

## НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.832-004.2.001.8:612.015

*Н.П. Волошина, В.В Сухоруков, А.М. Титкова, Л.П. Терещенко, Л.П Забродина  
ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков*

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА СУЛЬФАТА В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ДАННЫХ ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Выполнены биохимическое и полисомнографическое исследования ночного сна у 18 больных рассеянным склерозом. Получены объективные данные, свидетельствующие о снижении содержания мелатонина сульфата у больных, страдающих различными типами течения рассеянного склероза, путем оценки экскреции метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче. Сопоставлены показатели мелатонина сульфата и характеристики структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом. У обследованных больных выявлены изменение архитектоники ночного сна, дестабилизация стадий сна, активация десинхронизирующих систем головного мозга в период сна, нарушение механизмов организации и поддержания фазы как медленного, так и быстрого сна. Выявлена объективная зависимость количественных показателей мелатонина сульфата и различных вариантов изменения структуры ночного сна. Снижение уровня мелатонина сульфата у больных рассеянным склерозом приводит к сбою в функционировании сомногенных механизмов мозга, включающих механизмы засыпания, механизмы, организующие стабильность течения стадий сна, и механизмы пробуждения, контролирующие непрерывность сна.

**Ключевые слова:** мелатонина сульфат, рассеянный склероз, полисомнографическое исследование, архитектоника ночного сна.

Рассеянный склероз является хроническим, прогрессирующим, демиелинизирующим, аутоиммунным заболеванием нервной системы, отличается полиморфизмом неврологической симптоматики, приводящей к формированию стойкой инвалидизации. По частоте встречаемости среди неврологических заболеваний рассеянный склероз занимает четвертое место после острых нарушений мозгового кровообращения, эпилепсии и паркинсонизма, а также второе место после эпилепсии у пациентов молодого и среднего возраста (16–45 лет) [1].

Рассеянный склероз относят к мультифакторным заболеваниям. Важную роль в развитии, манифестации данного заболевания играют вирусная инфекция, наследственная предрасположенность, а также внешние и экологические факторы. Несмотря на то, что процессы, происходящие при рассеянном склерозе в ЦНС, недостаточно изучены, несомненным является тот факт, что основная

роль в развитии заболевания принадлежит иммунной аутоагрессии, способствующей повреждению миелина и аксонов, формированию необратимого неврологического дефицита и нарастающей инвалидности [1–3].

В работе [4] отмечена роль мелатонина в патогенезе рассеянного склероза. Манифестация заболевания часто совпадает с периодом окончания полового созревания, что предусматривает критическое снижение секреции мелатонина, недостаточность его нейроиммунотулирующих функций, а это способствует стимулированию либо реактивированию инфекционных агентов. Существует «мелатониновая» гипотеза, играющая определенную роль в эпидемиологии рассеянного склероза: низкая частота заболеваемости в африканской и американской популяциях с «черным» цветом кожи [4, 5].

Анализируя литературные данные, можно отметить множество различных функций и эффектов мелатонина в организме челове-

© Н.П. Волошина, В.В Сухоруков, А.М. Титкова и др., 2015

ка [6–9]. Одной из ведущих функций мелатонина является регуляция цикла «сон–бодрствование» [9, 10–12].

Исследования, проведенные авторами [13], указывают на определенную роль нарушения циркадной регуляции секреции мелатонина в развитии расстройств сна у пациентов, страдающих рассеянным склерозом, что подтверждалось снижением показателей эффективности сна, а также достоверным снижением суточных уровней 6-сульфатоксимелатонина в моче. Выявлено влияние различных внешних факторов на секрецию мелатонина и различные расстройства ночного сна у больных рассеянным склерозом [14, 15]. Тем не менее остается актуальным вопрос о роли мелатонина в изменениях структуры ночного сна у лиц, страдающих рассеянным склерозом.

Целью данного исследования было изучение связи уровня экскреции метаболита мелатонина – 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче у больных рассеянным склерозом и изменений структуры ночного сна.

**Объект и методы.** Исследование проведено на 18 больных рассеянным склерозом в возрасте от (30±7) лет, предъявляющих жалобы на нарушение ночного сна, и 6 практически здоровых добровольцах в возрасте от 25 до 45 лет, составивших группу сравнения. Уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина в утренней порции мочи определяли с помощью реактивов для иммуноферментного анализа фирмы IBL International (Германия). Детекция оптической плотности осуществлялась с помощью микропланшетного анализатора GBG Stat Fax 2100 (США).

Для полиграфических исследований ночного сна применяли компьютерный комплекс «Нейрон-Спектр+». Запись полиграммы проводилась до назначения больным базовой терапии. Полиграмма ночного сна включала ЭЭГ (монополярные отведения С3А1, С4А2, О1А1, О2А2 по системе «10–20»), ЭОГ, ЭМГ и ЭКГ. Структуру ночного сна оценивали согласно Международной классификации стадий и фаз сна. При анализе структуры ночного сна и построении гипнограммы использовали эпохи длительностью 30 с. Расчет показателей ночного сна осуществлялся с помощью программного обеспечения «НЕЙРОН-СПЕКТР-ПСГ». Достоверность различий между группами наблюдений оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** Биохимические исследования показали, что у больных рассеянным склерозом уровень экскреции мелатонина в утренней моче достоверно ( $p \leq 0,05$ ) ниже по сравнению с группой контроля: (36,9±6,8) и (49,7±2,6) нг/мл соответственно. Эти данные могут свидетельствовать об изменении как ритма, так и количественной секреции мелатонина сульфата у таких больных, что, в свою очередь, может приводить к развитию десинхроноза. Поскольку одной из основных функций мелатонина в организме является регуляция цикла сон–бодрствование, мы провели анализ особенностей структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом с учетом количественных показателей мелатонина сульфата в утренней моче.

Все больные были разделены нами на три группы в зависимости от уровня мелатонина сульфата в утренней моче: 1-я группа – 50,0–70,0 нг/мл; 2-я – 30,0–50,0 нг/мл и 3-я – ниже 30,0 нг/мл. Из общего числа обследованных больных 1-ю группу составили 17 % (3 чел.); 2-ю – 55,5 % (10 чел.); 3-ю – 27,5 % (5 чел.). Максимальные показатели мелатонина сульфата в утренней моче зарегистрированы у больных с ремиттирующим типом течения рассеянного склероза, минимальные – у больных с первично-прогредиентным типом течения заболевания.

Оценка структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом 1-й группы позволила выявить незначительные отличия от таковой в контроле (таблица).

У больных рассеянным склерозом из 1-й группы выявлено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) снижение длительности стадии С3 дельта-сна, отмечены тенденции к уменьшению длительности дельта-сна в целом, снижению продолжительности сна, повышению времени бодрствования в период сна, увеличению числа ночных пробуждений, однако эти данные не достигли уровня достоверности (рис. 1).

В структуре ночного сна у больных 2-й и 3-й групп изменения в сравнении с контрольной группой более значимые (таблица). В группах больных с более низкими значениями мелатонина сульфата выявлены изменения всей архитектоники ночного сна, а именно увеличение времени засыпания, удлинение первого цикла сна, деформация последующих циклов, повышение представленности поверхностных стадий медленноволнового сна, сокращение

Показатели ночного сна у испытуемых больных рассеянным склерозом и группы сравнения с разным уровнем содержания мелатонина в утренней моче

Показатель	Группа сравнения	Группы больных		
		1-я	2-я	3-я
Продолжительность сна, мин	412,2±39,4	373,5±33,7	<b>311,5±13,1*</b>	341,0±35,7
Бодрствование во время сна, мин	31,2±3,8	44,3±5,4	<b>63,0±3,4*</b>	46,5±2,8
Латентный период С1, мин	13,3±8,8	25,2±5,1	55,1±15,3	<b>67,3±5,7*</b>
Латентный период С2, мин	4,8±3,6	5,4±2,5	2,5±1,9	4,0±1,8
Латентный период С3, мин	14,0±6,9	21,1±4,6	18,0±6,1	19,3±5,1
Латентный период С4, мин	18,5±5,6	27,0±7,3	47,2±2,3*	26,2±8,1
Латентный период ФБС, мин	77,2±6,2	77,4±11,4	119,2±6,8*	85,2±9,9
Длительность С1, мин	20,5±9,1	24,3±9,1	2,5±0,	6,5±3,1
Длительность С2, мин	125,7±1,9	216,5±21,3	165,5±20,1	198,4±18,7
Длительность С3, мин	74,2±17,8	<b>17,5±0,9*</b>	53,3±8,7	<b>28,5±2,5*</b>
Длительность С4, мин	82,5±13,8	66,2±8,5	<b>51,5±1,9*</b>	<b>48,5±2,8*</b>
Длительность ФБС, мин	102,0±8,1	41,5±11,7	<b>31,3±1,6*</b>	56,1±14,6
Длительность дельта-сна, мин	156,7±24,1	83,5±9,5	104,5±10,4	<b>77,1±3,1*</b>
Длительность ФМС, мин	302,8±31,5	324,0±23,0	272,5±17,3	281,5±22,9
Количество пробуждений	16,7±3,2	27,2±3,7	22,3±4,6	8,3±3,1
Количество пробуждений >3 мин	3,0±0,6	5,3±1,8	<b>7,4±0,9*</b>	2,4±0,4
Индекс эффективности сна, %	89,6±2,0	84,4±4,8	71,5±5,7	80,3±8,9
Число завершенных циклов сна	4,7±0,3	3,3±0,9	<b>2,6±0,5*</b>	3,2±1,1

Примечания: 1. С1–С4 – стадии фазы медленноволнового сна (ФМС); ФБС – фаза быстрого сна.  
2. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.



Рис. 1. Гистограмма б-ной Г., 26 л., мелатонин – 63,32 нг/мл.  
(Б–бодрствование; ВД – время движений; С1–С4 – ФБС)

длительности как дельта-сна, так и фазы быстрого сна, увеличение числа ночных пробуждений и сокращение числа завершенных циклов сна. Следует подчеркнуть, что у больных 2-й группы при уровне мелатонина сульфата 30,0–50,0 нг/мл отмечался значимый ( $p < 0,05$ ) дефицит стадии С4 (рис. 2).

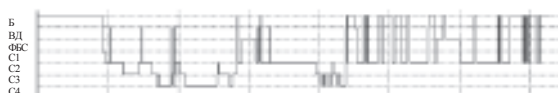


Рис. 2. Гистограмма б-ной В., 37 л., мелатонин – 38,82 нг/мл (обозначения те же, что и на рис. 1)

При дальнейшем снижении уровня мелатонина сульфата, что мы наблюдали у больных рассеянным склерозом из 3-й группы, значительно ( $p < 0,05$ ) сокращалась длительность дельта-сна в целом (рис. 3). Данная ситуация



Рис. 3. Гистограмма б-ной М., 35 л., мелатонин – 21,48 нг/мл (обозначения те же, что и на рис. 1)

может приводить к срыву адаптационно-компенсаторных возможностей у больных.

### Выводы

Результаты проведенного исследования показали объективную зависимость количественных показателей экскреции мелатонина сульфата и различных вариантов изменения структуры ночного сна у больных рассеянным склерозом. Снижение уровня мелатони-

на сульфата у больныхх розсіяним склерозом приводить до порушення функціонування багатьох механізмів мозку, включаючи механізми засипання, механізми, організуючі стабільність течення стадій сну, і

механізми пробудження, контролюючі неперервність сну. Отримані дані необхідно врахувати при проведенні терапевтичних заходів у больныхх розсіяним склерозом.

### Література

1. Шмидт Т.Е. Розсіяний склероз / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М.: Медпресс-інформ, 2010. – С. 13–20.
2. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики і лікування / Н.П. Волошина, Н.Н. Грицай, С.К. Евтушенко і др. // Новини медицини і фармації. – 2007. – Т. 215. – С. 20–24.
3. Dhib-Jalbut S. Immunology of multiple sclerosis: A critical review / S. Dhib-Jalbut, D. Mc Farlin // *Epidemiology*. – 1993. – № 4. – Р. 464–470.
4. Waldhauser F. Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging and puberty, involvement of melatonin in psychiatric of neuroimmunoendocrine interactions / F. Waldhauser, B. Ehrhart, E. Forster // *Neuroimmun. Rev.* – 1993. – № 1. – Р. 671–681.
5. Евтушенко С.К. Мелатонін і його роль в експериментальній і клінічній нейроімунології // Журн. неврології і психіатрії ім. С.С. Корсакова. – 1994. – № 3. – С. 93–99.
6. Малышева О.А. Клініко-патогенетичне значення гормону епіфіза-мелатоніну в неврології / О.А. Малышева // *Неврологічний журнал*. – 1999. – № 2. – С. 52–55.
7. Sanduk R. The role of puberty and the pineal gland in its pathogenesis / R. Sanduk // *Int. J. Neuroscience*. – 1993. – № 68. – Р. 209–225.
8. Мальцев С.В. Физиология и патофизиология мелатонина / С.В. Мальцев, Л.А. Ишкина // *Казанский медицинский журнал*. – 1999. – № 5. – С. 390–393.
9. Мелатонін-сучасні уявлення про структуру і функції, перспективи клінічного застосування / Ю.А. Ромаскевич, З.П. Жихарева, Л.И. Британ і др. – Херсон: Видавництво ХДУ, 2009. – С. 13–15.
10. Яценко С.Г. Изменение сезонной ритмики экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата у студентов при использовании различных источников искусственного освещения и физической активности / С.Г. Яценко // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3. – С. 58.
11. Коркушко О.В. Пинеальная железа: пути коррекции при старении / О.В. Коркушко, В.Х. Хавинсон, В.Б. Шатило. – СПб.: Наука, 2006. – 204 с.
12. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин и неврологическая патология // Э.Б. Арушанян // *Неврологический журнал*. – 2006. – Т. 14, № 23. – С. 1657–1773.
13. Melamud L. Melatonin dysregulation, sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis / L. Melamud, D. Golan // *J. Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 314 (1–2). – Р. 37–40.
14. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis / A.K. Hedstråspan, T. Ürstedt, J. Hillert, et al. // *Ann. Neurol.* – 2011. – Vol. 70 (5). – Р. 733–741.
15. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis / S.D. Brass, P. Dequette, J. Proulx-Therrien, et al. // *Sleep Med. Rev.* – 2010; Apr. – № 14 (2). – Р. 121–129.

### Н.П. Волошина, В.В. Сухоруков, А.М. Тіткова, Л.П. Терещенко, Л.П. Забродіна ЗМІНИ ЕКСКРЕЦІЇ МЕЛАТОНІНУ СУЛЬФАТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ДАНИХ ПОЛІСОМНО-ГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Виконано біохімічне і полісомнографічне дослідження нічного сну у 18 хворих на розсіяний склероз. Отримано об'єктивні дані, які свідчать про зниження вмісту мелатоніну у хворих з різними типами перебігу шляхом оцінки екскреції метаболіту мелатоніну – 6-сульфатоксимелатоніну в ранковій сечі. Зіставлено показники мелатоніну сульфату та характеристики структури нічного сну у хворих на розсіяний склероз. У хворих виявлено зміну архітектоніки нічного сну, дестабілізацію стадій сну, активацію десинхронізуючих систем головного мозку в період сну, порушення механізмів організації та підтримки як фази повільного сну, так і фази швидкого сну. Виявлена об'єктивна залежність кількісних показників мелатоніну сульфату і різних варіантів зміни структури нічного сну.

Зниження рівня мелатоніну сульфату у хворих на розсіяний склероз призводить до збою у функціонуванні сомногенних механізмів мозку, що включають механізми засинання, механізми, що організують стабільність перебігу стадій сну, і механізми пробудження, контролюючі безперервність сну.

**Ключові слова:** мелатоніну сульфат, розсіяний склероз, полісомнографічне дослідження, архітектоніка нічного сну.

*N.P. Voloshina, V.V. Sukhorukov, A.M. Titkova, L.P. Tereshenko, L.P. Zabrodina*

**MELATONIN SULFATE EXCRETION CHANGES DEPENDING ON THE POLYSOMNOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS**

This study results in the polygraph overnight sleep monitoring in 18 patients with multiple sclerosis. It was obtained the objective evidence of melatonin sulfate reduction in patients suffering from different types of multiple sclerosis, by assessing the urinary melatonin metabolite – 6-sulfatoxymelatonin – in the morning urine. It was carried out the comparison between melatonin sulfate level and night sleep structure in patients with multiple sclerosis. It was identified the objective change in the architectonic structure of night sleep, sleep phases destabilization, activation of desynchronizing brain systems, NREM and REM sleep organizing disorders in patients with multiple sclerosis. It was identified the objective correlation between quantitative melatonin sulfate level and various options of the night sleep structure changes. Low melatonin sulfate level leads to failure in somnogenic mechanisms, including the mechanisms of sleep, the sleep-stage stability and awakening which controls its continuity.

**Key words:** melatonin sulfate, multiple sclerosis, polysomnography, night sleep architectonics.

*Поступила 01.12.14*