

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э. Б. Арушанян¹

Мелатонин, секретируемый мозговой железой эпифизом и продуцируемый энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта, играет универсальную защитную роль при разных заболеваниях поджелудочной железы, ограничивая, преимущественно в эксперименте, проявления острого панкреатита и сахарного диабета. При надёжном клиническом обосновании эти свойства мелатонина могут быть использованы с лечебными целями.

Ключевые слова: мелатонин, острый панкреатит, сахарный диабет

Начиная с 1958 г., с момента открытия А. Lerner и его сотрудниками мелатонина (МТ), выделенного из эпифиза животных, в биологической науке и медицине возник необычайный интерес к изучению этого органа. Вскоре после появления результатов первых исследований стало очевидным, что рудиментарный третий глаз — эпифиз в процессе эволюции трансформировался в эндокринную железу, которая посредством основного гормона МТ обеспечивает в организме чрезвычайно важную миссию, в первую очередь, связанную с организацией разной частоты колебательных процессов. Позднее оказалось, что гормон обладает универсальными клеточными свойствами, благодаря которым вмешивается в деятельность различных органов и систем, а также наделён широким спектром фармакологической активности.

Эти сведения подробно обобщены в серии обзорных публикаций [см. 1, 2, 64 и др.] и вкратце сводятся к трём основным положениям. Во-первых, синтез индольного соединения МТ в секреторных клетках эпифиза пинеалоцитах происходит в несколько этапов. Начальным звеном служит триптофан, который через серотонин и N-ацетилсеротонин превращается в конечный гормон. Ключевыми ферментами синтеза служат N-ацетилтрансфераза и гидроксининдол-О-метилтрансфераза. Образовавшийся МТ секретируется преимущественно в ликвор, откуда поступает в сосудистое русло, а затем током крови разносится по всему организму. За счёт хорошей липофильности он быстро проникает в различные мозговые структуры и периферических органы. В дальнейшем его эффекты реализуются посредством двух типов специфических мембранных рецепторов (MT1 и MT2), сопряжённых с G-белком.

Во-вторых, секреторная активность эпифиза и образование МТ максимально выражены в темный и мини-

мально в светлый периоды суток вне зависимости от видовых особенностей животных. Это обстоятельство позволило считать эпифиз важной хронотропной железой, обеспечивающей за счёт тесных морфофункциональных связей с водителем суточного ритма — супрахиазматическими ядрами гипоталамуса — циркадные колебания различных физиологических процессов. В результате за МТ закрепилась репутация естественного хронобиотика — ритморганизующего гормона и универсального адаптогена.

В-третьих, легко проникая в мозговую ткань из крови и ликвора, МТ обнаружил способность вмешиваться в ряд церебральных функций. Исторически одной из первых была доказана его гипногенная, позднее — анксиолитическая и антидепрессивная активность. Весьма существенно для обсуждаемой в настоящей работе проблемы, что в дальнейшем, кроме того, удалось обосновать лечебные достоинства экзогенного МТ при терапии органических заболеваний головного мозга (черепно-мозговая травма, инсульт, нейродегенеративная патология типа болезни Альцгеймера). И в основе этих эффектов гормона лежит уникальное нейротекторное действие в отношении центральных нейронов [см. 3, 4].

Между тем, спустя 20 лет после открытия МТ в эпифизе, методами иммуногистохимии он был идентифицирован во многих периферических органах и тканях. Оказалось, что его вырабатывают энтерохромаффинные клетки (аудоциты), обладающие паракриной функцией. В частности, они обнаружены во всех отделах желудочно-кишечного тракта, в том числе в поджелудочной железе, хотя функциональное назначение такого периферического МТ долгое время оставалось неизвестным. Лишь в последние годы появилась серия новых фактов, описывающих его судьбу за пределами мозга, в том числе стала очевидной непосредственная связь биологической роли МТ с панкреатической физиологией и патологией.

Как и в эпифизе, периферический МТ проходит аналогичные этапы синтеза при участии тех же фер-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольская государственная медицинская академия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310.

ментов. Знаменательно, что его общее количество в тканях и органах в десятки раз превосходит уровень плазменного МТ эпифизарного происхождения. Для разграничения физиологических свойств такого и центрального МТ необходимо учесть, что после удаления эпифиза исчезают суточные колебания содержания гормона в плазме крови, но за счёт апудоцитов в дневные часы он продолжает в определённом количестве удерживаться в сосудистом русле. В случае введения триптофана — предшественника МТ — его плазменное содержание дозозависимо повышается как у интактных, так и у эпифизэктомированных животных [8, 16, 44].

Эффекты регионального МТ, подобно эпифизарному, реализуются посредством специфических МТ рецепторов обоёго типа, обнаруженных во всех отделах желудочно-кишечного тракта. Однако, если в слизистой желудка и в ткани поджелудочной железы плотность МТ1 рецепторов и экспрессия их протеинов обнаруживают чёткий суточный ритм с максимальными значениями в темное время суток, то аналогичная ритмика отсутствует у МТ рецепторов 2-го типа [35, 10].

Указания на необыкновенную распространённость в организме позволили высказать положение, по которому внеэпифизарный МТ может играть ключевую роль в качестве паракриной сигнальной молекулы для региональной координации клеточных функций. Циркулирующий в крови МТ местного происхождения способен действовать как типичный гормон, достигая далеко расположенных клеток-мишеней [7, 34].

Учитывая изложенное и принимая во внимание тот факт, что МТ оказывается мощным эндогенным “поглостителем” свободных радикалов, успешным иммуномодулятором и антиоксидантом (см. ниже), он, по-видимому, способен обеспечивать в организме универсальную протекторную миссию, вмешиваясь в патологические процессы любого происхождения. Наряду с другими органами, объектом такой защиты оказывается и поджелудочная железа. Известно, что последняя имеет двойное значение для деятельности организма: в качестве экзогенного органа участвует в процессах пищеварения, будучи же эндокринной железой, контролирует углеводный метаболизм. Тяжёлое поражение внешнесекреторной функции возникает при остром панкреатите, тогда как расстройства эндокринного статуса проявляются в форме сахарного диабета. МТ, судя по приводимым далее сведениям, весьма успешно ограничивает оба типа нарушений.

Острый панкреатит

При всём многообразии клинических проявлений острого панкреатита и провоцирующих его факторов для заболевания патологоанатомически в основном характерен ферментативный отёк, который в сочетании с ишемией трансформируется в деструктивный процесс. Последний обычно протекает с вовлечением соседних органов (“синдром взаимного отягощения”), в частности, печени. На клеточном уровне выраженность повреждения панкреатической ткани в конечном счёте определяется нарушением баланса между цитотоксическими, увеличивающими воспаление агентами

и механизмами противовоспалительной защиты. Среди первых особенно важны оксидантный стресс с усилением перекисного окисления липидов и ростом уровня свободных радикалов, а также повышенная выработка провоспалительных цитокинов [см. 27, 30 и др.]. Для активного вмешательства в эти процессы у МТ есть все возможности, вытекающие из понимания его физиологической роли.

По современным представлениям, наряду с рядом пептидов, подобных холецистокинину, лептину, обеситину и др., МТ входит в число гуморальных факторов управления секреторной активностью поджелудочной железы. Посредством специфических рецепторов, показанных на мембранах ацинарных клеток человека и животных, он через кальциевые сигнальные пути запускает выработку её основных пищеварительных ферментов [19, 32].

Повторные инъекции хронобиотика МТ крысам стимулируют потребление пищи с началом активного периода суточного цикла. Это позволяет предполагать его заметный вклад в циркадную периодичность деятельности всей пищеварительной системы, в том числе за счёт усиления секреции панкреатических ферментов [11]. Впрочем, данное положение справедливо, по-видимому, при обсуждении функциональных особенностей лишь эпифизарного гормона, притом преимущественно у ночных животных, поведенческая активация которых происходит с наступлением темноты и на которых, кстати, выполнено большинство приводимых далее исследований. Для временной организации секреторных процессов в желудочно-кишечном тракте в целом и в поджелудочной железе, в частности, у дневных животных и людей функционально более значимым может оказаться периферический МТ, продуцируемый апудоцитами на месте.

Следует подчеркнуть, что если исходить из своеобразной “поправочной” (адаптогенной) роли МТ в организме, то заметные сдвиги в деятельности поджелудочной железы под его влиянием следует, скорее всего, ожидать в условиях отклонения от физиологической нормы. Подтверждением тому служат приводимые ниже факты, полученные в экспериментах при моделировании разными способами острого панкреатита.

Действительно, в опытах на различных экспериментальных моделях заболевания установлены универсальные защитные эффекты экзогенного МТ. Так, предварительные инъекции МТ (50 мг/кг) (до ретроградной инфузии таурохолата в желчно-панкреатический проток или его лигирования) ограничивали отёк, воспаление, ацинарный некроз в ткани железы с одновременным снижением плазменного уровня амилазы и TNF-альфа. Указанные сдвиги коррелировали с повышением экспрессии мРНК и белков МТ1 рецепторов, полученных из панкреатических клеток [22, 23, 33].

Протекторные свойства МТ показаны и на модели острого панкреатита, который провоцировали церулеином либо с помощью сосудистых нарушений при ишемии-реперфузии железы у крыс. В обеих ситуациях интрацеребровентрикулярное или внутрибрюшин-

ное применение МТ (10 или 50 мг/кг) препятствовало формированию морфологических сдвигов в структуре панкреатических клеточных элементов в виде повреждения митохондрий, аппарата Гольджи, расширения эндоплазматического ретикулума. Одновременно ослаблялись проявления оксидантного стресса с ростом активности антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы), снижением уровня малонового диальдегида и выработки провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что защитное действие обнаружено лишь у приведённых (достаточно высоких) доз МТ и отсутствовало при их десятикратном понижении [36, 37, 50]. Наконец, МТ нормализовал микроэлементный состав повреждённой панкреатической и мозговой ткани у животных с тяжёлой интоксикацией, вызванной фосфорорганическими соединениями [18].

Большинство доказательств защитного действия МТ при острых поражениях поджелудочной железы, вызванных различными факторами, получено в экспериментальных условиях. Полностью экстраполировать эти находки на человека, разумеется, нельзя. Тем не менее есть ряд косвенных и пока немногочисленных наблюдений на людях, которые дают право предполагать существование и у них такой способности гормона. В частности, нейтрофилы, полученные у пациентов с выраженным острым панкреатитом, отличаются задержанным апоптозом, повышенной экспрессией CD18 и дыхательной активностью. Внесение в культуру таких клеток низких концентраций МТ устраняло подобные сдвиги [21]. Впервые представлены также доказательства определённой зависимости между клиническими проявлениями панкреатита и содержанием плазменного МТ. У больных с тяжёлым вариантом заболевания по сравнению с более умеренной формой гораздо выше оказывается уровень МТ крови в первые же часы после появления болевого синдрома, причём особенно высокие показатели зарегистрированы у более молодых пациентов (моложе 35 лет). Это не зависело от этиологии и гистопатологических характеристик (преобладание отёка или некроза ткани) панкреатита и позволило авторам предполагать, что обнаруженный факт прямо указывает на проявление защитной роли эпифизарного гормона [14].

Защитное влияние МТ распространяется, очевидно, не только на саму первично поражённую поджелудочную железу, но и на соседние органы, вовлекаемые в патологический процесс, к числу которых относится, например, печень. У крыс с вызванным церулеином острым панкреатитом предварительное введение МТ (20 мг/кг), наряду с нормализацией антиоксидантного статуса железы, приводило к аналогичным сдвигам и в печёночной ткани с одновременным восстановлением активности аланинтрансаминазы и снижением уровня TNF-альфа [30, 53]. Удаление эпифиза у крыс усугубляло повреждение гепатоцитов, изначально обусловленное панкреатитом [25].

На клеточном уровне протекторный эффект МТ при остром панкреатите, вероятно, определяется несколькими механизмами. Как отмечалось, ведущую роль в

генезе заболевания играет активация оксидантного стресса с усилением процессов ПОЛ и накоплением свободных радикалов. Между тем МТ сейчас признаётся в качестве одного из самых надёжных естественных антиоксидантов, который служит успешной “ловушкой” свободных радикалов и индуктором антиоксидантных ферментов [10]. Оба указанных свойства в полной мере реализуются в повреждённой панкреатической ткани в виде падения под его влиянием уровня малонового диальдегида, нарастания активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы [25, 39]. Рост антиоксидантного потенциала совпадает со способностью МТ ограничивать в очаге поражения иммунологическую реактивность и выраженность воспалительного процесса за счёт ослабления экспрессии TNF-альфа, выработки ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1бета, ИЛ-6, ИЛ-8), торможения ядерного связывания NF-каппаВ, изменения локальной продукции простагландинов [20, 39, 41]. Определённый вклад в панкреопротекцию вносит, очевидно, способность МТ обезвреживать некоторые токсины, а также усиливать регенеративные процессы, судя по накоплению нуклеиновых кислот и повышению скорости оборота ДНК в повреждённой поджелудочной железе после его введения [68].

Следовательно, защитное действие МТ при остром нарушении её внешнесекреторной функции представляется комплексным феноменом с привлечением ряда клеточных механизмов. При этом нельзя, на наш взгляд, исключить активное участие системной роли самого эпифиза в реализации даже сугубо местных эффектов непосредственно в желудочно-кишечном тракте. В пользу его прямого вовлечения в процесс защиты говорит несколько фактов. Например, эпифизэктомия существенно ухудшает патоморфологическую картину при экспериментальном панкреатите, заметно повышая уровень плазменной амилазы и лактатдегидрогеназы, тогда как повторные инъекции МТ нормализуют подобные сдвиги [25, 40]. Ограничение морфологических и биохимических проявлений острого панкреатита удаётся получить при введении прекурсора МТ L-триптофана непосредственно в желудочки мозга, что коррелирует с последующим ростом уровня гормона в плазме крови [45]. Иными словами, в ослаблении проявлений заболевания может быть заинтересован не только периферический (тканевой), но и центральный (эпифизарный) МТ.

Между тем основная биологическая миссия последнего, как известно, сводится к синхронизации биологических ритмов, неизменно дезорганизуемых при любой патологии [см. 2]. Этим, хронобиологическим фактором объясним дополнительный вклад эпифизарного гормона в успешность борьбы с поражением поджелудочной железы. В пользу того свидетельствует и ухудшение биохимических показателей у крыс с церулеиновым панкреатитом в случае первичного нарушения циркадного ритма выработки МТ железой [38].

Сахарный диабет

Согласно имеющимся сведениям, протекторные возможности МТ распространяются и на эндокринную функцию поджелудочной железы. Уже в первых работах, посвящённых изучению биологии эпифиза, была доказана возможность его участия в регуляции энергетического метаболизма. Это в целом подтверждают и результаты экспериментальных исследований, выполненных в последние годы. Однако на основании их анализа дать однозначную оценку истинной роли МТ представляется сложной задачей в силу, на первый взгляд, определённой разноречивости данных. Между тем знакомство с функциональными свойствами, как самой железы, так и её гормона, позволяет, по нашему мнению, указать на несколько вероятных причин такой разноречивости. К ним, очевидно, следует отнести видовые особенности животных, дозу и схему введения МТ, гендерные и возрастные различия, исходное функциональное состояние организма.

Действительно, по одним наблюдениям, сделанным на крысах, повторное применение МТ (парентерально 10 мг/кг, 18 дней) существенно не влияло на величину гликемии и антиоксидантный статус животных, по другим, в случае введения внутрь (с питьём 4 мкг/мл, 12 недель) снижало массу тела и уровень плазменной глюкозы, а у самцов (в отличие от самок) и содержание инсулина в крови. В зависимости от половой принадлежности крыс содержание триацилглицерола в крови и гликогена в миокарде менялось разнонаправленно [15, 73]. На изолированных островках поджелудочной железы под влиянием МТ, добавляемого в инкубационную среду, показаны более однозначные сдвиги: он заметно угнетал секрецию инсулина бета-клетками и, напротив, усиливал экспрессию и секрецию глюкагона альфа-клетками. По данным опытов *in vivo*, его использование внутрь у крыс также провоцировало гипергликемию с ростом плазменной концентрации глюкагона [13].

С другой стороны, результаты некоторых работ, выполненных на дневных животных и людях, не во всём совпадают с такими выводами. Так, острое введение МТ (0,1 мг/кг) коровам вызывало существенное повышение уровня общего холестерина и триглицеридов при незначительном увеличении плазменной концентрации глюкозы и инсулина. Впрочем, его однократный приём (1 мг) пожилыми женщинами менял толерантность к глюкозе и повышал чувствительность к инсулину [17, 28].

Сведения, подобные приведённым выше, получены при изучении организмов разного вида, с применением к тому же различных дозировок и схем введения МТ, что, естественно, не позволяет дать им какую-либо однозначную оценку, в том числе говорить о характере функциональных отношений эпифиза и поджелудочной железы. Особенно следует подчеркнуть значение видовой принадлежности животных [19, 59]. Ведь суточная кривая содержания МТ в крови животных, ведущих ночной и дневной образ жизни, имеет одинаковую конфигурацию с пиком в полночь, но этому со-

ответствуют прямо противоположные формы поведенческой активности — у первых она выше в темный период суток, который для вторых, напротив, совпадает со снижением деятельности.

Согласно результатам многочисленных исследований физиологических и фармакологических свойств МТ, имеющих явно адаптогенный характер, ещё одним важным условием для определения их истинной природы служит исходное функциональное состояние организма, на фоне которого происходит его назначение. Как показывают факты, данное положение целиком применимо и при решении обсуждаемой проблемы, делая необходимым обязательный учёт изначального метаболического и гормонального фона.

В самом деле, у крыс, подвергаемых регулярной физической нагрузке, в отличие от нетренируемых, развивалась гипогликемия, рос плазменный уровень лактата, а в печени и мышцах нарастало содержание гликогена. На таком фоне повторное введение им МТ (0,5 или 2 мг/кг) нормализовало указанные сдвиги [47]. Для крыс, которых кормили богатой жирами пищей, повышение массы тела сочеталось с устойчивым подъёмом в крови концентрации инсулина, глюкозы, триглицеридов, адипонектина. Эти нарушения также нивелировались, если животные одновременно получали с питьём МТ (25 мкг/мл, в течение 11 недель). Существенно, что у крыс с ожирением в несколько раз увеличивалось плазменное содержание самого МТ [65]. Тем самым с учётом указанных факторов допустимо констатировать несомненный вклад МТ в регуляцию углеводного обмена, эндокринную функцию поджелудочной железы, а потому, как следует из последующих фактов, и в происхождение сахарного диабета.

При моделировании сахарного диабета на крысах с помощью стрептозотоцина возникают расстройства, близкие человеческой патологии. При этом гипергликемия сочетается с изменением толерантности к углеводной нагрузке, снижением активности в печени глюкокиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и антиоксидантного статуса в целом. Повторное предварительное введение МТ (5 мг/кг, 15 дней) предупреждало появление указанных нарушений [9]. У крыс линии Goto-Kakizaki, на которых воспроизводят аналог диабета 2-го типа людей, напротив, показаны гиперинсулинемия и гиперлипидемия, снижение плазменной концентрации глюкагона и активности тирозинкиназы рецептора инсулина. Однако и в этой ситуации у МТ установлен отчётливый антидиабетический эффект с ликвидацией указанных нарушений [13, 54, 56].

С приведёнными сведениями совпадают результаты исследований *in vitro*. Например, в островковом аппарате Лангерганса мышей с аллоксановым диабетом неизменно отмечались тяжёлые дегенеративные изменения. Если же такие животные предварительно получали МТ (ежедневно по 0,15 мг/кг в течение 2 недель), то число и ультраструктура выделенных у них бета-клеток не отличались от аналогичных морфологических характеристик у нормальных и, что особенно показательно, — у старых мышей. С другой стороны,

у эпифизэктомированных крыс установлено снижение плотности островков и гибель их клеточных элементов [42, 61]. Добавление МТ в инкубационную среду, содержащую культуру гепатоцитов, полученных от мышей с алиментарным диабетом, увеличивало в них синтез гликогена через повышение фосфорилирования при участии протеинкиназы *Czeta*, *Akt*. Такое действие устранял антагонист МТ лузиндол [67]. Интересно, что МТ облегчал также приживление пересаженного островкового аппарата поджелудочной железы мышам с диабетом [46].

Результаты пока немногочисленных исследований на людях в принципе совпадают с экспериментальными находками и подтверждают вероятность существования у МТ защитных, антидиабетических свойств. В развитии метаболического синдрома, ассоциированного с диабетом 2-го типа и сердечно-сосудистыми расстройствами, как известно, ключевую роль играет резистентность к инсулину. Судя по наблюдениям за больными, страдающими такой патологией, у них зачастую расстраивается нормальное соотношение между содержанием в плазме крови МТ и инсулина, что позволяет авторам подозревать участие эпифизарной недостаточности в патогенезе метаболического синдрома [66]. При назначении пожилым пациентам с инсулиннезависимым диабетом на протяжении месяца МТ (по 5 мг ежедневно) продемонстрировано улучшение их клинического состояния при одновременном ослаблении проявлений оксидантного стресса в виде повышения активности эритроцитарной супероксиддисмутазы и снижения уровня малонового диальдегида [43].

Участие МТ в контроле над метаболизмом углеводов и его вклад в происхождение сахарного диабета реализуется, очевидно, несколькими путями, но главную роль, по всей вероятности, следует отвести прямому вмешательству в функцию клеточных элементов островков Лангерганса поджелудочной железы. Осуществляется такое воздействие посредством специфических МТ рецепторов 1 и 2 типа, идентифицированных на поверхности мембран бета- и альфа-клеток грызунов и человека. При этом в первых клетках найдена экспрессия мРНК рецепторов МТ2, а во вторых — МТ1 рецепторов [52].

Добавление к изолированным островкам человека МТ повышает в их клетках содержание свободных ионов кальция, мобилизуя его запасы из системы эндоплазматического ретикулаума и таким способом модулируя клеточные функции. Стимуляция альфа-клеток посредством МТ1 рецепторов, видимо, служит основной причиной усиления секреции глюкагона. В то же время за счёт включения цГМФ сигнального пути через рецепторы 2 типа МТ тормозит выработку инсулина бета-клетками [29, 58, 62, 71, 72].

Будучи непосредственно заинтересованными в регуляции углеводного обмена, оба типа МТ рецепторов, естественно, вовлечены и в генез сахарного диабета. Как показано на линии нокаутных мышей, лишённых МТ1 рецепторов, у таких животных резко нарушается

метаболизм глюкозы и растёт устойчивость к инсулину. Потому есть все основания приравнять их состояние к диабету 2-го типа человека [49].

Изучение выявленных у экспериментальных животных двух подтипов МТ1 рецептора — МТ1А и МТ1В — свидетельствует, что плотность вторых выше в бета-клетках панкреатической ткани, и их генетические вариации в большей степени сказываются на секреции инсулина. Данное положение справедливо и для поджелудочной железы людей. Это позволяет многим исследователям в последние годы рассматривать нарушения в состоянии мелатонинергической системы в качестве серьёзного фактора риска у диабетических больных [26, 49, 51, 63].

Даже приведённое выше беглое изложение накопленных к настоящему моменту сведений не оставляет сомнений в очевидной заинтересованности МТ в развитии сахарного диабета, но они по-прежнему ещё не служат основанием для каких-либо однозначных оценок. Свет на проблему, по нашему мнению, проливают исследования, опираясь на результаты которых правомерно предполагать, что отношения между МТ и инсулином имеют реципрокную организацию и их знак зависит от формы диабета. Речь идёт о том, что не только МТ модулирует эндокринную функцию поджелудочной железы, но сама патология и уровень плазменного инсулина в свою очередь отражаются на деятельности эпифиза, а потому и секреции МТ.

В экспериментальной практике, как и в клинике, приходится иметь дело с двумя формами диабета. Моделируемый на грызунах посредством стрептозотоцина диабет по своим метаболическим параметрам оказывается ближе всего заболеванию 1-го типа у людей и характеризуется понижением содержания инсулина в крови. Одновременно происходит усиление синтеза МТ в эпифизе за счёт активации участвующих в этом ферментов, а также индукция здесь часовых генов (*Per1* и *Bmal1*) [60, 69]. Обратная ситуация показана у крыс *Goto-Kakizaki*, состояние которых приравнивается к диабету 2 типа. У них наблюдается гиперинсулинемия, сочетающаяся с падением уровня МТ в крови, снижением активности N-ацетилтрансферазы и плотности адренорецепторов в эпифизарной ткани, но усилением экспрессии мРНК МТ1 рецепторов в панкреатических островках [12, 31, 55, 58]. Иными словами, можно утверждать как наличие тесных отношений между МТ и инсулином, так и констатировать тот факт, что в патологических условиях эти отношения приобретают реципрокный характер. Отсюда знак протекторного эффекта МТ при диабете во многом определяется видом исходной патологии.

Вмешательство МТ в эндокринную функцию поджелудочной железы, как и в случае острого панкреатита, по-видимому, носит протекторный характер и может определяться на клеточном и системном уровнях близкими, если не тождественными, механизмами. В частности, несомненно, важной стороной клеточного действия служит ингибирующее влияние на процессы перекисного окисления липидов и уровень свободных

радикалов, возрастающих вследствие деструкции бета-клеток при сахарном диабете или его модельных состояниях, вызываемых стрептозотоцином и аллоксаном [56]. Другое вероятное слагаемое антидиабетического действия МТ — ограничение сопутствующих заболеванию местных воспалительных реакций преимущественно аутоиммунного характера за счёт его иммуномодулирующих свойств [6].

Ещё одним источником антидиабетического действия МТ может являться отмеченная выше хронотропная, ритморганизующая функция эпифизарного гормона. Поскольку диабет сопровождается дизритмией, то определённую терапевтическую ценность имеет недавно показанная способность МТ сдвигать фазу суточной секреции инсулина через модуляцию экспрессии так называемых часовых генов, обнаруженных в поджелудочной железе [48, 60]. Впрочем, в приложении к проблеме диабета нельзя игнорировать и возможность с его помощью организовать также и сезонные периодические процессы. Другой стороной системного эффекта надо признать масштабное регуляторное влияние МТ на активность различных эндокринных желёз. При этом особое значение может иметь обсуждавшееся нами ранее весьма подробно модуляторное воздействие эпифиза на функцию коры надпочечников, в частности, на выработку глюкокортикоидных гормонов [см. 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдения последних лет со всей очевидностью свидетельствуют об участии МТ в разностороннем контроле протекторного характера над деятельностью поджелудочной железы. Благодаря этому обеспечивается защита её ткани от повреждения при остром панкреатите, а за счёт регуляции энергетического гомеостаза — ограничение выраженности сахарного диабета. Эти функции обеспечиваются гормональным МТ, секретлируемым мозговой железой эпифизом, а также в результате выработки локального МТ апудоцитами желудочно-кишечного тракта. Реализация эффектов МТ того и другого происхождения зависит от включения специфических рецепторов двух основных типов, представленных в том числе на мембранах клеток панкреатической ткани. На различных экспериментальных моделях панкреатита и диабета в опытах как *in vivo*, так и *in vitro* у МТ показаны отчётливые защитные свойства. На клеточном уровне они базируются, прежде всего, на сочетании антиоксидантного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, на системном же уровне их может определять ритморганизующая (хронотропная) активность эпифизарного гормона.

Надо признать, что современная и достаточно обширная литература, приведённая в настоящей работе по указанным вопросам, сегодня, к сожалению, касается преимущественно результатов экспериментальных исследований. И для того, чтобы оправдать их экстраполяцию на клиническую практику, нужны, разумеется, масштабные многоцентровые исследования

препаратов МТ на больных, страдающих острым панкреатитом и сахарным диабетом. Правомочность проведения таких испытаний оправдывают не только обобщённые в настоящем обзоре сведения, но и естественное происхождение самого МТ, обладающего универсальными адаптогенными свойствами, а также сравнительная безопасность его фармакологических препаратов, которая убедительно доказана при его длительном предшествующем использовании для борьбы с рядом нервных и соматических заболеваний. Однако, исходя из собственного опыта многолетнего изучения эффектов МТ, надёжные клинические данные при лечении с его помощью заболеваний поджелудочной железы, на наш взгляд, удастся получить только в случае чёткого соблюдения ряда условий. В частности, для успешного испытания и применения в качестве лечебного средства любого лекарственного вещества чрезвычайно важен выбор адекватной дозы и схемы лечения. Между тем в случае применения МТ уже а priori его доза не может быть стандартной и будет во многом зависеть от фактора времени (время суток и года), исходного функционального состояния организма и эндокринного статуса пациента. Кроме того, эффективность терапии будет, несомненно, определяться длительностью повторных курсов использования препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Анисимов, *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. Система*, СПб (2007).
2. Э. Б. Арушанян, *Уникальный мелатонин*, Ставрополь (2007).
3. Э. Б. Арушанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(3), 35 – 39 (2010).
4. Э. Б. Арушанян., *Журн. неврол. и психиат.*, **110**(1), 100 – 106 (2010).
5. Э. Б. Арушанян, Л. Г. Арушанян, К. С. Эльбекьян, *Усп. физиол. наук*, **24**(4), 73 – 79 (1993).
6. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 73 – 80 (2002).
7. И. М. Кветной, Т. В. Кветная, Н. Т. Райхлин, *Мелатонин в норме и патологии*, Медпрактика, Москва (2004), сс. 34 – 47.
8. Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, М. А. Осадчук, *APUD-система (общебиологические и онкологические аспекты)*, Обнинск (1993).
9. М. Akmal, R. Ahmadi, M. Vessal, *Arch. Iran Med.*, **13**, 105 – 110 (2010).
10. M. Allegra, R. J. Reiter, D. X. Tan, et al., *J. Pineal Res.*, **34**, 1 – 10 (2003).
11. K. Angers, N. Haddad, B. Selmaoui, *Physiol. Behav.*, **80**, 9 – 18 (2003).
12. A. G. Bach, E. Mulhbauer, E. Peschke, *Endocrinology*, **151**, 2483 – 2493 (2010).
13. I. Bahr, E. Muhlbauer, H. Schulte, *J. Pineal Res.*, **50**, 336 – 344 (2011).
14. O. Belyaev, T. Herzog, J. Munding, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 71 – 77 (2011).
15. B. Bojkova, P. Orendas, L. Friedmanova, et al., *Acta physiol. Hung.*, **95**, 65 – 76 (2008).
16. G. A. Bubenik, *J. Physiol. Pharmacol.*, **59**, 33 – 51 (2008).
17. A. Cagnacci, S. Arangino, A. Renzi, *Clin. Endocrinol*, **54**, 339 – 346 (2001).

18. M. Cemek, M. Emin Buyukokuroglu, Y. Yurumez, et al., *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, **73**, 206 – 212 (2010).
19. R. Chandra, R. A. Liddle, *Curr. Opin. Gastroenterol.*, **25**, 441 – 446 (2009).
20. H. M. Chen, J. C. Chen, C. J. Ng, *J. Pineal. Res.*, **40**, 34 – 39 (2006).
21. H. M. Chen, J. T. Hsu, J. C. Chen, et al., *Pancreas*, **31**, 360 – 364 (2005).
22. L. Q. Chen, K. Zhai, Y. Jin, et al., *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*, **49**, 959 – 962 (2010).
23. C. Col, K. Dinler, A. O. Hasdemir, *JOP*, **10**, 306 – 309 (2009).
24. C. Col, K. Dinler, A. O. Hasdemir, et al., *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, **17**, 682 – 687 (2010).
25. C. Col, K. Dinler, A. O. Hademir, et al., *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, **4**, 78 – 82 (2010).
26. S. Conteras-Alcantara, K. Baba, *Obesity*, **16**, 1861 – 1863 (2010).
27. A. Dabrowski, J. W. Konturek, A. Gabrielewicz, *Eur. J. Pharmacol.*, **377**, 1 – 11 (1999).
28. K. Darul, H. Kruczynska, *Acta Vet. Hung.*, **52**, 361 – 367 (2004).
29. A. Del Castillo-Vaguero, G. M. Salido, A. Gonzalez, *J. Pineal Res.*, **49**, 256 – 263 (2010).
30. M. Esrefoglu, M. Guf, B. Ates, et al., *World J. Gastroenterol.*, **12**, 259 – 264 (2006).
31. T. Frese, A. G. Bach, E. Muhlbauer, et al., *Life Sci.*, **85**, 526 – 533 (2009).
32. P. J. Gomez-Pinilla, P. J. Camello, M. J. Pozo, *Pancreatol.*, **9**, 329 – 333 (2009).
33. K. Guben, H. Ozdemir, U. Berberoglu, et al., *Dig. Dis. Sci.*, **55**, 941 – 946 (2010).
34. R. Hardeland, D. P. Cardinali, V. Srinivasan, et al., *Progr. Neurobiol.*, **93**, 350 – 384 (2011).
35. H. Ishii, N. Tanaka, M. Kobayashi, et al., *J. Physiol. Sci.*, **59**, 37 – 47 (2009).
36. J. Jaworek, J. Bonio, A. Leja-Szpak, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **53**, 51 – 74 (2002).
37. J. Jaworek, T. Brzozowski, S. J. Konturek, *J. Pineal Res.*, **38**, 73 – 83 (2005).
38. J. Jaworek, S. J. Konturek, R. Tomaszewska, et al., *J. Pineal Res.*, **37**, 161 – 170 (2004).
39. J. Jaworek, K. Nawrot-Porabka, A. Leja-Szpak, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 65 – 80 (2007).
40. J. Jaworek, Zwirska-Koczała, J. Szklarczyk, et al., *Pharmacol. Rep.*, **62**, 854 – 873, (2010).
41. K. H. Jung, S. W. Hong, H. U. Zheng, et al., *J. Pineal Res.*, **48**, 239 – 250 (2010).
42. D. Kasradze, A. Tavortkiladze, M. Kasradze, *Georgian Med. News*, **189**, 56 – 63 (2010).
43. M. Kedziora-Kornatowska, K. Szewczyk-Golec, M. Kozakiewicz, et al., *J. Pineal Res.*, **46**, 333 – 337 (2009).
44. S. J. Konturek, P. C. Konturek, I. Brzozowska, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **58**, 381 – 405 (2007).
45. A. Leja-Szpak, J. Jaworek, R. Tomaszewska, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **55**, 234 – 254 (2004).
46. G. J. Lin, S. H. Huang, D. J. Hueng, et al., *J. Pineal Res.*, **47**, 284 – 292 (2009).
47. R. C. Mazepa, M. J. Cuevas, P. S. Collado, *Life Sci.*, **66**, 153 – 160 (2000).
48. Muhlbauer, E. Gross, K. Labucay, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **606**, 61 – 71 (2009).
49. H. Mulder, C. L. Nagorny, V. Lyssenko, *Diabetologia*, **52**, 1240 – 1249 (2009).
50. F. G. Munoz-Casares, F. J. Padillo, J. Briceno, et al., *J. Pineal Res.*, **40**, 195 – 203 (2006).
51. K. Mussig, H. Staiger, F. Machicao, et al., *Ann. Med.*, **42**, 387 – 393 (2010).
52. C. L. Nagorny, R. Sathanoori, U. Voss, et al., *J. Pineal Res.*, **50**, 412 – 417 (2011).
53. J. Ni, J. S. Wu, P. P. Fang, et al., *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **88**, 2867 – 2871 (2008).
54. S. Nishida, *Endocrine*, **27**, 131 – 136 (2005).
55. R. A. Pelicart-Garcia, A. C. Marcal, J. A. Silva, *Life Sci.*, **87**, 169 – 174 (2010).
56. E. Peschke, *J. Pineal Res.*, **44**, 26 – 40, (2008).
57. E. Peschke, A. G. Bach, E. Muhlbauer, *J. Pineal Res.*, **40**, 184 – 191 (2006).
58. E. Peschke, T. Frese, E. Chankiewitz, et al., *J. Pineal Res.*, **40**, 135 – 143 (2006).
59. E. Peschke, E. Muhlbauer, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **24**, 892 – 841 (2010).
60. E. Peschke, S. Wolgast, I. Bazwinsky, et al., *J. Pineal Res.*, **45**, 439 – 448 (2008).
61. M. C. Picinato, A. E. Hirata, J. Cipolla-Neto, et al., *J. Pineal Res.*, **44**, 88 – 94 (2008).
62. R. D. Ramracheya, D. S. Muller, P. E. Squires, et al., *J. Pineal Res.*, **44**, 273 – 279 (2008).
63. T. Reinehr, A. Scherag, H. Wang, et al., *Pediatr. Diabetes*, **10**, 1399 – 1344 (2011).
64. R. J. Reiter, *Endocrinol. Rev.*, **12**, 151 – 180 (1991).
65. M. J. Rios-Lugo, P. Cano, V. Jimenez-Ortega, et al., *J. Pineal Res.*, **49**, 342 – 348 (2010).
66. R. Robera, G. Kirilov, A. Tomova, *J. Pineal Res.*, **44**, 52 – 56 (2008).
67. J. M. Shieh, H. T. Wu, K. S. Cheng, *J. Pineal Res.*, **47**, 339 – 344 (2009).
68. S. Sidhu, P. Pandi, S. Malhotra, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **628**, 282 – 289 (2010).
69. K. Stebelova, K. Anttila, S. Manttari, et al., *Acta Histochem.*, **112**, 26 – 33 (2010).
70. K. Stebelova, I. Herishova, M. Zeman, *Neuro Endocrinol. Lett.*, **28**, 159 – 165 (2007).
71. I. Stumpf, I. Bazwinsky, E. Peschke, *J. Pineal Res.*, **46**, 140 – 147 (2009).
72. I. Stumpf, E. Muchelbauer, E. Peschke, *J. Pineal Res.*, **45**, 318 – 327 (2008).
73. E. J. Sudnikovich, J. Maksimchnik, S. V. Zabrodskaya, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **569**, 180 – 187 (2007).

Поступила 14.09.11

PROTECTIVE ROLE OF MELATONIN IN PANCREATIC GLAND DISORDERS

E. B. Arushanyan

Department of Pharmacology, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355017, Russia

Numerous experimental data show that melatonin secreted by the pineal gland and enterochromaffin cells (apudocytes) of the gastrointestinal tract plays an universal protective role in cases of various disorders of the pancreatic gland. In experiments, this hormone restricts the manifestations of acute pancreatitis and diabetes mellitus. It is suggested that, after reliable clinical justification, melatonin can probably be used for therapeutic aims.

Key words: Melatonin, acute pancreatitis, diabetes mellitus