

Суточный ритм мелатонина при депривации ночного сна

Проф. А.З. ЦФАСМАН, В.Д. ГОРОХОВ*, к.м.н. Д.В. АЛПАЕВ

Circadian rhythms of melatonin secretion during nocturnal sleep deprivation

A.Z. TSFASMAN, V.D. GOROKHOV, D.V. ALPAEV

Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва

Суточный ритм продукции мелатонина изучали путем определения количества продукта его распада (6-сульфатоксимелатонина) в отдельных порциях мочи за дневной и ночной периоды. В исследование вошли 29 человек, 10 из которых составили подгруппу с депривацией ночного сна. У лиц этой подгруппы определения 6-сульфатоксимелатонина проводилось 2 раза: в сутки с нормальным образом жизни (с ночным сном) и в сутки с депривацией сна. Депривация ночного сна приводила к нарушению суточного ритма выработки мелатонина. Его продукция в ночное время резко снижалась и достигала дневного уровня, тогда как при нормальном образе жизни со сном ночью его ночная продукция составляла 63—75% от суточной.

Ключевые слова: мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, суточный ритм, депривация сна.

The circadian rhythm of melatonin secretion was studied by measuring the amount of its decomposition product (6-sulfatoxymelatonin) in discrete urine sample collected during daytime and night-time periods. The study included a total of 29 subjects ten of whom suffered nocturnal sleep deprivation. 6-sulfatoxymelatonin in the patients of the latter group was measured twice throughout the study: during the 24-hour period with normal sleep and during the 24-hour period with nocturnal sleep deprivation. It was shown that nocturnal sleep deprivation resulted in the disturbances of the circadian rhythms of melatonin production. It sharply decreased at night-time to the levels characteristic of daytime secretion. In the subjects with the normal sleep regimen (i.e. without nocturnal deprivation) the daytime adiponectin levels amounted to 63—75% of the average daily value.

Key words: melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, circadian rhythm, nocturnal sleep deprivation.

Мелатонин, продуцируемый в основном эпифизом, отвечает за суточные (циркадные, циркадианные) ритмы ряда функций организма, синхронизирует их между собой и влияет на ряд других процессов в организме. До $\frac{3}{4}$ суточного количества мелатонина вырабатывается ночью, поэтому иногда его называют «гормоном сна». Большое значение в регуляции продукции гормона имеют внешний ритм света — темноты (день и ночь), время года, режим сна и ряд других факторов. Одним из основных внешних регуляторов выработки мелатонина и, следовательно, биоритмов, является свет, внутренним — супрахиазматические ядра гипоталамуса. При этом основным реализующим фактором суточных ритмов является именно мелатонин, имеющий собственные рецепторы во множестве структур организма [1—3].

Естественно полагать, что при депривации ночного сна суточный ритм продукции мелатонина должен меняться. На этот счет существует небольшое число исследований [1—5], проведенных в группах лиц, работающих в ночные смены. Полученные результаты не вполне однозначны: от неизменности данного ритма [4] до его инверсии.

Работа исключительно в ночные смены не являлась гарантией перестройки циркадного ритма мелатонина [2]. Лишь у $\frac{1}{4}$ из всех исследуемых прои-

зошла инверсия рассматриваемого ритма; отмечены большие индивидуальные особенности.

Изучался также ритм образования 6-сульфатоксимелатонина (выделяемого с мочой продукта распада мелатонина) в группе работающих 7 дней в дневные смены и затем 7 дней в ночные. К концу ночного цикла акрофаза 6-сульфатоксимелатонина сдвигалась с 5 на 10 ч утра, тогда как к концу дневного цикла ее срок не менялся по сравнению с обычной [5].

Настоящее исследование посвящено изучению суточного ритма продукции мелатонина при нормальном ритме жизни со сном ночью и при депривации сна в условиях клиники.

Материал и методы

В исследование вошли 29 человек (28 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 27 до 57 лет (средний возраст $47,1 \pm 7,5$ года). Все пациенты находились в клинике с целью определения медицинской профпригодности. Критерий включения: практически здоровые или имеющие артериальную гипертензию (АГ) I и I—II стадии с 1-й степенью повышения давления. Критерий исключения: прием медикаментов, наличие симптоматической АГ, заболеваний и состояний, которые могли бы исказить уровни и

циркадный ритм мелатонина, повлиять на его распад и выделение с мочой 6-сульфатоксимелатонина. Было получено письменное информированное согласие пациентов на проведение исследования; работа была согласована с этическим комитетом медицинского учреждения.

Концентрация 6-сульфатоксимелатонина в моче определялась иммуноферментным методом (с использованием набора реактивов фирмы «Bühlmann») с пересчетом на количество в час в дневной и ночной периоды, а также на день и ночь в целом. Считается, что такой подход в достаточной мере отражает продукцию мелатонина [6]. Уровень 6-сульфатоксимелатонина определялся в двух порциях мочи: дневной и ночной (за ночь принималось время с 23 до 7—9 ч.)

У всех обследованных уровень 6-сульфатоксимелатонина в дневной и ночной моче определяли в сутки с нормальным суточным режимом, т.е. с ночным сном. Затем у 10 человек проводили повторное исследование в сутки с депривацией ночного сна. Депривация сна производилась по экспертным показаниям для уточнения диагноза АГ и определения рекомендаций по хронотерапии, поскольку все пациенты работали с ночными сменами.

Таким образом, уровень 6-сульфатоксимелатонина определялся в 78 порциях мочи. Этот материал анализировали при индивидуальных и усредненных сопоставлениях. Применялся метод вариационной статистики, о значимости различий судили по $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На **рис. 1** представлены данные об уровне 6-сульфатоксимелатонина на час дневного и ночного времени при нормальном образе жизни с ночным сном. За ночной час выделялось в среднем в 2,4 раза больше 6-сульфатоксимелатонина, чем за дневной час (538 и 648 нг/ч¹). При индивидуальном анализе выяснилось, что лишь у 3 из 29 человек дневной показатель был выше ночного.

Результаты пересчета на весь дневной и ночной периоды показаны на **рис. 2**. Здесь также усредненные величины выделения 6-сульфатоксимелатонина за весь ночной период значимо превышали соответствующие показатели за дневной период (1538 и 9070 нг соответственно), однако обратные соотношения отмечены уже у 7 человек (хотя значительное превышение только у 3). Ночное выделение 6-сульфатоксимелатонина в среднем составило 63% от суточного. Данные о преимущественной продукции мелатонина в ночное время при нормальном ритме жизни со сном ночью согласуются с существующими представлениями [7—9] и лишь уточняют их. Они вписываются в обычный суточный ритм всего гормонального зеркала [10].

Результаты исследования у лиц с депривацией ночного сна представлены на **рис. 3—5**. В этой группе сравнивали данные об уровне 6-сульфатоксимелатонина в моче за дневной и ночной периоды (и суммарно за сутки) у одних и тех же лиц при нормальном образе жизни (с ночным сном) и при депривации ночного сна. Из данных, приведенных на **рис. 3** следует, что, судя по средним величинам, депривация ночного сна приводит к значительному снижению экскреции 6-сульфатоксимелатонина в ночное время и выравниванию дневных и ночных его уровней (средние абсолютные значения 7373 и 8298 нг соответственно). В этой же группе при нормальном образе жизни (с ночным сном) ночная экскреция 6-сульфатоксимелатонина превышала дневную в 3 раза. Индивидуальные показатели различались. Это говорит о том, что в данном случае действуют две противоположные тенденции разной силы: внутренняя генетическая составляющая суточного ритма и внешнесредовая, обусловленная депривацией сна.

Еще более четко о снижении экскреции 6-сульфатоксимелатонина ночью при депривации сна говорят результаты сравнения ночных показателей при депривации сна с таковыми при сне (**см. рис. 4**). Средние абсолютные величины составили 8298 и 16 310 нг соответственно. Сравнение суточной экскреции 6-сульфатоксимелатонина при депривации ночного сна с таковой в контрольные сутки (с ночным сном) также указывает на снижение показателя в первом случае, хотя различия здесь меньшие (**см. рис. 5**): средние абсолютные величины 15 670 и 21 680 нг соответственно.

Следует еще раз обратить внимание на некоторую разнонаправленность индивидуальных показателей. Дело здесь либо в индивидуальных особенностях, либо в каких-то неучтенных внешних влияниях, либо в том, что суточный ритм продукции мелатонина может у одного и того же человека колебаться при, казалось бы, одних и тех же условиях. Это отмечается в литературе [11] и должно послужить предметом дальнейших исследований. Можно полагать, что нарушение суточного ритма продукции мелатонина (равно как и тенденция к снижению его общей суточной продукции) при депривации ночного сна неблагоприятно для организма. Полученные данные следует учитывать при анализе влияния ночных смен.

Заключение

Судя по выделению с мочой 6-сульфатоксимелатонина, в ночное время при нормальном образе жизни (со сном ночью) организм вырабатывает значительно большее количество мелатонина. Это относится как к величине за весь ночной период по сравнению с соответствующим показателем за день,

¹Статистическая значимость указана в подписях к рисункам.

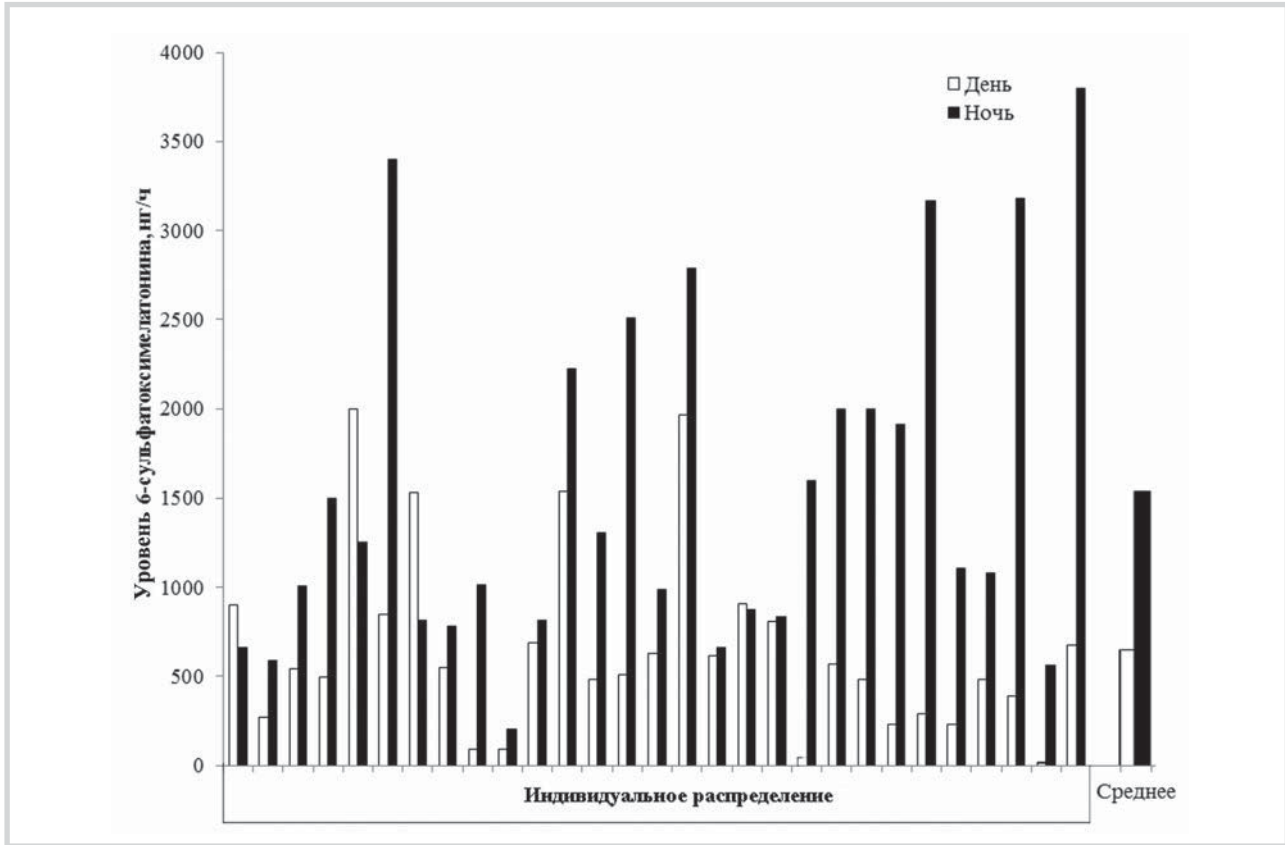


Рис. 1. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче на час дневного и ночного времени при нормальном образе жизни (с ночным сном): индивидуальные ($n=29$) и средние показатели ($p<0,01$).

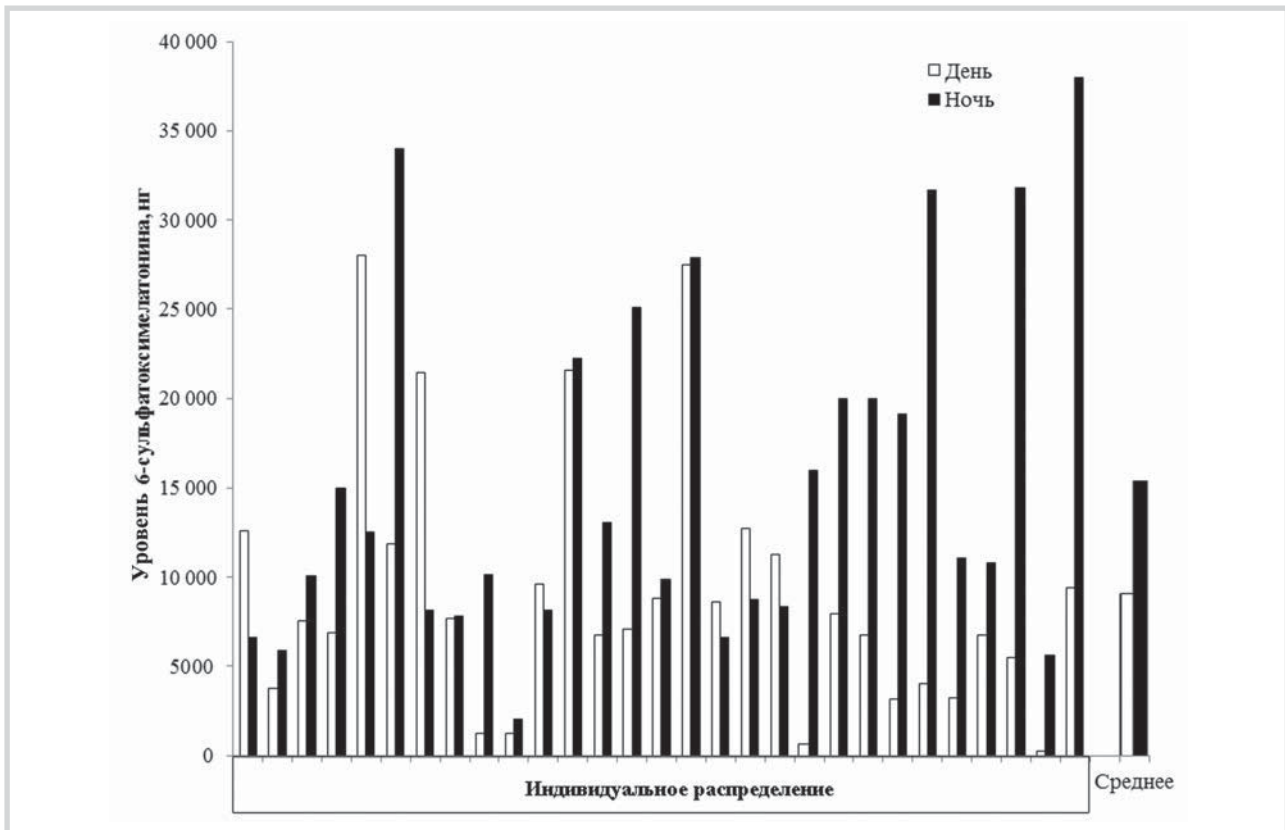


Рис. 2. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче за дневной и ночной периоды при нормальном образе жизни с ночным сном: индивидуальные ($n=29$) и средние показатели ($p<0,01$).

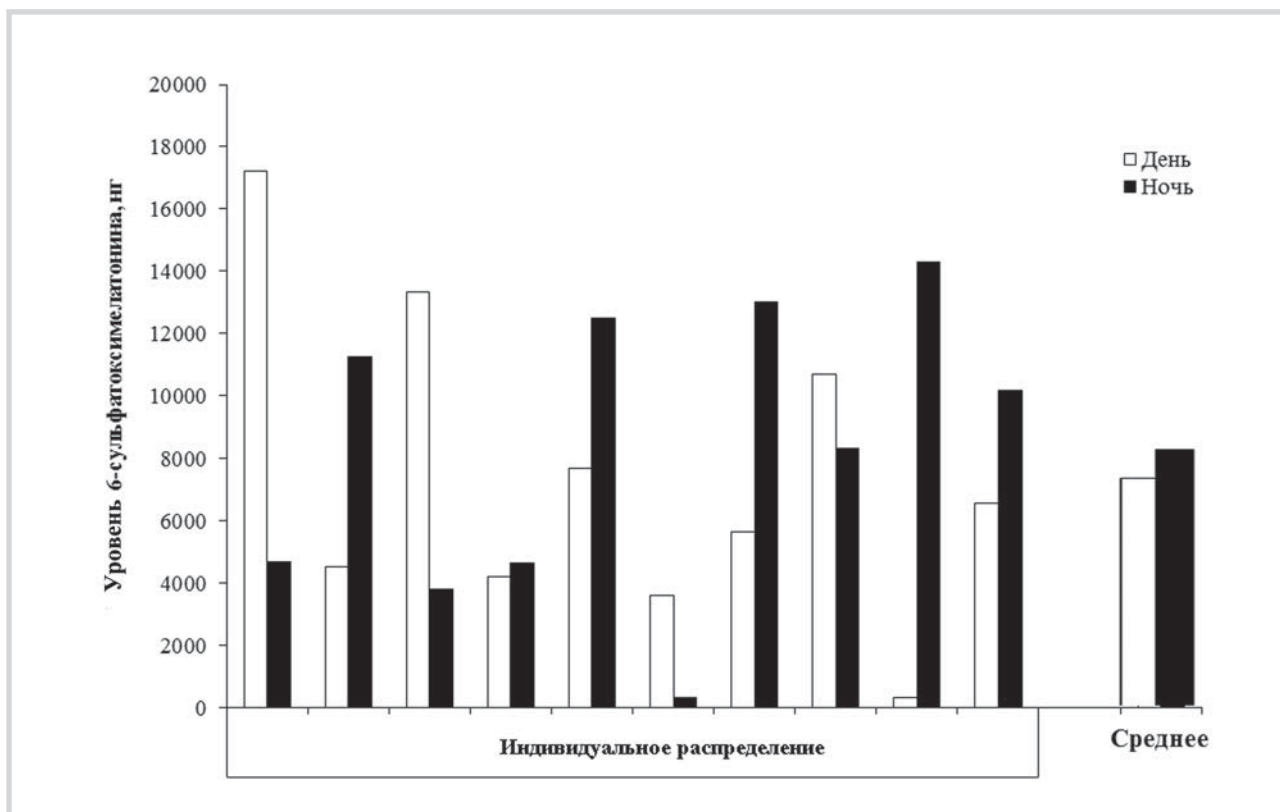


Рис. 3. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче за дневной и ночной периоды при депривации ночного сна ($n=10$); различия средних незначимы ($p=0,7$).

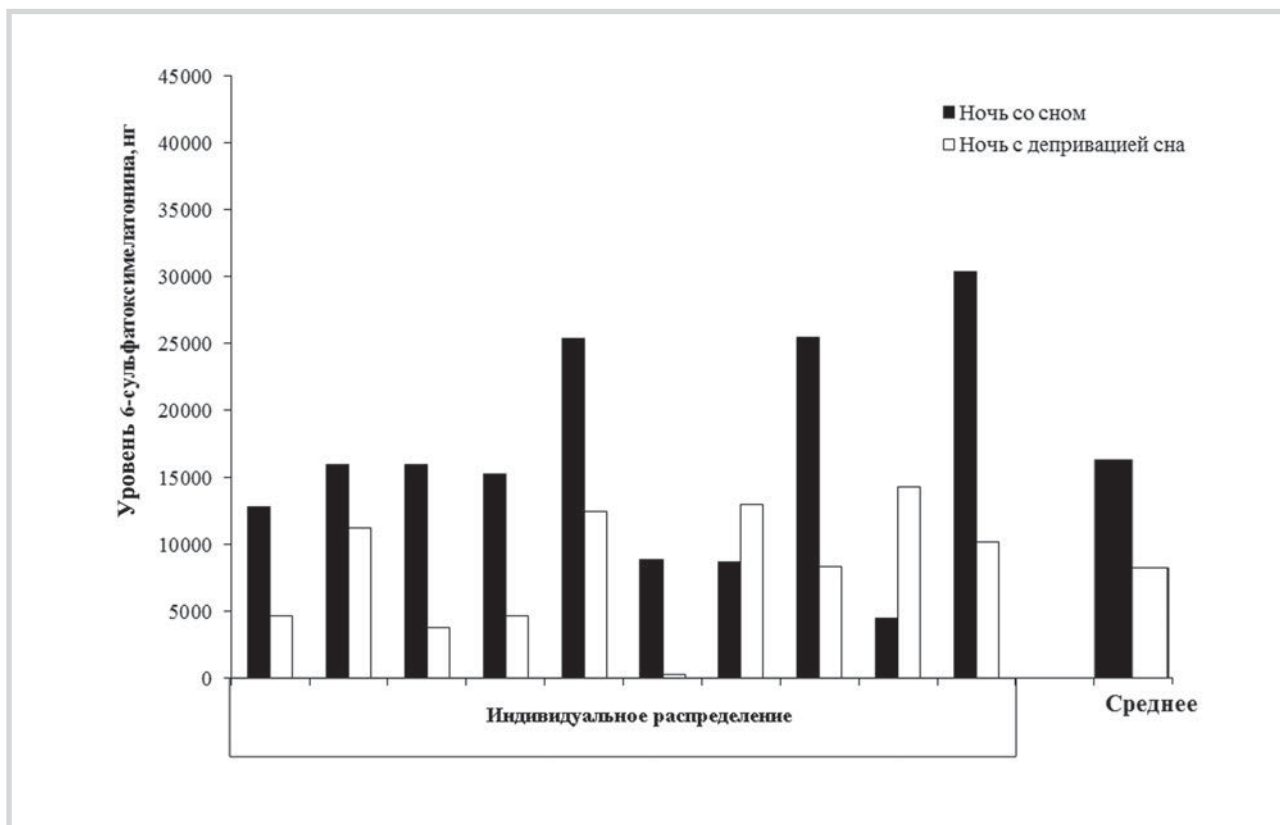


Рис. 4. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче за ночной период во время сна и при депривации сна ($n=10$) ($p<0,01$).

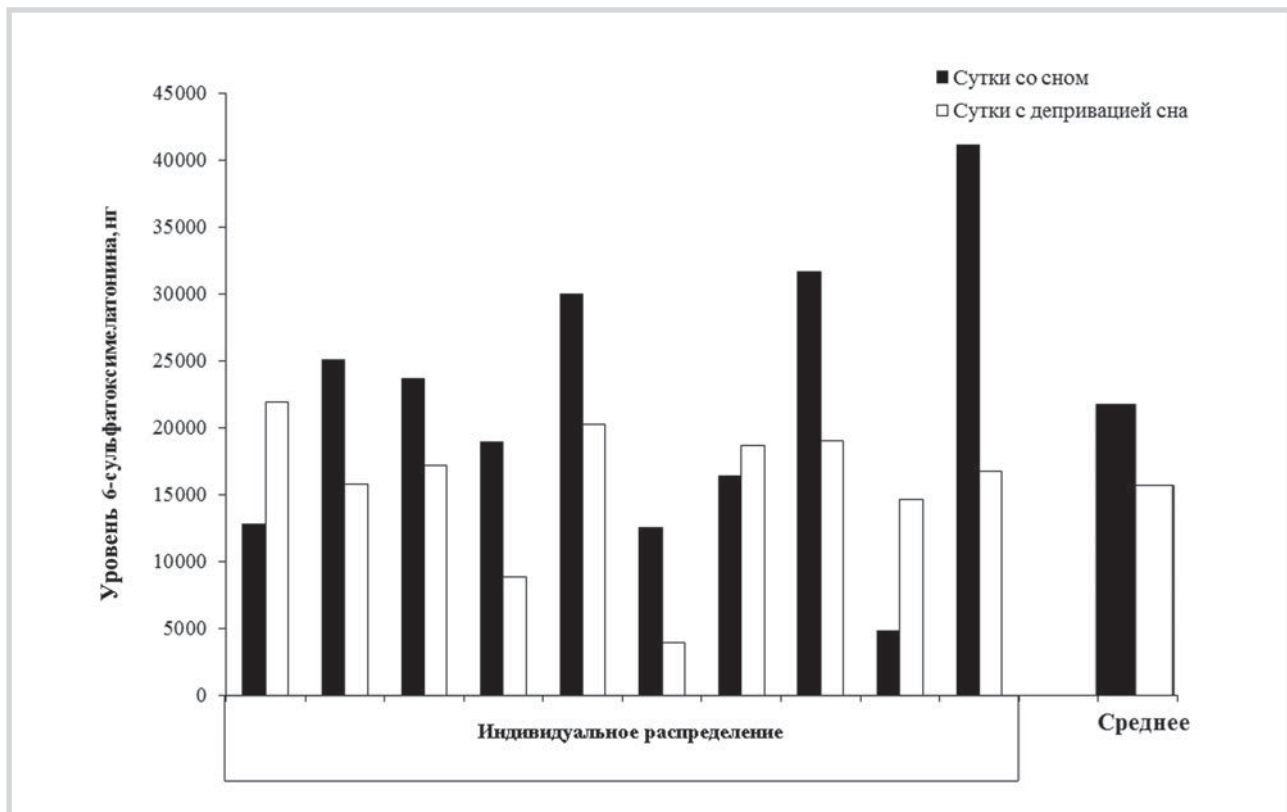


Рис. 5. Уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче за сутки при обычном образе жизни (с ночным сном) и с депривацией ночного сна (n=10) (p=0,15).

так и (в еще большей мере) при сравнении средних величин ночного часа с дневным. Депривация ночного сна резко меняет суточный ритм продукции мелатонина (экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой), выравнивая величины за весь ночной и весь дневной периоды за счет снижения ночной продукции. Суточная экскреция 6-сульфатоксимелатонина при депривации сна имеет тенденцию к снижению. Выявленные закономерности в значительной мере основаны на усредненных величинах. За ними кроется индивидуальный разброс той или иной степени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burgess H.J., Sharkey R.M., Eastman C.I. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 5: 407–420.
2. Folkard S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based in the endogenous melatonin rhythm. *Chronobiol Int* 2008; 25: 2: 215–224.
3. Viswanathan A.N., Schernhammer E.S. Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett* 2009; 281: 1: 1–7.
4. Grundy A., Sanchez M., Richardson H., Tranmer J., Borugian M., Graham C.H., Aronson K.J. Light intensity exposure, sleep duration, physical activity, and biomarkers of melatonin among rotating shift nurses. *Chronobiol Int* 2009; 26: 7: 1443–1461.
5. Gibbs M., Hampton S., Morgan L., Arendt J. Adaptation of the circadian rhythm of 6-sulphatoxymelatonin to a shift schedule

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.З. Цфасман, Д.В. Алпаев
Сбор и обработка материала — В.Д. Горохов, Д.В. Алпаев
Статистическая обработка данных — В.Д. Горохов, Д.В. Алпаев
Написание текста — В.Д. Горохов, Д.В. Алпаев
Редактирование — А.З. Цфасман
 Конфликт интересов и финансовая заинтересованность авторов отсутствуют. Средства спонсоров не привлекались в качестве источника финансирования.

- of seven night followed by seven days in offshore oil installation workers. *Neurosci Lett* 2002; 325: 2: 91–94.
6. Горохов В.Д. Методы определения уровня мелатонина и его метаболитов у работающих с ночными сменами. *Железнодорож мед* 2011; 17–18: 42–48.
7. Анисимов В.Н. Мелатонин роль в организме, применение в клинике. СПб: Система 2007; 40.
8. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь 2006; 400.
9. Хронобиология и хрономедицина. Под ред. С. Рапопорта, В. Фролова, Л. Хетагуровой. М 2012; 480.
10. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М: Медицина 1992; 256.
11. Skene D.J., Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 5: 344–353.