

**ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА  
МЕЛАТОНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ  
ЭРОЗИЯМИ ЖЕЛУДКА  
С ПОЗИЦИЙ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ  
МОРФОЛОГИИ ЭНТЕРОХРОМАФФИНЫХ КЛЕТОК  
ДИФFUЗНОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ.**

Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко, М.В. Савохина,  
Л.В. Деримедведь, И.Б. Книженко

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Национальный фармацевтический университет (Харьков)  
Харьковская городская студенческая больница*

### Введение

В исследованиях последних лет прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты эрозивных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) и их осложнений [9]. В отечественных и зарубежных публикациях в основном обсуждаются механизмы образования язв, эрозий, а не хронизации, в связи с чем вопросы, посвященные патогенезу хронических эрозий желудка (ХЭЖ) остаются до конца не выясненными, а причины развития патологического процесса до конца не изученными [4]. В настоящее время доказано, что нарушение в межклеточных механизмах энтерохромаффинных (ЕС-клеток) связано с нарушением функциональной морфологии диффузной эндокринной системы (ДЭС). Процессы клеточного обновления ЕС-клеток регулируются ДЭС, поэтому нарушение её функциональной морфологии может создать предпосылки для воспалительных изменений СОЖ при ХЭЖ [1,7,10]. Характер влияния ДЭС на клеточный гомеостаз ЕС-клеток при заболеваниях ЖКТ продолжает изучаться. Решение данной проблемы важно тем, что основные процессы повреждения связаны с нарушениями регенераторной функции СОЖ, обусловленное гиперплазией ЕС-клеток, что создает условия для развития и прогрессирования ХЭЖ [8,12].

**Цель исследования** – изучить причины возникновения ХЭЖ, основываясь на показатели морфофункциональной активности ЕС-клеток СОЖ и функционирования ДЭС.

### Материалы и методы исследования

Нами изучены морфофункциональные особенности ЕС-клеток у 64 пациентов с ХЭЖ в стадии обострения, в возрасте от 21 до 40 лет (средний возраст составил  $28,3 \pm 1,75$  лет), среди них 49 мужчин (76,6 %) и 15 женщин (23,4 %).

Больные были распределены на 2 группы: в первую группу вошли 15 (44,1%) пациентов, у которых ХЭЖ диагностированы впервые, во вторую группу – 34 (55,9 %) больных с ХЭЖ до 5 лет, (из них – 15 человек группа сравнения). Пациенты обеих групп были адекватно подобраны по возрасту, эндоскопическим, морфологическим и гистохимическим признакам.

Пациентам I и II группы проводили антихеликобактерную терапию по традиционной схеме с применением лансопрозола в дозе 30 мг 2 раза в день, амоксициллина в дозе 1000 мг 2 раза в день, кларитромицина по 500 мг 2 раза в день и препарата мелатонина – мелаксена по 6 мг на ночь в течение 12 дней. Больные с группы сравнения получали традиционную схему эрадикации 1-й линии.

Добавление в стандартные схемы лечения ХЭЖ препарата мелатонина обусловлено тем, что ряд исследователей [1,5,6] отмечал наличие грубых нарушений продукции мелатонина у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которые при ремиссии заболевания, уменьшались, но полностью не исчезали. Исходя из факта дисинхроноза продукции мелатонина у пациентов на стадии ремиссии, многие ученые считают, что изменение продукции мелатонина может быть вероятным фактором возникновения обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [1,3,6]. Мелатонин способствует оптимизации клеточной пролиферации слизистой ЖКТ, путем усиления продукции простагландинов E2 (Pg2E), участвующих в гастропротекции [3,11,12]. Интересны и антиоксидантные свойства мелатонина, реализующиеся путем связывания свободных радикалов (синглетного кислорода, супероксидного анион-радикала), гидроксильных радикалов, и стимуляции антиоксидантной системы организма (в первую очередь – глутатионпероксидазы). В отличие от других антиоксидантов, он способен проникать в любую клетку в любой части организма и оказывать специфическое защитное действие на ядро [1,3].

Обе группы больных с ХЭЖ обследовали в динамике по единой программе, включавшей клинические методы исследования, фибро-

гастродуоденоскопию (ФГДС), общее морфологическое и гистохимическое исследование с определением морфофункциональной активности ЕС-клеток. Для оценки характера изменений показателей морфофункциональной активности ЕС-клеток мы сравнивали их с показателями контрольной группы практически здоровых людей. Морфологические изображения, поступающие через оптическую систему микроскопа Nikon Eclipse (увеличение 400, объектив 40, окуляр 10, фильтр 0,8) регистрировали цифровой цветной видеокамерой Nikon DXM1200, вмонтированной в тубус микроскопа и передавали в компьютер Pentium-4 с последующим микрофотографированием.

Материал для гистологического исследования забирали из антрального отдела желудка. Полученные методом щипка 3-4 биоптата СОЖ из краев хронической эрозии фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах, заливали в парафин, после чего изготавливали серийные срезы толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м. Для определения НР применяли гистологический метод исследования с окраской по методу Шубича и толуидиновым-синим. Степень обсемененности СОЖ НР оценивали по классификационным критериям, предложенным Л.И. Аруином [2].

Для окрашивания ядер ЕС-клеток применили гематоксилин-эозин и толуидиновый синий. При метахроматическом окрашивании светоабсорбционный максимум окрашенного метахроматически образования отличается от абсорбционного максимума красителя. При окраске толуидиновым синим, зернышки ЕС-клеток окрашиваются в фиолетово-красный цвет, в тоже время как другие образования воспринимают оригинальный синий цвет красителя. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилин-эозином, использовали для общей оценки состояния ЕС-клеток. Для более углубленного изучения ядерной структуры ЕС-клеток использовали энтерохромаффинную реакцию, для которой характерно выявление в протоплазме зернышек. При применении данного метода энтерохромаффинные клетки окрашиваются в темно-красный цвет. Относительно химического состава зернышек, по новейшим исследованиям, наиболее вероятным является присутствие в них 5-гидрокситриптамина [8].

Для определения уровня морфофункциональной активности ЕС-клеток использовали следующие формулы:

$$\text{Объем ядра: } V_{\text{я}} = \frac{4}{3} \pi r^3, \text{ где } r = \text{средний радиус ядра;}$$

Объем цитоплазмы:  $V_{\text{ц}} = V_{\text{к}} - V_{\text{я}}$ ;

$$\text{Ядерно - цитоплазматический индекс (ЯЦИ): } \text{ЯЦИ} = \frac{V_{\text{к}}}{V_{\text{ц}}},$$

где  $V_{\text{к}}$  – объем клетки,  $V_{\text{я}}$  – объем ядра.

Показатели, характеризующие клеточный гомеостаз ЕС-клеток СОЖ антрального отдела желудка определяли до проведения комплексной терапии и через  $12 \pm 4$  дня от начала лечения.

Результаты исследования математически обрабатывали с помощью статистического пакета программ Excel на персональном компьютере IBM Pentium-4.

#### Полученные результаты и их обсуждение

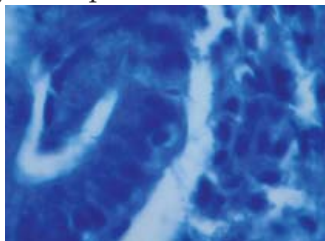
В зависимости от уровня концентрации и функционального состояния ЕС-клеток мелатонин проявляет многофазовое действие в механизме возникновения ХЭЖ. Данные факты позволили предположить, что степень тяжести клинического течения ХЭЖ может изменяться в зависимости от нарушения морфофункциональной активности ЕС-клеток СОЖ.

При морфологическом исследовании гастробиоптатов у пациентов I и II группы исчезали участки фиброза, уменьшались просветы желудочных желез, демаркационный вал и инфильтрация перизерозивной зоны. Следовательно, можно констатировать морфологическое подтверждение эпителизации ХЭЖ. Однако в группе сравнения морфологическая картина у 53,4% больных осталась практически неизменной, а у 27% отмечалось усиление полиморфно-клеточной инфильтрации СОЖ.

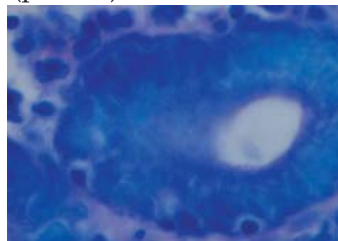
Проводя контроль эрадикации, мы отметили, что в I группе больных эрадикация НР была достигнута в 82,3%, во II группе он был выше 85 %, а в группе сравнения - 74,3%. Через 4 недели после окончания курса терапии полная эрадикация отмечена у всех пациентов, за исключением группы сравнения, у которой вновь была выявлена обсемененность I степени. Таким образом, комбинированная терапия, проводимая курсом длительностью в 12 дней, оказывала значимое антихеликобактерное действие, сохраняющееся через 1 месяц после окончания лечения.

При комплексном изучении морфометрических показателей активности ЕС-клеток у больных I группы равномерно распределены по всему слою СОЖ среди эпителиальных клеток желез. У больных II группы выявлено усиление деструктивных процессов с увеличением силы воспаления, вплоть до гибели

(апоптоза) эндокриноцитов и прилегающих к ним эпителиальных клеток. Наряду с этим отмечено интенсивное выведение из клетки секреторного материала путем растворения секреторных гранул и диффузии секрета через клеточную мембрану. Установлено явное преобладание эндокриноцитов с полигональным ядром и сильно вакуолизированной цитоплазмой (рис.1,2).



**Рис.1.** ЕС-клетки имеют округлую форму, овальное гиперхромное ядро (до лечения). Окраска толуидиновым синим (Ув.×400). СОЖ больного с ХЭ I группы.

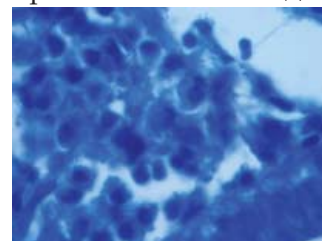


**Рис.2.** В поверхностном эпителии желез расположены крупные ЕС-клетки со светлой цитоплазмой и центрально расположенным ядром (до лечения). Окраска толуидиновым синим (Ув.×400). СОЖ больного с ХЭ II группы.

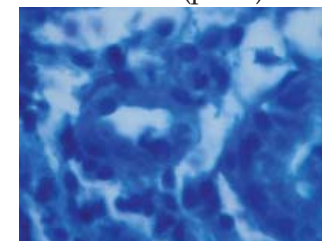
Следовательно, мы наблюдали высокий уровень функциональной активности оставшихся малочисленных эндокриноцитов, имеющих признаки истощения и апоптоза. Судя по гистологической картине СОЖ больных II группы можно предположить, что резкое увеличение потребности в синтезе мелатонина приводит к истощению морфофункциональной возможности ЕС-клеток и к развитию форсированного апоптоза дистресса. Это может быть следствием недостаточной «протекции» в виде эндогенного мелатонина, что является основанием для использования экзогенного мелатонина в комплексной терапии ХЭЖ, так как в оптимальном варианте патогенетическая терапия должна быть направлена не только на эрадикацию бактерий, но и воздействовать на патогенетические механизмы хронизации самого процесса.

Для оценки эффективности влияния комплексной терапии на морфофункциональное состояние клеток ДЭС у больных ХЭЖ нами проанализирована динамика показателей активности ЕС-клеток только у пациентов II группы и в группе сравнения, так как морфофункциональная картина больных I группы была идентична показателям контрольной группы, что свидетельствует о достаточном мелатонинсинтезирующем уровне ЕС-клеток.

У больных II группы ЕС-клетки расположены более компактно. Отмечается присутствие ЕС-клеток с крупным ядром и эозинофильной цитоплазмой, что также свидетельствует об активном синтезе нейромедиаторов. Выраженность апоптоза намного меньше, чем в группе сравнения. Это можно объяснить тем, что при использовании комбинированной терапии формируется необходимый уровень мелатонинсинтезирующей функции с удовлетворением «потребностей» организма за счет вводимого нами мелатонина (рис.3).



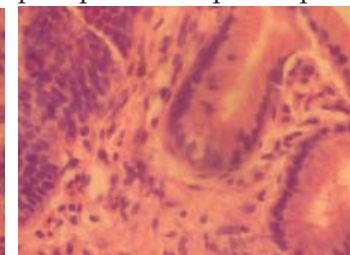
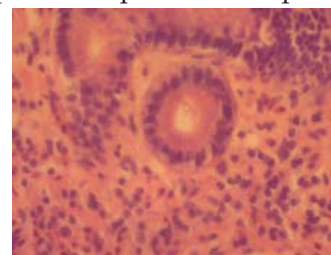
I группа



II группа

**Рис. 3.** СОЖ пациентов I и II группы (после лечения). ЕС-клетки имеют округлую форму, овальное гиперхромное ядро. На всем протяжении поверхностного эпителия встречаются ЕС-клетки, содержащие большое количество светлых гранул, часто заполняющих всю цитоплазму. Окраска толуидиновым синим (Ув.×400).

У пациентов с группы сравнения в воспалительном инфильтрате на месте погибших ЕС-клеток появляются обширные поля пустоты, сохраняется высокий уровень функциональной активности оставшихся малочисленных ЕС-клеток, в которых имеются признаки истощения и апоптоза. Этот факт может рассматриваться как серьезная причина задержки репаративной регенерации (рис.4).



**Рис. 4.** СОЖ больного в группе сравнения (до и после лечения). В ЕС-клетках обнаруживается значительное количество апоптотических телец, что указывает на наличие апоптоза. Окраска гематоксилином и эозином (Ув. x 400).

После проведенного курса терапии у больных II группы отмечено восстановление морфофункциональной активности ЕС-клеток (табл.1).

Таблица 1

**Основные морфометрические показатели энтерохромаффинных ЕС-клеток у больных с ХЭЖ до 5 лет, и в группе сравнения.**

Показатели	Контрольная группа (M±m), n=15	II группа (M±m), n=61		Группа сравнения (M±m), n=15	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Средний d клетки, мкм	9,57±0,17	12,51±0,38	11,02±0,09*	13,27±0,41	13,09±0,27~
Средний v клетки, мкм <sup>3</sup>	245,01±8,25	468,27±11,24	253,66±8,9***	472,49±11,3	451,03±10,9~
Средний d ядра, мкм	5,12±0,09	8,46±0,12	6,09±0,1*	9,52±0,18	9,16±0,11~
Средний v ядра, мкм <sup>3</sup>	157,3±4,16	209,78±7,12	164,2±4,87**	214,23±7,56	199,7±5,39~
Средний v цитоплазмы мкм <sup>3</sup>	201,05±8,03	258,49±12,3	217,04±9,5*	281,07±13,2	273,1±10,8~
ЯЦИ	1,13±0,014	0,67±0,012	0,99±0,017***	0,54±0,009	0,52±0,007~

**Примечание:** \* p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 - при сравнении аналогичных показателей до и после лечения у больных II группы; ~p>0,05 - при сравнении аналогичных показателей до и после лечения в группе сравнения.

**Выводы**

1. Результат морфологического исследования показал, что снижение цитопротективных свойств и регенераторной функции СОЖ обусловлено гиперплазией ЕС-клеток, что создает условия для развития воспаления и прогрессирования ХЭЖ. Изменение функциональной морфологии ДЭС, свидетельствует о патогенетической роли нарушений местного гормонального гомеостаза в формировании воспалительно-дистрофических процессов в СОЖ при ХЭЖ.

2. Проведенными исследованиями установлено, что развитие ХЭЖ сопровождается изменением морфофункциональных показателей ЕС-клеток. Это с одной стороны свидетельствует о сложных эндогенных механизмах развития ХЭЖ, с другой – открывает новые возможности коррекции развития патологических процессов и оптимизации их лечения.

3. При использовании в комплексной терапии мелатонина показатели функциональной морфологии ЕС-клеток восстанавливаются в значительно большей мере, чем при применении стандартной антихеликобактерной терапии.

4. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования препаратов мелатонина в комплексной терапии ХЭЖ.

**Литература**

1. Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. – СПб: Система, 2007. – 40 с.
2. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и хронизация гастродуоденальных язв / Л.И. Аруин // Клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 60–64.
3. Беснятых А.Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / А.Ю. Беснятых, О.В. Бурлакова, В.А. Голиченков // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130, № 5. – С. 487–496.
4. Звягинцева Т.Д. Морфофункциональные особенности ЕС-клеток слизистой оболочки желудка при хронических эрозиях желудка / Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко, Е.С. Проценко, Н.А. Ремнева // Гастроэнтерология. – Днепрпетровск, 2008. – Вып. 41. – С. 41–50.
5. Малиновская Н.К. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Н.К. Малиновская, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2006. – № 1. – С. 5–11.
6. Опарин А.А. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А.А. Опарин, О.Е. Шаповалова // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 68–72.
7. Осадчук А.М. Показатели пролиферации и апоптоза в патогенезе и прогнозировании течения заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori* / А.М. Осадчук, Н.Ю. Коган, И.М. Кветной // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – № 4. – С. 20–24.
8. Осадчук А.М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, Е.А. Исламова, И.М. Кветной // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – № 4. – С. 19–24.
9. Свінціцький А.С. Сучасні уявлення про патогенез ерозій шлунка / А.С. Свінціцький, К.М. Ревенко, Г.А. Соловійова, Л.Б. Бардах // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 4 (24). – С. 5–8.
10. Cellular and molecular partners involved in gut morphogenesis and differentiation / M. Kedinger, O. Lefebvre, I. Duluc [et al.] // Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. – 2002. – Vol. 65, № 19. – P.847-856.

11. *Differential regulation of the rat melatonin receptors: selective age-associated decline and lack of melatonin induced changes* / I.T. Laitinen, M. Viswanathan, O. Vakkuri, I.M. Saavedra // *Endocrinology*. - 2005. - Vol. 130. - P. 2139-2144.

12. Raikhlin N.T. *Melatonin may be synthesized in enterochromaffin cells* / N.T. Raikhlin, I.M. Kvetnoy, V.N. Tolkachev // *Nature*. - 2003. - Vol. 255, № 7. - P. 344-345.

13. Talley N.J. *Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications* / N.J. Talley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2004. - Vol.6, № 8. - P. 27-31.

#### Резюме

**Звягінцева Т.Д., Гаманенко Я.К., Савохіна М.В., Деримедвідь Л.В., Книженко І.Б.** Доцільність застосування препарату мелатоніну у пацієнтів з хронічними ерозіями шлунку з позицій порушення функціональної морфології ентерохромафінних клітин дифузної ендокринної системи.

В даний час доведено, що порушення в міжклітинних механізмах ентерохромафінних (ЕС) - клітин пов'язане з порушенням функціональної морфології дифузної ендокринної системи (ДЕС). Залежно від рівня концентрації та функціонального стану ЕС-клітин, мелатонін проявляє багатофазову дію в механізмі виникнення хронічних ерозій шлунку (ХЕШ). Дані факти дозволили припустити, що ступінь тяжкості клінічного перебігу ХЕШ може корелювати з вираженістю порушень продукції мелатоніну, що і послужило підставою для даного дослідження. Результат морфологічного дослідження показав, що зниження цитопротективних властивостей і регенераторної функції слизової оболонки шлунку (СОШ) обумовлено гіперплазією ЕС-клітин, що створює умови для розвитку запалення і прогресування ХЕШ. Зміна функціональної морфології ДЕС, свідчить про патогенетичну роль порушень місцевого гормонального гомеостазу у формуванні запально-дистрофічних процесів в СОШ при ХЕШ. Встановлено, що розвиток ХЕШ супроводжується зміною морфофункціональних показників ЕС-клітин. При використанні в комплексній терапії мелатоніну показники функціональної морфології ЕС-клітин відновлюються в значно більшій мірі, ніж при застосуванні стандартної антихелікобактерної терапії, що свідчать про доцільність використання препаратів мелатоніну в комплексній терапії ХЕШ.

**Ключові слова:** хронічні ерозії шлунку, дифузна ендокринна система, ЕС-клітини, мелатонін.

#### Резюме

**Звягінцева Т.Д., Гаманенко Я.К., Савохіна М.В., Деримедвідь Л.В., Книженко І.Б.** Целесообразность применения препарата мелатонина у пациентов с хроническими эрозиями желудка с позиций нарушения функциональной морфологии энтерохромаффинных клеток диффузной эндокринной системы.

В настоящее время доказано, что нарушение в межклеточных механизмах энтерохромаффинных (ЕС) - клеток связано с нарушением функциональной морфологии диффузной эндокринной системы (ДЕС). В зависимости от уровня концентрации и функционального состояния ЕС -клеток, мелатонин прояв-

ляет многофазовое действие в механизме возникновения хронических эрозий желудка (ХЭЖ). Данные факты позволили предположить, что степень тяжести клинического течения ХЭЖ может коррелировать с выраженностью нарушений продукции мелатонина, что и послужило основанием для данного исследования. Результат морфологического исследования показал, что снижение цитопротективных свойств и регенераторной функции слизистой оболочки желудка (СОЖ) обусловлено гиперплазией ЕС-клеток, что создает условия для развития воспаления и прогрессирования ХЭЖ. Изменение функциональной морфологии ДЭС, свидетельствует о патогенетической роли нарушений местного гормонального гомеостазу в формировании воспалительно-дистрофических процессов в СОЖ при ХЭЖ. Установлено, что развитие ХЭЖ сопровождается изменением морфофункциональных показателей ЕС-клеток. При использовании в комплексной терапии мелатонина показатели функциональной морфологии ЕС-клеток восстанавливаются в значительно большей мере, чем при применении стандартной антихеликобактерной терапии, что свидетельствует о целесообразности использования препаратов мелатонина в комплексной терапии ХЭЖ.

**Ключевые слова:** хронические эрозии желудка, диффузная эндокринная система, ЕС-клетки, мелатонин.

#### Summary

**Zviagintseva T.D., Gamanenko Ya.K., Savokhina M.V., Derymedvid L.V., Knizhenko I.B.** Expediency of melatonin usage in patients with chronic gastric erosions from the position of the functional morphology disorders in enterochromaffin cells of the diffuse endocrine system.

At present, it has been proved that the disorder in the intercellular mechanisms of enterochromaffin (EC) cells is caused by the functional morphology of the diffuse endocrine system's (DES) disorder. Depending on the concentration level and EC-cells functional status, melatonin exhibits multi-phase action in the mechanism of chronic gastric erosions (CGE). Based on these facts we can suggest that the severity of the CGE clinical course is correlated with the severity of melatonin production disorder. The results of morphometric study have showed that the decrease in cytoprotective properties and regenerative functions of the gastric mucosa (GM) is caused by EC-cell hyperplasia, which creates conditions for the inflammation development and CGE progression. Changes in DES functional morphology indicate the pathogenetic role of hormonal homeostasis local disorders in the formation of inflammatory and degenerative processes in CGE. It has been established that CGE development is accompanied by changes of EC-cells morphofunctional indices. When used in complex melatonin therapy, indicators of EC-cells functional morphology are restored to a much greater extent than with the standard therapy of H. pylori, which suggests the expedient use of melatonin medication in the complex treatment of CGE.

**Key words:** chronic gastric erosions, diffuse endocrine system, EC-cells, melatonin.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. С.Ю. Штриголь