



## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОЙ ДИНАМИКИ 6-ГИДРОКСИМЕЛАТОНИНСУЛЬФАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

М.Л. БЛАГОНРАВОВ\*, А.А. БРЫК\*, Т.Ю. ЗОТОВА\*, В.В. ТЮРИНА\*, А.Г. КОМАРОВА\*\*

\* ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
ул. Миклухо-Маклая, д. 8, г. Москва, 117198, Россия

\*\* ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина» Департамента  
здравоохранения Москвы, 2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия  
e-mail: nika281185@rambler.ru

**Аннотация.** Проанализирована суточная динамика экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата с мочой (отдельно день и ночь) у пациентов с острым коронарным синдромом ( $n=51$ , средний возраст 61,6, мужчин 67,5%). Пациенты проходили лечение в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ при наличии информированного согласия. **Цель исследования** – определение суточного профиля динамики метаболита мелатонина 6- гидроксимелатонинсульфата с мочой путем сопоставления полученных данных с группой сравнения ( $n=30$ , средний возраст 55 лет, мужчин 50%). **Материалы и методы исследования:** критерии включения в группу пациентов с острым коронарным синдромом: первичный, подтвержденный динамикой тропонина I, электрокардиограммой, эхокардиографией, данными коронароангиографии. **Критерии исключения** – системные заболевания соединительной ткани, повторный коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная и почечная недостаточность, онкологические заболевания в течение 5 лет, текущие острые респираторные вирусные инфекции, включая ковид, отказ пациентов от обследования. Пациентам с острым коронарным синдромом и в группе сравнения проводилось суточное мониторирование артериального давления с определением средних значений артериального давления, нагрузка временем и площадью. Группу сравнения составили здоровые люди (сопутствующая патология отсутствовала). 6-гидроксимелатонинсульфат определялся на основе стандартной методики в моче отдельно днем и ночью. **Результаты и их обсуждение.** У пациентов с острым коронарным синдромом зарегистрировано два типа профиля динамики экскреции метаболита мелатонина. У 18 пациентов дневная секреция значительно превышала ночную, у 33 пациентов отмечено типичное повышение секреции мелатонина в ночное время, однако его уровень был достоверно ниже уровня экскреции мелатонина в группе сравнения. **Заключение:** полученные результаты подтверждают данные литературы о нарушении суточной динамики секреции мелатонина у пациентов с ишемической болезнью сердца. У 18 пациентов с острым коронарным синдромом отмечено повышение уровня дневного мелатонина (генез требует уточнения). У 33 пациентов с острым коронарным синдромом отмечено преобладание ночной секреции мелатонина. Данный результат позволяет предлагать применение экзогенного мелатонина или его агонистов у пациентов с острым коронарным синдромом с целью купирования метаболических изменений при стрессе.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, мелатонин, суточный профиль экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата.

## PECULIARITIES OF DAILY DYNAMICS OF 6-HYDROXYMELATONIN SULFATE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

M.L. BLAGONRAVOV\*, A.A. BRYK\*, T.Yu ZOTOVA\*, V.V. TYURINA\*, A.G. KOMAROVA\*\*

\* Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples' Friendship University of  
Russia” (RUDN), 8 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

\*\* State Budgetary Institution of Healthcare in Moscow “S.P. Botkin City Clinical Hospital” of Moscow  
Department of Healthcare, 5 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia  
e-mail: nika281185@rambler.ru

**Abstract.** The daily dynamics of 6-hydroxymelatonin sulfate excretion with urine (day and night separately) in patients with acute coronary syndrome ( $n=51$ , mean age 61.6, men 67.5%) was analyzed. Patients were treated at the S.P. Botkin State Clinical Hospital of the Department of Healthcare of the Russian Federation in the presence of informed consent. **Purpose of the study** was to determine the daily profile of the dynamics of melatonin metabolite 6-hydroxymelatonin sulfate with urine by comparing the obtained data with the comparison group ( $n=30$ , mean age 55 years, men 50%). **Materials and methods.** Inclusion criteria in the group of pa-

tients with acute coronary syndrome include the primary one, confirmed by troponin I dynamics, electrocardiogram, echocardiography and coronary angiography data. *Exclusion criteria* are systemic connective tissue diseases, recurrent coronary syndrome, postinfarction atherosclerosis, chronic cardiac and renal failure, oncological diseases within 5 years, current acute respiratory viral infections, including covid, patients' refusal to be examined. Patients with acute coronary syndrome and in the comparison group underwent daily blood pressure monitoring with determination of mean blood pressure values, time and area loading. The comparison group consisted of healthy subjects (no concomitant pathology). 6-hydroxymelatonin sulfate was determined based on standard technique in urine during the day and night separately. **Results and their discussion.** Two types of melatonin metabolite excretion dynamics profile were registered in patients with acute coronary syndrome. In 18 patients, daytime secretion significantly exceeded nighttime secretion; in 33 patients, a typical increase of melatonin secretion at night was observed, but its level was significantly lower than the level of melatonin excretion in the comparison group. **Conclusion.** The obtained results confirm the literature data on the disturbance of daily dynamics of melatonin secretion in patients with ischaemic heart disease. In 18 patients with acute coronary syndrome, an increase in the level of daily melatonin was noted (the genesis requires clarification). In 33 patients with acute coronary syndrome, predominance of nocturnal melatonin secretion was noted. This result allows us to propose the use of exogenous melatonin or its agonists in patients with acute coronary syndrome in order to control metabolic changes under stress.

**Key words:** acute coronary syndrome, melatonin, daily profile of 6-hydroxymelatonin sulfate excretion.

**Введение.** Актуальность исследования обусловлена необходимостью уточнения генеза нарушений центральных гормональных механизмов регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы (эпифизарный мелатонин) в генезе *острого коронарного синдрома* (ОКС). Дело в том, что патогенез атеросклеротического поражения коронарных артерий имеет свои особенности [1, 12, 27]. Так как кровоснабжение сердца происходит в диастолу, то основной фактор поражения сосудов в виде гемодинамического удара, приводящей к повреждению эндотелия сосудов, отсутствует. По данным литературы провоспалительная дисфункция эндотелия коронарных артерий формируется за счет повышения в крови пациентов с ИБС *жирных кислот* (ЖК), в частности пальмитиновой кислоты (уровень повышен в 16 раз) [4,5,6,15,19,22,34]. Важен также и тот факт, что ЖК являются основным метаболитом кардиомиоцитов и претерпевают в миокарде метаболические изменения с образованием *Аденозинтрифосфата натрия* (АТФ) и продуктов своего распада, обладающих выраженным токсическим действием на мембраны, особенно в условиях гипоксии [10,11,26]. В связи с тем, что мелатонин по данным литературы обладает защитными свойствами в отношении купирования метаболических изменений при стрессе [2,3,7,9], определение уровня его метаболита 6-гидроксимелатонинсульфата в суточной моче пациентов с *острым коронарным синдромом* (ОКС) является актуальной задачей исследования.

**Цель исследования** – провести сравнительный анализ экскреции 6-гидроксимелатонинсульфата с мочой отдельно днем и ночью у пациентов с ОКС и группой сравнения. На основе полученных данных решить вопрос целесообразности применения экзогенного мелатонина или его агонистов у пациентов с ОКС.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены пациенты, проходившие лечение при наличии информированного согласия в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ по поводу первичного *острого коронарного синдрома*. Уровень 6-гидроксимелатонинсульфата определялся в 2 группах. 1 группа (*критерии включения*): пациенты с характерной для первичного ОКС динамикой тропонина I, *электрокардиограммой* (ЭКГ), *эхокардиографией* (ЭхоКГ), данными коронароангиографии. Средний возраст пациентов составил 61,78 лет. Мужчин в группе было 67%. *Критериями исключения* были системные заболевания соединительной ткани, повторный коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная и почечная недостаточность, онкологические заболевания в течение 5 лет, текущие *острые респираторные вирусные инфекции* (ОРВИ), включая ковид, отказ пациентов от обследования. По результатам исследования пациенты с ОКС были разделены на две группы: ОКС1 – пациенты с извращенным профилем секреции мелатонина (средний возраст 60,74±2,41 лет, мужчин 68%), ОКС2 – пациенты с нормальным профилем секреции мелатонина (средний возраст 62,39±2,05 лет, мужчин 67%). Группу сравнения составили здоровые люди (сопутствующая патология отсутствовала, средний возраст 55,0±1,42 лет, мужчин 50%).

**Методика проведения суточного мониторинга артериального давления** (СМАД). Использовалось 24 часовое мониторирование *артериального давления* (АД) на аппарате БиПиЛаб Н фирмы ООО «Петр Телегин». Данные СМАД были обработаны с помощью компьютерных программ *EZDoctor 2.7*. Измерения проводились с 09:00 до 09:00 следующего дня с интервалом каждые 15 минут, с 8.00 до 22.00 и каждые 30 минут с 22.00 до 8.00. Время ночного сна сопоставлялось по записям дневников пациентов. В дневнике пациенты подробно расписывали режим своей двигательной активности, время приёма пищи, приём лекарственных препаратов. Отдельно освещался вопрос: насколько спокойно и комфортно пациент спал ночью, не просыпался ли в момент измерения АД. Валидность самого исследования со-

ставляет более 85% успешных измерений (рекомендации *NBREP*, США, 1990 г.). Полученные данные СМАД были обработаны традиционным способом. При линейном анализе по выработанной методике вычислялись следующие показатели: среднее за сутки АДс и АДд, нагрузка временем и площадью в процентах для АДд, ЦИ для АДс и АДд (дневные величины разделенные на ночные).

*Метод иммуноферментного анализа:* при помощи набора реактивов *6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария)* оценивали в моче уровень *6-сульфатоксимелатонина (6-COMT)* два раза в сутки (за дневной и ночной период времени) и соотношение ночного и дневного уровня. Необходимость измерения именно метаболита мелатонина, а не его концентрации в крови обусловлена необходимостью сохранения режима сна и бодрствования. Количество данного вещества в моче давало возможность судить об уровне эпифизарного мелатонина в крови, для которого *6-COMT* является устойчивым метаболитом. Известно, что концентрация эпифизарного мелатонина в крови и *6-COMT* в моче находятся в прямой корреляционной зависимости [2,21]. В отношении экстрапинеального мелатонина в литературе существует мнение, что он выполняет паракринную функцию и значительно не повышает уровень мелатонина в крови [3].

*Статистическая обработка данных:* при анализе динамики метаболита мелатонина был оправдан с нашей точки зрения расчет средней по группе с ее ошибкой ( $M \pm m$ ) и построение на основе дисперсионного анализа диаграмм – наглядно демонстрирующий реальный разброс уровней метаболита мелатонина в моче в анализируемых группах. Анализ достоверности отличия величин проведена с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверность отличия долей (процентов) оценено на основе углового преобразования Фишера. Уровень значимости отличий соответствовал  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием программы *EXCEL* версия 2019 для *Windows*.

**Результаты и их обсуждение.** Мелатонин открыл в 1958 профессор дерматологии Аарон Лернер как вещество, осветляющее кожу. Дальнейшие исследования установили основное место его синтеза – это эпифиз (1970 г.) и особенности его синтеза из аминокислоты триптофана. Последний участвует в синтезе нейромедиатора серотонина с дальнейшей его трансформацией только в ночное время в мелатонин [2,15]. Роль мелатонина, как нейрогормона в настройке организма к смене дня и ночи в условиях реализации циркадианного ритма, может быть охарактеризована как плеiotропность [8,14,17,21]. При этом собственно синтез мелатонина происходит именно в темноте, что исключает ошибочность применения его действия. Мелатонин обладает широким спектром действия, который связан с тем, что через *ядерные рецепторы (RZR/ROR)* происходит изменение экспрессии генов регулирующих минеральный обмен, уровень инсулинорезистентности и агрегационные свойства тромбоцитов. Мелатонин также снижает уровень жирных кислот и *липопротеинов (ЛПНП)* низкой плотности именно в ночное время, переводя таким образом клеточный метаболизм на менее интенсивный уровень, соответствующий потребностям организма в период сна, что приводит к снижению температуры тела. Мелатонин обладает защитным действием, обеспечивая антиоксидантную защиту мембран в том числе и митохондрий [16,29-32]. При экзогенном введении мелатонин в условиях иммобилизационного стресса снижает уровень ЛПНП и ЖК [5,18]. Механизм действия мелатонина также связан с наличием к нему мембранных рецепторов (*MNTR1A, MNTR1B*). Следует отметить, что реакция эпифиза с изменением уровня и профиля синтеза мелатонина может наблюдаться при активации гипоталамо-гипофизарной системы (стресс, депрессия) [3,13,16,20,28,32]. При этом изменения уровня глюкокортикоидов в крови и мелатонина при стрессе имеют разную направленность. Именно этим объясняется целесообразность применения экзогенного мелатонина при стрессе [26]. При депрессии отмечено нарушение обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе на экзогенное введение глюкокортикоидов и возможно не снижение, а повышение уровня мелатонина [3]. Если обсуждать возможность синтеза экстрапинеального мелатонина, то он синтезируется во многих органах и клетках организма. Основным местом его синтеза принято считать АПУД-систему желудочно-кишечного тракта, в которой хранится до 80% запаса серотонина. Однако его основная роль обусловлена возможностью паракринной регуляции функции органов и тканей [2].

Клинико-лабораторная характеристика групп

Признак	Группа сравнения, n=27	ОКС1, n=18	ОКС2, n=33
Тропонин I	нет		
Подъем ST, %пациентов	нет	89,0	94,0
Множественность поражения КА, %пациентов	нет	68,0	64,0
Стентирование, %пациентов	нет	100	100
Осложнения, %пациентов	нет	11,0	24,0
ФВ%	61,13±	49,09±1,51	47,48±
НЬА2	5,56±0,22	5,32±0,27	6,41±0,24
Мочевина	4,99±0,20	5,04±0,53	5,81±0,29
Креатинин	73,94±2,85	79,91±4,29	94,22±4,0*
СРБ	1,25±0,34	26,90±11,75*	13,39±3,36
Общий белок		61,82±0,97	69,70±0,96
Тромбоциты	253,75±8,20	231,97±13,59	274,40±19,50
АГ% пациентов	нет	63,0	55,0
СД, %пациентов	нет	37,0	27,0
Ннондиперов и найтпикеров, %пациентов	57,5	47,0	72,0*
Среднее АДс	114,70±1,65	102,32±2,24	117,79±2,27
Среднее АДд	74,20±1,78	65,41±1,01	73,82±1,76
Нагрузка временем для АДд	8,80±3,76	11,09±2,80	13,73±2,86
Нагрузка площадью для АДд	8,93±3,62	18,73±6,21	21,73±5,60*
ЦИ АДс	1,15	1,17	1,05
ЦИАДд	1,19	0,92	1,03

Примечание: \* – достоверность отличия по сравнению с наименьшим показателем в группах ( $p \leq 0,05$ )

Данные табл. 1 демонстрируют, что в группе сравнения все анализируемые показатели находились в пределах нормальных значений. Для групп ОКС1 и ОКС2 данная таблица демонстрирует соответствие критериям включения и исключения при формировании групп. Уровень общего белка и количество тромбоцитов представлены в таблице, как доказательство невозможности снижения уровня метаболита мелатонина за счет снижения уровня общего белка и что повышение метаболита мелатонина не обусловлено дегрануляцией тромбоцитов с выделением серотонина. Уровень *C-реактивного белка* (СРБ) позволяет говорить о наличии признаков системного воспаления, которое наиболее выражено у пациентов в группе ОКС1. Процент пациентов с ночным повышением АД оказался повышенным у пациентов в группе ОКС2. Для обеих групп (ОКС1 и ОКС2) отмечено снижение циркадного индекса для АДд, что в сочетании с повышением нагрузки площадью для АДд указывает на роль изменения именно диастолического АД в формировании ОКС.

Таблица 2

Суточная динамика экскреции мелатонина

Экскреция 6 – гидроксимелатонин сульфата с мочой нг/мл	ОКС 1, n=18	ОКС2, n=33	Группа сравнения, n=27
День	•*49,16±4,5	14,75±2,06	12,65±2,41
Ночь	14,62±3,17	22,72±2,53	*64,42±8,54
Сутки	•63,78 ±3,84	37,47±2,24	*77,07±7,56
Ночь/день	0,30	1,54	* 5.09

Примечание: \* – отличие с группой сравнения ( $p \leq 0,05$ )

• – отличия между группами с ОКС

При определении профиля секреции 6-гидроксимелатонинсульфата данные табл. 2 демонстрируют возможность извращенного синтеза мелатонина (уровень повышен днем) в группе ОКС1. По данным литературы это не может быть экстрапинеальный мелатонин, так как он выполняет паракринные функции и не повышает значительно уровень мелатонина в крови [2-4, 7]. В литературе имеются сведения о возможности значительного повышении мелатонина в дневное время при определенных видах депрессии [13,20,26,32]. Но в данном исследовании обследование на наличии данного вида патологии не проводилось. Мы можем только высказать предположение об изменении (извращении) хронотипа центральных регуляторных механизмов с участием мелатонина в условиях стресса при развитии ОКС. Однако в целом генез установленных изменений секреции метаболита мелатонина требует уточнения. Причем рис. 2, выполненный на основе дисперсионного анализа, указывает на значительный размах уровня метаболита мелатонина именно днем у пациентов в группе ОКС1 (от 5 нг/мл до 62 нг/мл). Ночной размах данного показателя был значительно ниже (от 5 нг/мл до 21 нг/мл).

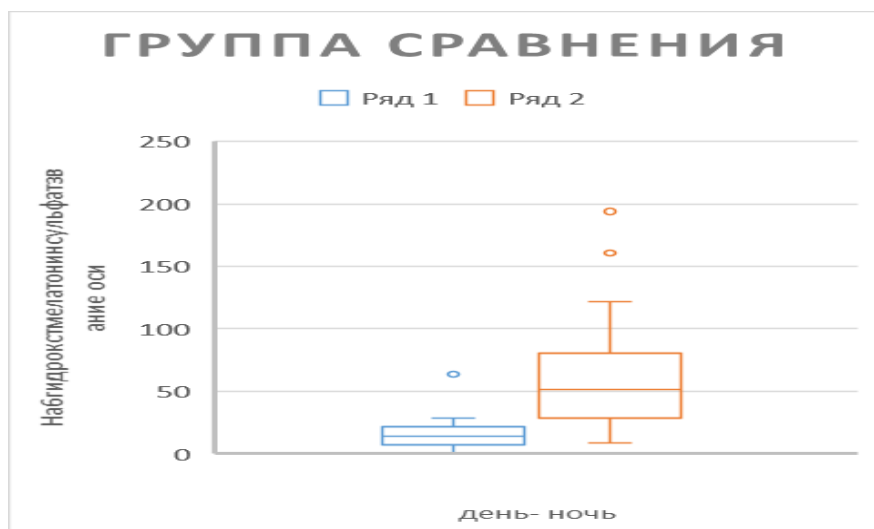


Рис. 1. Группа сравнения

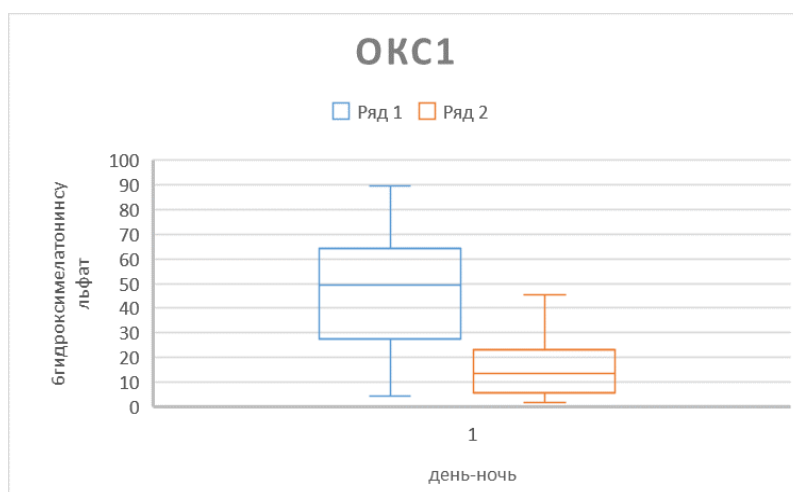


Рис. 2. Группа ОКС1

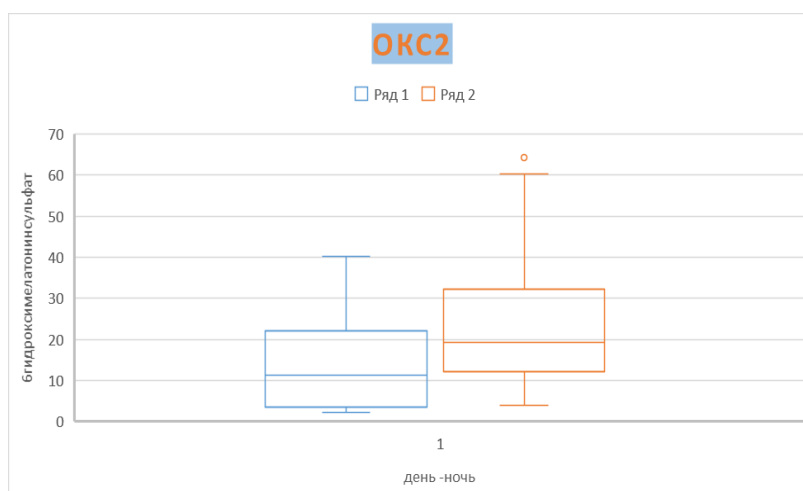


Рис. 3. Группа ОКС2

Динамика метаболита мелатонина в группе ОКС2 (рис. 3) демонстрирует нормальный, но сниженный при сопоставлении с группой сравнения (рис.1) ночной уровень мелатонина [10,29]. Это снижение находится на достоверном уровне значимости ( $p \leq 0,05$ ). Разница между ночным и дневным уровнем 6-гидроксимелатонинсульфата в группе ОКС2 составил 7, 97нг/мл против 51,77нг/мл в группе сравнения. В связи с этим в группе ОКС2 повышен индекс ночь/день для метаболита мелатонина по сравнению с группой ОКС1, но он достоверно ниже данного индекса в группе сравнения.

По данным литературы низкая продукция мелатонина и сдвиг фазы его секреции приводят к расстройству циркадных ритмов. Большую роль в этом играет обратная связь эпифиза с супрахиазмальными ядрами – недостаточное воздействие мелатонина приводит к укорочению периода ритмоводителя и к десинхронизации основных суточных ритмов в организме [2,13,14,17,19,20,21]. Данные изменения могут возникнуть на фоне системной активации гипоталамо-гипофизарной системы и являться ее отражением (антагонистические отношения с мелатонином). При этом не будет происходить переход на ночной тип клеточного метаболизма, что сопровождается изменениями со стороны углеводного и жирового обмена с формированием атерогенного эффекта в том числе и за счет формирования дисфункции эндотелия [18,24,25,27,29]. Раскрыты также интимные механизмы воздействия мелатонина при его экзогенном применении, направленные на нормализацию метаболических показателей и купирования оксидативного стресса [18,23,28]. Раскрыты механизмы купирования экзогенным введением мелатонина у крыс реперфузионных осложнений при ОКС [9,10,11,15,30,31], в том числе за счет нормализации деятельности митохондрий [16,33].

**Заключение:** для определения целесообразности применения экзогенного мелатонина или его агонистов при развитии ОКС необходимо проведение дополнительных исследований с определением уровня и характера нарушений регуляторных воздействий со стороны гипоталамо-гипофизарной системы. Они могут быть обусловлены стрессом или депрессивными расстройствами психики у пациентов. В последнем случае изменения уровня мелатонина, в том числе его дневное повышение, является вторичным по отношению к центральным механизмам регуляции гомеостаза организма. Если основным механизмом нарушения (снижение) синтеза мелатонина является стресс, то применение мелатонина и его агонистов является патогенетически обоснованным.

### Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. №20(7). С. 3076. doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3076.
2. Беспятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В. Мелатонин: теория и практика. Изд: Медпрактика-М. Москва, 2009, 99 с.
3. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Результаты и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических действий мелатонина. // Теоретична медицина. 2010. №2(23). С. 101–102.
4. Рудь Э.Г., Баязина Е.В., Телесманич Н.Р., Микашинович З.И. Взаимосвязь уровня мелатонина и показателей кислородзависимых процессов у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы. // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022. №3(4). С. 84-91. doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91.

5. Сериков В.С., Ляшев Ю.Д. Влияние мелатонина на изменения липидного обмена при иммобилизационном стрессе // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2016. №(2). С. 81–84. УДК 615.357:577.125:616.89-092.9 doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/15.
6. Шрамко В.С. Изменение баланса жирных кислот у пациентов с коронарным атеросклерозом // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, 2017. №32(1). С. 28–30. doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-1-28-30.
7. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // *Cell Mol Life Sci* 2014. №71(16). P. 2997-3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2.
8. Alberto Domínguez Rodríguez, Martín J García González, Pedro Abreu González, Julio Ferrer Hita Circadian rhythm in acute coronary syndrome] *Med Clin (Barc)*. 2005. №3. С. 595.
9. Diez E.R., Renna N.F., Prado N.J., Lembo C., Ponce Zumino A.Z., Vazquez-Prieto M, Miatello R.M.. Melatonin, given at the time of reperfusion, prevents ventricular arrhythmias in isolated hearts from fructose-fed rats and spontaneously hypertensive rats // *J Pineal Res*. 2013. №55(2). P. 166-73. doi: 10.1111/jpi.12059.
10. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Garcia-Gonzalez M., Ferrer-Hita J., Vargas M., Reiter R.J. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction // *Atherosclerosis*. 2005. №180(1). P. 101-105. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.003.
11. Gul-Kahraman K., Yilmaz-Bozoglan M., Sahna E. Physiological and pharmacological effects of melatonin on remote ischemic preconditioning after myocardial ischemia-reperfusion injury in rats: Role of Cybb, Fas, NfκB, Irisin signaling pathway // *J Pineal Res*. 2019. №67(2). P. e12589. doi: 10.1111/jpi.12589.
12. Haverich A., Boyle E. *Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction*. Springer, 2019. 130 p.
13. Michael Tvilling Madsen , Jawad Ahmad Zahid , Christine Hangaard Hansen , Ole Grummedal , Jessica Roberts Hansen, Anders Isbrand, Ulla Overgaard Andersen, Lars Juel Andersen, Mustafa Taskiran, Erik Simonsen, Ismail Gögenur Affiliations The effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients after acute coronary syndrome: The MEDACIS randomized clinical trial // *J Psychiatr Res*. 2019. №1. P. 84-94. doi: 10.1016/j.jpsychires.
14. Paulis L., Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind // *Physiol Res*. 2007. №56(6). P. 671-684. doi: 10.33549/physiolres.931236.
15. Pandi-Perumal S.R., BaHammam A.S., Ojike N.I., Akinseye O.A., Kendzerska T., Buttoo K., Dhandapany P.S., Brown G.M., Cardinali D.P. Melatonin and Human Cardiovascular Disease // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017. №22(2). P. 122-132. doi: 10.1177/1074248416660622.
16. Petrosillo G., Colantuono G., Moro N., Ruggiero F.M., Tiravanti E., Di Venosa N., Fiore T., Paradies G. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening // *J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009. №297(4). P. H1487-93. doi: 10.1152/ajpheart.00163.2009.
17. Rapoport S.I., Breus T.K. Melatonin as a most important factor of natural electromagnetic fields impacting patients with hypertensive disease and coronary heart disease. Part 1. // *Klin Med (Mosk)*. 2011. №89(3). P. 9–14.
18. Raygan F., Ostadmohammadi V., Bahmani F., Reiter R.J., Asemi Z. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin Nutr* 2019. №38(1). P. 191–196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.12.004.
19. Rechciński T., Trzos E., Wierzbowska-Drabik K., Krzemińska-Pakuła M., Kurpesa M. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability // *Hypertens Res*. 2010. №33(1). P. 56-61. doi: 10.1038/hr.2009.174.
20. Rubin R. The hypothalamic-pituitary-adrenal cortical axis in mental disorders // *J Clin Endocrinol Metab*. 1991. №72(2). P. 253-255. doi: 10.1210/jcem-72-2-253.
21. Sack R.L., Lewy A.J., Rittenbaum M., Hughes R.J. Chronobiology and melatonin. *Psychoneuroendocrinology*. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. *The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83-107.
22. Sakotnik A., Liebmann P.M., Stoschitzky K., Lercher P., Schauenstein K., Klein W., Eber B. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease // *Eur Heart J*. 1999. №20(18). P. 131–147. doi: 10.1053/euhj.1999.1527.
23. Şehirli A.Ö., Koyun D., Tetik Ş., Özsvacı D., Yiğiner Ö., Çetinel Ş., Tok O.E., Kaya Z., Akkiprik M, Kılıç E., Şener G. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats // *J Pineal Res*. 2013. №55(2). P. 138-148. doi: 10.1111/jpi.12054.
24. Shramko V.S., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ragino Y.I. *Biomolecules*. 2020 №30. P. 1127. doi: 10.3390/biom10081127.

25. Solin A.V., Lyashev A.Y., Lyashev Y.D Effects of Opioid Peptides on Changes in Lipid Metabolism in Rats Subjected to Swimming Stress. *Bull Exp // Biol Med.* 2017. №162(3). P. 313-315. doi: 10.1007/s10517-017-3603-7.
26. Srinivasan V., Smits M., Spence W., Lowe A.D., Kayumov L., Pandi-Perumal S.R., Parry B., Cardinali D.P. Melatonin in mood disorders // *World J Biol Psychiatry.* 2006. №7(3). P. 138–151. doi: 10.1080/15622970600571822.
27. Stehbens W.E. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis I. False premises. // *Exp Mol Pathol.* 2001. №70. P. 103-119. DOI: 10.1006/exmp.2000.2340.
28. Vasiliev A.N., Kokin I.V., Komarova M.O. Melatonin levels and depressive disorders // *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin (Ведомости НЦЭСМП)* 2014. № 3. P. 24-29.
29. Vijayasarathy K., Shanthi Naidu K., Sastry B.K. Melatonin metabolite 6-Sulfatoxymelatonin, Cu/Zn superoxide dismutase, oxidized LDL and malondialdehyde in unstable angina // *Int J Cardiol.* 2010. №144(2). P. 315-317. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.004.
30. Wang Y., Zhang S., Ma Y., Xiang A., Sun H., Song J., Yang W., Li X., Xu H. Melatonin protected against myocardial infarction injury in rats through a Sirt6-dependent antioxidant pathway // *Adv Clin Exp Med.* 2022. №31(3). P. 277-284. doi: 10.17219/acem/112060.
31. Wen L., Wang M., Luo P., Meng X., Zhao M. Melatonin Exerts Cardioprotective Effects by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis in Mice following Myocardial Infarction // *Oxid Med Cell Longev.* 2021. №2021. P. 5387799. doi: 10.1155/2021/5387799.
32. Wirz-Justice A., Graw P, Krauchi K. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder // *J Psychiat Res* 1990. № 24. P. 129-137.
33. Yu L.M., Dong X., Xue X.D., Xu S., Zhang X., Xu Y.L., Wang Z.S., Wang Y., Gao H., Liang Y.X., Yang Y., Wang H.S. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: Role of SIRT6 // *J Pineal Res.* 2021. №70(1). P. e12698. doi: 10.1111/jpi.12698.
34. Xu D., Liu L., Zhao Y., Yang L., Cheng J., Hua R., Zhang Z., Li Q. Melatonin protects mouse testes from palmitic acid-induced lipotoxicity by attenuating oxidative stress and DNA damage in a SIRT1-dependent manner // *J Pineal Res.* 2020. № 69(4). P. e12690. doi: 10.1111/jpi.12690.

## References

1. Aronov DM, Bubnova MG, Drapkina OM. Patogenez ateroskleroza cherez prizmu narushenija funkcij mikrososudov [Pathogenesis of atherosclerosis through the prism of microvascular dysfunction. Cardiovascular therapy and prevention]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2021;20(7): 3076. doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3076. Russian.
2. Bepjatyh AJ, Brodskij VJ, Burlakova OV. Melatonin: teorija i praktika [Melatonin: theory and practice]. *Izd: Medpraktika-M. Moskva, 2009, Russian.*
3. Kaladze NN, Soboleva EM, Skoromnaja NN. Rezul'taty i perspektivy izuchenija fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh dejstvij melatonina [Results and prospects of studying the physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin]. *Teoretichna medicina.* 2010;2(23). Russian.
4. Rud' JeG, Baljazina EV, Telesmanich NR, Mikashinovich ZI. Vzaimosvjaz' urovnja melatonina i pokazatelej kislorodzavisimyh processov u lic s kistoznoj transformaciej shishkovidnoj zhelezy [The relationship between melatonin levels and oxygen-dependent processes in individuals with cystic transformation of the pineal gland]. *Juzhno-Rossijskij zhurnal terapevticheskoj praktiki.* 2022. 3(4):84-91. doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91. Russian.
5. Serikov VS, Ljashev JuD. Vlijanie melatonina na izmenenija lippidnogo obmena pri immobilizacionnom stresse [The effect of melatonin on changes in lippid metabolism during immobilization stress]. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e".* 2016;. (2):81-84. doi.org/10.21626/vestnik/2016-2/15. Russian.
6. Shramko VS. Izmenenie balansa zhirnyh kislot u pacientov s koronarnym aterosklerozom [Changing the balance of fatty acids in patients with coronary atherosclerosis]. *Sibirskij zhurnal klinicheskij i jeksperimental'noj mediciny,* 2017. 32(1):28-30. doi.org/10.29001/2073-8552-2017-32-1-28-30. Russian.
7. Acuna-Castroviejo D, Escames G, Venegas C. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 2014;71(16):2997-3025. DOI: 10.1007/s00018-014-1579-2.
8. Alberto Domínguez Rodríguez, Martín J García González, Pedro Abreu González, Julio Ferrer Hita [Circadian rhythm in acute coronary syndrome] *Med Clin (Barc).* 2005 ; 23;124(15):595. doi: 10.1157/13074144..
9. Diez ER, Renna NF, Prado NJ, Lembo C, Ponce Zumino AZ, Vazquez-Prieto M, Miatello RM. Melatonin, given at the time of reperfusion, prevents ventricular arrhythmias in isolated hearts from fructose-fed rats and spontaneously hypertensive rats. *J Pineal Res.* 2013;55(2):166-73. doi: 10.1111/jpi.12059.
10. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M, Ferrer-Hita J, Vargas M, Reiter



- RJ. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005 May;180(1):101-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.11.003.
11. Gul-Kahraman K, Yilmaz-Bozoglan M, Sahna E. Physiological and pharmacological effects of melatonin on remote ischemic preconditioning after myocardial ischemia-reperfusion injury in rats: Role of Cybb, Fas, NfκB, Irisin signaling pathway. *J Pineal Res*. 2019 ;67(2):e12589. doi: 10.1111/jpi.12589.
  12. Haverich A, Boyle E. *Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction*. Springer, 2019. 130 p.
  13. Michael Tvilling Madsen , Jawad Ahmad Zahid , Christine Hangaard Hansen , Ole Grummedal , Jessica Roberts Hansen, Anders Isbrand, Ulla Overgaard Andersen, Lars Juel Andersen, Mustafa Taskiran, Erik Simonsen, Ismail Gögenur Affiliations The effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients after acute coronary syndrome: The MEDACIS randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2019 ; 119:84-94. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.09.014..
  14. Paulis L, Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res*. 2007;56(6):671-684. doi: 10.33549/physiolres.931236.
  15. Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Ojike NI, Akinseye OA, Kendzerska T, Buttoo K, Dhandapany PS, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and Human Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017 ;22(2):122-132. doi: 10.1177/1074248416660622..
  16. Petrosillo G, Colantuono G, Moro N, Ruggiero FM, Tiravanti E, Di Venosa N, Fiore T, Paradies G. Melatonin protects against heart ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening. *J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Oct;297(4):H1487-93. doi: 10.1152/ajpheart.00163.2009..
  17. Rapoport SI, Breus TK. [Melatonin as a most important factor of natural electromagnetic fields impacting patients with hypertensive disease and coronary heart disease. Part 1]. *Klin Med (Mosk)*. 2011;89(3):9-14.
  18. Raygan F, Ostadmohammadi V, Bahmani F, Reiter RJ, Asemi Z (2019) Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 38(1):191–196. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.12.004.
  19. Rechciński T, Trzos E, Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakuła M, Kurpesa M. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. *Hypertens Res*. 2010;33(1):56-61. doi: 10.1038/hr.2009.174.
  20. Rubin RT. The hypothalamic-pituitary-adrenal cortical axis in mental disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):253-5. doi: 10.1210/jcem-72-2-253.
  21. Sack RL, Lewy AJ, Rittenbaum M, Hughes RJ. Chronobiology and melatonin. *Psychoneuroendocrinology*. In: Wolkowitz OM, Rothschild AJ, eds. *The scientific basis of clinical practice*. Washington DC: American Psychiatric Press; 2003. P. 83-107.
  22. Sakotnik A, Liebmann PM, Stoschitzky K, Lercher P, Schauenstein K, Klein W, Eber B. Decreased melatonin synthesis in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1999;20(18):1314-7. doi: 10.1053/ehj.1999.1527.
  23. Şehirli AÖ, Koyun D, Tetik Ş, Özsavcı D, Yiğiner Ö, Çetinel Ş, Tok OE, Kaya Z, Akkiprik M, Kılıç E, Şener G. Melatonin protects against ischemic heart failure in rats. *J Pineal Res*. 2013;55(2):138-48. doi: 10.1111/jpi.12054.
  24. Shramko VS, Polonskaya YV, Kashtanova EV, Stakhneva EM, Ragino YI. *Biomolecules*. 2020 ; 10(8):1127. doi: 10.3390/biom10081127..
  25. Solin AV, Lyashev AY, Lyashev YD Effects of Opioid Peptides on Changes in Lipid Metabolism in Rats Subjected to Swimming Stress. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(3):313-315. doi: 10.1007/s10517-017-3603-7.
  26. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, Parry B, Cardinali DP. Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7(3):138-51. doi: 10.1080/15622970600571822.
  27. Stehbens WE. Coronary heart disease, hypercholesterolemia, and atherosclerosis I. False premises. *Exp Mol Pathol*. 2001;70:103-19. DOI: 10.1006/exmp.2000.2340.
  28. Vasiliev AN, Kokin IV, Komarova MO. Melatonin levels and depressive disorders. *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin (Vedomosti NCJeSMP)* 2014, 3, 24-29.
  29. Vijayasathy K, Shanathi Naidu K, Sastry BK. Melatonin metabolite 6-Sulfatoxymelatonin, Cu/Zn superoxide dismutase, oxidized LDL and malondialdehyde in unstable angina. *Int J Cardiol*. 2010 Oct 8;144(2):315-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.004.
  30. Wang Y, Zhang S, Ma Y, Xiang A, Sun H, Song J, Yang W, Li X, Xu H. Melatonin protected against myocardial infarction injury in rats through a Sirt6-dependent antioxidant pathway. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Mar;31(3):277-284. doi: 10.17219/acem/112060.
  31. Wen L, Wang M, Luo P, Meng X, Zhao M .Melatonin Exerts Cardioprotective Effects by Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Induced Pyroptosis in Mice following Myocardial Infarction. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 ;2021:5387799. doi: 10.1155/2021/5387799.

32. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiat Res* 1990; 24: 129-137.

33. Yu LM, Dong X, Xue XD, Xu S, Zhang X, Xu YL, Wang ZS, Wang Y, Gao H, Liang YX, Yang Y, Wang HS Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: Role of SIRT6. *J Pineal Res.* 2021 ;70(1):e12698. doi: 10.1111/jpi.12698.

34. Xu D, Liu L, Zhao Y, Yang L, Cheng J, Hua R, Zhang Z, Li Q. Melatonin protects mouse testes from palmitic acid-induced lipotoxicity by attenuating oxidative stress and DNA damage in a SIRT1-dependent manner. *J Pineal Res.* 2020; 69(4):e12690. doi: 10.1111/jpi.12690.

---

**Библиографическая ссылка:**

Благонравов М.Л., Брык А.А., Зотова Т.Ю., Тюрина В.В., Комарова А.Г. Особенности суточной динамики 6-гидроксимелатонинсульфата у пациентов с острым коронарным синдромом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №3. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-3/3-1.pdf> (дата обращения: 13.05.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-3-3-1. EDN TTXQEU\*

**Bibliographic reference:**

Blagonravov ML, Bryk AA, Zotova TYu, Tyurina VV, Komarova AG. Osobennosti sutochnoj dinamiki 6-gidroksimelatonininsulfata u pacientov s ostrym koronarnym sindromom [Peculiarities of daily dynamics of 6-hydroxymelatonin sulfate in patients with acute coronary syndrome]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2024 [cited 2024 May 13];3 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-3/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-3-3-1. EDN TTXQEU

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-3/e2024-3.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY