



МЕЛАТОНИН И ДРУГИЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В РАЗВИТИИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОЖИЛЫХ

Н.И. Жернакова¹, Д.С. Медведев²
К.А. Иванова³, А.В. Антропов²

¹Белгородский
государственный
университет

² Санкт-Петербургский
институт биорегуляции
и геронтологии
СЗО РАМН

³Московская городская
клиническая больница №7

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

В статье представлена роль мелатонина, серотонина, гастрина и соматостатина в процессах патогенеза и сано-генеза, связанных с ulcerогенезом у пожилых больных с сочетанной соматической патологией. Собственные данные соотнесены с данными мировой литературы.

Ключевые слова: мелатонин, язвенная болезнь.

Введение. В последние годы вновь возрос интерес к язвенной болезни, особенно актуально это в отношении пожилых пациентов, у которых язвообразование наблюдается уже на фоне имеющейся соматической патологии (например, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, остеоартроза, остеопороза и прочих). В 30-е годы XIX века Ж. Крювелье выделил ЯБ в самостоятельную нозологическую форму. Полвека спустя академиком АМН СССР В.Х. Василенко был сформулирован основной патогенетический механизм язвообразования – нарушение соотношения факторов агрессии и защиты слизистой оболочки желудка.

В настоящее время, основываясь на данных о генетической природе биоритмов человеческого организма, а также на сущности феномена дезадаптации, представляющего собой результат рассогласования генетически детерминированных эндогенных ритмов организма и экзогенных ритмов, обосновывается принципиально новая концепция патогенеза как собственно ЯБ, так и природы ее сезонных обострений.

В последние годы пересмотрена роль НР-инфекции в генезе ЯБ. НР-инфекцию следует рассматривать не как этиологический фактор ЯБ, а как фоновый и патогенетический фактор, ухудшающий ее течение.

Одновременно у лиц пожилого возраста наблюдается ряд изменений, которые способствуют появлению и отягощению ЯБ (нарушения пищеварения вследствие возрастных изменений ротовой полости, пищевода; изменения слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки и сосудов, их питающих и т.д.).

Процессы старения, связанные с изменениями нейроиммуноэндокринных взаимодействий в желудочно-кишечном тракте, способствуют развитию его патологии. Данные литературы свидетельствуют об актуальности и необходимости изучения местных механизмов гормонального гомеостаза при экзогенных и эндогенных воздействиях. Моделируя определенное функциональное состояние эндокринных клеток, можно, по-видимому, тем самым создавать определенные условия, ускоряющие или, наоборот, замедляющие процессы старения желудочно-кишечного тракта и ulcerогенеза в нем.

Новые взгляды на этиопатогенез ЯБ с позиций биоритмологии и теории адаптации диктуют поиск новых подходов к медикаментозной терапии ЯБ, в том числе и в отношении НР. Реинфицирование НР, а следовательно, необходимость проведения повторной санлирующей терапии со сменой антибиотика, и формирование в этой связи антибиотикоустойчивых форм инфекции также предполагает необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных путей лечения ЯБ.

В то же время терапевтическое окно применения многих препаратов и их сочетаний у пожилых пациентов ограничено вследствие наличия сочетанной патологии, необходимости профилактики полипрагмазии и возрастных особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств. Это диктует поиск новых и совершенствование существующих схем терапии ЯБ в пожилом возрасте.

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) по-прежнему остается актуальной проблемой клинической медицины в связи с ее распространенностью и значительной частотой осложнений [1, 2, 4]. Разработанные во второй половине XX века клеточные и молекулярные электронномикроскопические методы исследования позволили достаточно хорошо изучить роль таких гастроинтестинальных гормонов, как гастрин, соматостатин, серотонин и мелатонин в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта. Однако до сих пор их роль в генезе различных заболеваний желудочно-кишечного тракта и, в частности, ульцерогенеза изучена не в полной мере [5, 7]. В связи с этим нами проведено исследование, посвященное проблеме клинической нейроиммуноэндокринологии ЯБ в пожилом возрасте.

Цель работы – проанализировать особенности состояния основных нейроэндокринных клеток желудка на различных стадиях течения ЯБЖ и ЯБДК и сопоставить их с клинико-эндоскопическими характеристиками.

Материал и методы. В исследование включено 78 пациентов. Из них 63 пациента страдали ЯБ (в т.ч. ЯБДК – 52 человека и ЯБЖ – 11 человек). В контрольную группу вошли 15 здоровых добровольцев без каких-либо указаний на заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Средний возраст обследуемых больных составил $33 \pm 2,3$ года; мужчины составили 82%, женщины – 18%.

Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркеров проводилось с использованием антител к серотонину, гастрину, соматостатину (фирма Novocastra, титр 1:200) и к мелатонину (фирма CID Research Inc., титр 1:150) с автоматизированным подсчетом количества иммунопозитивных клеток в 5 полях зрения при увеличении $\times 400$ с последующим пересчетом среднего количества клеток на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки желудка. Компьютерный анализ изображений проводился на системе цифровой микроскопии фирмы Nikon.

Результаты. Среднее количество иммунопозитивных клеток в желудке у здоровых испытуемых составляло (на $0,1 \text{ мм}^2$): клеток, продуцирующих серотонин (ЕС-1) – $15,7 \pm 2,6$; мелатонин (ЕС-2) – $9,2 \pm 1,9$; гастрин (G) – $26,9 \pm 4,0$; соматостатин (DL) – $3,3 \pm 0,5$ на $0,1 \text{ мм}^2$.

На стадии обострения ЯБ имелись выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и у здоровых. При обострении количество иммунопозитивных клеток было достоверно выше ($p < 0,05$): ЕС-1-клеток – $24,6 \pm 2,8$; ЕС-2-клеток – $17,7 \pm 2,1$; G-клеток – $40,8 \pm 4,3$; DL-клеток – $5,4 \pm 0,8$. При истинной ремиссии количество иммунопозитивных клеток в слизистой оболочке желудка достоверно не отличалось от такового у пациентов контрольной группы (здоровых) ($p > 0,05$): количество ЕС-1-клеток было $17,8 \pm 2,9$; ЕС-2-клеток – $11,5 \pm 2,8$; G-клеток – $31,3 \pm 3,2$; DL-клеток – $2,8 \pm 0,4$.

В то же время, на стадии клинико-эпидемиологической ремиссии нейроэндокринный статус отличался от такового у здоровых пациентов и от статуса в стадии истинной ремиссии. К периоду достижения клинико-эндоскопической ремиссии не произошло достоверного снижения ЕС-1- и G-клеток ($p > 0,05$ по сравнению с периодом обострения); количество ЕС-1-клеток составило $20,7 \pm 3,8$; G-клеток – $35,6 \pm 4,0$. В то же время, произошло достоверное снижение ($p < 0,05$) количества ЕС-2-клеток – до $11,7 \pm 1,9$ и DL-клеток – до $3,5 \pm 0,3$ на $0,1 \text{ мм}^2$.

Обсуждение. В последние годы большое внимание в исследованиях уделяется изучению желудочно-кишечного тракта как составной части диффузной нейроэндокринной системы. По современным представлениям, все нейроэндокринные клетки, которые синтезируют регуляторные пептиды и биогенные амины, объединяются в диффузную нейроэндокринную систему (ДНЭС). Причем, наиболее крупным звеном APUD-системы является желудочно-кишечный тракт. Желудочно-кишечный тракт включает в себя наиболее значимое число органов, содержащих клетки ДНЭС. В настоящее время в желудке идентифицировано более 30 видов эндокринных клеток, причем наиболее богатой по содержанию таковых является область его антрального отдела. Чаще других встречаются клетки: ЕС-клетки, продуцирующие СР, М, мотилин, субстанцию Р и, возможно, катехоламины; ЕСL-клетки, секретирующие гистамин; G-клетки, секретирующие G; D-клетки, вырабатывающие СС [3, 5, 6, 7].

К настоящему времени можно с уверенностью утверждать, что регуляторные пептиды играют ключевую роль в поддержании гомеостаза, так как именно они в пер-



вую очередь определяют основные параметры формирования компенсаторно-приспособительных реакций организма на стрессорное воздействие и нарушение гомеостатического баланса. Установлено, что этот эффект достигается благодаря хорошо скоординированной реализации одной из наиболее существенных функций регуляторных пептидов, а именно их способности в высшей степени мобильному сочетанию синтеза и/или релизинга соответствующего пептида в нужном месте и в нужное время. Наличие клеток, вырабатывающих разнонаправленные гормоны, приводит к заключению об обязательной комплексной оценке эндокринных клеток [3, 6].

Выводы.

1. Нейроиммуноэндокринная система является необходимой при ЯБ. В стадию обострения ЯБ наблюдаются выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и у здоровых: при обострении количество иммунопозитивных клеток, продуцирующих серотонин, соматостатин, гастрин и мелатонин в слизистой оболочке желудка достоверно выше.

2. Существенным отличием клинко-эндоскопической и истинной ремиссии ЯБ является то, что при истинной ремиссии происходит восстановление нейроэндокринного статуса слизистой оболочки желудка, а при клинко-эндоскопической ремиссии такого не происходит: снижается до нормального уровня количество мелатонин- и соматостатин-продуцирующих клеток, а должного снижения серотонин- и гастрин-продуцирующих клеток не происходит.

Литература

1. Василенко, В.Х. Язвенная болезнь: Современные представления о патогенезе, диагностике, лечении / В.Х. Василенко, А.Л. Гребенев, А.А. Шептулин. – М., 1987.
2. Григорьев, П.Я. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – М., 1993.
3. Кветной, И.М. Апудоциты и тучные клетки желудочно-кишечного тракта: иммуногистохимическая и ультраструктурная идентификация / И.М. Кветной, В.В. Южаков // *Арх. патол.* – 1987. – №49 (7). – С. 77-80.
4. Рысс, Е.С. Заболевания органов пищеварения / Е.С. Рысс, Ю.И. Фишзон-Рысс. – СПб., 1995. – Т. 1. – Ч. 1.
5. Folk, G.E. Serotonin as a neurotransmitter / G.E. Folk, J.P. Long // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1988. – Vol. 91. – P. 251-257.
6. Kvetnoy, I.M. APUD cells: modern strategy of morpho-functional analysis / I.M. Kvetnoy, V.V. Yuzhakov, N.T. Raikhlin // *Micr. & Anal.* – 1997. Vol. 46 (1). – P. 25-27.
7. Sandstrom, O. Ageing and endocrine cells of human duodenum / O. Sandstrom, M. El-Salhy // *Mech. Ageing Dev.* – 1999. – Vol. 108 (1). P. 39-48.

MELATONINE AND OTHER SIGNAL MOLECULES IN DEVELOPMENT OF SOMATIC PATHOLOGY IN SENIORS

**N.I. Zhernakova¹, D.S. Medvedev²,
K.A. Ivanova³, A.V. Antropov²**

¹ *Belgorod State University*

² *Institute of bioregulation and gerontology, Russian Academy of Medical Sciences*

Saint-Petersburg

³ *7th Moscow City hospital*

e-mail: zhernakova@bsu.edu.ru

The role of melatonin, serotonin, gastrin, and somatostatin in pathogenic and sanogenic processes which associated with ulcerogenesis in seniors with somatic pathology is presented in this article. The correlation between own data and literature data is presented too.

Key words: melatonin, Gastric ulcer