

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕЛАТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ: КОРРЕЛЯЦИИ С АТИПИЧНОЙ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКОЙ И АНГЕДОНИЕЙ

CONCENTRATION OF MELATONIN IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ALCOHOL USE DISORDER: CORRELATIONS WITH ATYPICAL DEPRESSIVE SYMPTOMS AND ANHEDONIA

**O. Roshchina
L. Levchuk
A. Boiko
E. Schastnyy
S. Ivanova**

Summary. Neurotransmitter and hormonal systems, including those regulating circadian rhythms, are involved in the pathogenesis of alcohol dependence. The article presents the pilot results of assessing the concentration of melatonin in the blood serum of patients with alcohol use disorder and a searching of significant correlations of the level of melatonin with the main characteristics of the clinical condition of patients. Clinical-dynamic and laboratory examination of 22 patients with alcoholism in the dynamics of pharmacotherapy provided; a control group included 26 healthy individuals. In patients with alcohol use disorder, statistically significant correlations of serum melatonin level with the severity of depressive symptoms upon admission to the clinic and with severe anhedonia syndrome after 4 weeks of therapy were revealed.

Keywords: alcohol use disorder, melatonin, atypical depression symptoms, anhedonia, antidepressant and anticraving therapy.

Рощина Ольга Вячеславовна

М.н.с., НИИ психического здоровья Томского НИМЦ,
г. Томск

roshchinaov@vtomske.ru

Левчук Людмила Александровна

К.б.н., с.н.с., НИИ психического здоровья Томского
НИМЦ, г. Томск

rla2003@list.ru

Бойко Анастасия Сергеевна

К.м.н., н.с., НИИ психического здоровья Томского
НИМЦ, г. Томск

anastasya-iv@yandex.ru

Счастный Евгений Дмитриевич

Д.м.н., профессор, НИИ психического здоровья,
Томского НИМЦ, г. Томск

evgeny.schastnyy@gmail.com

Иванова Светлана Александровна

Д.м.н., профессор, НИИ психического здоровья
Томского НИМЦ, г. Томск

ivanovaniipz@gmail.com

Аннотация. Нейромедиаторные и гормональные системы, в том числе регулирующие циркадианные ритмы, задействованы в патогенезе алкогольной зависимости. В статье представлены пилотные результаты оценки концентрации мелатонина в сыворотке крови пациентов с алкогольной зависимостью и осуществлен поиск значимых корреляционных связей уровня мелатонина с основными характеристиками клинического состояния пациентов. Проведено клинико-динамическое и лабораторное обследование 22 больных алкоголизмом в динамике фармакотерапии; контрольную группу составили 26 здоровых лиц. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя выявлены статистически значимые корреляции уровня мелатонина в сыворотке крови с выраженностью депрессивной симптоматики за счет атипичных симптомов при поступлении в клинику и с выраженностью синдрома ангедонии через 4 недели терапии.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, мелатонин, атипичная депрессивная симптоматика, ангедония, антидепрессивная и антикрейвинговая терапия.

Введение

Алкогольная зависимость является одной из важнейших медико-социальных проблем в современной России и в мире [1]. Согласно исследованию NESARC распространенность алкогольной зависимости в популяции достигает 10% [2]. В патогене-

зе алкогольной зависимости задействованы целый ряд нейромедиаторных и гормональных систем, в том числе, регулирующих процессы вознаграждения, ангедонии, циркадианные ритмы и режим сна и бодрствования [3,4].

Мелатонин представляет собой гормон со множеством биологических функций: он выступает в качестве

регулятора сезонных и циркадных ритмов, угнетает биоэлектрическую активность мозга, оказывая снотворный и анальгезирующий эффект, обладает антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, оказывает влияние на репродуктивную систему, воздействуя на чувствительность гипофиза к гонадотропин-рилизинг гормону [5–8].

В научном сообществе активно обсуждается его роль в патогенезе аффективных расстройств, в частности, в формировании сезонных и биполярных паттернов их течения [9–12]. Данные о содержании мелатонина в сыворотке крови пациентов, страдающих алкогольной зависимостью также не однозначны. Большинство авторов говорят о снижении концентрации гормона [13, 14] и подавлении его синтеза при алкогольной интоксикации даже у здоровых лиц, неотягощенных синдромом зависимости [15]. Другие ученые придерживаются мнения, что при алкоголизме имеет место инверсия фаз выработки мелатонина, как в период активного употребления [16], так и в периоде абстиненции [17], и десинхроноз сохраняется вплоть до полной элиминации этанола из организма [18]. При этом накапливается значительное количество клинических исследований, отражающих перспективность применения мелатонина [19–21] или антидепрессантов с хронобиологическим механизмом действия [22–24] в терапии аддикций, а также их положительное влияние на синдром ангедонии, являющийся ключевым в формировании крейвигна [25, 26].

Целью настоящего исследования являлось измерение концентрации мелатонина в сыворотке крови пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и поиск значимых корреляционных связей уровня мелатонина с основными характеристиками клинического состояния пациентов, оцененными с применением клинических шкал.

Материал и методы

Исследование проведено на базе клинического отделения аддиктивных состояний (научный руководитель отделения — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Н. А. Бохан) НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, лабораторные исследования выполнены в лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук, профессор С. А. Иванова).

В исследование включено 48 человек: 22 пациента с диагностированной алкогольной зависимостью (F10.2 по МКБ-10), поступивших на лечение в наркологическое отделение в состоянии алкогольного абстинентного синдрома (последнее употребление алкоголя в течение

24 часов до госпитализации) и 26 здоровых добровольца. Средний возраст пациентов составил 46 (38,5; 55,5) лет, в группе контроля 35 (24,25; 51,5) лет; в исследуемой группе пациентов 27,3% (n=6) составили женщины, 72,7% (n=16) мужчины, в группе контроля 57,7% (n=15) и 42,3% (n=11) соответственно.

Обследование пациентов осуществлялось дважды: при поступлении (в течение первых трех суток) и при выписке (через 4 недели психофармакотерапии), и заключалось в оценке клинического состояния пациентов с применением опросника SIGH-SAD (Structured Interview Guide For The Hamilton Depression Rating Scale, Seasonal Affective Disorders Version, Williams J. et al., 1992) для оценки тяжести депрессивного состояния с учетом выраженности атипичной депрессивной симптоматики и опросника SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale, R. P. Snaith, M. Hamilton, 1995) для оценки выраженности симптома ангедонии. Пациенты получали в стационаре индивидуально подобранную психофармакотерапию в соответствии с их клиническим состоянием: лечение заключалось в купировании алкогольного абстинентного синдрома с применением диазепама до 20 мг/сутки в течение первых трех дней, и дальнейшим присоединением антикрейвинговой терапии антидепрессантами. Утром (с 8 до 9 часов) на голодный желудок осуществлялся забор периферической венозной крови в вакуумные пробирки «Vacutainer» (Becton Dickinson, США) с активатором свертывания. Сыворотку получали путем центрифугирования при 2000 об/мин в течение 20 минут при 4 °С. Концентрацию мелатонина в сыворотке крови определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, USA) с использованием панели HNCSMAG-35K («Human Circadian/Stress Magnetic Bead Panel») производства MILLIPLEX® MAP (Merck, Darmstadt, Germany). Детектируемую информацию обрабатывали программным обеспечением Luminex xPONENT® с последующим экспортом данных в программу для обчета MILLIPLEX® Analyst 5.1. Результаты представлены в пг/мл. Все полученные данные обрабатывались с применением пакета стандартных прикладных программ IBM SPSS Statistics 25. В связи с отсутствием нормального распределения признаков (по тесту Шапиро-Уилка), применялся критерий Манна-Уитни (для двух независимых выборок), критерий Уилкоксона (для двух зависимых выборок), хи-квадрат (для оценки частот) и корреляционный анализ по Спирмену. Количественные данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей Me (Q1; Q3). При проверке гипотезы принят критический уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты

Оценка выраженности депрессивной симптоматики по шкале SIGH-SAD продемонстрировала субкли-

Таблица 1. Выраженность клинической симптоматики по шкале SIGH-SAD и SHAPS

		при поступлении	при выписке	p (критерий Уилкоксона)
баллы по шкале SIGH-SAD (n=22)	типичные симптомы	8,5 (4,75; 13,5)	0,5 (0; 3,25)	<0,001
	атипичные симптомы	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0,035
	сумма баллов	10 (4,75; 14,25)	1 (0; 4)	<0,001
баллы по шкале SHAPS (n=22)		1 (0,25; 2)	0 (0; 1)	0,016

Таблица 2. Концентрация мелатонина в сыворотке крови

	при поступлении (пг/мл)	при выписке (пг/мл)	p (критерий Уилкоксона)
группа контроля (n=26)	47,40 (30,01; 175,33)		
исследуемая группа (n=22)	68,7 (39,15; 264,86)	92,21 (24,15; 310,89)	0,322
p (критерий Манна-Уитни)	0,432	0,562	

Таблица 3. Корреляция по Спирмену уровня мелатонина и клинических характеристик

			концентрация мелатонина	
			при поступлении	при выписке
SIGH-SAD	типичные симптомы	при поступлении	r=0,363 p=0,097	
		при выписке		r= -0,047 p=0,837
	атипичные симптомы	при поступлении	r=0,498* p=0,018	
		при выписке		r=0,292 p=0,187
	сумма баллов	при поступлении	r=0,436* p=0,043	
		при выписке		r=0,148 p=0,511
SHAPS	при поступлении	r=0,194 p=0,471		
	при выписке		r=0,744* p=0,002	

ническую выраженность депрессивной симптоматики в группе больных при обращении за помощью. Выраженность ангедонии в группе не достигала клинической значимости. Внутригрупповая динамика депрессивной симптоматики и ангедонии демонстрирует значительное редуцирование симптомов к концу лечения (p<0,05, критерий Уилкоксона) (табл. 1).

Вероятно, в группе пациентов с алкогольной зависимостью, определяемая при поступлении депрессивная симптоматика имела место в рамках аффективного компонента алкогольного абстинентного синдрома [27].

Уровень мелатонина в сыворотке крови пациентов был сопоставим с данными контрольной группы (p>0,05, критерий Манна-Уитни) и статистически не изменялся

на фоне проводимого лечения (p=0,322, критерий Уилкоксона) (табл. 2).

Далее был проведен корреляционный анализ по Спирмену для выявления взаимосвязей уровня мелатонина и клинических характеристик (по шкалам SIGH-SAD и SHAPS) (табл. 3)

Таким образом, у пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, содержание мелатонина в сыворотке крови при поступлении коррелирует с выраженностью атипичной депрессивной симптоматики и общего балла по шкале SIGH-SAD (r=0,498, p=0,018 и r=0,436, p=0,043 соответственно), а после завершения курса терапии в стационаре, с выраженностью синдрома ангедонии (r=0,744, p=0,002), то есть, высокий уровень

мелатонина в сыворотке крови ассоциирован с выраженной депрессивной симптоматикой (за счет атипичных симптомов) и ангедонией на разных этапах лечения.

Обсуждение

Исследование концентрации мелатонина в сыворотке крови имеет ряд ограничений: на его содержание оказывают влияние множество факторов, например, сезон года, уровень инсоляции [28, 29], время суток, индивидуальные хронобиологические ритмы, даже качество сна испытуемого в ночь перед сдачей анализа [30–32]. Пик выработки мелатонина в норме приходится на ночное время, за 2 часа до пробуждения и может достигать 60 до 110 пг/мл, дневная концентрация около 20 пг/мл. Чтобы нивелировать влияние суточных биоритмов на определяемую концентрацию гормона, забор крови у всех пациентов и участников группы контроля осуществлялся в утренние часы с 8 до 9 утра. Также все участники исследования были разделены на подгруппы в соответствии с сезоном года, в который производился забор крови: осенне-зимний (с 1 октября по 31 марта) или весенне-летний (с 1 апреля по 30 сентября). В исследуемой группе 54,5% (n=12) поступили зимой и 45,5% (n=10) летом, а в группе контроля показатель сезонности составил 88,5% (n=23) и 11,5% (n=3) соответственно — группы существенно отличались по сезонному распределению ($p=0,011$, критерий хи-квадрат). Статистически значимых внутригрупповых различий концентрации мелатонина в зависимости от времени года выявлено не было: в группе пациентов наркологического отделения уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни составил $p=0,510$ при поступлении, $p=0,895$ при выписке, а в группе здоровых добровольцев $p=0,118$. То есть, можно прийти к выводу, что в данном исследовании не было обнаружено существенных отличий в концентрации мелатонина в зависимости от сезона года, когда производился забор крови. Также можно предположить,

что концентрация мелатонина в сыворотке крови пациентов более “показательна” в конце терапии, так как до поступления в стационар на его содержание оказывали влияние разнообразные внешние факторы: например, сон как компонент алкогольной интоксикации или бессонница как поведенческий элемент алкогольных злоупотреблений. С другой стороны, в исследуемой группе выявленные статистически значимые корреляции уровня мелатонина с клиническими характеристиками (баллом по шкале SIGH-SAD за счет атипичных депрессивных симптомов) были обнаружены именно в “первой точке” обследования, когда состояние пациентов характеризовалось алкогольным абстинентным синдромом в 100% (n=22) случаев.

Заключение

У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя выявлены статистически значимые корреляции уровня мелатонина в сыворотке крови и выраженности депрессивной симптоматики за счет атипичных симптомов и с выраженностью синдрома ангедонии.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Источник финансирования: Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 19–15–00023 «Клинические особенности и поиск потенциальных биомаркеров коморбидности алкоголизма и аффективных расстройств».

Соответствие принципам этики: Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН (протокол № 6 от 21 июня 2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохан Н.А., Мандель А.И., Иванова С.А., Прокопьева В.Д., Артемьев И.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И., Воеводин И.В., Аболонин А.Ф., Шушпанова Т.В. Старые и новые проблемы наркологии в контексте междисциплинарных исследований Вопросы наркологии. 2017; № 1. — С. 28–62.
2. Bridget F. Grant, PhD; Risë B. Goldstein, PhD, MPH; Tulshi D. Saha, PhD; et al Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III JAMA Psychiatry. 2015;72(8):757–766. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0584
3. Circuits regulating pleasure and happiness: a focus on addiction, beyond the ventral striatum / A.J.M. Loonen, A.F.A. Schellekens, S.A. Ivanova // Chapter in the book Recent Advances in Drug Addiction Research and Clinical Applications” (edited by William M. Meil and Christina L. Ruby), InTech — 2016 — p. 1–20. DOI: 10.5772/62707, ISBN978–953–51–2492–4
4. Азимова Ю.Э., Ищенко К.А. Нарушения сна при алкогольной болезни диагностика и терапия. // Медицинский Совет. 2017;(15):65–70. <https://doi.org/10.21518/2079–701X-2017–0–65–70>
5. Романчук Н.П., Пятин В.Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 7. С. 71–85. <https://doi.org/10.33619/2414–2948/44/08>
6. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JM, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. Journal Pharmacy and Pharmacology, 2002;75:1299–1321.

7. Arushanyan EB, Beier EV. Immunological properties pineal melatonin. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65:5:73–80.
8. Chumak Z.V., Zelinsky A. A., Shapoval N. V. Possible mechanisms of daylight duration and frequency of endometrium hyperplasia development. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(1):449–459. eISSN2391–8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.293055>
9. Симуткин Г. Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2010. — 416 с. ISBN978–5–7511–1939–3
10. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры / С. А. Иванова, И. С. Лосенков, Л. А. Левчук, А. С. Бойко, Н. М. Вялова, Г. Г. Симуткин, Н. А. Бохан — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2018. — 199 с.
11. Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Kitajima T, Mishima K, Iwata N. Melatonin receptor agonists-ramelteon and melatonin-for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 May 30;15:1479–1486. doi: 10.2147/NDT.S198899
12. Melo MCA, Abreu RLC, Linhares Neto VB, de Bruin PFC, de Bruin VMS. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review *Sleep Med Rev*. 2017 Aug;34:46–58. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.007.
13. Swanson GR, Gorenz A, Shaikh M, Desai V, Forsyth C, Fogg L, Burgess HJ, Keshavarzian A. Decreased melatonin secretion is associated with increased intestinal permeability and marker of endotoxemia in alcoholics *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Jun 15;308(12): G1004–11. doi: 10.1152/ajpgi.00002.2015. Epub 2015 Apr 23.
14. Grosshans M, Mutschler J, Luderer M, Mann K, Kiefer F. Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Jan-Feb;37(1):6–8. doi: 10.1097/WNF.0000000000000007.
15. Rupp TL, Acebo C, Carskadon MA. Evening alcohol suppresses salivary melatonin in young adults. *Chronobiol Int* 2007; 24 (3): 463–70.
16. Макарецва Л.А., Шмигельский Е. А., Грицюнайта А. А., Сахнова К. А., Кучер С. А., Козлова М. А., Арешидзе Д. А. Влияние хронической алкогольной интоксикации на некоторые гематологические параметры и структуру их суточной динамики у самок крыс линии вистар в возрасте 1 года // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019. № 37–2.
17. Rosenwasser A.M., Fecteau M. E., Logan R. W. Effects of ethanol intake and ethanol withdrawal on free-running circadian activity rhythms in rats // *Physiology & Behavior*. — 2005. — V. 84. — № 4. — P. 537542.
18. Анипченко А.В., Быков Ю. В., Григорьев М. Э. Хронобиология при злоупотреблении алкоголем: в фокусе — мелатонин. *Consilium Medicum*. 2012; 14: 9: 74–78.
19. Brower KJ Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol*. 2015 Jun;49(4):417–27. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.12.003. Epub 2015 Jan 7.
20. Hong W, Zhang Q Biological Rhythms Advance in Depressive Disorder. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1180:117–133. doi: 10.1007/978–981–32–9271–0_6.
21. Satyanarayanan SK, Su H, Lin YW, Su KP Circadian Rhythm and Melatonin in the Treatment of Depression. *Curr Pharm Des*. 2018;24(22):2549–2555. doi: 10.2174/1381612824666180803112304.
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357–1366. doi: 10.1016/S0140–6736(17)32802–7. Epub 2018 Feb 21
23. Филиппова NV, Барилинк YB, Шудьяков AA, Антонова AA. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: assessment of the efficacy and tolerability *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(5):154–161. doi: 10.17116/jnevro2019119051154.
24. Grosshans M, Mutschler J, Luderer M, Mann K, Kiefer F Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients. *Clin Neuropharmacol*. 2014 Jan-Feb;37(1):6–8. doi: 10.1097/WNF.0000000000000007.
25. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П. К., Попова А. О., Шамакина И. Ю. Профиль антидепрессивных эффектов агомелатина и современный взгляд на механизм его действия *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(12): 124–131 DOI:10.17116/jnevro2017117121124–131
26. Бохан Н.А., Аболонин А. Ф., Анкудинова И. Э., Кургак Д. И., Мандель А. И. Применение ремаксола в комплексной терапии постабстинентных расстройств у больных алкоголизмом с коморбидным поражением печени *Терапевтический архив* 2012. -N10.-С.51–55.
27. Рощина О.В., Розин А. И., Счастный Е. Д., Бохан Н. А. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 110–118. <https://doi.org/10.20538/1682–0363–2019–4–110–118>
28. Хронобиологический подход к терапии аффективных расстройств / Симуткин Г. Г. // *Современная терапия психических расстройств*. — 2014. — № 2. — С. 14–19.
29. Nussbaumer-Streit B, Forneris CA, Morgan LC, Van Noord MG, Gaynes BN, Greenblatt A, Wipplinger J, Lux LJ, Winkler D, Gartlehner G. Light therapy for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 18;3: CD011269. doi: 10.1002/14651858.CD011269.pub3
30. Каладзе Н.Н., Соболева Е. М., Скоромная Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Здоровье ребенка*. 2010;2:156–166.
31. Рапопорт С. И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? *Клиническая медицина*. 2012; 90:8:73–75.
32. Рапопорт С.И., Комаров Ф. И. Десинхроноз. Руководство по внутренним болезням. М.: Медицинское информационное агентство; 2007;472–474.