

## ИЗМЕНЕНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ХРОНОТИПА ПОД ДЕЙСТВИЕМ МЕЛАТОНИНА

О. А. Байда (Мастягина), С. С. Мастягин, Э. Б. Арушанян, А. В. Попов<sup>1</sup>

Спустя две недели после окончания применения эпифизарного гормона мелатонина у молодых испытуемых разного хронотипа обнаруживаются сдвиги кардиоинтервалограммы адаптивного характера. Это позволяет рекомендовать мелатонин для устранения дезадаптационных явлений в вегетативной сфере у людей.

**Ключевые слова:** мелатонин, вариативность сердечного ритма, хронотип

### ВВЕДЕНИЕ

Эпифизарный гормон мелатонин, являющийся естественным хронобиотиком, в последние годы нашел широкое применение в медицинской практике. В том числе в экспериментальных и клинических условиях показано значение эпифизарных факторов для деятельности сердечно-сосудистой системы [2, 5, 7].

Благодаря низкой токсичности вещества хронотропные свойства мелатонина предлагают использовать и у людей без признаков патологии для ускорения адаптации к новой временной среде (сезонный перевод часов, быстрая миграция в широтном направлении и т.п.) [8]. Между тем его действие на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у здоровых людей остается не изученным.

В этой связи исследовано влияние гормона на показатели вариабельности сердечного ритма, которые позволяют оценить тонкие адаптационные перестройки в работе сердца [4], у молодых испытуемых, к тому же различающихся по типу работоспособности (хронотипу). Существует, как известно, деление людей на лиц с повышенной умственной работоспособностью преимущественно в утренние (“жаворонки”) либо вечерние (“совы”) часы [6, 9].

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в ноябре – декабре месяце на 23 молодых (18 – 22 лет) женщинах – добровольцах, из которых 14 человек составляли опытную и 9 человек — контрольную группы.

Параметры кардиоинтервалограммы (КИГ) регистрировали с помощью исследовательского комплекса “Валента” в положении лежа (искусственное освещение, изоляция от шума). Для оценки КИГ анализировали сердечный ритм по данным измерения 500 последовательных кардиоинтервалов R-R. Определяли вариационный размах ( $\Delta X$ , амплитуда колебаний интервалов R – R) — характеризует парасимпатическую активность (признак включения процессов саморегуляции сердца), моду (Mo) — наиболее часто встречающееся значение интервалов R – R, ее амплитуду (АМо) — отражает централизацию управления сердечным ритмом в результате усиления симпатических влияний. Проводили спектральный анализ КИГ, учитывая мощность дыхательных (БВ), отражающих тонус блуждающих нервов,

медленных волн первого порядка (МВ-1) — характеризуют работу вазомоторных центров регуляции ритма сердца, и более медленных волн второго порядка (МВ-2) — связанных с колебаниями артериального давления. Рассчитывали интегральные показатели – индекс напряжения (ИН) — отношение АМо к  $2Mo \cdot \Delta X$  и централизации (ИЦ) — отношение мощностей волн 1-го и 2-го порядка к мощности дыхательных волн, среднеквадратичное отклонение (СКО).

Посредством опросника Хорна – Остберга [9] испытуемые обеих групп были подразделены на лиц утреннего (“жаворонки”, 9 человек) и вечернего (“совы”, 14 человек) типа работоспособности, примерно равные количества которых ежедневно за час до сна в течение 2 недель получали либо мелатонин внутрь по 0,75 мг либо плацебо. Эффект веществ оценивали с 18.00 до 20.00 сразу после окончания приема и спустя еще 2 недели.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как свидетельствовала индивидуальная оценка параметров КИГ, большинство испытуемых (18 человек) могло быть отнесено к разряду нормотоников, не имеющих резких отклонений в состоянии вегетативного статуса. У остальных 5 преобладали признаки парасимпатизации или, напротив, симпатикотонии.

Сразу по окончании приема мелатонина существенных изменений суммарных параметров КИГ в целом по всей группе испытуемых не произошло. Отмечены незначительные сдвиги в пределах спонтанных флюктуаций большинства показателей за исключением лишь достоверно возросшего ИН (таблица). В контрольной группе при использовании плацебо также установлены слабо выраженные колебания вариативности сердечного ритма при отсутствии статистически значимых сдвигов. Отсюда напрашивается резонный и вполне предсказуемый вывод о том, что в использованной дозе мелатонин не оказывает влияния на вегетативный статус молодых и практически здоровых людей, коль скоро для проявления его эффектов признается необходимым существование исходных функциональных нарушений [8]. Однако, согласно результатам последующего анализа полученных данных у мелатонина обнаруживается определенная фармакологическая активность, если судить по характеру отсроченных сдвигов КИГ у людей разного хронотипа.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской государственной медицинской академии, Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310

В нашем предыдущем исследовании до некоторой степени случайно был установлен интересный и трудно объяснимый факт. У молодых испытуемых, получавших по той же схеме мелатонин, обнаружено улучшение зрительной и слуховой памяти не сразу после прекращения приема гормона, а лишь спустя две недели после этого.

Обработка групповых результатов настоящей серии позволила подтвердить указанное положение: эффект мелатонина в отношении КИГ также по ряду критериев имел тенденцию к нарастанию. Несмотря на отсутствие заметных отклонений в ЧСС, в отдаленные сроки появились некоторые признаки позитивной перестройки мелатонином показателей КИГ адаптационного характера. В пользу того свидетельствовало значимое увеличение СКО и  $\Delta X$  при одновременном снижении АМо, хотя и недостоверное ограничение ИН и повышение мощности быстрых волн на спектрограмме. Все это могло указывать на отставленное во времени ослабление напряженности регуляторных механизмов.

Существование кардиотропных свойств у низких доз мелатонина доказывает также оценка его активности у людей разного хронотипа. Согласно ранее полученным данным, такая генетически детерминированная особенность циркадианной организации физиологических функций человека обнаруживается и при изучении варибельности сердечного ритма. В частности, у “жаворонков” к концу дня нарастают признаки парасимпатизации КИГ, а у “сов”, наоборот, в это время усиливается симпатикотония. Указанный вывод был сделан на основании репрезентативной выборки (122 молодых человека обоих хронотипов).

Однако и в настоящей работе, несмотря на меньший контингент обследованных (23 человека) и преобладание среди них не “чистых”, а скорее переходных форм хронотипов, сохраняется аналогичная тенденция. Так, при вечернем тестировании у “жаворонков”, в отличие от “сов”, ниже ЧСС, больше Мо и меньше ее амплитуда, а также ИН при существенной выраженности БВ (табл.). На таком фоне сразу после прекращения приема мелатонина отмечена недостоверная тенденция к симпатизации сердечного ритма: растет его частота, снижаются  $\Delta X$  и Мо, увеличены АМо и ИН. При этом значимым оказывается лишь уменьшение Мо. Спустя 2 недели после отказа от использования мелатонина данный показатель по-прежнему повышен, хотя по другим критериям можно констатировать ослабление ранее возникшей и не резко выраженной симпатикотонии.

Обратная картина наблюдается у лиц вечернего хронотипа. Срочный ответ на мелатонин у них характеризовался некоторым ограничением исходной симпатикотонии с понижением ЧСС, достоверным увеличением  $\Delta X$ , Мо и падением ИЦ. В отсроченный период тенденция к парасимпатизации ритма не только сохраняется, но даже несколько нарастает в виде прогресси-

рующего уменьшения АМо и роста БВ. Видимо, подобные сдвиги вносят наибольший вклад в среднegrupповые показатели, регистрируемые в поздние сроки после отмены мелатонина.

Представленные сведения позволяют, с одной стороны, констатировать существование у гормона слабо выраженной способности вмешиваться в сердечную деятельность, с другой — отметить разнонаправленный характер такого вмешательства в зависимости от исходного вегетативного статуса человека. Обнаруженную “зеркальность” эффектов мелатонина в отношении КИГ у людей различного хронотипа наглядно иллюстрирует сопоставление обусловленных мелатонином противоположных сдвигов ЧСС, Мо и ИЦ в группах “сов” и “жаворонков”.

Тем самым полученные результаты указывают на то, что даже в низкой дозе эпифизарный гормон способен менять вегетативный статус не только у пожилых либо больных, но и у молодых людей. Это действие носит явно адаптивный характер, особенно четко проступающий у лиц, отличающихся по хронотипу. Такого рода нормализующие свойства мелатонина, ценные сами по себе, установлены и в отношении других физиологических показателей, что позволило нам прежде рассматривать данный хронобиотик в качестве универсального модуляторного агента [1].

Выявленное в настоящем исследовании воздействие гормона на варибельность сердечного ритма совпадает с результатами прежних экспериментальных наблюдений. Так удаление эпифиза у крыс, вызывало дисрегуляторную перестройку КИГ, а введение мелатонина ликвидировало проявления симпатикотонии, обусловленной стрессом [2, 5].

Какие механизмы могут лежать в основе влияния мелатонина на деятельность сердечно-сосудистой системы, если рассматривать КИГ в качестве ее индикатора? По-видимому, это зависит от прямых и опосредованных эффектов гормона. Свидетельством возможности первых служит изменение морфометрических характеристик кардиомиоцитов у животных, получавших мелатонин [3]. Вторичные сдвиги могут быть следствием первоначальной реорганизации функционального состояния мозговых образований, которые участвуют в регуляции вегетативного статуса и эмоциональной реактивности. Осуществление же обоих видов эффектов зависит, очевидно, от запуска специфических мелатониновых рецепторов, идентифицированных в головном мозге и миокарде [11].

Как установлено нами, для реакции на мелатонин имеет определенное значение хронотип человека. Роль этого фактора может состоять в том, что само формирование хронотипа, по всей вероятности, во многом определяется индивидуальными особенностями в работе ритморганизующих структур головного мозга, к которым принадлежит и эпифиз. Среди прочего на то указывают результаты исследования [10], установившего неодинаковый паттерн секреторной активности

Изменение параметров кардиоинтервалограммы под влиянием мелатонина во всей группе и у испытуемых утреннего и вечернего хронотипов ( $M \pm m$ )

Показатели	Вся группа (14)			Утренний хронотип (4)			Вечерний хронотип (10)		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
ЧСС	71,1 ± 1,0	70,8 ± 1,1	72,3 ± 1,2	65,5 ± 1,2	70,0 ± 1,0	69,8 ± 1,1	76,6 ± 1,2	71,6 ± 1,0	74,8 ± 1,1
СКО	0,066 ± 0,005	0,070 ± 0,003	0,076 ± 0,003**	0,073 ± 0,004	0,077 ± 0,003	0,088 ± 0,005*	0,058 ± 0,003	0,063 ± 0,004	0,063 ± 0,004
$\Delta X$	0,351 ± 0,010	0,354 ± 0,007	0,401 ± 0,010***	0,378 ± 0,006	0,366 ± 0,004	0,539 ± 0,010**	0,324 ± 0,004	0,342 ± 0,004***	0,363 ± 0,003***
Mo	0,860 ± 0,006	0,861 ± 0,006	0,840 ± 0,004**	0,933 ± 0,007	0,865 ± 0,005***	0,870 ± 0,004***	0,787 ± 0,005	0,857 ± 0,004***	0,810 ± 0,005***
AMo	39 ± 1,2	39,6 ± 1,4	31,6 ± 1,2**	35,8 ± 1,2	39,8 ± 1,3	35,2 ± 1,2	42,1 ± 1,4	39,3 ± 1,1	28 ± 1,3***
ИН	44,9 ± 1,2	54,4 ± 1,1***	41,9 ± 1,3	36,0 ± 1,4	43,3 ± 1,2	29,5 ± 1,2	53,8 ± 1,2	65,4 ± 1,4**	54,2 ± 1,0
ИЦ	1,34 ± 0,10	1,34 ± 0,10	1,31 ± 0,11	1,26 ± 0,10	1,71 ± 0,11*	1,17 ± 0,12	1,42 ± 0,09	0,97 ± 0,10***	1,45 ± 0,10
БВ	1128,3 ± 216,4	1778,7 ± 194,5	2051,7 ± 183,2	1438,5 ± 105,8	2514,0 ± 207,4	2920,5 ± 198,2	818,0 ± 93,7	1043,3 ± 124,6	1182,8 ± 109,5
MB-1	813 ± 96,3	543,5 ± 77,8	1510 ± 88,1	882 ± 83,3	448 ± 52,4	2015 ± 102,3	744 ± 111,5	639 ± 86,4	1004 ± 100,2
MB-2	390,5 ± 51,2	373 ± 52,4	451 ± 64,8	383 ± 62,9	459 ± 85,4	507 ± 77,1	398 ± 102,0	287 ± 66,9	396 ± 89,4

**Примечание.** I — до, II — сразу после прекращения повторных приемов мелатонина, III — спустя 2 недели. Статистические различия исходных значений показателей, после приема препарата и через 2 недели после окончания курса при: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ . В скобках — количество испытуемых.

железы у людей утреннего и вечернего хронотипов. Отсюда правомерно также предполагать существование хронотипических различий в числе или чувствительности мелатониновых рецепторов на протяжении дневного бодрствования, а потому и вариаций в ответе на экзогенный мелатонин.

В заключение следует еще раз обратить внимание на то, что объектом настоящего исследования служили молодые и здоровые испытуемые, когда уже априори трудно ожидать особой чувствительности к гормону, однако, она все-таки выявляется посредством использованных нами подходов. Примечательно также, что мелатонин обнаруживает адаптогенную активность в чрезвычайно низкой (физиологической) дозе — менее одного миллиграмма. Это позволяет расширить границы показаний для его применения и, в частности, рекомендовать с целью адаптогенного воздействия на состояние сердечно-сосудистой системы практически здоровых людей в условиях повышенных физических и эмоциональных нагрузок.

## ВЫВОДЫ

1. Эпифизарный гормон мелатонин при хроническом введении в малой дозе не оказывает существенного влияния на показатели вариабельности сердечного ритма у здоровых молодых людей. Однако спустя две недели после окончания приемов вещества обнаруживаются сдвиги параметров кардиоинтервалограммы адаптивного характера.

2. Адаптогенный эффект гормона в поздние сроки неодинаков у лиц разного хронотипа. У испытуемых

утреннего типа работоспособности происходит некоторое ослабление признаков исходной парасимпатизации, а у “сов”, напротив, ограничение симпатикотонии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, *Пробл. эндокринологии*, **37**(3), 65 – 68 (1991).
2. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Рос. физиол. ж.*, **81**(7), 64 – 68 (1995).
3. Э. Б. Арушанян, А. В. Попов, *Современные проблемы сердечно-сосудистой патологии*, Ростов-на-Дону (2002), сс. 85 – 87.
4. Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин, *Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе*, Наука, Москва (1984).
5. Э. В. Бейер, Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(5), 40 – 43 (1997).
6. В. А. Доскин, *Хронобиология и хрономедицина*, Медицина, Москва (1989), сс. 349 – 365.
7. Н. И. Малиновская, Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт и др., *Мелатонин в норме и патологии*, Москва (2004), сс. 85 – 101.
8. J. Arendt, *Melatonin and the mammalian pineal gland*, Chapman and Hall, London (1994).
9. J. A. Horne and O. Ostberg, *Int. J. Chronobiol.*, **4**(2), 97 – 110 (1976).
10. M. Rufiange, M. Dumont, and P. Lachapelle, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **43**(7), 2491 – 2499 (2002).
11. D. Sugden, H. Pikerling, and M. T. Ten, *Biol. Cell.*, № 89, 531 – 537 (1998).

Поступила 15.11.04

## CHANGES IN HEART RATE VARIABILITY IN HEALTHY HUMANS OF DIFFERENT CHRONOTYPES UNDER THE ACTION OF MELATONIN

O. A. Baida (Mastyagina), S. S. Mastyagin, E. B. Arushanyan, and A. V. Popov

Pharmacology Department, Stavropol Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017 Russia

In two weeks after termination of the administration of epiphyseal hormone melatonin, young healthy human volunteers of different chronotypes showed adaptive shifts in heart rate variability (manifested by ECG periodograms). It is suggested that pineal hormone can be used for stabilizing the vegetative state in healthy humans.