

Влияние мелатонина на гастроинтестинальные гормоны у больных сахарным диабетом 2 типа

Идрисов А.С., Абылайулы Ж., Ошакбаев К.П., Хабижанова А.С., Купенов А.К.

НИИ кардиологии и внутренних болезней

Актуальность исследования. Ведущую роль в гуморальной регуляции пищеварительных функций играют гастроинтестинальные гормоны (ГИГ), представляющие собой полипептиды и амины. Источником этих соединений являются эндокринные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1-3]. В отличие от клеток эндокринных желез, эти клетки не объединены в железистую структуру, а расположены среди других клеток слизистого слоя вдоль большей части ЖКТ. Это обеспечивает возможность согласованного ответа на действие содержимого пищеварительного тракта, находящегося в контакте с обширной поверхностью слизистой оболочки (СО) [4, 5].

В настоящее время описано более 60 ГИГ [6-8]. Они участвуют в регуляции секреции, моторики, всасывания, трофики, высвобождения других регуляторных пептидов, а также оказывают общие эффекты: изменение в обмене веществ, деятельности сердечнососудистой и эндокринной систем и в пищевом поведении [2, 9-12].

Вместе с тем ГИГ обеспечивают функциональную согласованность в деятельность всех органов пищеварения, как единой системы в соответствии с характером пищи, фазами пищеварения и потребностями организма. При дисбалансе их синтеза изменяется времени и объема всасываемой пищи. Изменение физиологических параметров пищеварения по-видимому влияет на процесс всасывания углеводов (замедляется или ускоряется) из пищи, что препятствует адекватному подбору сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом (СД). Это диктует необходимость изучения с морфофункциональных позиций возможных взаимосвязей ГИГ у больных СД. Исследование закономерностей функциональной морфологии эндокринных клеток желудка и содержащихся в ней гормонов, которые участвуют в основных регуляторных функциях пищеварительного тракта у больных СД помогают в раскрытии механизмы патогенеза поражения ЖКТ [13, 14].

К сожалению роль ГИГ в метаболических процессах до конца не установлена. Одной из причин недостаточности β -клеток является нарушение инсулиноотропных стимулов из ЖКТ, т.е. ГИГ активируют энтероинсулярную ось. Стимуляция или модулирование инкретинного эффекта актуальна для терапии СД 2 типа [15-17].

Желудок сам рассматривается как эндокринный орган он выделяет ГИГ – гастрин (Г), серотонин (СР), соматостатин (СТ), мелатонин (МТ), глюкагонподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозо-зависимый-инсулиноотропный полипептид (ГИП) [18].

Содержание в слизистой оболочке желудка ГИГ у больных СД изучалось по отдельности в зависимости от клинических проявлений и их осложнений.

В последние годы изучались влияние ГИГ у больных СД, а именно ГИП и ГПП-1, тогда как оценка МТ и его роль на развитии патогенезе гастроинтестинальной дисфункции освещена недостаточно. Благодаря своим амфифильным свойствам (растворяется в воде и в жирах) МТ преодолевает все тканевые барьеры, свободно проходит через клеточные мембраны. Минуя систему рецепторов и сигнальных молекул, взаимодействуя с ядерными и мембранными рецепторами, он влияет на внутриклеточные

процессы [19].

Кроме основной функции ключевого координатора биологических ритмов, МТ обладает широким спектром физиологических эффектов и тем самым активно участвует в механизмах многих адаптационных и патологических процессов [20-26].

При СД МТ оказывает положительное влияние на углеводный обмен как непосредственно сам [27, 28], так и через свои рецепторы [29, 30].

Цель изучить эффективность применения мелатонина в терапии больных СД 2 типа в составе комбинированной схемы с сахароснижающими препаратами, а также оценить эффективность этой терапии на клетки APUD-системы и продуцируемые ими гастроинтестинальные гормоны, участвующие в местной регуляции факторов агрессии и защиты слизистой оболочки (СО).

Материалы и методы. В условиях НИИ «Кардиологии и внутренних болезней» обследовано 48 пациентов с СД 2 типа. Из них пациенты с диагнозом СД 2 типа средний возраст, которых составил $52,6 \pm 1,0$ года, длительность заболевания диабетом $10,1 \pm 0,8$ лет (по полу мужчин 46,1 % и женщин 61,5 %). Пациенты разделены на 4 группы (таблица № 1): в 1-й 30 больных СД 2 типа у которых определено содержание ГИГ; в 2-й 22 больных СД 2 типа получавших сахароснижающую терапию; в 3-й 26 больных СД 2 типа на комбинированной терапии сахароснижающими препаратами и мелатонин («мелаксен» фирмы «Юнифарм», США) в суточной дозе 0,75 мг вечером перед сном. Контрольную (четвертую) группу составили 31 пациент без эндокринной патологии (13 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 21 до 53 лет.

Всем пациентам при поступлении в клинику проводили общеклиническое обследование, согласно стандартам диагностики высокоспециализированной медицинской помощи. Постановка диагноза базировалась на традиционных клинических и инструментальных методах обследования.

Все пациенты участвовавшие в исследовании предварительно подписывали информированное согласие на исследование и само исследование прошло этическую оценку в локальной этической комиссии при НИИ Кардиологии и внутренних болезней (Протокол заседания комиссии № 10 от 12 марта 2009 г. – положительный). Эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией из слизистой оболочки антрального отдела желудка, осуществлялась эндоскопом фирмы Pentax (Япония, 2005) по стандартной методике. Гастробιοпататы исследовались иммуногистохимическим методом после изготовления из них гистологических препаратов по классической схеме.

Выполняли иммуногистохимическое исследование на содержание ГИГ с использованием моноклональных антител (Dako, Antirabbit) Г (титр 1:25), СТ (1:100), СР (титр 1:50) и к МТ (титр 1:50). Морфометрические исследования проводили на аппаратно-программном комплексе «ДиаМорф-Сито» [31] в научно-клиническом центре лабораторной диагностики НИИ кардиологии и внутренних болезней с кафедрой лабораторной диагностики и молекулярной медицины КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

С помощью интегрированного пакета прикладных

Таблица 1 – Характеристика пациентов включенных в исследование

Параметры		Группы исследования			
Характеристика группы исследования		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
		СД 2 типа (n = 30)	СД 2 типа (n = 22)	СД 2 типа (n = 26)	Контр. группа (n=31)
Возраст	От – до, лет	29 - 68	42 - 68	39 - 67	21-53
	Средний, М±m	52,5±1,8	56,4±1,6	55±1,5	47,5±2,1
Пол	Мужской, %	60	31,8	69,2	41,93
	Женский, %	40	68,2	30,8	58,06
Длительн. СД	От – до, лет	1 - 21	0,6 - 20	2 – 18	-
	Средний, М±m	7,5±1,1	10,5±1,4	12,4±1,3	-
Вид терапии у больных СД 2 типа	Пероральные (таблетированные) сахароснижающие, %	43,3	54,5	53,8	-
	Инсулинотерапия, %	33,4	27,3	26,9	-
	Комбинир. терапия (пероральн. сахароснижающие и инсулин), %	23,3	18,2	19,3	-
HbA1c, %		9,6±0,3	12,5±1,4	10,4±1,2	-

программ Cito (ППП Cito) предназначенного для анализа изображений морфологических структур клеток в составе аппаратно-программного комплекса для определения структуры морфологических объектов, согласно принципам стереологии в морфометрии. Объектом измерения в нашем исследовании являлись гранулы (содержащие определенные гормоны) нейроэндокринных клеток антрального отдела желудка, которые выделялись. Выделенные объекты (гранулы) идентифицировались, измерение оптических и морфометрических показателей проводилось автоматически в условных единицах (усл. ед.), результаты измерений отражены в таблице 2 (IOD - интегральная оптическая плотность гранул).

Полученные результаты обрабатывались с использованием стандартных методов вариационной статистики: расчет средних значений (М), ошибки средних значений (m), t-критерий Стьюдента. Достоверным считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Таблица 2 – Содержание ГИГ в эндокринных клетках антрального отдела желудка у больных СД 2 типа в сравнении с контрольной группой

Гастро-интестинальные гормоны	Группа № 1 СД 2 типа (n = 30)	Группа № 4 Контроль (n=31)
	IOD (усл. ед.)	IOD (усл. ед.)
Г	105,23±7,92*	757,78±112,332
СР	196,35±25,41*	257,91±16,79
МТ	115,22±15,22*	179,19±11,75
СТ	366,94±23,89*	275,5±22,54

Примечание. В сравнении с контролем: * - $p \leq 0,01$.

При анализе полученных результатов иммуногистохимического исследования внутриклеточных Г, СР, МТ и СТ выявлено, что у больных СД 2 типа в СО антрального отдела желудка отмечается достоверное повышение $p \leq 0,01$ СТ по сравнению с показателями контрольной группы. Количество внутриклеточного Г, СР и МТ было достоверно ($p \leq 0,01$) сниженным в сравнении с таковыми показателями в контроле.

При иммуногистохимическом исследовании у больных СД 2 типа содержания в G-клетках и ЕС-клетках СО антрального отдела желудка определена тенденция к уменьшению и достоверному ($p \leq 0,05$) снижению внутриклеточного Г, СР и МТ по сравнению с показателями контрольной группы. Этот факт можно трактовать так, что уменьшение содержания внутриклеточных ГИГ (Г, СР и МТ)

и количества G-клеток и ЕС-клеток свидетельствует о снижении продукции самих гормонов Г, СР и МТ. Это является прямым доказательством компенсаторного усиления факторов защиты у больных СД 2 типа, так как:

Основной физиологический эффект Г - стимуляция секреции соляной кислоты и пепсина, а также регуляция трофики желудка, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы [1, 2, 3, 5, 8, 13, 15].

СР дает выраженный вазоконстрикторный эффект с четким влиянием на микроциркуляцию СО, а также стимулирующий эффект на моторику ЖКТ и способствует более быстрому опорожнению желудка, что свою очередь приводит к зачислению содержимого ДПК [1, 2, 3, 8, 13, 15].

Основными эффектами МТ на органы ЖКТ, достоверно определенными к настоящему времени, помимо биорит-

мологического, антиоксидантного и иммуномодулирующего эффектов, является влияние на моторику ЖКТ, на микроциркуляцию и на пролиферацию СО по средствам стимуляции синтеза PgE2 [1, 2, 8, 13, 15, 21, 32, 33]

Одним из клинических проявлений нарушения синтеза ГИГ при СД 2 типа является гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипо-моторика кишечника, функциональный гипoaцидоз, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу. Именно снижением продукции СР, Г и МТ можно объяснить этот факт. Подтверждением этому служит работа Шульги Е.А. (2006), в которой установлено наличие у пациентов СД 1 и 2 типа при хронических гастродуоденитах гормональный дисбаланс за счёт базальной гипергастринемии и гиперсеротонинемии. Данный дисбаланс характеризовался высокой частотой нарушения моторной функции желудка и атрофического гастрита. При этом у больных СД клинические проявления гастродуоденальной патологии отличались низкой частотой болевого синдрома и замедлением эвакуаторной функции желудка с изменением параметров перистальтической волны [34]. Это согласуется с данными предшествовавших работ Зайчик Е.А. (1996), которая наблюдала повышение концентрации гастрина в крови при впервые выявленном декомпенсированном СД 1 типа, и снижение его по мере прогрессирования заболевания и присоединения сосудистых осложнений [35] и Тыртовой Л.В. (1996) у детей с инсулинзависимым диабетом выявлена повышенная активность регуляторных пептидов (глюкагона, гастрина, пепсиногена, бомбензина), на фоне снижения секреции инсулина в сочетании с толерантностью к глюкозе [36].

По нашим результатам наблюдался высокий процент атрофических гастритов у больных СД 2 типа (48 %).

Таким образом, можно предположить, что при СД 2 типа значимое снижение продукции эндогенного МТ и Г, СР должно приводить к ослаблению стимулирующего влияния на моторику кишки, снижению пролиферативных процессов и нарушению микроциркуляции СО желудка. Как следствие нарушенного недостатка данных гормонов наблюдается высокий процент атрофических процессов. Повышенное содержание СТ приводит к ингибированию продукции ГИГ и моторики кишечника.

Можно предположить следующее заключение, что у пациентов с СД 2 типа полученный результат свидетельствует о резком увеличении факторов агрессии и ослабления факторов защиты СО на уровне гормонального звена. К факторам агрессии можно отнести повышенное

содержание СТ стимулированного гипергликемическими состояниями.

В целом по данным иммуногистохимического исследования установлен дисбаланс между ГИГ с отчетливым преобладанием СТ гормона и стимулирующих факторов агрессии, по сравнению с контролем.

Учитывая полученные результаты в поисках восстановления баланса между ГИГ предложено использовать мелатонин («мелаксен» фирмы «Юнифарм», США).

С учётом свойств МТ как на уровне целостного организма – биоритмологические, антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты, так и на уровне органов ЖКТ – участие в механизмах регуляции моторики, микроциркуляции, пролиферации и регуляции углеводного обмена показано, в частности и собственными экспериментальными исследованиями [37, 38, 39, 40]. Нарушение уровня и продукции МТ может играть важную роль в механизмах возникновения гастроинтестинальной дисфункции при СД 2 типа.

Результаты использования МТ в комплексной терапии при СД 2 типа и влияние на ГИГ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Содержание ГИГ в эндокринных клетках антрального отдела желудка у больных СД 2 типа на фоне сахароснижающей терапии и после комплексной терапии сахароснижающими препаратами с мелатонином и в контрольной группе

Гастроинтестинальные гормоны	Группа № 2 СД 2 типа (n = 22)	Группа № 3 СД 2 типа (n = 26)	Группа № 4 Контроль (n=31)
Г	127,2±18,73*	320,04±12,46*	757,78±112,332
СР	229,62±3,57**	246,31±9,7**	257,91±16,79
МТ	174,27±13,09**	181,3±0,07**	179,19±11,75
СТ	389,16±31,06**	319,62±19,89**	275,5±22,54

Примечание. В сравнении с контролем: * - $p \leq 0,01$. ** - $p \leq 0,05$.

Полученные результаты подтверждают приведенные выше данные о сохраняющихся достаточно выраженных морфологических изменениях в антральном отделе желудка при адекватной сахароснижающей терапии. После подбора адекватной сахароснижающей терапии с компенсацией метаболических обменных процессов определялась тенденция к повышению Г, СР и МТ по сравнению с таковым при нарушенном метаболическом обмене. По сравнению с данными контрольной группы эти показатели оставались достоверно более низкими (для Г, СР, МТ) и более высокими (СТ). Так как после лечения имела тенденция к повышению по сравнению с таковым до терапии (366,94±23,89 усл. ед.), так как содержание внутриклеточного СТ не снизилось и имело тенденцию к повышению (389,16±31,06 усл. ед. и 319,62±19,89 усл. ед.). Наблюдалось изменение баланса факторов агрессии и защиты СО за счёт Г, МТ и СР. Повышение содержания Г, СР и даже превалирование МТ (174,27±13,09 усл. ед. и 181,3±0,07 усл. ед) таковых в сравнении с контрольной группой (179,19±11,75 усл. ед.). Наблюдается достоверное ($p \leq 0,05$) превалирование гормонально опосредованных факторов защиты над факторами агрессии СО у больных СД 2 типа после терапии МТ.

Таким образом, использование в терапии МТ способствует повышению внутриклеточное содержание ГИГ или имеет тенденцию к достижению схожей с показателями контрольной группы значений.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о том, что после терапии МТ нивелируется дисбаланс ГИГ участвующих в регуляции факторов агрессии и защиты СО. Комплексная терапия (сахароснижающие препараты и МТ) по сравнению с сахароснижающей терапией спо-

собствует отчетливому улучшению морфометрической и иммуногистохимической картины у больных СД 2 типа, что свидетельствует о достижении при комплексной терапии более глубокой ремиссии в те же сроки, что и при одной сахароснижающей терапии.

Литература

- Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. // Москва, медицинское информационное агентство, – 2001. С. 12-14.
- Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гастроинтестинальные гормоны в клинической гастроэнтерологии. // Терапевтический архив. 2009. № 2. С. 87-90.
- Ткаченко Е.В. Клиническое значение гастроинтестинальных гормонов. Обзоры и лекции.: <http://www.ebiblioteka.ru>.
- Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. – Gastroenterology 2005; 128: 175–91.
- Уголев А.М., Радбиль О.С. Гормоны пищеварительной системы. / Под ред. С.Т. Метельского. М.: Наука, 1995. – 283 с.
- Chen. D, Zhao C., Zhao M., Al-Haider W. et al. Differentiation of gastric ECL cell is altered in CCK2 receptor - deficient mice. // Gastroenterology. 2003. Vol. 123. N 2. P. 577 - 585.
- Grosman I., Simon D. Possible use of somatostatin and its synthetic analogue octreotide in gastroenterology. // Am. J. Gastroenterol. 1990. Vol. 85. N 9. P. 1061 - 1072.
- Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. - М., Медицина. - 2006. – 381 с.
- Cummings D. E., Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest 2007; 117 (1): 13–23.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006; 3: 153–65.
- Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. Журн. неврол. и психиатр. 2001; 12: 19–24.
- Date Y., Nakazato M., Murakami N. et al. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. 280: 904 – 907.
- Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь (Очерки клинической гастроэнтерологии). // Пермь: ПГМА. 2000. – 256 с.
- Маниновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. и др. соавт. Мелатонин в лечении язвенной болезни и двенадцатиперстной кишки. // Клин. медицина. - 2006. Т. 84. - № 1. - С. 5-11.
- По материалам <http://www.novonordisk.com/>; borsen.dk.
- Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа: роль инкретина. // Русский медицинский журнал. - 2006. – Т.14., №26. - С. 1-5.
- Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Новые подходы к лечению сахарного диабета типа 2: глюкагоноподобный пептид-1 и эксенатид (Бавета). // Медицинский журнал Фарматека.-2007.-Т 145.,№11. - С. 1-5.
- Панков Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии. // Проблемы эндокринологии. - 2005. Т. 51. - № 6. С. 3-8.
- Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Маниновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. //М.: ИД Практика-М, 2004. – 308 с.
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. и др. Влияние пептидных регуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста и продолжительности жизни мышей // Усп. геронтологии. – 2000. - № 4. С. – 88 – 97.
- Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин-нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. // СПб.: Издательство ДЕАН, 2005. – 144 с.
- Анисимов В.Н., Мильников С.В., Опарина Т.И., Хавинсон В.Х. Влияние мелатонина и эпиталамина на продолжительность жизни и перекисное окисление липидов у *Drosophila melanogaster* // Доклады РАН. – 1997. - Т. 352. № 5. – С. 704 - 707.
- Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. – М.: Наука, 1991. – 280 с.
- Гомазков О.А. Физиологические активные пептиды: Справочное руководство. – М., 1995. – 150 с.
- Гомазков О.А. Современные тенденции в исследовании физиологических активных пептидов // Усп. соврем. биол. – 1996. – Т. 116, № 1. – С. 60–68.
- Maestroni G.J., Conti A. Immuno-derived opioids as mediators of the immuno-enhancing and anti-stress action of melatonin // Acta. Neurol.

(Napoli). – 1991. – Vol. 13, N 4. – P. 356-360.

Cagnacci A., Aragono S., Renzi A. et al. Influences of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. // *Clin. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 54, № 3. – P. 339-346.

Robeva R., G.Kirilov, A.Tomova, Ph.Kumanov. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome. // *J. Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44. – P. 52-56.

Peschke E.. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. // *J. Pineal Res.* – 2008. – Vol. 44. – P. 26-40.

Cauter E.V., Kenneth S. Polonsky, A.J. Scheen. Roles of Circadian Rhythmicity and Sleep in Human Glucose Regulation. // *Endocrine Reviews.* – 1997. – Vol. 18, № 5. – P. 716–738.

Техническое описание и инструкция по эксплуатации Р 5063. 17. 941119. 001 ТО. комплекс аппаратно-программный морфоденситометрический клеток и тканей организма ДиаМорф – Cito.

Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / Под редакцией акад. РАМН Ф.И. Комарова. - М.: «Советский спорт», 2000.- 184 с.

Опарин А.А., Новохатняя А.Е. Роль нарушения мелатонинового метаболизма в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хронической бронхолегочной патологией. // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2009. - Вып. 1. - С. 16-20.

Шульга Е.А. Поражение верхних отделов пищеварительного тракта при сахарном диабете, пути медикаментозной коррек-

ции: дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2006. – 114 с.

Зайчик Е.А. Инкреторная активность гастроинтестинальной системы у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом: дисс. ... канд. мед. наук 14.00.09: защищена 1996. 12.16: - Санкт-Петербург.: 1996.

Тыртова Л.В. Гастроинтестинальные гормоны в до манифестных стадиях сахарного диабета у детей: автореф. ... канд. мед. наук.: 06.03.96. - Санкт-Петербург.: СПбГПМА, 1996 - с.

Идрисов А.С. Эффективность мелатонина при лечении сахарного диабета в эксперименте. // *Центрально-Азиатский Медицинский Журнал.* - 2009. - Т.5, № 5-6. – С. 455 - 459.

Идрисов А.С. Показатели гликемии при стрептозототициновом диабете у крыс на фоне инсулинотерапии в комбинации с применением и без мелатонина. // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* 2009. - № 3 (3). – С. 31 - 32.

Тулемисова Г.Е., Идрисов А.С. Сравнительная характеристика клинического состояния при стрептозототициновом диабете у крыс на фоне инсулинотерапии и традиционной таблетированной терапии с применением и без мелатонина. // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* – 2009. - № 3 (3). - С. 44 – 45.

Idrisov A.S., Abylaiul Zh. Antidiabetic effect of melatonin at streptozotocin diabetes // *EurAsian Journal of BioMedicine.* – 2010. - № 3. - Работа подана на публикацию и получено предварительное согласие на публикацию.