



Циркадный маркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

© Эседов Э. М., Мусаева Л. Н.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Махачкала, Российская Федерация

Аннотация Цель исследования: изучить содержание мелатонина в венозной крови, оценить сезонную изменчивость гормона у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и установить возможную взаимосвязь между изучаемыми показателями.

Материал и методы. Обследовано 45 пациентов с различной клинической активностью ЯБДПК при обострении и в динамике лечения. Определение мелатонина в венозной крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Для оценки состояния двенадцатиперстной кишки использовалась фиброгастроудоденоскопия гастродуоденальной зоны с использованием эндоскопов фирмы Exera (cIF160) и Olympus.

Результаты. Установлено, что в активной стадии ЯБДПК уровни гормона мелатонина снижены. С целью изучения возможного влияния световой освещённости на содержание мелатонина нами была изучена продукция этого индола в группах больных ЯБДПК в разные времена года. Выяснилось, что содержание мелатонина было достоверно ниже в группе пациентов с язвенной болезнью в зимне-весеннее время.

Заключение. Проведённый регрессионный и корреляционный анализ выявил положительную умеренную зависимость показателя мелатонина от продолжительности светового дня в венозной крови. Клиническая ремиссия ЯБДПК через 2 месяца сопровождалась увеличением выработки мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин; язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки; венозная кровь; сезонная изменчивость; световой день; продукция индола

Для цитирования: Эседов Э. М., Мусаева Л. Н. Циркадный маркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Качественная клиническая практика*. 2024;(1):86-90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-86-90>. EDN: ZOJYWG

Поступила: 01.03.2024. **В доработанном виде:** 14.03.2024. **Принята к печати:** 20.03.2024. **Опубликована:** 30.03.2024.

Circadian marker in duodenal ulcer

© Esed M. Esedov, Luiza N. Musaeva

FSBEI HE «Dagestan State Medical University» MOH Russia, Makhachkala, Russian Federation

Abstract The purpose. To study the content of melatonin in venous blood, to assess the seasonal variability of the hormone in patients with duodenal ulcer (DU) and to establish a possible relationship between the studied parameters.

Material and methods. 45 patients with varying clinical activity of DU during exacerbation and during treatment were examined. Determination of melatonin in venous blood was carried out using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. To assess the condition of the duodenum, fibrogastroduodenoscopy of the gastroduodenal zone we used Exera (cIF160) and Olympus endoscopes.

Results. It has been established that in the active stage of DU the levels of the hormone melatonin are reduced. In order to study the possible effect of light illumination on melatonin content, we studied the production of this indole in groups of patients with DU at different times of the year. It turned out that the melatonin content was significantly lower in the group of patients with peptic ulcer disease in winter and spring.

Conclusion. The regression and correlation analysis carried out revealed a positive moderate dependence of the melatonin indicator on the duration of daylight hours in the venous blood. Clinical remission of DU after 2 months was accompanied by an increase in melatonin production.

Keywords: melatonin; duodenal ulcer; venous blood; seasonal variability; daylight hours; indole production

For citation: Esedov EM, Musaeva LN. Circadian marker in duodenal ulcer. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2024;(1):86-90. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2024-1-86-90>. EDN: ZOJYWG

Received: 01.03.2024. **Revision received:** 14.03.2024. **Accepted:** 20.03.2024. **Published:** 30.03.2024

Введение / Introduction

Мелатонин является основным нейроэндокринным гормоном эпифиза. Отличительной особенностью мелатонинового индола является его способность регулировать физиологические процессы, связанные с циркадным ритмом. Многочисленные научные данные демонстрируют важное значение мелатонина в развитии органических и функциональных патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), благодаря наличию тесной взаимосвязи между гормоном и кишечными структурами. Главным продуцентом мелатонина является шишковидная железа [1]. Гормон обладает обширными функциями как со стороны эпифиза, включая регуляцию центральной нервной системы и репродукцию, а также поддержание баланса сна и бодрствования, так и с позиции других периферических органов. Не менее значимую роль данный индол оказывает во вне эпифизарных структурах, начиная от кожи и кишечника до костей и селезенки [2].

Исследования по изучению локальной секреции мелатонина, его метаболитов, а также рецепторов в указанных выше органах и некоторых органеллах [3] показали, что мелатонин обладает антиоксидантной, онкостатической, иммунорегуляторной, противовоспалительной [4], фотопротекторной [3–5] и барьерной активностью.

Противовоспалительный и антиоксидантный эффекты мелатонина, способность обеспечения поддержки гомеостаза и активной модуляции в отношении производства свободных радикалов и прооксидантных ферментов, а также иные многоступенчатые функции мелатонина делают этот гормон уникальным. Неконтролируемое воспаление в ЖКТ и следующие за ним деструктивные изменения в слизистой и более глубоких слоях кишечника могут привести к органическим заболеваниям в пищеварительной системе.

Соответственно, относительно высокие концентрации мелатонина и его метаболитов необходимы для того, чтобы обеспечить защитные эффекты, которые не могут быть достигнуты секрецией из шишковидной железы, в частности при таких гастроуденальных патологиях, как язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Раскрытие причин и механизма развития сезонного обострения язвенной болезни может помочь в раннем прогнозировании и профилактике данной нозологии.

Цель исследования / The purpose

Изучить содержание мелатонина в венозной крови, оценить сезонную изменчивость гормона у боль-

ных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и установить возможную взаимосвязь между изучаемыми показателями.

Материалы и методы / Materials and methods

Основную группу исследования составили 45 пациентов с ЯБДПК, а также 40 здоровых человек были представлены в контрольной группе. Средний возраст больных составил 35 ± 10 лет, наибольшее количество человек приходилось на возрастную промежуток от 20 до 45 лет.

При постановке диагноза был произведён сбор анамнестических данных, а также объективных характеристик. Диагностические исследования включали в себя проведение фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Группы обследованных лиц по полу и возрасту значимо не различались. Уровень мелатонина в крови в различные времена года определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [6].

Для проведения ФГДС использовали эндоскопы фирмы Exera (сIF160) и Olympus. Все мероприятия производились натощак, до 8.00, с прицельным взятием биоптатов из области патологического очага слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. После взятия материала, через 1–1,5 ч, исследуемый биоматериал доставляли в патогистологическую лабораторию для дальнейшего исследования. Забор венозной крови производили до начала и после курса лечения. Пациенты и лица контрольной группы давали письменное информированное согласие.

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 -тест) и степени вероятности p . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В период обострения ЯБДПК уровень мелатонина в плазме крови был снижен ($1,04 \pm 0,8$ пг/мл; $p < 0,05$ с контролем).

Известно, что главным источником выработки гормона мелатонина является шишковидная же-

леза. Секретция эпифизарного индола подчиняется циркадному ритму и зависит от цикла «день-ночь». Однако есть данные о том, что «базовая» концентрация дневного гормона в сыворотке крови выполняется за счёт энтерального синтеза мелатонина [7], синтез которого в системе пищеварения имеет прямую пропорциональную зависимость в его необходимости.

Соответственно, изменение длительности светового дня — основной момент, ведущий к десинхронизации и влекущий за собой функциональную и органическую патологию ЖКТ.

С целью изучения возможного влияния светового фактора на концентрацию мелатонина в крови нами была изучена продукция этого индола при обострении в группах больных ЯБДПК в разные времена года. Оказалось, что уровень мелатонина был достоверно ниже в группе пациентов в зимне-осенний период года. При сравнительном анализе содержания мелатонина в венозной крови от световой продолжительности в различные сезоны года при ЯБДПК установлена прямо пропорциональная зависимость: с нарастанием освещения уровень мелатонина в сыворотке крови повышался (см. табл.).

Таблица

Уровень мелатонина в крови у больных и здоровых добровольцев коренных жителей республики Дагестан в период обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в разные сезоны года (весна-лето; осень-зима)

Table

Melatonin level in the blood of sick and healthy volunteers of indigenous residents of the Republic of Dagestan during an exacerbation of duodenal ulcer in different seasons of the year (spring-summer; autumn-winter)

Сезонный период года	Уровень мелатонина у пациентов с ЯБДПК (n=45)	Уровень мелатонина у здоровых лиц (n=40)
Осенний период	0,3±0,2 пг/мл*	8,9±2,6
Зимний период	0,3±0,71 пг/мл*	11±0,7
Весенний период	1,0±1,11 пг/мл*	0,4±0,4
Летний период	2,7±0,46 пг/мл*	0,5±1,4

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; n — количество человек в группе.

Notes: * $p < 0.05$ compared with the control group; n — the number of people in the group.

По результатам нашего исследования у 22 (49%) обследованных пациентов с язвенной болезнью содержание гормона проверяли в осенний и зимний периоды года. Уровень мелатонина у данной категории составил $\leq 1 \pm 0,57$ пг/мл ($p < 0,05$); у других 23 (51%) пациентов содержание гормона составило $\geq 1 \pm 0,48$ пг/мл ($p < 0,05$) — весной и летом. Показатели мелатонина в обеих категориях значимо отличались относительно уровня гормона лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень мелатонина в крови пациентов сравнивали с концентрацией гормона лиц контрольной группы: весной и летом ≤ 1 пг/мл, а осенью и зимой ≥ 1 пг/мл.

Из вышеописанных данных следует, в основной группе изменения гормонального профиля мелатонина варьировались в зависимости от сезона года: весной и летом (в периоды удлинённого периода освещения) уровень мелатонина составил ≥ 1 пг/мл, а осенью и зимой (в периоды минимального светового дня) был ≤ 1 пг/мл, т. е. у пациентов и здоровых

лиц выявлена обратная зависимость гормонального содержания в период обострения язвенной болезни в различные сезоны года.

Изучаемые показатели выработки мелатонина были исследованы через 2 месяца стойкой клинической ремиссии ЯБДПК у пациентов, после проведённой антихеликобактерной терапии (см. рисунок).

Установлено, что в период клинической ремиссии ЯБДПК уровень исследуемого гормона повысился до $2,4 \pm 1,1$ пг/мл ($p < 0,05$ с фазой обострения), но контрольных значений не достиг ($p < 0,05$). Таким образом, нами установлены определённые взаимосвязи между сезонным фактором и содержанием индола мелатонина в сыворотке крови у больных ЯБДПК в разные периоды болезни.

Исходно период малой освещённости светового дня во время очередного сезонного обострения ЯБДПК сочетался с низкими значениями показателя хрономаркера мелатонина, причём эта зависимость была прямой. Полагаем, что на уровень гормона ме-

латонина, влияла и степень активности воспалительного процесса в кишечнике, обусловленная микроорганизмом *Helicobacter pylori*, которая часто выявляется при данной патологии. Однако не стоит забывать и про наличие язвенной болезни без *Helicobacter pylori*.

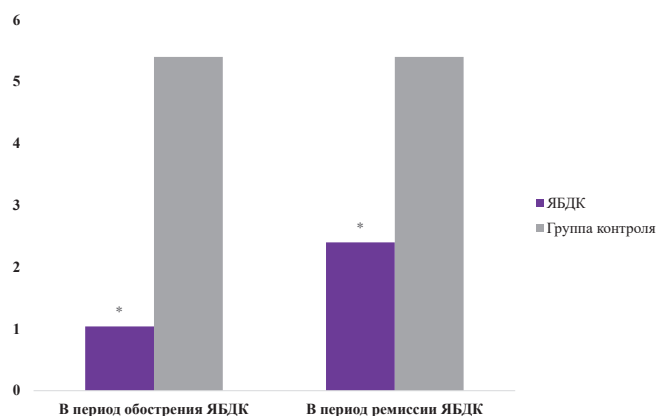


Рис. Уровень мелатонина в крови в период обострения и ремиссии у больных ЯБДК

Fig. Level of melatonin in the blood during exacerbation and remission in patients with DU

Примечания: * — $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ЯБДК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.
Notes: * — $p < 0.05$ compared with the control group; DU — duodenal ulcer.

Полагаем, что мелатонин, наряду с другими биологическими агентами, является активным участником воспаления ЖКТ и, возможно, влияет на регенераторные процессы в двенадцатиперстной кишке при ЯБДПК. Достижения в понимании процессов, связанных с нарушением сезонного баланса гормона в крови, в частности, роли мелатонина, привели к разработке способа прогнозирования сезонного обострения ЯБДПК, который используется для ранней диагностики и прогнозирования обострения при патологии пищеварительной системы [8]. Считаем возможным использование этого хронобиотика в качестве маркера воспаления в двенадцатиперстной кишке.

Заключение / Conclusion

В активной стадии ЯБДПК уровень мелатонина снижен.

Установлена положительная зависимость световой освещённости от содержания мелатонина в венозной крови.

Клиническая ремиссия ЯБДПК через 2 месяца сопровождалась повышением секреции мелатонина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Эседов Эсед Мутагирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: esedov02.12.35@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-8799>

РИНЦ SPIN-код: 7807–8858

Мусаева Луиза Надировна — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

e-mail: lusy060592@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4590-2134>

РИНЦ SPIN-код: 7292–9394

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

ABOUT THE AUTHORS

Esed M. Esedov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy No. 2 FSBEI HE DSMU MOH Russia, Makhachkala, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: esedov02.12.35@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-8799>

RSCI SPIN-code: 7807–8858

Luiza N. Musaeva — assistant, Department of Hospital Therapy No. 2 FSBEI HE DSMU MOH Russia, Makhachkala, Russian Federation

e-mail: lusy060592@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4590-2134>

RSCI SPIN-code: 7292–9394

Список литературы / References

1. Ahluwalia A, Brzozowska IM, Hoa N, et al. Melatonin signaling in mitochondria extends beyond neurons and neuroprotection: Implications for angiogenesis and cardio/gastroprotection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Feb 27;115(9):E1942-E1943. doi: 10.1073/pnas.1722131115.
2. Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, et al. Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Dec;58 Suppl 6:53-64.
3. Córdoba-Moreno MO, de Souza EDS, Quiles CL, et al. Rhythmic expression of the melatonergic biosynthetic pathway and its differential modulation in vitro by LPS and IL10 in bone marrow and spleen. *Sci Rep*. 2020 Mar 16;10(1):4799. doi: 10.1038/s41598-020-61652-5.
4. Dong K, Goyarts E, Rella A, et al. Age Associated Decrease of MT-1 Melatonin Receptor in Human Dermal Skin Fibroblasts Impairs Protection Against UV-Induced DNA Damage. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 3;21(1):326. doi: 10.3390/ijms21010326.
5. Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res*. 2019 Aug;67(1):e12574. doi: 10.1111/jpi.12574.
6. Martín Giménez VM, de Las Heras N, Lahera V, et al. Melatonin as an Anti-Aging Therapy for Age-Related Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jun 3;14:888292. doi: 10.3389/fnagi.2022.888292.
7. Nabavi SM, Nabavi SF, Sureda A, et al. Anti-inflammatory effects of Melatonin: A mechanistic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(sup1):S4-S16. doi: 10.1080/10408398.2018.1487927.
8. Rohilla S, Singh M, Priya S, et al. Exploring the Mechanical Perspective of a New Anti-Tumor Agent: Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2023;42(1):1-16. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2022042088. PMID: 36734949.
9. Галиев Ш.З., Амиров Н.Б., Ахметов Т.Р. и др. Влияние дуоденогастрального рефлюкса на количественные показатели гастринпродуцирующих клеток и другие морфологические проявления хронического гастрита. *Вестник современной клинической медицины*. 2019;12(3):20-28. [Galiev ShZ, Amirov NB, Akhmetov TR, et al. The impact of duodenogastric reflux on gastrin-producing cell quantity and on other morphological features of chronic gastritis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019;12(3):20-28. (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(3).20-28.
10. Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна. *Медицинский Совет*. 2023;(3):120-124. [Gorbachev NA, Poluektov MG. The use of melatonin preparations in sleep disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):120-124. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2023-047.
11. Хавкин А.И., Гурина О.П., Дементьева Е.А. и др. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений функций желудочно-кишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):173-185. [Khavkin AI, Gurina OP, Dementieva EA, et al. Modern possibilities of laboratory diagnosis of disorders of the gastrointestinal tract. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(6):173-185. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-173-185
12. Эйльбарт В.Л. Сезонные и циркадианные ритмы экскреции андрогенов при адаптации в условиях Забайкалья у практически здоровых людей. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(3):205-8. [Eilbalt VL. Seasonal and circadian rhythms of androgen excretion during adaptation under Transbaikalia in practically healthy people. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(3):205-208. (In Russ.)]. <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/2326>
13. Эседов Э.М., Мусаева Л.Н. Мелатонин и сезонное обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2022;(05):222-226. [Esedov EM, Musayeva LN. Melatonin and seasonal exacerbation of duodenal ulcer. *Modern science: current problems of theory and practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2022;(05):222-226. (In Russ.)]. doi: 10.37882/2223-2966.2022.05.38.