

Особенности экскреции мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста

М. А. Афлитонов¹, С. А. Парцерняк¹, А. Н. Мироненко¹,
Г. А. Прощай¹, А. А. Топанова¹, А. С. Парцерняк²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Афлитонов Максим Александрович,
ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
кафедра нормальной физиологии,
Пискаревский пр., д. 47, Санкт-Петербург,
Россия, 195067.
Тел.: +7(812)543-14-09.
E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

Статья поступила в редакцию
25.08.14 и принята к печати 01.06.15.

Резюме

Цель исследования — изучить паттерны зависимости метаболизма мелатонина (МТ) при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, метаболический синдром) и ПССП с тревожно-депрессивными расстройствами. Определить точки терапевтического воздействия при лечении пациентов с ПССП и ПССП с непсихотическими психическими расстройствами тревожного/депрессивного типа. **Материалы и методы.** В исследование включено 40 мужчин (средний возраст — $37,11 \pm 6,93$ года) с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией и 10 практически здоровых мужчин (средний возраст — $37,5 \pm 4,95$ года). В исследовании использовались: комплекс психологических тестов, инструментальные и лабораторные методы оценки сердечно-сосудистой системы. Определение 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «BÜHLMANNEK-M6S». **Результаты.** У большинства пациентов, вошедших в группы исследования, обнаружено изменение нормального суточного паттерна («dipper») артериального давления на «non-dipper» и «night-peaker». Во 2-й группе ночная экскреция 6-COMT была значительно ниже по сравнению с лицами, вошедшими в 1-ю, 3-ю и 4-ю группы, однако значительного изменения в дневной экскреции 6-COMT не наблюдалось ($p < 0,001$). У 86,6% пациентов с ПССП присутствуют проявления, соответствующие «легкой депрессии» и «субклинической тревоге» ($p < 0,001$). Во 2-й группе у 92,3% пациентов результаты обследования свидетельствовали о наличии «тяжелой депрессии», а в третьей группе у 91,6% были проявления «клинической тревоги» ($p < 0,001$). **Выводы.** У лиц с ПССП выявлены нарушения содержания МТ, характеризующиеся снижением ночной и повышением дневной экскреции 6-COMT. При этом степень нарушения более выражена при депрессивных состояниях по сравнению с практически здоровыми лицами и пациентами с тревожным синдромом ($p < 0,001$). Выявлены временные интервалы повышенной потребности организма пациента

с ПССП в кардиотропной и гипотензивной терапии, соответствующие второй части ночного сна (в период с 03:00 до 06:00) и первые часы дня после пробуждения (с 06:00 до 08:00).

Ключевые слова: полиморбидная сердечно-сосудистая патология, 6-сульфатоксимелатонин, тревожно-депрессивные расстройства.

Для цитирования: Афлитонов М. А., Парцерняк С. А., Мироненко А. Н., Процай Г. А., Топанова А. А., Парцерняк А. С. Особенности экскреции мелатонина при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии с тревожно-депрессивными расстройствами у мужчин молодого и среднего возраста. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):286–293. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-286-293.

Melatonin excretion in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders

M. A. Aflitonov¹, S. A. Partsernyak¹, A. N. Mironenko¹, G. A. Proschay¹, A. A. Topanova¹, A. S. Partsernyak²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Maxim A. Aflitonov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Department of Normal Physiology, 47 Piskarevskiy avenue, St Petersburg, 195067 Russia.
Phone: +7 (812)543-14-09,
E-mail: Maksim.Aflitonov@szgmu.ru

Received 25 August 2014;
accepted 1 June 2015.

Abstract

Objective. To evaluate melatonin (MT) excretion patterns in patients with polymorbid cardiovascular diseases (coronary artery disease, hypertension, metabolic syndrome), anxiety and depressive disorders, and to determine the targets for therapeutic intervention in this group of patients. **Design and methods.** The study included 40 men (mean age — $37,11 \pm 6,93$ years) with polymorbid cardiovascular diseases and 10 healthy men (mean age — $37,5 \pm 4,95$ years). We used complex psychological test methods, laboratory tests and instrumental evaluation of the cardiovascular system. The 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) was assessed by ELISA using kits «BÜHLMANNEK-M6S». **Results.** The circadian blood pressure profile was abnormal in most of the patients with the change from «dipper» pattern to «non-dipper» or «night-peaker». Nocturnal excretion of 6-SMT was significantly lower in the second group compared to the first, third and fourth groups, but there were no significant changes in its daily excretion ($p < 0,001$). The rate «mild depression» and «subclinical anxiety» symptoms was 86,6% in the studied groups with polymorbid cardiovascular diseases ($p < 0,001$). The signs of «severe depression» were found in 92,3% of patients in group 2 ($p < 0,001$), while «clinical anxiety» was present in 91,6% of patients in group 3 ($p < 0,001$). **Conclusions.** Patients with polymorbid cardiovascular diseases show abnormal MT levels, characterized by the decrease of night and increased daytime excretion of 6-SMT. It is more prominent in depressive patients compared to healthy ones and to individuals with anxiety syndrome ($p < 0,001$). In patients with polymorbid cardiovascular diseases cardiotropic and antihypertensive therapy might be in particular required during the followed time periods: during second part of nocturnal sleep (03:00–06:00) and during the first hours after morning awakening (06:00–08:00).

Key words: polymorbid cardiovascular diseases, 6-sulfatoxymelatonin, anxiety and depressive disorders.

For citation: Aflitonov MA, Partsernyak SA, Mironenko AN, Proschay GA, Topanova AA, Partsernyak AS. Melatonin excretion in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular pathology, anxiety and depressive disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):286–293. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-286-293.

Введение

В настоящее время одним из наиболее актуальных вопросов в современной терапевтической практике является проблема полиморбидности. При клиническом обследовании пациентов молодого и среднего возраста диагностируется не менее 4–5 нозологических единиц и связанных с ними патологических процессов. Коморбидность заболеваний изменяет характер манифестации отдельных нозологических единиц — их клиническую картину, характер течения, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз. Фрамингемское исследование установило, что высокий уровень тревоги и депрессии увеличивает риск новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и риск смерти от всех причин. В последующем была доказана зависимость тяжести ИБС при ее манифестации от исходного уровня тревоги и депрессии. Последние отечественные (КОМПАС, КООРДИНАТА) и зарубежные (Kawachi, Blumental) исследования лиц с полиморбидной патологией свидетельствуют об увеличении среди них числа больных непсихотическими психическими расстройствами (НПР), расстройствами тревожно-депрессивного спектра, общее количество которых может достигать 50 % [1]. Отмечается, что у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами смещаются фазы секреции мелатонина (МТ), а при лечении таких пациентов антидепрессантами увеличивается плазменный уровень МТ.

Цель исследования — изучить паттерны зависимости метаболизма МТ при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии (ПССП) — ИБС, гипертонической болезни (ГБ), метаболическом синдроме (МС) — и ее связи с тревожно-депрессивными расстройствами, определить точки терапевтического воздействия при лечении пациентов с ПССП и ПССП с НПР тревожного/депрессивного типа.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Городской клинической больницы № 23 Санкт-Петербурга. В исследование включено 40 пациентов мужского пола (средний возраст — $37,11 \pm 6,93$ года, окружность талии — $97,16 \pm 6,86$ см, индекс массы тела — $31,36 \pm 2,22$ кг/м²) с ПССП (инфаркт миокарда в период стационарной реабилитации в сочетании с ГБ II–III стадии, МС) и 10 условно

здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст — $37,5 \pm 4,95$ года, окружность талии — $82,67 \pm 5,33$ см, индекс массы тела — $22,82 \pm 1,85$ кг/м²).

В исследовании использовались: комплекс психологических (опросники HADS, CES-D), инструментальных [суточное мониторирование артериального давления (АД) и суточное мониторирование электрокардиограммы] и лабораторных (общеклинический анализ крови, биохимическое исследование уровня глюкозы, креатинина, мочевины, общий белок, протеинограммы, липидограммы) методов обследования.

6-сульфатоксимелатонин (6-COMT) представляет собой основной метаболит МТ, экскретируемый с мочой. Определение концентрации проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «BÜHLMANNEK-M6S» (BÜHLMANN, Швейцария). Суточная моча собиралась каждые четыре часа не позднее третьего дня от момента госпитализации. Пробы, собранные с 22:00 до 2:00 и с 2:00 до 6:00, принимались за одну (опасность нарушения ритма сна пациентов, отсутствие позывов мочеиспускания). Объем мочи записывался; для дальнейшего исследования моча дозированно разливалась в пробирки типа Эппендорф объемом 5,0 мл. До аналитического исследования пробы хранились в низкотемпературном холодильнике при температуре -75 °C. Все пациенты находились на палатном режиме и были адаптированы к схеме «сон/бодрствование» 8/16 заранее, уровни освещения и его длительность контролировались с помощью микроконтроллера ламп дневного света с учетом времени пробуждения (06:00) и засыпания (22:00) (соответствующих световому режиму дня в клинике). Средняя продолжительность сна пациентов в группах составила $8,1 \pm 0,51$ часа. Пациентам разъяснялся экспериментальный характер исследования. Все пациенты в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Были сформированы следующие исследуемые группы:

- 1-я группа ($n = 15$) — пациенты молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС; стенокардия I–II функционального класса; ГБ II стадии, степень 3, риск 2–3; МС), средний возраст — $35,2 \pm 9,98$ года;
- 2-я группа ($n = 13$) — пациенты молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС; стенокардия I–II

функционального класса; ГБ II стадии, степень 3, риск 2–3; МС) на фоне НПР депрессивного типа, средний возраст — $38,23 \pm 8,64$ года;

- 3-я группа ($n = 12$) — пациенты молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ИБС; стенокардия I–II функционального класса; ГБ II стадии, степень 3, риск 2–3; МС) на фоне НПР тревожного типа, средний возраст — $36,45 \pm 8,91$ года;

- 4-я группа ($n = 10$) — практически здоровые добровольцы, средний возраст — $37,5 \pm 4,95$ года.

Все исследования проводились в стандартных условиях, по единым методикам. В исследование не были включены пациенты с выраженными нарушениями функции почек и печени, инфекционными и онкологическими заболеваниями, синдромом обструктивного апноэ во время сна. Стандартная терапия ИБС и ГБ II стадии включала:

- режим, диету (стол № 10), метаболическую терапию;

- антиангинальные средства: нитраты (изосорбида мононитрат), блокаторы кальциевых каналов (верапамил, амлодипин);

- гипотензивные средства: диуретики (фуросемид, спиронолактон), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (каптоприл, эналаприл, периндоприл) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), бета-блокаторы;

- антитромботические средства: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).

Диагноз НПР тревожного/депрессивного типа устанавливался по совокупности данных объективного анамнеза и точек разделения, обеспечивающих четкое отграничение пациентов с депрессивным состоянием от остальных больных: CES-D > 18, HADS > 8.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 10.0. При сравнении групп, для выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических выборок — U-критерий Манна-Уитни; W-критерий Уилкоксона использо-

вался для сравнения парных связанных групп, если распределение показателей хотя бы в одной группе отличалось от нормального. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для оценки корреляции использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Выраженный суточный паттерн экскреции 6-СОМТ был обнаружен у всех участников исследования: пик приходился на ранние ночные часы, после чего происходило довольно быстрое снижение до 10–14% от исходной величины с минимальными значениями в дневные часы с 12:00 до 16:00.

У большинства пациентов, вошедших в группы исследования, обнаружено изменение нормального суточного паттерна АД («dipper») на «non-dipper» и «night-peaker» (табл. 1) (суточный индекс АД соответственно 0–10% и < 0%, $p < 0,001$), что в свою очередь увеличивает гемодинамическую нагрузку на стенки артерий, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с паттерном «non-dipper» [2]. Данная особенность ассоциирована с более высоким риском поражения органов-мишеней, в частности почек, и становится еще более выраженной при наличии нарушений дыхания в ночное время [2].

Тип «non-dipper» коррелировал с увеличением частоты поражения органов-мишеней, в частности, с выявляемостью гипертонической ретинопатии (по Keith-Wagener-Barker II–III степени), микроальбуминурии (соотношение уровня альбуминов и креатинина в суточной моче 2,5 мг/25 ммоль), концентрической гипертрофии левого желудочка (толщина стенок левого желудочка > 0,45) ($p < 0,001$), и может быть рассмотрен в качестве критерия стратификации риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Разница между ночной экскрецией «non-dipper» с ожирением I–II степени 741 ± 158 (нг/ч) и III–IV степени 653 ± 169 (нг/ч) может быть связана с адипокиновой активностью, реализующей эффекты прямо

Таблица 1

ПАТТЕРНЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Паттерн	ПССП	НПР Депрессия	НПР Тревога	Здоровые добровольцы
«Dipper»	15,24%	7,31%	2,59%	100%
«Non-dipper»	74,36%	75,44%	71,91%	—
«Night-peaker»	10,40%	17,25%	25,50%	—

Примечание: ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства.

Таблица 2

**НОЧНАЯ И ДНЕВНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРБИДНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Группа	Число пациентов	Экскреция 6-СОМТ (нг/ч)		
		ночь	день	н/д
Здоровые пациенты	10	842 ± 453*	399 ± 267*	3,0 ± 0,6
ПССП	15	762 ± 72*	442 ± 71*	3,6 ± 1,0
ПССП, НПР, депрессия	13	604 ± 135*	416 ± 125*	2,4 ± 0,6
ПССП, НПР, тревога	12	783 ± 213*	545 ± 94*	2,0 ± 0,3
Всего	50	747 ± 36*	450 ± 18*	2,3 ± 0,3

Примечание: 6-СОМТ — 6-сульфатоксимелатонин; ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства; * $p < 0,001$ — значимость различий между группами здоровых лиц и пациентами с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Таблица 3

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЭКСКРЕЦИЕЙ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА (НОЧНЫЕ/ДНЕВНЫЕ ЧАСЫ)
И РЕЗУЛЬТАТАМИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ,
БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ (У ПАЦИЕНТОВ 2-Й ГРУППЫ)**

Параметр	Ех _{6-СОМТ} (22:00–6:00)		Ех _{6-СОМТ} (6:00–10:00)	
	r	p	r	p
Показатели суточного мониторирования АД				
САД	0,283658	$p < 0,001$	0,584627	$p < 0,001$
ДАД	0,282649	$p < 0,001$	0,385638	$p < 0,001$
ИВ САД	0,372544	$p < 0,001$	0,685647	$p < 0,001$
ИВ ДАД	0,385634	$p < 0,001$	0,667438	$p < 0,001$
Биохимические параметры				
МНО	0,386745	$p < 0,001$	0,386746	$p < 0,001$
ОХ	0,285637	$p < 0,001$	0,598376	$p < 0,001$
ЛПНП	0,487563	$p < 0,001$	0,687653	$p < 0,001$
ТГ	0,398564	$p < 0,001$	0,476894	$p < 0,001$

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВ САД — индекс времени систолического артериального давления; ИВ ДАД — индекс времени диастолического артериального давления; МНО — международное нормализованное отношение; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ТГ — триглицериды; Ех_{6-СОМТ} — экскреция 6-сульфатоксимелатонина.

или опосредованно через нейроэндокринные механизмы, взаимодействуя с гормонами гипофиза, инсулином, катехоламинами [3].

При сравнении групп выявлены следующие закономерности (табл. 2): в 1-й группе наблюдалось понижение ночной и повышение дневной экскреции 6-СОМТ по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$), что объясняется подавлением мелатонинобразующей функции эпифиза при ПССП, низким контролем гликемии и АД. Во 2-й группе ночная экскреция 6-СОМТ была значительно ниже по сравнению с лицами, вошедшими в 1-ю, 3-ю и 4-ю группы, однако значительного изменения в дневной экскреции не наблюдалось ($p < 0,001$). Также отмечалось значительное повышение дневной экскреции 6-СОМТ в 3-й группе с незначительным уменьшением ночной экскреции по сравнению

с лицами 1-й, 3-й и 4-й групп ($p < 0,001$). Согласно нашим данным, снижение ночной экскреции 6-СОМТ коррелирует с наличием тревоги/депрессии, однако наличие самих коморбидных нозологий влияет на уровень и суточный профиль экскреции 6-СОМТ. Хорошо известны циркадианные ритмы, характерные для активности вегетативной нервной системы, уровней гормонов коры надпочечников, щитовидной железы, дофаминергической и серотонинергической систем. Циркадианные изменения в эндокринной, иммунной, липидтранспортной, вегетативной нервной системах не объясняются одним контрольным вектором влияния. Циркадианная ритмичность норадреналина, дофамина, кортизола и серотонина находится под контролем МТ, в то время как адреналин более зависим от внешних раздражителей [4–7].

Анализ биохимических показателей, результатов суточного мониторирования АД и экскреции 6-СОМТ в ночные и утренние часы определил наиболее значимые отличия пациентов 2-й группы. Выявлены трудности между достижением целевых значений международного нормализованного отношения, высоким уровнем холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и низким уровнем ночной секреции 6-СОМТ ($p < 0,001$) (табл. 3), что связано с вариацией симпатического тонуса, эндокринно-гуморальными факторами, повышением АД, а также увеличением агрегации тромбоцитов, процессами свертывания крови, фибринолиза, эндотелиальной дисфункцией [4]. Циклические изменения в деятельности эндокринной, иммунной, липидтранспортной, вегетативной нервной систем играют важную роль не только в определении процесса «сон-бодрствование», но и в посредничестве влияния сна и бодрствования на сердечно-сосудистую функцию [5]. Это объясняет связь глубокой перестройки метаболизма в регуляторных системах и мелатонинообразующей функции эпифиза при ПССП на фоне НПР с депрессивными явлениями. Кроме того, была выявлена корреляция между минимальными значениями 6-СОМТ и периодами повышения систолического/диастолического АД, а также возникновением нарушений ритма сердца ($p < 0,001$). Выявлено повышение индексов времени систолического/диастолического АД утром (06:00–08:00) и ночью (03:00–06:00) (75/71 %;

50/47 %, $p < 0,001$). Сердечно-сосудистая система человека полностью подчиняется паттернам функциональной variability, в основном циркадианной (24-часовой) и сезонной, не только в нормальных условиях, но и при патологии, что показано на модели временной изменчивости церебральных сердечно-сосудистых катастроф [6]. По-видимому, при участии тех же механизмов реализуется развитие стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и цереброваскулярных заболеваний [7]. Это свидетельствует о существовании механизма ритмичности ишемии миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях. Данные интервалы временного риска могут возникать в любое время дня и ночи, но чаще — во второй фазе ночного сна и в первые часы дня после пробуждения [6, 8]. Это позволяет определить время профилактических и лечебных манипуляций в течение суток.

При анализе результатов исследования клинических шкал CES-D, HADS в группах 1–3 получены данные, подтверждающие наличие депрессии/тревоги в исследуемых группах. У 86,6 % пациентов с ПССП присутствуют проявления, соответствующие «легкой депрессии» и «субклинической тревоге» ($p < 0,001$). Во 2-й группе у 92,3 % пациентов результаты соответствовали «тяжелой депрессии», а в 3-й у 91,6 % пациентов выявлены проявления «клинической тревоги» ($p < 0,001$) (табл. 4, 5).

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ (CES-D, HADS) ШКАЛ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (БАЛЛЫ)

Шкала	ПССП	НПР Депрессия	НПР Тревога	Здоровые добровольцы
CES-D	20 ± 2*	36 ± 5*	20 ± 2*	14 ± 3*
HADS	9 ± 1*	10 ± 1*	17 ± 4*	5 ± 2*

Примечание: ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства; * $p < 0,001$ — значимость различий между группами здоровых лиц и пациентов с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Таблица 5

ВЕРИФИКАЦИЯ ТЯЖЕСТИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОГО ТИПА

ПССП	НПР Депрессия	НПР Тревога	Здоровые добровольцы
86,6 % «легкая депрессия»/ «субклиническая тревога» ($p < 0,001$)	92,3 % «тяжелая депрессия» ($p < 0,001$)	91,6 % «клиническая тревога» ($p < 0,001$)	100 % «норма» ($p < 0,001$)

Примечание: ПССП — полиморбидная сердечно-сосудистая патология; НПР — непсихотические психические расстройства.

Система не реагирует пассивно на изменения окружающей среды, а имеет внутренние часы, способные измерять время точно. Прежде всего, вегетативная и все моноаминергические системы интегрально отражают основные движущие факторы временной изменчивости. С другой стороны, манифестация и многие клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний отражают временную структуру основных патофизиологических механизмов. Основными источниками временной изменчивости в сердечно-сосудистой физиологии и патофизиологии являются внешние раздражители, такие как физическая и умственная активность, стресс, циклы «бодрствование-сон» и эндогенная ритмичность, хотя часто невозможно четко разделить относительное влияние каждого фактора. Данные особенности определяют ключевое влияние тревоги/депрессии на выраженность мелатонин-образующей функции эпифиза при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии.

При оценке циркадианных паттернов общих патологических состояний и клинических проявлений отдельных нозологий [9] прослеживается, что нейрогенные механизмы контролируют работу сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной, нейругуморальной систем.

Выводы

1. У лиц с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией выявлены нарушения экскреции МТ, характеризующиеся снижением ночной и повышением дневной экскреции 6-COMT. При этом степень нарушения более выражена при депрессивных состояниях по сравнению с практически здоровыми и лицами с тревожным синдромом ($p < 0,001$).

2. Снижение ночной экскреции 6-COMT коррелирует с наличием изучаемой патологии; следовательно, этот показатель может быть рассмотрен как диагностический маркер в комплексе верификации ПССП.

3. Уменьшение ночной экскреции 6-COMT коррелирует с наличием тревоги/депрессии, что должно учитываться при диагностике ПССП.

4. При изучении суточной динамики продукции 6-COMT, суточного мониторингирования АД и суточного мониторингирования электрокардиограммы выявлены временные интервалы повышенной потребности организма пациента с ПССП к кардиотропной и гипотензивной терапии, соответствующие второй части ночного сна (03:00–06:00) и первым часам дня после пробуждения (06:00–08:00).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б., Дробизhev М. Ю., Шальнова С. А., Погосова Г. В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004;(1):4854. [Oganov RG, Ol'binskaya LI, Smulevich AB, Drobizhev MU, Shalnova SA, Poghosova GV. Depression and depressive disorders in the spectrum of general medical practice. The results of the KOMPAS program. Kardiologiya. 2004;(1):48–54. In Russian].
2. Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, Pala M, Manfredini R, Portaluppi F. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. Chronobiol Int. 2013;30(1–2):17–30. doi: 10.3109/07420528.2012.715872.
3. Fabbian F, de Giorgi A, Monesi M, Tiseo R, Storari A, Menegatti AM et al. Prescription of oral antidiabetic drugs in K/DIGO chronic kidney disease stage 3 and 4: a single centre report. Minerva Urologica e Nefrologica. Ital J Urol Nephrol. 2014;66(1):69–75.
4. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH. Chronotherapeutics of conventional blood pressure-lowering medications: simple, low-cost means of improving management and treatment outcomes of hypertensive-related disorders. Curr Hypertens Rep. 2014;16(2):412. doi: 10.1007/s11906-013-0412-x.
5. Smolensky MH, Siegel RA, Haus E, Hermida R, Portaluppi F. Biological rhythms, drug delivery, and chronotherapeutics, in Fundamentals and applications of controlled release drug delivery. Adv Deliv Sci Technol. 2012;1(1):359–443.
6. Manfredini R, Boari B, Salmi R, Fabbian F, Pala M, Tiseo R. Twenty-four-hour patterns in occurrence and pathophysiology of acute cardiovascular events and ischemic heart disease. Chronobiol Int. 2013;30(2):69–73.
7. de Giorgi A, Menegatti AM, Fabbian F, Portaluppi F, Manfredini R. Circadian rhythms and medical diseases: does it matter when drugs are taken? Eur J Int Med. 2013;24(8):698–706. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.019.
8. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. Blood Press Monit. 2010;15(4):173–80. doi: 10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
9. Minkel J, Moreta M, Muto J, Htaik O, Jones C, Basner M et al. Sleep deprivation potentiates hpa axis stress reactivity in healthy adults. Health Psychol: Official J Div Health Psychol. 2014;33(11):1430–1434. doi: http://dx.doi.org/10.1037/a0034219.

Информация об авторах:

Афлитонов Максим Александрович — ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Парцерняк Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской и госпитальной терапии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Мироненко Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, доцент кафедры сестринского дела и социальной работы ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Процай Галина Александровна — клинический ординатор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

Топанова Александра Александровна — заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Парцерняк Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России.

Author information:

Maxim A. Aflitonov, MD, Assistant, Department of Normal Physiology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Sergey A. Partsernyak, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alexandr N. Mironenko, MD, PhD, DSc, Professor, Assistant Professor, Department of Nursing and Social Work, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Galina A. Proschay, MD, Resident, Department of Endocrinology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alexandra A. Topanova, MD, PhD, Head, Central Research Laboratory, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Alexandr S. Partsernyak, MD, PhD, Lecturer, Department of Military Field Therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov.