

РОЛЬ ХРОНОФІЗІОЛОГІЧНОГО МАРКЕРА МЕЛАТОНІНУ В РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

І.П.Бухтіярова, С.М.Дроговоз, Т.Д.Бахтєєва, А.В.Кононенко**

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького
Національний фармацевтичний університет*

Ключові слова: мелатонін; хронофізіологічний маркер; глюкоза; інсулін; цукровий діабет

Наведені факти ролі мелатоніну як хронофізіологічного маркера у регулюванні вуглеводного обміну. Встановлено, що концентрація мелатоніну та інсуліну в крові змінюється “у протифазі”: рівень інсуліну зростає вдень натще, а падає вночі, коли активний мелатонін, який визначає нормальну роботу циркадних ритмів нашого організму. І якщо стан мелатонінового циклу порушиться, то це призведе до порушення регуляції концентрації глюкози в організмі. Велика концентрація мелатоніну в крові набагато сильніше гальмує виділення загального інсуліну. Це уповільнює утилізацію глюкози тканинами, її рівень зростає, а разом з ним підвищується і ризик розвитку діабету. Таким чином, одним із можливих механізмів добових коливань показників вуглеводного обміну здорових та хворих людей є циркадній ритмічність змін периферичної рецепції інсуліну, а на добову динаміку показників вуглеводного обміну впливає рівень показників фізіологічних хрономаркерів: мелатоніну, кортизолу та ін.

За останні десятиріччя після появи чутливого специфічного тесту для виявлення гормону епіфізу мелатоніну про цей гормон накопичено багато інформації та інколи суперечливої. Основна функція мелатоніну — передача інформації про світловий режим навколишнього середовища до внутрішнього середовища організму [2, 3].

Синтез цього гормону відбувається у темний час доби. Світло пригнічує продукцію та секрецію мелатоніну, тому його максимальний рівень в епіфізі та крові людини і тварин спостерігається в нічні години, а мінімальний — в ранкові та денні години [5]. Мелатонін є похідним біогенного аміну — серотоніну. Активність ферментів, які беруть участь у перетворенні мелатоніну на серотонін, пригнічуються освітленням. В останні роки багато дослідників показали, що рівень мелатоніну підвищується у нічний

час доби та знижується до світанку [4, 5, 6].

Результати ряду досліджень вказують на зв'язок епіфізу з ендокринною регуляцією вуглеводного обміну; у хворих з порушеннями сну, гіперглікемією та ожирінням виявляються більш низькі рівні мелатоніну, а також низькі рівні 6-мелатонінсульфату в добовій сечі у порівнянні зі здоровими людьми [2, 4, 6, 7]. У робочих, які працюють у нічну зміну, найчастіше виникає порушення метаболізму і толерантності ліпідів та найчастіше розвивається діабет, який проявляється гіперліпідемією, гіперглікемією. Пригнічення функції епіфізу при перебуванні в умовах постійного освітлення, ймовірно, сприяє розвитку метаболічного синдрому [3, 20].

При дослідженні вуглеводного обміну у хворих з інсулінонебезпечним цукровим діабетом (ІНЦД) встановлено, що частота зустрічаємості нічного типу концент-

рації глюкози в крові зростає в чотири рази в порівнянні з групою здорових людей. Таким чином, у хворих на ІНЦД денний тип ритму рівня інсуліну змінюється на нічний. Зміни даних типів ритму рівнів інсуліну відбуваються на фоні змін рівня мелатоніну і кортизолу [4, 9, 10].

Разом з тим факт, що рівень мелатоніну у здорових людей підвищується у нічні години доби і знижується до світанку, дозволяє припустити існування хронозалежності зв'язку між рівнями вмісту глюкози, інсуліну і мелатоніну в крові [13, 15, 16].

Дані про достовірне підвищення рівня інсуліну і глюкози в денний час та їх зниження в нічний час у людей, які отримують їжу три рази на день, знайшли своє підтвердження також у роботах інших дослідників [8, 9].

Добові хроноколивання толерантності до глюкози, які носять назву “феномен ранкової зорі” (down phenomenon), характеризуються підвищенням рівня глюкози крові у ранкові часи. Феномен “ранкової зорі” характерний як для здорових людей, так і для хворих на цукровий діабет [16, 17, 18].

І.П.Бухтіярова — канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармакології Донецького національного медичного університету ім. М.Горького

С.М.Дроговоз — доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таким чином, одним із можливих механізмів добових коливань показників вуглеводного обміну здорових та хворих людей є циркадна ритмічність змін периферичної рецепції інсуліну, а на добову динаміку показників вуглеводного обміну впливає рівень показників фізіологічних хрономаркерів: мелатоніну, кортизолу та ін.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих на цукровий діабет II типу, а також у осіб з ожирінням зникають характерні для здорових людей добові коливання толерантності до глюкози. Для пацієнтів з цукровим діабетом I типу характерне зростання інсулінорезистентності та, відповідно, потреба в екзогенному інсуліні у ранкові часи на фоні зниження синтезу мелатоніну та активації синтезу кортизолу [1, 11, 19].

Встановлено, що в епіфізектомованих тварин спостерігається гіперглікемія, зниження толерантності до глюкози, підвищення рівня загальних ліпідів і неестерифікованих жирних кислот, підвищення рівня холестерину, перерозподіл фракції вільного і зв'язаного інсуліну, зниження вмісту інсуліну в крові, посилення розвитку експериментального діабету [3, 4, 7]. У той же час використання мелатоніну у епіфізектомованих тварин підвищувало рівень інсуліну, зменшувало рівень гіперглікемії і нормалізувало толерантність до вуглеводів. Введення екзогенного мелатоніну сприяло підвищенню вмісту імунореактивного інсуліну в плазмі крові у щурів, інсуліноподібного фактора росту в сироватці крові у сирійських хом'яків. Епіфізектомія самок щурів NOD (які характеризуються високою частотою розвитку інсулінозалежного діабету) прискорює розвиток діабету, а введення мелатоніну уповільнює розвиток даного захворювання і підвищує тривалість життя тварин [2, 12, 20].

Введення мелатоніну епіфізектомованим тваринам зменшувало вміст імунорективного інсуліну в плазмі на фоні цукрового навантаження, сприяло захисному ефекту при розвитку ауто-

імунного діабету, перешкоджало зростанню вмісту холестерину та утворенню атеросклеротичних бляшок у стінці артерії.

Сьогодні існують дані про сезонність виявлення цукрового діабету, тобто про його зв'язок з освітленням, яке змінюється в залежності від сезону, і активністю мелатонінутворюючої функції епіфізу [1, 8, 15]. Було показано, що введення толбутаміду викликало більш високий рівень вивільнення інсуліну і максимальний ступінь зниження глюкози у лютому, коли синтез мелатоніну підвищений, і мінімальну — влітку, тобто, у період його зниження.

Є дані про використання фототерапії для лікування синдрому нездоланної тяги до вуглеводів у зимовий час. Показано, що циркадні ритми вмісту С-пептиду і глюкози в крові хворих на цукровий діабет носять сезонний характер з максимальними показниками в осінній та зимовий період. У цих пацієнтів відзначається зменшення циркадного ритму мелатоніну. Застосування даного гормону приводить до позитивних результатів [2, 13, 16].

Поряд з безпосереднім впливом на інсулярний апарат і деякі аспекти глюкозного гомеостазу епіфіз ще опосередковано впливає на вуглеводний обмін через зміни рівня ритму секреції контринсулярних гормонів. Доведено взаємозв'язок ритмів вмісту в плазмі крові інсуліну і мелатоніну [11, 14]. Однак механізм реалізації вказаних зв'язків залишається до кінця неясним. У хворих з гіперхолестеринемією спостерігається зворотній кореляційний зв'язок між рівнем холестерину в крові і рівнем продукції мелатоніну епіфізом. Використання мелатоніну у таких хворих сприяє зменшенню рівня загального холестерину і концентрації в крові атерогенних ліпопротеїдів низької густини. У досліджах показана здатність жирової тканини змінювати свою функціональну активність протягом доби, тобто остання контролюється циркадними ритмами і фазами сон/активність. При аналізі цих даних складається вра-

ження, що вплив ендogenous мелатоніну на вуглеводний та ліпідний обміни можна розцінювати як стимулюючий [2, 4, 15].

З даних літератури відомо, що мелатонін може провокувати розвиток діабету другого типу, але переважно у тих, хто має мутантні форми рецепторів до нього. Таких рецепторів або чутливих до даного гормону виявляється надто багато на поверхні клітин, які синтезують інсулін. У результаті організму стає важко контролювати рівень глюкози [11, 14].

Три дослідницькі групи виявили генетичний зв'язок між розвитком діабету, ожирінням і порушеннями добового (циркадного) ритму. Основа цього зв'язку — гормон мелатонін, а точніше рецептор MTNR1 β (melatonin receptor 1beta), чутливий до нього, який розташовується на поверхні β -клітин підшлункової залози.

Рецептор MTNR1 β зустрічається у 30% європейців, у яких є один із варіантів цього рецептора, останній відрізняється мутацією в позиції rs10830963 на 11-й хромосомі. Такі рецептори володіють такою ж чутливістю до мелатоніну, однак їх виявляється надто багато на поверхні клітин-острівців Лангерганса, відповідальних за синтез інсуліну. Велика концентрація мелатоніну в крові набагато сильніше гальмує виділення загального інсуліну. Це уповільнює утилізацію глюкози тканинами, її рівень зростає, а разом з ним підвищується і ризик розвитку діабету [11, 15].

Хоча про дійсний причинно-наслідковий зв'язок мелатонін — інсулін можна дискутувати, більшість учених вважає, що мелатонін керує вивільненням інсуліну, а точніше сповільнює його, незалежно від концентрації глюкози в крові. Встановлено, що концентрація мелатоніну та інсуліну в крові змінюється "у протифазі": рівень інсуліну зростає вдень натще, а падає вночі, коли активізується мелатонін, який визначає нормальну роботу циркадних ритмів нашого організму. Тому якщо стан мелатонінового циклу порушиться, то це безперечно

приведе до порушення регуляції концентрації глюкози в організмі. Незалежно від того, в який денний чи нічний бік схилиться шалка терезів мелатонін — глюкоза, рано чи пізно це призведе до розвитку діабету II типу [2, 9, 11].

Таким чином, на основі вищенаведених фактів можна зробити висновок, що епіфіз та його гормон мелатонін мають важливе хронобіологічне значення в розвитку цукрового діабету. Мелатонін може провокувати розвиток діабету II типу

у людей, які є носіями мутантної форми рецепторів MTNR1 β . Проте на теперішній день питання про вплив мелатоніну на хронобіологічні та хронофармакологічні аспекти цукрового діабету вивчені недостатньо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авакова К. А. // *Практикующему эндокринологу*. — 2009. — №2 (20) — С. 10-16.
2. Анисимов В.Н. *Мелатонин: роль в организме, применение в клинике*. — С.Пб.: Система, 2007. — 40 с.
3. Арушунян Э.Б., Попов А.В. // *Журн. высшей нервной деятельности*. — 2006. — Т. 56, №3. — С. 345-348.
4. Свечкина Е.Б., Тютюник Н.Н., Виноградова И.А. // *Успехи геронтолог.* — 2006. — Вып. 19. — С. 66-71.
5. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. *Хронобиология и хрономедицина / Пер. с нем.* — М.: Арнебия, 2006. — 144 с.
6. Шустов С.Б., Кищышин О.В. // *Патол. щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы*. — 2006. — Т. 1, №3. — С. 23-36.
7. Berman N., Hsu-Fang Chou // *The Am. J. of Physiol.* — 1993. — Vol. 265. — P. 839-851.
8. Bloomgarden Z. T. // *Diabetescare*. — 2008. — Vol. 31, №7. — P. 120-130.
9. Cauter E. V., Kenneth S., Polonsky O. et al. // *Endocrine Reviews*. — 1998. — № 18 (5). — P. 716-738.
10. Gilan P., Ravier M.A. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1098-1110.
11. Langenberg C., Pascoe L. // *Diabetol.* — 2009. — Vol. 52. — P. 1537-1542.
12. Mari A., Camostreu S. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1244-1247.
13. Menelli G.S., Veldhuis J.D. // *J. of Clinical Endocrinol.* — 2000. — Vol. 84, №6. — P. 1938-1943.
14. Mitra Analava, Bhattacharya D. // *J. Hum. Ecol.* — Vol. 23, № 2. — P. 109-114.
15. Rigas A.N., Bittles A.H. // *Brit. Med. J.* — 1968. — №3. — P. 25-28.
16. Rutter M., Fleur S. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 1050-1054.
17. Scheen A.J., Buxton O.M. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 274. — P. 1040-1049.
18. Simon C., Weibel L. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 278. — P. E413-E420.
19. Troisi R.J., Cowie C.C. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 284. — P. 3157-3159.
20. Vinod Rapoor, Rajiv Mahajan // *Diabetes*. — 2009. — Vol. 11. — P. 109-110.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (57) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.05.2011 р.