

МЕЛАТОНИН И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Проф. А. А. ОПАРИН, О. Е. ШАПОВАЛОВА, доц. Ю. И. ДВОЯШКИНА,
доц. Н. В. ЛАВРОВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показана роль и место гормона эпифиза мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как на местном уровне через функцию эндотелия и секреторно-двигательные процессы, так и на общем через нервную систему и психосоматический статус пациента. Раскрыта роль обмена мелатонина в патогенезе основных заболеваний ЖКТ и выделены нерешенные проблемы, связанные с этим.

Ключевые слова: мелатонин, язвенная болезнь, заболевания ЖКТ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, слизистая оболочка.

За последнее десятилетие в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь язвенной болезни (ЯБ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), особую роль отводят мелатонину [1–5], изучение которого на протяжении многих лет проводится сотрудниками кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии ХМАПО.

Мелатонин — гормон эпифиза, открытый А. Лернером в 1958 г. Установлено, что первые его зачатки появляются у эмбриона на 6–7-й нед беременности, а рецепторы к мелатонину в центральных и периферических тканях возникают на ранних стадиях развития [6]. С периода новорожденности и раннего детства секреторная активность эпифиза нарастает и в возрасте 10–40 лет достигает максимального выражения, после чего наступает спад [7]. Известно, что мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) — это индол, индуцируемый эпифизом преимущественно из триптофана. Согласно исследованиям на животных *in vitro* [8] удалось установить, что этот механизм регуляции синтеза мелатонина эпифизом инициируется при связывании норадреналина β -адренергическими рецепторами с последующей активацией эпифизарной аденилатциклазы, увеличением количества циклической АМФ (цАМФ), связыванием и новым синтезом NAT (N-ацетилтрансферазы) или ее активатора. Дополнительные стимулы для синтеза мелатонина поступают из VIR-ергических нейронов, которые достигают эпифиза через ее стебель и опосредуют свое действие через опиоиды, связывающиеся с L-рецепторами, и через активацию гипофизарного аденилатциклаза-активирующего полипептида. В эпифизе синтезированный мелатонин не накапливается, а сразу путем пассивной диффузии поступает из пинеалоцитов в кровотоки и доставляется ко всем органам, включая ЦНС. У животных мелатонин обнаруживается в значительных количествах в разных участках коры

головного мозга, мозжечка, таламусе и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Не исключено, как считает Reiter R. [9], что в ЦНС мелатонин попадает через цереброспинальную жидкость, так как в экспериментах на крысах было обнаружено, что концентрация мелатонина в ЦНС при его цереброспинальном введении в сто раз выше, чем при введении мелатонина в кровотоки.

Кроме эпифиза, синтез гормона осуществляется сетчаткой и цилиарным телом глаза [10], а также органами ЖКТ. Присутствие мелатонина определено во всех отделах ЖКТ животных и человека, от пищевода до прямой кишки, с максимумом в слизистом слое и в меньшем количестве — в подслизистом и мышечном слоях [11].

Предположительным местом синтеза мелатонина в ЖКТ являются энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки), в которых выявлено присутствие фермента гидроксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT), осуществляющего трансформацию N-ацетил-серотонина в мелатонин. Экспериментально на животных выявлено, что количество мелатонина в тканях ЖКТ примерно в 400 раз превышает его содержание в эпифизе в ночное время [3]. Однако вклад мелатонина, продуцирующегося в ЖКТ, в объем циркулирующего в крови невелик, так как около 90% гормона, поступающего из тканей ЖКТ в портальную вену, метаболизируется уже на первом пассаже через печень. Большая часть (80%) мелатонина в крови производится эпифизом; его уровень подвержен значительным колебаниям, обусловленным действием таких факторов, как пол, возраст, сон, свет, температура окружающей среды, смена фаз менструального цикла у женщин и воздействие электромагнитных полей [12].

Ритм продукции мелатонина носит циркадианный характер. Доказано, что уровень гормона начинает повышаться в вечерние часы, достигая максимума ночью, за 1–2 ч до пробуждения, а его минимальная циркуляция определяется в утреннее

время. Днем при обычном ритме жизни продукция мелатонина очень низкая. Данные о дневной-ночной разнице содержания мелатонина в ЖКТ с максимумом в ночное время имеются в работах [6, 7]. Авторы [7] также считают, что ведущим корректором регуляции продукции этого гормона, осуществляемой супрахиазматическим ядром гипоталамуса, является фотопериод, который, в свою очередь, выполняет основополагающую роль сезонных перестроек организма, благодаря чему сохраняется здоровье человека без развития депрессивных состояний.

Наряду с мелатонином, продуцируемым эпифизом, ритм продукции которого определяется светопериодом, регулятором синтеза и секреции гормона тканями ЖКТ может служить прием пищи и ее состав [11]. В частности, как считает Н. Райхлин [3], ограничение пищи ведет к значительному увеличению мелатонина в энтерохромаффинных клетках ЖКТ, что обусловлено его нейтрализующим влиянием на свободные радикалы, интенсивно образующиеся в ЖКТ и других органах при голодании или ограничении пищи. Все эти факторы имеют важное значение в механизме развития и течения патологических состояний ЖКТ. При пероральной нагрузке фармакологическими дозами L-триптофана в дневные часы у животных и людей определено достоверное повышение уровня мелатонина в циркуляции по отношению к контролю, сравнимое с ночным пиком продукции.

Мелатонин не накапливается в эпифизе, а сразу путем массивной диффузии поступает из пинеалоцитов в кровотоки. Это объясняется малым размером молекулы и наличием у мелатонина гидрофильных и липофильных свойств [13]. Полупериод жизни гормона в крови зависит от его диффузии в тканях и жидкостях организма, а также от его метаболизма печенью и составляет 28,4 мин. Гидроксилированные метаболиты мелатонина выделяются с мочой преимущественно в виде сульфатов, в меньшей степени — в виде глюкуронидов, концентрация которых соответствует его уровню в сыворотке крови [14].

На сегодняшний день также известно, что мелатонин опосредует свои эффекты преимущественно гуморальным путем. Однако для него определены и другие способы, в частности нейрогуморальный, паракринный и аутокринный. Причем мелатонин, синтезируемый в ЖКТ, оказывает свое действие паракринным путем, а эпифизарный мелатонин — гуморальным и нейрокринным. Исследования биоритмологических функций мелатонина позволили установить, что он является не только мессенджером основного эндогенного ритма, генерируемого супрахиазматическим ядром гипоталамуса, но также и корректором этого ритма относительно ритмов окружающей среды. Следовательно, любые изменения его продукции, выходящие за рамки нормальных физиологических колебаний, способны привести к рассогласованию как собственно биологических ритмов организма

между собой, так и с ритмами окружающей среды. И внутренний, и внешний десинхроз может являться причиной различных патологических состояний и сопровождать заболевания внутренних органов [2]. Наряду с этим некоторые авторы [15] считают, что мелатонин — это биологический модулятор настроения, сна, сексуальной активности. Регуляторное воздействие осуществляется через рецепторы, являющимися G-протеином. Впервые рецепторы к мелатонину в головном мозге и хвостовой артерии крыс были открыты М. Vismathan в 1990 г. В настоящее время у млекопитающих выделены и клонированы два вида рецепторов — MEL-1 и MEL-2. Рецепторы MEL-1 делятся на MEL-1A, MEL-1B и MEL-1C. Они расположены в эндотелии сосудов, сердца, головном мозге, почках, сетчатке и периферических тканях. Рецепторы MEL-2 изучены меньше и выявляются только в периферических тканях. Их число регулируется патофизиологическим путем и зависит от возраста и физиологического состояния организма (с возрастом, например, количество рецепторов уменьшается) [16], а также от циркадианного ритма. Взаимодействие мелатонина с рецепторами происходит в присутствии цАМФ, фосфолипазы С и гуанилинциклазы.

Центральная регуляция мелатонина внутренних органов происходит через супрахиазматические ядра, которые являются внутренними часами организма. Разрушение этих ядер в эксперименте на крысах приводило к нарушению циркадианного ритма АД и моторной активности ЖКТ, нормализующихся при введении экзогенного мелатонина. Нашими исследованиями [7–9], согласующимися с другими авторами [14], было установлено, что в сосудах, содержащих эндотелий, вазодилатация осуществляется путем взаимодействия мелатонина с рецепторами, а при отсутствии эндотелия — через вазоактивные вещества (простациклин и оксид азота) или за счет изменения кальциевого баланса, блокирования гладкомышечных Ca^{++} -каналов, а также угнетения активности норадреналина, агрегации тромбоцитов, подавления выделения серотонина, нарушения перекисного окисления липидов.

В последнее десятилетие появились данные об экспериментальных исследованиях на животных и добровольцах, касающихся роли мелатонина в регуляции функций ЖКТ. В частности, некоторые авторы [14] в экспериментах на крысах показали, что пинеалэктомия приводит к исчезновению межпищеварительных ритмических сокращений толстой и тонкой кишок животных, а введение мелатонина восстанавливает ритмику миоэлектрических комплексов. Кроме того, доказано, что функция мелатонина тесно связана с деятельностью нервной системы. Так, по мнению А. Hoffmann [14], мелатонин ингибирует постсинаптический сигнал. Мелатонин оказывает также прямое действие на иммунную систему ЖКТ, блокирует клеточную пролиферацию и, ингибируя

рост бактерий и других микроорганизмов, предупреждает их чрезмерное развитие.

В наших исследованиях [17–19] демонстрировалось, что мелатонин оказывает прямое регулирующее действие на перистальтику желудка и кишечника, стимулируя (высокие дозы) или ингибируя (низкие дозы) гладкую мускулатуру ЖКТ. Аналогично он влияет и на гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, изменяя их проницаемость. Мелатонин регулирует процессы всасывания в кишечнике, транспорт воды, электролитов, действует на Ca^{++} -, K^{+} -, Na^{+} -каналы, участвует в регуляции активности различных гормонов и биогенных аминов, вырабатываемых в ЖКТ. По данным эксперимента на морских свинках было установлено, что мелатонин, наряду с прямым действием на мембраны мышечных клеток, способен оказывать ингибирующее действие на холинергические никотиновые каналы клеток подслизистых нервных сплетений ЖКТ, подтверждая тем самым наличие нейрокриноного пути воздействия на моторику ЖКТ.

В литературе также известно, что мелатонин ингибирует моторику отделов ЖКТ, стимулированную различными агентами — серотонином, карбахолом, хлористым калием, и что его действие на мышечное сокращение опосредуется различными механизмами, включающими связывание с собственными и серотонинингибирующими рецепторами [11] и регуляцию активности Ca^{++} -каналов и Ca^{++} -активируемых K^{+} -каналов клеточных мембран. Более того, в наших работах [17–19] было показано, что между мелатонином и серотонином на уровне взаимной регуляции как синтеза и секреции этих гормонов, так и их эффектов имеется тесная взаимосвязь [11]. Эта сбалансированная система мелатонин — серотонин определяется и в ЦНС, и в ЖКТ и подобно системе ацетилхолин — норадреналин оказывает существенное влияние на моторику ЖКТ на паракринном уровне. Поэтому некоторые ученые [6, 7] считают, что отсутствие ритмической продукции мелатонина, также как и присутствующий дисбаланс между серотонином и мелатонином, является одной из причин возникновения вечерней кишечной колики у новорожденных, совпадающей по времени с пиком секреции серотонина. Не меньший интерес вызывают исследования взаимодействия мелатонина и гастрин. В условиях эксперимента было замечено, что вызываемое гастринном ускорение пролиферации клеток слизистой оболочки и активация моторики ЖКТ полностью блокируется, поскольку, как считает ряд авторов [12, 13], мелатонин ингибирует эффект гастрин, связываясь с рецепторами и блокируя их. Одновременно выявленный факт разнонаправленного влияния мелатонина и гастрин на внутриклеточное содержание цАМФ клеток слизистой оболочки ЖКТ является, по мнению некоторых авторов [11], объективным подтверждением возможного существования системы гастрин — мелатонин.

Дополнительную информацию в решение этой проблемы вносят исследования, проведенные на эпифизах цыплят и уток, в которых обнаружено стимулирующее влияние гистамина на образование цАМФ, что послужило основанием для предположения о важной роли гистамина в регуляции активности эпифиза, в том числе секреции мелатонина, строго зависящей от уровня цАМФ.

В исследованиях на животных было доказано, что мелатонин способен предотвращать развитие экспериментальных язв в желудке. На моделях ишемических язв желудка у крыс некоторые исследователи [14] продемонстрировали, что интрагастральное введение мелатонина животным способствовало снижению язвообразования, уменьшению размеров язв и одновременно приводило к достоверному снижению концентрации свободных радикалов в плазме крови и увеличению кровотока в стенке желудка. При моделировании у крыс язвы желудка 40% раствором этанола было продемонстрировано, что введение мелатонина также существенно снижало частоту возникновения язв, ускоряло кровотока в стенке желудка крыс.

По данным ряда авторов [2], эффективность мелатонина в предотвращении язвенных дефектов как на предыдущих моделях язв, так и на модели с использованием нестероидных средств связана с его антиоксидантным действием, стимуляцией синтеза PGE_2 слизистой желудка и улучшением микроциркуляции. Кроме того, показано, что противоязвенный эффект мелатонина на модели язв при искусственно созданном десинхронизме с помощью инвертированного светопериода является одновременно наглядным подтверждением того, что роль мелатонина в патогенетических механизмах язвенной болезни (ЯБ) и ее сезонных обострениях вполне обоснована. Полным подтверждением этому служат исследования, в которых доказано, что дополнительное введение мелатонина больным ЯБ способствует увеличению степени и количества дифференцированных покровных и главных клеток, умеренному дифференцированию париетальных клеток в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных ЯБ двенадцатиперстной кишки.

На сегодняшний день также установлено, что мелатонин, являясь универсальным синхронизатором эндогенных биологических ритмов и их адаптогеном, одновременно выступает одним из мощных эндогенных антиоксидантов. В частности, в исследовании *in vitro* было выявлено, что мелатонин обладает выраженной активностью не только в плане инактивации ОН, но и достаточно сильной антиоксидантной активностью в отношении пероксильного радикала ROO [11].

В эксперименте на новорожденных крысах I. T. Laitinen et al. [16] доказали, что мелатонин обладает протективными свойствами в отношении как свободнорадикального повреждения протеинов, так и свободного прерывания процессов ПОЛ. Причем мелатонин в два раза активнее в плане

инактивации радикала ROO, чем витамин E. Более того, ученые в экспериментах *in vitro* установили, что наряду с высокой антиоксидантной активностью самого мелатонина, его метаболит 6-гидроксимелатонин, образующийся в печени, проявляет более выраженный антиоксидантный эффект в отношении ПОЛ, чем сам мелатонин. Он способен стимулировать глутатионпероксидазу, которая ускоряет превращение редуцированного глутатиона в его окисленную форму, а значит, может изменить течение процессов ПОЛ в любой клетке человеческого организма.

Так как мелатонин оказывает влияние на многие факторы, имеющие прямое отношение к патогенезу ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, ГЭРБ, и обладает уникальными возможностями антистрессорного эффекта, логично предположить, что нарушение как количественной продукции мелатонина, так и ее ритма может стать пусковым механизмом, приводящим на начальных этапах к возникновению десинхронизма, за которым следует органическая патология. То есть сам факт нарушения продукции мелатонина может стать причиной различных заболеваний ЖКТ, и, прежде всего, ЯБ.

Мелатонин является одним из регуляторов клеточной пролиферации слизистой ЖКТ. Причем эффект этого корригирующего действия тесно связан с физиологической дозой мелатонина. Концентрация мелатонина в перфузиате аналогично его дневному уровню в кровотоке вызывает угнетение пролиферативной активности клеток, а его концентрация, характерная для ночного уровня, стимулирует клеточную пролиферацию. Одним из механизмов этого влияния мелатонина на клеточную пролиферацию, как доказано в эксперименте на модели язв у крыс [16], может служить его стимулирующее действие на продукцию простагландинов E₂ (Pg₂E), участвующих в местных

процессах защиты слизистой гастродуоденальной зоны от повреждающего действия кислото-пептической агрессии желудочного сока.

Отмечая положительные свойства мелатонина при коррекции психосоматических нарушений у «путешественников», развившихся при перелете через несколько часовых поясов, исследователи установили, что назначение мелатонина должно быть обязательно продумано. Особое внимание следует обратить на время его назначения в суточном, недельном и годовом цикле, потому что даже небольшие различия во времени могут приводить к существенному несоответствию полученных результатов [7]. Одновременно с этим остаются до конца не исследованными особенности содержания мелатонина у больных ЯБ в разные сезоны и связь его уровня с весенне-осенним обострением ЯБ, хотя в некоторых работах [13], в том числе и собственных [17–19], были показаны сезонные особенности содержания мелатонина. Остаются не изученными и вопросы особенности содержания мелатонина при впервые выявленной язве желудка и двенадцатиперстной кишки. Большой интерес представляет и исследование мелатонина как одного из механизмов реализации психосоматических нарушений в патогенезе заболеваний ЖКТ, что было продемонстрировано в ряде исследований [1, 15], в том числе сотрудниками нашей кафедры [20].

Таким образом, несмотря на более чем 20-летнее изучение гормона эпифиза — мелатонина — и открытие таких важных его функций, как биоритмическая, антиоксидантная, репаративная и иммуномодулирующая, роль его в регуляции ЖКТ и патогенезе гастроэнтерологических заболеваний остается полностью не раскрытой и требует дальнейшего углубленного изучения с клинических позиций при заболеваниях внутренних органов и, прежде всего, ЯБ и ГЭРБ [1].

Литература

1. Мелатонин в норме и патологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская, В. Н. Анисимова.— М.: Медпрактика, 2004.— 308 с.
2. Малиновская Н. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клини. медицина.— 2006.— № 1.— С. 5–11.
3. Райхлин Н. Т. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // Клини. медицина.— 2002.— № 5.— С. 72.
4. Haus E. Principles in clinical chronobiology // Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine / Eds. Y. Touitou, E. Haus.— Berlin: Springer-Verlag, 2007.— P. 6–34.
5. Rietveld W. J. The suprachiasmatic nucleus and other pacemakers // Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine / Eds. Y. Touitou, E. Haus.— Berlin: Springer-Verlag, 2007.— P. 55–64.
6. Bergstrom W. H., Hakanson D. O. Melatonin: the dark force // Adv. Pediatr.— 2006.— Vol. 45.— P. 91–106.
7. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов.— М.: Медицина, 2008.— 228 с.
8. Krause D. N., Dubocovich M. L. Regulatory sites in the melatonin system of mammals // Trends Neurosci.— 2006.— Vol. 13.— P. 464–470.
9. Reiter R. I., Tan D. X. What constitutes a physiological concentration of melatonin? // JPR.— 2003.— Vol. 34.— P. 79–80.
10. The ciliary body — the third organ found to synthesize indoleamines in humans / X. D. Martin, H. Z. Malina, M. C. Brenan et al. // Eur. J. Ophthalm.— 2005.— № 2.— P. 67–72.
11. Budenik G. A., Pang S. F. The role of serotonin and melatonin in gastrointestinal physiology: ontogeny, regulation of food intake and mutual serotonin-melatonin feedback // J. Pineal. Res.— 2007.— Vol. 16.— P. 91–99.
12. Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger / D. X. Tan, L. D. Chen, B. Poeggeler et al. // Endocrine J.— 2007.— Vol. 1.— P. 57–60.

13. Reiter R. J. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue-damage induced by free-radicals // EJE.— 2005.— Vol. 134.— P. 412–420.
14. A melatonin preparation with a pulsatile liberation pattern: A new form of melatonin in replacement therapy / A. Hoffmann, K. Farker, M. Dittgen, H. Hoffmann // BSR.— 2006.— Vol 8 (1–2).— P. 96–104.
15. Менделевич В. Д., Соловьева С. Л. Неврология и психосоматическая медицина.— М.: МЕД. Пресс-информ, 2008.— 102 с.
16. Differential regulation of the rat melatonin receptors: selective age-associated decline and lack of melatonin induced changes / I. T. Laitinen, M. Viswanathan, O. Vakkuri, I. M. Saavedra // Endocrinology.— 2005.— Vol. 130.— P. 2139–2144.
17. Опарин А. А., Новохатняя А. Терапевтическая роль препаратов мелатонина при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хроническим бронхитом // Вісн. проблем біології і медицини.— 2009.— № 3.— С. 11–14.
18. Опарин А. А., Новохатняя А. Роль нарушения мелатонинового метаболизма в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в сочетании с хронической бронхолегочной патологией // Вісн. проблем біології і медицини.— 2009.— № 1.— С. 15–19.
19. Опарин А. Г., Опарин А. А., Шаповалова О. Е. Роль мелатонина и гастрина в формировании секреторно-двигательных расстройств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учетом психосоматического статуса у студентов // Світ медицини та біології.— 2010.— № 1.— С. 110–113.
20. Опарин А. А. Динамика мелатонин-серотонинового содержания в процессе лечения язвенной болезни // Лекарства — человеку.— 2003.— Т. XVIII, № 1.— С. 124–127.

МЕЛАТОНІН ТА ЗАХВОРЮВАННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

О. А. ОПАРІН, О. Є. ШАПОВАЛОВА, Ю. І. ДВОЯШКІНА, Н. В. ЛАВРОВА

Показано роль та місце гормону епіфізу мелатоніну у регуляції функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ) як на місцевому рівні через функцію ендотелію та секреторно-рухові процеси, так і на загальному через нервову систему та психосоматичний статус пацієнта. Розкрито роль обміну мелатоніну в патогенезі основних захворювань ШКТ і виділено проблеми, пов'язані з цим.

Ключові слова: мелатонин, виразкова хвороба, захворювання ШКТ, гастроэзофагальна рефлюксна хвороба, слизова оболонка.

MELATONIN AND GASTROINTESTINAL DISEASES

A. A. OPARIN, O. E. SHAPOVALOVA, Yu. I. DVOYASHKINA, N. V. LAVROVA

The role of an epiphyseal hormone melatonin in regulation of gastrointestinal tract (GIT) functions both at the local level via endothelial function and secretory-motor processes and the general one via the nervous system and psychosomatic status of the patient is shown. The role of melatonin metabolism in the pathogenesis of main GIT diseases was shown. The unsolved problems associated with this were distinguished.

Key words: melatonin, peptic ulcer, GIT diseases, gastroesophageal reflux disease, mucous membrane.

Поступила 09.09.2010