

А.А. Мингалева

ЗАГАДКИ МЕЛАТОНИНА В ТАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Л.М. Гордиенко

Кафедра факультетской педиатрии

Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург

A.A. Mingaleva

THE MYSTERIES OF MELATONIN IN THE TACTICS OF A PEDIATRICIAN

Tutor: PhD, associate professor L.M. Gordienko

Department of Faculty Pediatrics

Orenburg State Medical University, Orenburg

Резюме. В 1958г впервые был описан гормон в обнаруженный в шишковидной железе - мелатонин. За последующие 60 лет было опубликовано большое количество исследований о роли мелатонина в циркадных ритмах человека. С прогрессированием науки появились данные об воздействии мелатонина на желудочно-кишечный тракт. В ходе проведенного анализа был сформулирован вывод о положительном влиянии мелатонина, что влечет за собой новые перспективы в лечении и профилактики детей с патологии ЖКТ.

Ключевые слова: мелатонин, ЖКТ, гормон, антиоксидантное действие

Resume. In 1958, the hormone b found in the pineal gland, melatonin, was first described. Over the next 60 years, a large number of studies have been published on the role of melatonin in human circadian rhythms. With the progress of science, evidence has emerged on the effects of melatonin on the gastrointestinal tract. During the analysis, a conclusion was formulated about the positive effect of melatonin, which entails new prospects in the treatment and prevention of children with gastrointestinal pathology.

Keywords: melatonin, gastrointestinal tract, hormone, antioxidant effect.

Актуальность. За последние 10 лет количество детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта значительно выросло, что свидетельствует об необходимости поиска новых методов профилактики и лечения.

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки являются наиболее распространенными среди всех заболеваний органов пищеварения у детей и подростков и составляют 58-65% в структуре детской гастроэнтерологической патологии, или 200 — 300 случаев на 1000 детей. Влияние экзогенного мелатонина является одним из выборов методов лечения[1].

Цель: провести обзор российских и зарубежных литературных данных по теме исследования.

Задачи:

1. Определить место синтеза мелатонина и его предшественников в организме;
2. Установить взаимосвязь между мелатонином и клетками ЖКТ;
3. Дать характеристику эффективности влияния мелатонина на биохимические процессы в ЖКТ;
4. Оценить рентабельность экзогенного мелатонина в качестве дополнительного лечения у детей с заболеваниями ЖКТ

Материалы и методы. Это исследование было проведено с использованием описательного, несистематического подхода. Для написания данной обзорной статьи был проведен поиск литературы в различных базах данных, включая PubMed,

Medscape и Елайбарри. Статьи были выбраны для включения на основе изложенной в них информации. Обзор был разработан, чтобы обобщить участие мелатонина, традиционно считающегося основным гормоном шишковидной железы, в поддержании целостности слизистой оболочки желудка, гастропротекции, заживлении язв и кишечных расстройствах.

Результаты и их обсуждение. Мелатонин –это гормон эпифиза образующийся ферментативно из L-триптопана (Trp), был впервые обнаружен в шишковидной железе крупного рогатого скота в 1958 году Lerner et al [2]. Первые эндокриноциты у плода появляются в прямой и ободочной кишке на 6–9-й неделе внутриутробного развития [3,4]. Циркадный ритм экспрессии клон генов толстого кишечника плода определяется уже к 33-й неделе внутриутробного развития. В антенатальном периоде онтогенеза материнский мелатонин является ключевой молекулой, направляющей и координирующей генетический процесс развития взаимосвязи часовых генов тканей организма ребенка и формирующейся микробиоты [4,5].

Помимо эпифиза, рецепторы к мелатонину обнаружены в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, в коре головного мозга, мозжечке, сетчатке, селезенке, печени, половых железах, молочных железах, матке, вилочковой железе, в желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, лимфоцитах[6]. Уникальность мелатонина как гормона состоит в том, что для него существуют рецепторы двух принципиально разных типов: мембранные и ядерные. Мембранные рецепторы представлены тремя разновидностями (MT1R, MT2R и MT3R) (рис. 1.), они сопряжены с G-белками, и их активация влияет на внутриклеточный уровень цАМФ, Ca^{2+} и других вторичных посредников, обуславливая быстрые и краткосрочные эффекты мелатонина [7].

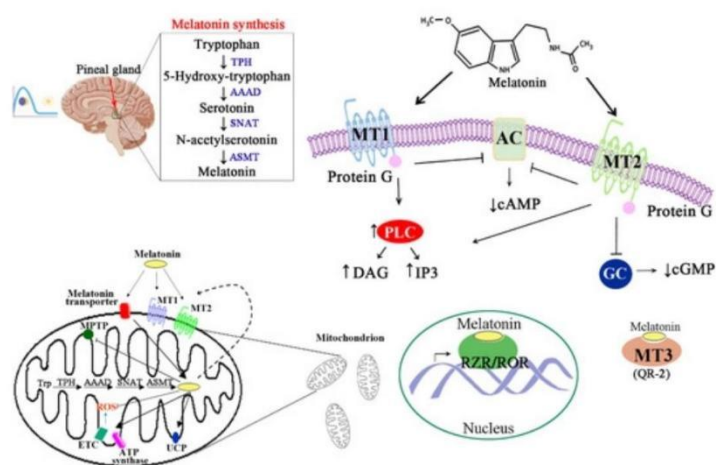


Рис. 1 – Мембранные рецепторы

Мелатонин в ЖКТ выполняет широкий спектр функций, но среди его эффектов можно выделить эндокринные и паракринные, а также люминальные. К последним относятся эффекты, осуществляемые через просвет пищеварительной трубки; считается, что мелатонин, выделяющийся в верхних отделах ЖКТ при поступлении пищи, вместе с содержимым кишечника проходит в нижние отделы, где воздействует на свои рецепторы и таким образом синхронизирует работу всех частей ЖКТ. Производит антиоксидантное действие, которое играет важную роль в защите

слизистой ЖКТ от постоянных экзогенных воздействий, а также от свободных радикалов, образующихся в процессе пищеварения [10]. Циркадианные ритмы непосредственно связаны с триптофаном, который в организме преобразуется в мелатонин — гормон сна. В утренние и дневные часы оно меньше, а после 18 ч вечера его уровень повышается с ночным пиком и последующим плавным снижением. Количество потребляемого с грудным молоком триптофана на протяжении суток коррелирует с уровнем последующей продукции мелатонина у детей. Этот момент необходимо учитывать при вскармливании сцеженным молоком: сцеженное в утренние часы молоко не рекомендуется давать ребенку в вечерние часы, и наоборот, т. к. это может провоцировать к снижению защитных свойств мелатонина [12].

Более высокие периферические и тканевые уровни мелатонина наблюдались не только после приема пищи, но и после длительного лишения пищи. Мелатонин может защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от изъязвлений благодаря своему антиоксидантному действию, стимуляции иммунной системы, а также стимулированию микроциркуляции и регенерации эпителия. Мелатонин может снижать секрецию пепсина и соляной кислоты и влиять на активность миоэлектрических комплексов кишечника посредством своего воздействия на ЦНС. Уровень мелатонина в тканях или крови может служить маркером поражений или опухолей ЖКТ. Клинически мелатонин обладает потенциалом для профилактики или лечения колоректального рака, язвенного колита, синдрома раздраженного кишечника, детских колик и диареи [8]. Существует довольно много кишечных гормонов, которые участвуют в регуляции чувства голода и насыщения: грелин и орексин стимулируют пищевое поведение, а лептин, холецистокинин (ССК), глюкагонподобный пептид-1 (GLP-1) и пептид YY (PYY) – наоборот, подавляют его.

Предполагается, что роль мелатонина в этой системе заключается в подавлении секреции грелина, хотя механизм этих взаимодействий до конца не ясен [9]. Отмечено также влияние мелатонина на пролиферацию клеток слизистой ЖКТ. В экспериментах отмечается, что при различных физиологических дозах мелатонин оказывает противоположное действие на клеточную пролиферацию: в дозах, соответствующих дневному уровню в кровотоке, мелатонин подавляет пролиферацию клеток, а при концентрациях, характерных для ночного времени – стимулирует [11]. Мелатонин выполняет множество других функций, включая онкостатические, снотворные, иммунную регуляцию, репродукцию, время полового созревания, расстройства настроения и трансплантацию. На основе проанализированной информации, можно сделать вывод о положительном влиянии мелатонина при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Существуют клинические данные: у пациентов с ЯБЖ, причем инфицированных *Helicobacter pylori*, при лечении мелатонином наблюдалось ускорение заживления язв по сравнению с контрольной группой (Рис. 2).

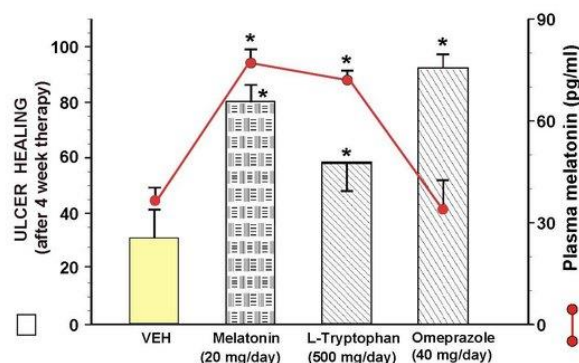


Рис. 2 – Динамика заживления язв у пациентов, принимавших мелатонин, триптофан и омепразол в сравнении с контрольной группой (VEH). Красным отмечен уровень мелатонина в плазме.

Антиульцерогенный эффект мелатонина в этом случае объясняется его прямым и опосредованным воздействием на свободные радикалы, улучшением микроциркуляции в слизистой ЖКТ, а также цитопротекторным действием благодаря участию мелатонина в регуляции метаболизма арахидоновой кислоты. Показано, что мелатонин стимулирует выработку простагландина E2 и простациклина, и предполагают, что он активирует циклооксигеназу COX-2 (рис.6). Простагландин E2 помимо прочего подавляет синтез кислоты и пепсина в желудке и стимулирует выработку бикарбоната, что тоже благоприятно сказывается на процессе восстановления поврежденной слизистой [11]. Дополнительный эффект вызывает высвобождение таких факторов, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1), которые способствуют улучшению кровотока и быстрому заживлению ран[9].

Выводы: мелатонин благотворно влияет на защитную функцию желудочно-кишечного тракта, благодаря своему антиоксидантному действию, стимуляции иммунной системы, активизации выработки простагландина E2 и простациклинов, а также стимулированию микроциркуляции и регенерации эпителия, снижение секреции пепсина и соляной кислоты, влияние на активность миоэлектрических комплексов кишечника посредством своего воздействия на ЦНС.

Применение мелатонина в практике врача педиатра на основе патогенетического обоснования является одним из актуальных направлений гастроэнтерологии детского возраста. Необходимо провести новые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования для уточнения дозирования у детей разных возрастных групп, учитывая их коморбидное состояние.

Литература

1. Зрячкин Н.И., Чеботарева Г.И., Бучкова Т.Н. Хронический гастрит и гастродуоденит у детей дошкольного и школьного возраста (1-я и 2-я части) // Вопросы детской диетологии. - 2015. - Т. 13. №4. - С.46-51. №5. С 55-61
2. Локализация и биологическая активность мелатонина в интактном и пораженном желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)/ С.Дж. Контурек, П.К Контурек, Я. Бжозовская, М. Чесникевич-Гузик [и др.].- Текст : непосредственный //WW Павлик – 2007 г.
3. Костюкевич С.Б. Гистотопография и плотность расположения эндокринных клеток эпителия слизистой оболочки толстой кишки плода человека / С.Б Костюкевич. - Текст: непосредственный // Морфология.- 2004- №5.- С.52–55.

4. Lolova I.S., Davidoff M.S., Itzev D.E. Histological and immunocytochemical data on the differentiation of intestinal endocrine cells in human fetus.// I.S Lolova,M.S Davidoff, D.E Itzev D.E. - Текст: непосредственный // Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. -1998.- №23.-С.61–71.
5. Development and entrainment of the colonic circadian clock during ontogenesis / Polidarova L., Olejnikova L., Pauslyova L. , Sladek M. , Sotak M. , Pacha J., Am. J. Physiol. Gastrointest. [и др.].- Текст : непосредственный // Liver Physiol. - 2014.- №4. - С346–356.
6. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions / R.M. Slominski, R.J. Reiter, Schlabritz-Loutsevitch,R.S Ostrom [и др.].- Текст : непосредственный // Mol. Cell Endocrinol. - 2012.-№351.- С.152–166.
7. Роль мелатонина и его рецепторов в регуляции метаболических процессов / И.С. Джериева, С.С Бровкина, И.Б. Решетников, М.С. [и др.].- Текст : непосредственный // Эндокринология. - 2022.- №4(85)
8. Бубеник Г.А Возможное клиническое проявление желудочно-кишечного мелатонина. / Г. А. Бубеник. - Текст : непосредственный // Прием сигналов Biol. -2001.- №10 (6). - С. 350-366.
9. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / Konturek, S.J. Konturek, P.C. Brzozowski, T. Bubenik, G.A. - Текст : непосредственный // Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. J Physiol Pharmacol. - 2007.- №58. - С.23-52.
10. Bubenik G.A Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. // G.A. Bubenik. - Текст : непосредственный // J Physiol Pharmacol. -2008.- №59. - С.33-51.
11. Мелатонин в норме и патологии / Комаров, Ф.И., Раппопорт, С.И., Малиновская, Н.К., Анисимов, В.Н. - Текст : непосредственный // ИД Медпрактика-М, Москва.- 2004.
12. Nitrogen and protein content analysis of human milk, diurnally and nocturnally / Sanchez Lopez C.L., Hernandez A., Rodriguez A.B. [и др.].- Текст : непосредственный // Nutr Hosp.- 2011.- №26 (3).- С.511–514.
13. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders / Шейх Б. А, Аариф А., Мидхат Б., [и др.].- Текст : непосредственный // Cell Mol Neurobiol. – 2023.-№43(6).-С.303-307