

# МЕЛАТОНИН И СЕЗОННОЕ ОБОСТРЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

## MELATONIN AND SEASONAL EXACERBATION OF DUODENAL ULCER

**E. Esedov  
L. Musayeva**

**Summary.** Peptic ulcer of the duodenum is widespread, and is known for serious complications, sometimes incompatible with life. The aim of our study was to optimize the early diagnosis of duodenal ulcer (DU) with the determination of melatonin in the blood, depending on the seasonal exacerbation during the year. To study the prospects of using the hormone melatonin as an early diagnostic and prognostic marker of PUD.

We have carried out a comprehensive examination with informed consent of 40 healthy volunteers (control group) and 60 patients with duodenal ulcer (main group). In the venous blood (with EDTA) of the examined persons, the concentration of the hormone melatonin was determined by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC\_MS) in different seasons of the year. In patients, the level of indole was below the threshold values, and the variation of the melatonin profile in different seasons of the year was different. So, in the spring-summer time, the content of melatonin in the blood was 10 pg/ml or less, while in the autumn-winter period it reached 1 pg/ml or less. Significant changes detected in patients allow us to recommend the determination of this indole as a biomarker for predicting seasonal exacerbation of duodenal ulcer.

**Keywords:** melatonin, duodenal ulcer, desynchronization.

**Эседов Эсед Мутагирович**

*Д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет*

**Мусаева Луиза Надировна**

*Ассистент, Дагестанский государственный медицинский университет*

*lusy060592@mail.ru*

**Аннотация.** Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки широко распространена, и известна серьезными осложнениями, порой несовместимыми с жизнью. Целью нашего исследования явилась оптимизация ранней диагностики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) с определением мелатонина в крови в зависимости от сезонного обострения в течение года. Исследовать перспективность использования гормона мелатонина как раннего диагностического и прогностического маркера ЯБДК.

Нами было проведено комплексное обследование при получении информированного согласия 40 здоровых добровольцев (контрольная группа) и 60 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (основная группа). В венозной крови (с ЭДТА) обследованных лиц методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ\_МС) определяли концентрацию гормона мелатонина в разные сезоны года. У больных уровень индола был ниже пороговых значений, причем вариация мелатонинового профиля в разные сезоны года отличалась. Так, в весеннее-летнее время содержание мелатонина в крови составляло 10 пг/мл и менее, тогда как в осенне-зимний период он достигал 1 пг/мл и менее. Выявленные у больных значимые изменения позволяют рекомендовать определение этого индола в качестве биомаркера для прогнозирования сезонного обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** мелатонин, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, десинхрониз.

### Актуальность

**Н**еугасаемый интерес мирового научного сообщества к проблеме ЯБДК обусловлен ее широкой распространенностью, разнообразием клинических проявлений, а также возможностью развития грозных осложнений.

Актуальность проблемы обуславливают и неснижающаяся частота гастродуоденальных кровотечений, а также высокая летальность от малигнизации желудка и двенадцатиперстной кишки, выявляемого в большин-

стве случаев на поздних стадиях. Следовательно, существует необходимость модернизации и более активного применения диагностических технологий, направленных на прогнозирование течения язвенной болезни (ЯБ).

На сегодняшний день известны различные теории возникновения язвенной болезни, многообразные вариации патогенеза заболевания диктуют сложности в лечебной и прогностической тактике. Общепринято, что к язвенной болезни приводит дисбаланс своеобразных «весов», на одной чаше которых находятся факторы агрессии, а на других — факторы защиты слизистой обо-


<p><b>Факторы агрессии</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кислотно-пептический фактор.</li> <li>2. Травматизация гастродуоденальной слизистой.</li> <li>3. Гастродуоденальная дисмоторика.</li> <li>4. Литическое действие желчных кислот.</li> <li>5. НР-инфекция.</li> <li>6. Лекарственные препараты.</li> <li>7. Гиперпродукция гастрина.</li> </ol>		<p><b>Факторы защиты</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Слизисто-бикарбонатный барьер.</li> <li>2. Активная регенерация.</li> <li>3. Достаточное кровоснабжение.</li> <li>4. Антродуоденальный кислотный тормоз.</li> <li>5. Простагландины.</li> <li>6. Иммунологическая защита.</li> </ol>
---	---	---

Рис. 1. Весы Н. Shey.

лочки гастродуоденальной зоны (весы Н. Shay) (рис. 1) в сторону преобладания неблагоприятных факторов над факторами протекции [1, 2].

Однако стоит признать, что ни одна из существующих теорий не принесла исчерпывающего результата касаясь излечения язвенной патологии. Мы лишь на некоторое время можем отрегулировать болезнь в «спящий режим». И если в одних случаях нам удастся достигнуть длительной ремиссии, в остальных же — пациенту приходится мучиться из года в год, предвидя сезонное обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Так почему же она вновь возвращается? И возможно ли прогнозировать ее обострение на раннем этапе? Как?

В последние десятилетия активно изучается роль мелатонина в патогенезе заболеваний ЖКТ. Центральным продуцентом данного индола является эпифиз. Синтез эпифизарного мелатонина носит циркадный характер и зависит от уровня освещенности. Но принято считать, что постоянный «базовый» уровень дневного мелатонина в крови задается в основном именно энтеральным видом гормона [3], выработка которого в органах пищеварения прямо пропорциональна потребности в нем. Уникальный мелатонин обладает многообразными функциями. Являясь биогенным амином, сильнейшим антиоксидантом, он влияет на все процессы в ЖКТ: моторику, секрецию, пищеварение и всасывание питательных веществ. Научно доказана роль мелатонина в усилении протекции эпителия путем улучшения микроциркуляции [4], регуляции клеточной пролиферации и повышения плотности межэпителиальных контактов [5, 6].

Исследование роли мелатонина в патогенезе ЯБДК — перспективное направление современной гастроэнтерологии.

Известен способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по определению содержания пептидов в желудочном соке [7].

Основным недостатком данного метода является невозможность на его основании прогнозировать обо-

стрение язвенной болезни и своевременно принимать необходимое терапевтическое решение.

Известен способ прогнозирования раннего развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки путем выделения ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови, проведением генотипирования полиморфизма rs1800872 гена IL10 методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. При выявлении протективного генотипа А/А прогнозируют низкий риск развития ЯБДПК у лиц татарской этнической принадлежности в возрасте до 45 лет [8]. Недостатком данного способа является его невысокая эффективность прогнозирования течения заболевания и приверженность этнического и географического ориентира.

Известен способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включающий определение в сыворотке крови содержание ферритина до начала лечения и на 4–6 сутки от начала лечения. Недостатком данного способа является невысокая точность прогнозирования обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [9].

Также существует способ прогнозирования обострения течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хеликобактер пилори [10], путем определения биохимических констант крови и показателей ФАТ и ЛТ.

Недостатком данного способа является отсутствие возможности прогнозирования сезонного обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

### Цель

Целью нашего явилась оптимизация ранней диагностики язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) с определением мелатонина в крови в зависимости от сезонного обострения в течение года. Исследовать перспективность использования гормона мелатонина как раннего диагностического и прогностического маркера ЯБДК.

## Материал и методы

Основную группу составили 60 пациентов при получении информированного согласия с ЯБДК. Всем было выполнено комплексное обследование, диагноз выставлялся на основании анамнестических, клинических данных, результатов эзофагогастродуоденоскопии (ФГДС) и гистологического исследования биоптатов СО двенадцатиперстной кишки. Группы обследованных лиц по полу и возрасту значительно не различались. Исследование мелатонина в крови проводилось с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ–МС). Контрольную группу составили 30 здоровых человек.

ФГДС проводили на основе общепринятой методики эндоскопами Olympus, Exera (cIF160) не позднее 8.00, натощак, с прицельным взятием биоптатов из зоны поражения слизистой оболочки. Материал в течение 1–1,5 ч. после взятия доставляли в патогистологическую лабораторию для дальнейшего исследования.

Кровь для исследования брали при первичном обращении до начала лечения при получении информированного согласия обследуемых лиц. В качестве сравнения использовали показатели мелатонина, полученные в группе здоровых добровольцев.

Для этого у больного натощак, до завтрака не позднее 8.00 производили забор венозной крови (с ЭДТА) с выполнением определенных рекомендаций: 1) перед сдачей крови пациенты воздерживались от приема пищи не менее 8 часов; 2) за 48 часов до исследования исключали прием эстрогенов и андрогенов, алкоголя, за сутки до анализа — физическое и эмоциональное перенапряжение, минимум за 10–12 часов до теста прекращали прием лекарств, крепкого чая и кофе, за три часа — курение. Перед утренним забором крови следовало полноценно выспаться.

После взятия крови пробирка остывала в вертикальном положении, около 30 мин. при комнатной температуре. До отправки в лабораторию кровь хранили в холодильнике, при температуре +2 +8 °С, транспортировку производили в термо-контейнере, при идентичной температуре.

Определение венозных концентраций мелатонина — биомаркера энтерального иммунитета и циркадного звена проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ\_МС) на хроматографе Agilent 1200 (Agilent, США) с масс-детектором Sciex 6500+ Triple Quad (Sciex, США). Субстанция, применяемая для калибровки и контролей производства Sigma Ald.

Референсными значениями данных производителей рекомендовано считать концентрацию мелатонина в крови в пределах 0.00–200 пг/мл без разграничения по полу, возрасту и сезонных периодов.

При определении количества мелатонина строго соблюдали некоторые особенности взятия крови: 1) пробирка с ЭДТА (сиреневая крышка); 2) 1 пробирка — 1 исследование — 1 пациент. Жгут снимали сразу после того, как попали в вену, далее наполняли пробирку полностью (до метки) и после взятия крови аккуратно переворачивали пробирку 6–8 раз. После взятия крови пробирка остывала в вертикальном положении, около 30 мин. при комнатной температуре. Температура хранения крови в холодильнике до транспортировки в лабораторию составляла +2 +8 °С.

Достоверность результатов анализа оценивали по концентрации показателя в контрольном образце.

Полученные данные статистически обработали на компьютере с использованием пакета специальных прикладных программ Microsoft Excel 2007 с вычислением значений средней арифметической ( $\bar{X}$ ), средней ошибки средней арифметической ( $m$ ). О значимости различий в группах судили по вычислению критерия Стьюдента —  $t$  и степени вероятности —  $p$ . Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди 60 больных ЯБДК женщин было 36 (60%), мужчин — 24 (40%). Средний возраст больных составил 35 ± 10 лет, наибольшее количество приходилось на возраст 20–35 лет.

Определение венозных концентраций гормона мелатонина у здоровых лиц в разные сезоны года позволило установить интервал нормы.

У 30 (50%) обследованных больных ЯБДК уровень мелатонина определялся осенью и зимой, значительно был снижен значения контрольной группы, составив ниже ( $1 \pm 0,57$  пг/мл в 99% ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о циркадном десинхронозе и связанным с этим развитием язвенных дефектов в двенадцатиперстной кишке. У всех остальных 30 (50%) больных концентрация гормона определялась весной и летом и также значительно была снижена относительно контрольной группы, составив его значения ниже ( $10 \pm 0,58$  мг/л) ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные продемонстрировали снижение секреции мелатонина при обострении ЯБДК в осенне-зимний период 1 пг/мл и менее, а в весенне-летнее время года 10 пг/мл и менее.

1. Больная М., 22 лет, обратилась в клинику 30.07.2021 г. с жалобами на боли в эпигастральной области, возникающие натощак, через 1 час после приема пищи, голодные и ночные боли, на высоте болей рвота, приносящая облегчение. Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 165 см, масса тела 62 кг. Язык слегка обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 79 в 1 минуту. АД 120/80 мм. рт. ст. В легких дыхание везикулярное. Живот правильной формы, мягкий, слегка болезненный в эпигастральной области. Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови в пределах нормы.

При эндоскопическом исследовании в нижней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки обнаружен язвенный дефект D-0,6x0,5x0,5 см, глубокий, с воспалительным валом.

Концентрация мелатонина пациентки в крови была равна 6,00 пг/мл. На основании того, что величина содержания мелатонина в крови оказалась ниже 10 пг/мл (весенне-летнее время года) у больной было прогнозировано обострение язвенной болезни.

Больной было назначено соответствующее лечение.

2. Больная П., 22 лет, обратилась в клинику 2.10.2021 г. с жалобами на ноющие боли в эпигастральной области, возникающие через 1,5–2 часа после приема пищи, голодные боли, а также ночные боли.

Объективно: состояние удовлетворительное. Рост 167 см, масса тела 65 кг. Язык слегка обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 72 в 1 минуту. АД 120/80 мм. рт. ст. В легких дыхание везикулярное. Живот правильной формы, мягкий, слегка болезненный в эпигастральной области. Общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови в пределах нормы.

При эндоскопическом исследовании в луковице 12-перстной кишки обнаружена язва D-0,5x0,4x0,4 см.

Концентрация мелатонина пациентки в крови была равна 0,849 пг/мл. На основании того, что величина со-

держания мелатонина в крови оказалась ниже 1 пг/мл (осенне-зимнее время года) у больной было прогнозировано обострение язвенной болезни.

Больной было назначено соответствующее лечение.

Выявленные изменения свидетельствуют о дисплазии СО двенадцатиперстной кишки, что подтверждалось при гистологическом исследовании биоптатов, и позволяют включить данных пациентов в группу повышенного риска обострения язвы.

Подводя итоги, мы пришли к следующему, что обострение язвенной болезни прогнозируют при величине содержания мелатонина в крови пациентов 10 пг/мл и ниже. Однако концентрация гормона в разные времена года различна: в весенне-летний период концентрация гормона составляет 10 пг/мл и менее, тогда как в осенне-зимний сезон она составляет 1 пг/мл и менее. Соответственно, при величине содержания пептида более 10 пг/мл весной и летом, а также более 1 пг/мл осенью и зимой судят о том, что больной не страдает язвенной болезнью.

Таким образом амплитудные изменения мелатонина в крови можно использовать как лабораторный маркер десинхроноза, ассоциированный с риском развития кислотозависимых заболеваний, в частности ЯБДК.

## Заключение

На основании результатов проведенного исследования выявлено, что кривая мелатонина изменяется в зависимости от сезона года. При его величине 10 пг/мл и менее в весенне-летний период и 1 пг/мл и менее в осенне-зимнее время года прогнозируют рецидив язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, мелатонин в качестве маркера сезонного обострения ЯБДК может быть предложен к использованию в клинико-диагностических лабораториях.

Нет конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shay H., Sun D.C.H. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus H.L. Gastroenterology, Philadelphia — London: Saunders Elsevier, 1968: 420–465.
2. Чечулин, Е.С. Подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте / Е.С. Чечулин // Международный научно-исследовательский журнал. — 2020. — № 1 (91) Ч. 1. — С. 83–86. — URL: <https://research-journal.org/medical/podxody-k-lecheniyu-yazvennoj-bolezni-zheludka-i-dvenadcatiperstnoj-kishki-v-istoricheskom-aspekte/>. doi: 10.23670/IRJ.2020.91.1.017.
3. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. Journal of Physiology and Pharmacology. 2007; 58(6):23–52.
4. Bubenik G. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. Journal of Physiology and Pharmacology. 2008;59(2):33–51.

5. Sommansson A, Nylander O, Sjoblom M. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats in vivo. *Journal of Pineal Research*. 2013;54(3):282–291. doi: 10.1111/jpi.12013.
6. Yuan X, Li B, Li H, Xiu R. Melatonin inhibits il-1 $\beta$ -induced monolayer permeability of human umbilical vein endothelial cells via Racactivation. *Journal of Pineal Research*. 2011;51(2):220–225. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00882.x.
7. Михалик Д.С. Способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Патент РФ № 2274865; 2004.
8. Курамшина О.А., Габбасова Л.В., Крюкова А.Я., Нургалиева А.Х. Способ прогнозирования раннего развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Патент РФ № 26522754 2018.
9. Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Трубицына И.Е., Клишина М.В., Касьяненко В.И. и др. Способ прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Патент РФ № 2241228; 2003.
10. Журбина Н.В., Журбин А.С., Соловьёва Е.Л. Способ прогнозирования обострения течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с хеликобактер пилори. Патент РФ № 2664449; 2018.

© Эседов Эсед Мутагирович, Мусаева Луиза Надировна ( lusy060592@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет