be sufficient.

Key words: vasomotor endothelial function, epiphysis, melatonin, elderly people.

Department of Clinical Physiology and Pathology of the Internal Organs,
State Institute of Gerontology of the Ukrainian Acad. Med. Sci. (Kyiv)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 5-9

Надійшла до редакції 7.07.2009 року