

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.826.33.018:[616.329/33-008.1+616.24-008.44]

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-364-371>

Поступила в редакцию 10.01.2020

Received 10.01.2020

О. А. Карпович, В. И. Шишко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ ВО СНЕ

Аннотация. Оценена экспрессия рецепторов мелатонина (MTNR1B) в слизистой оболочке пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС), и изучена связь выявленных изменений с тяжестью апноэ сна.

Обследовано 25 пациентов с ГЭРБ (группа 1), 23 – с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (группа 2) и 18 – с СОАГС (группа 3). Средний возраст обследуемых – $48,1 \pm 9,8$ года. Группа сравнения (группа 4) включала 18 человек без ГЭРБ и апноэ во сне. Экспрессию MTNR1B в слизистой оболочке пищевода определяли иммуногистохимическим методом, используя специфические антитела. Статистический анализ материала проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Показано, что у пациентов группы 2 более высокая интенсивность экспрессии MTNR1B, чем у пациентов группы 1 ($0,122 [0,064; 0,266]$ vs $0,620 [0,332; 0,983]$; $p = 0,00001$) и группы 3 ($0,620 [0,332; 0,983]$ vs $0,232 [0,120; 0,418]$; $p = 0,0098$). Отмечалось увеличение интенсивности экспрессии MTNR1B с нарастанием тяжести апноэ во сне: $0,295 [0,198; 0,403]$ у пациентов с апноэ легкой степени тяжести против $0,941 [0,345; 0,992]$ у пациентов с апноэ средней и тяжелой степени ($p = 0,0021$). Выявлена прямая связь интенсивности экспрессии MTNR1B со степенью тяжести апноэ во сне ($r = 0,50$; $p = 0,0016$).

Установлено, что у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС повышение интенсивности экспрессии MTNR1B ассоциировано со степенью тяжести апноэ. Выявленные у данной категории пациентов особенности экспрессии могут свидетельствовать о снижении чувствительности рецепторов MTNR1B, обусловленном хронической гипоксией, характерной для апноэ во сне.

Ключевые слова: рецептор мелатонина, MTNR_{1B}, экспрессия рецепторов, мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Для цитирования: Карпович, О. А. Экспрессия рецепторов мелатонина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне / О. А. Карпович, В. И. Шишко // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 364–371. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-364-371>

Alesia A. Karpovich, Vitaliy I. Shyshko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

EXPRESSION OF MELATONIN RECEPTORS IN THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME

Abstract. The aim of the present research was to assess the expression of melatonin receptors (MTNR1B) in the esophageal mucosa in the gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and to study the relationship between the detected changes and the sleep apnea severity.

84 patients aged 30–60 years, including those with gastroesophageal reflux disease (group 1, $n = 25$), those with gastroesophageal reflux disease associated with sleep apnea/hypopnea (group 2, $n = 23$), those with obstructive sleep apnoe/hypopnoe syndrome (group 3, $n = 18$), and almost healthy people (group 4, $n = 18$), were studied. Diagnoses were based on endoscopic imaging and respiratory monitoring. The MTNR1B expression in the esophageal mucosa was determined by the immunohistochemical method using specific antibodies. The MTNR_{1B} expression was evaluated quantitatively using the computer program Aperio ImageScope_v9.1.19.1567.

The obtained material was analyzed statistically using the software Statistica 10.0.

The group 2 patients were shown to have a higher MTNR1B expression compared to the group 1 patients ($0,122 [0,064; 0,266]$ versus $0,620 [0,332; 0,983]$; $p = 0,00001$) and the group 3 patients ($0,620 [0,332; 0,983]$ versus $0,232 [0,120; 0,418]$; $p = 0,0098$). The MTNR_{1B} expression increased with growing sleep apnea severity: it is $0,295 [0,198; 0,403]$ in patients with

mild apnea versus 0.941 [0.345; 0.992] in patients with moderate and severe apnea ($p = 0.0021$). A direct correlation between the MTNR1B expression and the sleep apnea severity degree ($r = 0.50$; $p = 0.0016$) was revealed.

Patients with gastroesophageal reflux disease combined with sleep apnea revealed an increase in the MTNR1B expression associated with the apnea severity. The revealed features of the MTNR1B expression secondary to esophageal mucosal damage indicate the MTNR1B inactivation secondary to accompanying apnea of hypoxia.

Keywords: melatonin receptors, MTNR1B, expression of receptors, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome

For citation: Karpovich A. A., Shyshko V. I. Expression of melatonin receptors in the gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 364–371 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-3-364-371>

Введение. Согласно данным метаанализа, опубликованным в 2019 г. в журнале *The Lancet*, распространенность обструктивного апноэ во сне в некоторых странах превышает 50 %. Во всем мире 936 млн взрослых в возрасте 30–69 лет страдают синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне (СОАГС) от легкой до тяжелой степени тяжести, 425 млн взрослых – от умеренной до тяжелой степени [1]. Актуальность изучения СОАГС обусловлена не только его высокой распространенностью, но и клинической значимостью. Высокая распространенность СОАГС отмечается среди пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [2]. Результаты проведенного нами исследования показали, что у 51,6 % (95 % ДИ: 41,6–61,5) пациентов с ГЭРБ имеется СОАГС, при этом у 40 % из них отмечается СОАГС умеренной и тяжелой степени тяжести [3].

Многочисленные исследования доказывают негативное влияние СОАГС на течение ГЭРБ. Согласно результатам исследования Duke University Medical Center, если пациент страдает СОАГС, то вероятность развития у него эзофагита возрастает до 76 %. ГЭРБ в сочетании с СОАГС носит рефрактерный к обычной антисекреторной терапии характер, при этом проведение СИПАП-терапии способствует уменьшению частоты ночных симптомов ГЭРБ [4]. Кроме того, установлена связь СОАГС и его тяжести с развитием пищевода Барретта, который является грозным осложнением при ГЭРБ [5].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают сведения о важной роли гормона мелатонина в регуляции различных физиологических процессов в организме человека. Имеются данные о том, что мелатонин повышает защитные свойства эпителия желудочно-кишечного тракта путем улучшения микроциркуляции [6], регуляции клеточной пролиферации и повышения плотности межэпителиальных контактов [7, 8]. Синтез мелатонина эпифизом характеризуется четкой циркадной ритмикой: секреция этого гормона происходит преимущественно в темное время суток и резко подавляется на свету [9, 10]. При нарушении сна изменяется ритмичность секреции мелатонина. В научных базах встречаются исследования, в которых указывается на то, что нарушения синтеза мелатонина у пациентов с СОАГС заключаются в снижении его выработки в ночные часы либо в смещении ночной фазы синтеза этого гормона на дневные часы [11, 12]. Учитывая перечисленные факты, можно предположить, что изменения синтеза мелатонина или нарушения регуляторной роли этого гормона у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (ГЭРБ-СОАГС) могут лежать в основе снижения защитных свойств эпителия пищевода.

Эффекты мелатонина опосредуются через специфические мембранные рецепторы, причем реакция клеток зависит от интенсивности экспрессии ими этих рецепторов. У млекопитающих, в том числе у человека, изучены мембранные рецепторы мелатонина двух типов: MTNR1A и MTNR1B. По мнению ряда исследователей, основным рецептором мелатонина в желудочно-кишечном тракте является рецептор MTNR1B [13]. Работ по изучению экспрессии MTNR1B в слизистой оболочке пищевода при ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, нами не найдено.

Цель работы – оценка экспрессии рецепторов мелатонина (MTNR1B) в слизистой оболочке пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во сне, и изучение связи выявленных изменений с тяжестью апноэ во сне.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 84 пациента (56 (66,7 %) мужчин, 28 (33,3 %) женщин) в возрасте 30–60 лет (средний возраст $48,1 \pm 9,3$ года), находившихся на лечении в кардиологическом и терапевтическом отделениях УЗ «Городская клиническая

больница № 2 г. Гродно» в период с 2017 по 2019 г., а также пациенты с диагнозом ГЭРБ, состоящие на диспансерном учете у гастроэнтеролога ГУЗ «Гродненская центральная городская поликлиника». Выборка была сформирована согласно критериям включения и исключения. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправкой 2013 г. Работа была одобрена локальным Комитетом по биомедицинской этике (протокол № 1 от 11.01.2017 г.). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В структуре ГЭРБ преобладали пациенты с катаральным рефлюкс-эзофагитом (77,1 %; 95 % ДИ: 63,3–86,9).

Критерии включения в исследование: наличие у пациентов сочетания типичных для ГЭРБ жалоб (изжога, кислая/горькая отрыжка и регургитация) и визуально различимого при эндоскопическом исследовании рефлюкс-эзофагита, а также типичные для СОАГС жалобы (регулярный храп во время сна, указания на остановки дыхания во сне, выраженная дневная сонливость).

Критерии исключения: заболевания пищевода нерезлюксной этиологии, язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, состояния после операций на пищеводе и желудке, злокачественные новообразования любой локализации и стадии, а также заболевания и состояния, которые могли бы исказить уровни и циркадный ритм мелатонина (кроме СОАГС), повлиять на его распад и выделение с мочой, прием снотворных, антидепрессантов и препаратов, содержащих мелатонин.

Диагноз ГЭРБ выставляли согласно рекомендациям Монреальского консенсуса 2006 г. [14] и Клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденного 01.06.2017 постановлением № 54 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия эндоскопом GIF V70 (Olympus, Япония).

С целью выявления СОАГС проводили респираторное мониторирование с помощью системы SOMNOcheck micro (Weinmann, Германия). Регистрировали 4 показателя: носовой поток воздуха, храп, пульс и насыщение крови кислородом, что позволяет выявлять СОАГС и оценивать степень его тяжести. СОАГС диагностировали при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) ≥ 5 за 1 ч исследования.

На основании результатов обследования были сформированы группы: группа 1 ($n = 25$) – пациенты с ГЭРБ, группа 2 ($n = 23$) – лица с ГЭРБ в сочетании с СОАГС (ГЭРБ-СОАГС), группа 3 ($n = 18$) – пациенты с СОАГС, группа 4 ($n = 18$) – лица без ГЭРБ и СОАГС.

Материал для гистологического исследования прицельно забирали при ЭГДС из участков с максимальной выраженностью структурных изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода. При отсутствии макроскопических изменений слизистой оболочки биопсию выполняли из нижней трети пищевода – на 1 см выше условной циркулярной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка. Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах, используя антитела к рецептору мелатонина 1В в стандартном разведении 1:100 (Novus Biologicals, США). Количественную оценку экспрессии рецепторов мелатонина проводили при помощи компьютерной программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567. Интенсивность экспрессии MTNR1B оценивали исходя из показателя «позитивность», определяемого компьютерной программой. Данный показатель представляет собой отношение количества позитивно окрашенных пикселей к общему количеству пикселей на оцениваемых участках. Уровень экспрессии оценивали по балльной системе (от 0 до 5 баллов), учитывая показатель «позитивности»: 0 баллов (негативное окрашивание) – отсутствие экспрессии; 1 балл – показатель «позитивности» $\leq 0,20$ (очень низкий); 2 балла – от 0,21 до 0,40 (низкий); 3 балла – от 0,41 до 0,60 (умеренный); 4 балла – от 0,61 до 0,8 (высокий); 5 баллов – $>0,80$ (очень высокий). Все исследования выполняли перед началом лечения.

Для статистического анализа материала использовали пакет программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., 2011). С учетом несоответствия большинства выборок критериям нормального распределения при анализе данных применяли методы непараметрической статистики. Количественные пока-

затели, распределение которых отличалось от нормального, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 %; 75 %); имеющие нормальное распределение, – с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении количественных показателей между четырьмя независимыми выборками использовали критерий Краскела–Уоллиса (H). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводили апостериорные сравнения, используя поправку Данна. С целью изучения связи между явлениями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Таблица 1. Возрастно-половой состав пациентов исследуемых групп

Table 1. Age and gender composition in the study group patients

Показатель	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 23)	Группа 3 (n = 18)	Группа 4 (n = 18)	p
Возраст обследуемых, лет	45,3 ± 10,0	49,6 ± 9,4	51,7 ± 6,7	46,2 ± 9,7	0,11
Лица мужского пола, %	19 (76 %)	18 (78,3)	9 (50 %)	9 (50 %)	0,057

Анализ экспрессии рецепторов мелатонина у пациентов исследуемых групп выявил следующую закономерность: самые низкие показатели позитивности MTNR1B отмечались у пациентов с ГЭРБ, а самые высокие – у лиц с ГЭРБ-СОАГС. При сравнении групп с использованием критерия Краскела–Уоллиса выявлены статистически значимые различия экспрессии MTNR1B ($H = 25,12; p = 0,0000$) (табл. 2).

Таблица 2. Интенсивность экспрессии MTNR1B у пациентов исследуемых групп (Me [25 %; 75 %])

Table 2. MTNR1B expression intensity in the study patients (Me [25 %; 75 %])

Показатель	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 23)	Группа 3 (n = 18)	Группа 4 (n = 18)
Экспрессия MTNR _{1B}	0,122* [0,064; 0,266]	0,620#& [0,332; 0,983]	0,232 [0,120; 0,418]	0,437 [0,202; 0,692]

Примечание. Статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между группами: * – 1 и 4; # – 2 и 1; & – 2 и 3.

При проведении апостериорных сравнений установлены достоверные различия интенсивности экспрессии MTNR1B между группами 1 и 4 ($p = 0,035$), 1 и 2 ($p = 0,00001$) и 2 и 3 ($p = 0,0098$). Значимых различий в интенсивности экспрессии MTNR1B между группами 2 и 4, 3 и 4 не выявлено ($p > 0,05$).

Высокий и очень высокий уровни экспрессии MTNR1B наблюдались у 52,2 % (95 % ДИ: 33,0–70,8) пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, в то время как у пациентов с изолированной ГЭРБ высокий уровень экспрессии отмечался лишь в 4 % случаев (95 % ДИ: <0,01–21,1). Распределение пациентов в группах по уровню экспрессии MTNR1B представлено в табл. 3.

Таблица 3. Распределение пациентов по уровню экспрессии MTNR1B, n/%

Table 3. MTNR1B expression level distribution in the study patients, n/%

Уровень экспрессии	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 23)	Группа 3 (n = 18)	Группа 4 (n = 18)	p
1 (очень низкий)	18/72,0	3/13,0	8/44,4	3/15,8	$p_{1-4} = 0,00004;$ $p_{1-2} = 0,0015$
2 (низкий)	2/8,0	5/21,7	4/22,2	5/26,3	>0,05
3 (умеренный)	4/16,0	3/13,0	2/11,1	5/26,3	>0,05
4 (высокий)	1/4,0	2/8,7	1/5,6	4/21,1	>0,05
5 (очень высокий)	0	10/43,5	3/16,7	1/5,3	$p_{2-4} = 0,007;$ $p_{1-2} = 0,00017$

На рис. 1, 2 представлены микрофотографии фрагментов слизистой оболочки пищевода пациентов с ГЭРБ и ГЭРБ-СОАГС.

Для изучения влияния апноэ во сне на экспрессию MTNR1B из общей когорты обследуемых был отобран 41 человек с СОАГС. По данным респираторного мониторинга, у 25 (61,0 %; 95 % ДИ: 45,7–74,4) человек был диагностирован СОАГС легкой степени, у 12 (29,3 %; 95 % ДИ: 17,5–44,6) – средней степени и у 4 (9,7 %; 95 % ДИ: 3,3–23,1) – тяжелой степени. Учитывая небольшое число лиц с апноэ тяжелой степени, они были объединены в одну группу с пациентами с апноэ средней степени тяжести. В зависимости от тяжести СОАГС были сформированы две группы: группа I ($n = 25$) – пациенты с апноэ легкой степени тяжести, группа II ($n = 16$) – лица с апноэ средней и тяжелой степени. Показатели экспрессии MTNR1B во вновь сформированных группах: группа I – 0,295 (0,198; 0,403), группа II – 0,941 (0,345; 0,992) ($p = 0,0021$). Результаты анализа показали достоверное увеличение интенсивности экспрессии MTNR1B с нарастанием тяжести СОАГС.

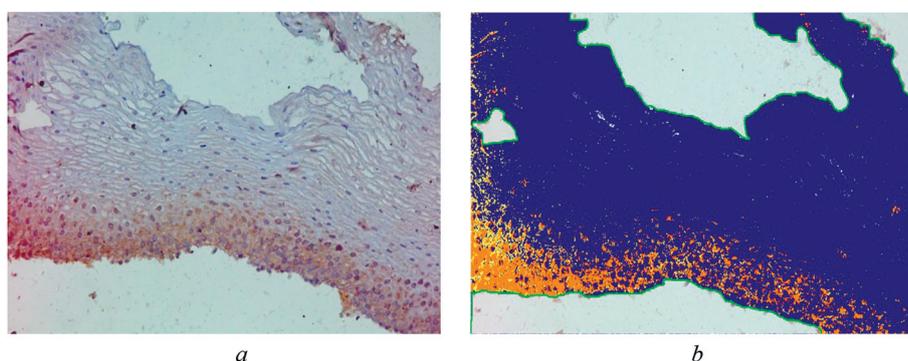


Рис. 1. Угнетение экспрессии рецепторов MTNR1B эпителиоцитами дистального отдела пищевода пациента с ГЭРБ: *a* – окраска с использованием антител к MTNR_{1B} в разведении 1:10; *b* – результат работы алгоритма «positive pixel count» программы Aperio ImageScope (красные поля – выраженная экспрессия, оранжевые – умеренно выраженная, желтые – слабовыраженная, синяя окраска – отсутствие экспрессии). $\times 20$

Fig. 1. Suppression of the receptor MTNR1B expression by the epithelial distal esophagus cells of a patient with gastroesophageal reflux disease: *a* – staining using antibodies to MTNR_{1B} in the 1:100 dilution; *b* – result of the “positive pixel count” algorithm of the Aperio ImageScope program (red fields – marked expression; orange – moderately marked expression; yellow – weak expression; blue stain – no expression). $\times 20$

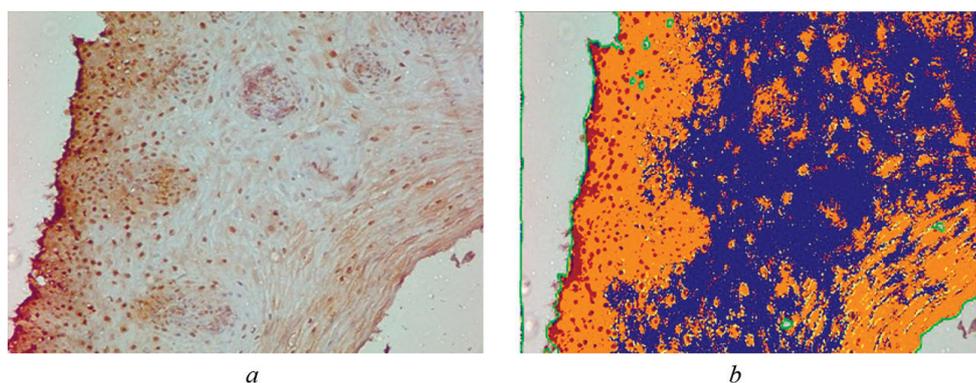


Рис. 2. Выраженная экспрессия рецепторов MTNR1B эпителиоцитами дистального отдела пищевода пациента с ГЭРБ в сочетании с СОАГС: *a* – окраска с использованием антител к MTNR_{1B} в разведении 1:100; *b* – результат работы алгоритма «positive pixel count» программы Aperio ImageScope (красные поля – выраженная экспрессия, оранжевые – умеренно выраженная, желтые – слабовыраженная, синяя окраска – отсутствие экспрессии). $\times 20$

Fig. 2. Marked receptor MTNR1B expression by the epithelial distal esophagus cells of a patient with gastroesophageal reflux disease combined with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *a* – staining using antibodies to MTNR_{1B} in 1:100 dilution; *b* – result of the “positive pixel count” algorithm of the Aperio ImageScope program (red fields – marked expression, orange – moderately marked expression, yellow – weak expression, blue stain – no expression). $\times 20$

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая статистически значимая связь интенсивности экспрессии рецепторов мелатонина со степенью тяжести СОАГС ($r = 0,50$; $p = 0,0016$) и некоторыми показателями респираторного мониторинга (табл. 4).

Таблица 4. Связь интенсивности экспрессии MTNR1B и показателей респираторного мониторинга

Table 4. Relationship between the MTNR1B expression intensity and the respiratory monitoring rates

Коррелируемые показатели	r	p
АНИ & экспрессия MTNR1B	0,53	0,0014
AI & экспрессия MTNR1B	0,45	0,031
oANI & экспрессия MTNR1B	0,40	0,037

Примечание. АНИ – количество эпизодов апноэ/гипопноэ за 1 ч исследования; AI – количество эпизодов апноэ за 1 ч исследования; oANI – количество obstructивных апноэ/гипопноэ за 1 ч исследования.

Ранее опубликованные результаты нашего исследования показали значимое повышение уровня 6-COMT у пациентов с ГЭРБ-СОАГС по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ГЭРБ без сопутствующего СОАГС [15]. С целью изучения связи между интенсивностью экспрессии MTNR1B и уровнем мелатонина у пациентов с СОАГС проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая связь экспрессии MTNR1B с уровнем 6-COMT в моче (табл. 5).

Таблица 5. Связь уровня мелатонина с интенсивностью экспрессии рецепторов MTNR1B у пациентов с СОАГС

Table 5. Relationship between the melatonin level and the receptor MTNR1B expression intensity in OSAHS patients

Коррелируемые показатели	r	p
6-COMT в суточной моче & экспрессия MTNR1B	0,60	0,0066
6-COMT в дневной моче & экспрессия MTNR1B	0,56	0,0098

Обсуждение. Полученные нами данные показали, что при сочетании ГЭРБ и СОАГС отмечается повышение уровня мелатонина и интенсивности экспрессии его рецепторов в слизистой оболочке дистального отдела пищевода по сравнению с таковыми у пациентов с ГЭРБ без сопутствующего СОАГС. Повышение суточного и дневного уровней мелатонина у пациентов с ГЭРБ, протекающей на фоне СОАГС, сопряжено с увеличением экспрессии MTNR1B в пищеводе. Учитывая тот факт, что действие мелатонина реализуется через связывание со специфическими рецепторами, достаточно высокий уровень мелатонина у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, и высокий уровень экспрессии его рецепторов в слизистой оболочке пищевода должны обеспечивать защиту слизистой от повреждающего действия рефлюктата. Несмотря на это, при эндоскопическом исследовании у пациентов с ГЭРБ-СОАГС обнаруживаются признаки рефлюкс-эзофагита. Основываясь на полученных данных, логичным представляется следующее заключение: при ГЭРБ в сочетании с апноэ во сне происходит снижение чувствительности рецепторов к мелатонину на фоне хронической гипоксии, характерной для СОАГС. «Потеря» или снижение активности рецепторов к мелатонину может привести к гиперэкспрессии MTNR1B, что в свою очередь стимулирует продукцию мелатонина. Это подтверждается выявленной нами связью интенсивности экспрессии MTNR1B со степенью тяжести апноэ во сне, а точнее – с количеством эпизодов апноэ obstructивного характера. Выявленные отличия в экспрессии рецепторов мелатонина между пациентами с ГЭРБ-СОАГС и лицами с СОАГС без сопутствующего ГЭРБ позволяют предположить, что снижение чувствительности рецепторов при сочетании этих двух заболеваний усугубляется гипоксией слизистой оболочки, вызванной ее ишемией, характерной для ГЭРБ [16].

В ряде исследований установлено, что высокая экспрессия рецепторов мелатонина MTNR1B связана с худшим прогнозом и метастазированием у пациентов с аденокарциномой желудка [17].

Таким образом, выявленные нами особенности экспрессии MTNR1B у пациентов с ГЭРБ в сочетании с СОАГС могут быть ассоциированы с более высоким риском развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода у данной категории пациентов, что, конечно же, требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Интенсивность экспрессии MTNR1B в слизистой оболочке пищевода пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, значимо выше, чем у пациентов с ГЭРБ без сопутствующего СОАГС ($p = 0,00001$) и у лиц с СОАГС ($p = 0,0098$).

2. Интенсивность экспрессии MTNR1B у пациентов с СОАГС положительно коррелирует со степенью тяжести апноэ во сне ($r = 0,50$; $p = 0,0016$) и количеством эпизодов апноэ обструктивного характера ($r = 0,40$; $p = 0,037$).

3. У пациентов с СОАГС повышение суточного уровня мелатонина и дневной его продукции сопряжено с увеличением интенсивности экспрессии MTNR1B эпителиоцитами слизистой оболочки дистального отдела пищевода ($r = 0,60$; $p = 0,0066$ и $r = 0,56$; $p = 0,0098$ соответственно).

4. Высокая интенсивность экспрессии рецепторов мелатонина в слизистой оболочке пищевода при ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, может явиться главной детерминантой более тяжелого, осложненного течения ГЭРБ у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis / A. V. Benjafield [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2019. – Vol. 7, N 8. – P. 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
2. Gastroesophageal reflux disease is associated with high risk of obstructive sleep apnea syndrome / Y. Chen [et al.] // *Chinese J. Inter. Med.* – 2018. – Vol. 57, N 11. – P. 824–829. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.006>
3. Карпович, О. А. Диагностическое значение мелатонина в выявлении синдрома обструктивного апноэ/гиппноэ сна у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О. А. Карпович // *Мед. новости.* – 2019. – № 12. – С. 49–53.
4. Effect of CPAP therapy on symptoms of nocturnal gastroesophageal reflux among patients with obstructive sleep apnea / S. Tamanna [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2016. – Vol. 12, N 9. – P. 1257–1261. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6126>
5. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus / Y. B. Hadi [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 35, N 3. – P. 408–411. <https://doi.org/10.1111/jgh.14779>
6. Bubenik, G. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin / G. Bubenik // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, suppl. 2. – P. 33–51.
7. Sommansson, A. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats *in vivo* / A. Sommansson, O. Nylander, M. Sjöblom // *J. Pineal Res.* – 2013. – Vol. 54, N 3. – P. 282–291. <https://doi.org/10.1111/jpi.12013>
8. Melatonin inhibits il-1 β -induced monolayer permeability of human umbilical vein endothelial cells via rac activation / X. Yuan [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2011. – Vol. 51, N 2. – P. 220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00882.x>
9. Мелатонин: перспективы применения в клинике / под ред. С. И. Рапопорта. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2012. – 175 с.
10. Amaral, F. A brief review about melatonin, a pineal hormone / F. Amaral, J. Cipolla-Neto // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 62, N 4. – P. 472–479. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
11. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP / C. Hernandez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 30, N 3. – P. 496–500. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051906>
12. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea / M. Barnas [et al.] // *Polish Arch. Int. Med.* – 2017. – Vol. 127, N 9. – P. 589–596. <https://doi.org/10.20452/pamw.4062>
13. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease / I. Brzozowska [et al.] // *Curr. Pharm. Design.* – 2014. – Vol. 20, N 30. – P. 4807–4815. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131119110258>
14. The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / M. D. Nimish Vakil [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 8. – P. 1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
15. Карпович, О. А. Особенности суточной секреции мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гиппноэ сна / О. А. Карпович, В. И. Шишко, В. Р. Шулика // *Казан. мед. журн.* – 2019. – Т. 100, № 5. – С. 762–768.
16. Щербенков, И. М. Особенности нарушения микроциркуляции при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / И. М. Щербенков. – М., 2006. – 136 л.
17. Expression of MT2 receptor in patients with gastric adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological features / N. N. Nasrabadi [et al.] // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2014. – Vol. 45, N 1. – P. 54–60. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9552-0>

References

1. A. V. Benjafield, N. T. Ayas, P. R. Eastwood, R. Heinzer, Ip M. S. M., Morrell M. J. [et al.]. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, 2019, vol. 7, no. 8, pp. 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
2. Chen Y., Xiong L., Zeng J., Wei Y. G. Gastroesophageal reflux disease is associated with high risk of obstructive sleep apnea syndrome. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2018, vol. 57, no. 11, pp. 824–829. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.006>
3. Karpovich O. A. The diagnostic role of melatonin in detection of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in patients with gastroesophageal reflux disease. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2019, no. 12, pp. 49–53 (in Russian).
4. Tamanna S., Campbell D., Warren R., Ullah M. I. Effect of CPAP therapy on symptoms of nocturnal gastroesophageal reflux among patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2016, vol. 12, no. 9, pp. 1257–1261. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6126>
5. Hadi Y. B., Khan A. A., Naqvi S. F. Z., Kupec J. T. Independent association of obstructive sleep apnea with Barrett's esophagus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, vol. 35, no. 3, pp. 408–411. <https://doi.org/10.1111/jgh.14779>
6. Bubenik G. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2008, vol. 59, suppl. 2, pp. 33–51.
7. Sommanson A., Nylander O., Sjöblom V. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats *in vivo*. *Journal of Pineal Research*, 2013, vol. 54, no. 3, pp. 282–291. <https://doi.org/10.1111/jpi.12013>
8. Yuan X., Li B., Li H., Xiu R. Melatonin inhibits il-1 β -induced monolayer permeability of human umbilical vein endothelial cells via rac activation. *Journal of Pineal Research*, 2011, vol. 51, no. 2, pp. 220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00882.x>
9. Rapoport S. I. (ed.). *Melatonin: prospects for use in the clinic*. Moscow, IMA-PRESS Publ., 2012. 175 p. (in Russian).
10. Amaral F. J., Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Archives of Endocrinology Metabolism*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 472–479. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000066>
11. Hernandez C., Abreu J., Abreu P., Castro A., Jimenez A. Nocturnal melatonin plasma levels in patients with OSAS: the effect of CPAP. *European Respiratory Journal*, 2007, vol. 30, no. 3, pp. 496–500. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051906>
12. Barnaś M., Maskey-Warzęchowska M., Bielicki P., Kumor M., Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Polish Archives of Internal Medicine*, 2017, vol. 127, no. 9, pp. 589–596. <https://doi.org/10.20452/pamw.4062>
13. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D., Konturek S. J., Brzozowski T. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, vol. 20, no. 30, pp. 4807–4815. <https://doi.org/10.2174/1381612819666131119110258>
14. Nimish Vakil M. D., van Zanten S. V., Kahrilas P., Dent J., R. Jones. The montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 2006, vol. 101, no. 8, pp. 1900–1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
15. Karpovich O. A., Shishko V. I., Shulika V. R. The particularities of melatonin daily production by patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive apnea/hypopnea sleep syndrome. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan medical journal], 2019, vol. 100, no. 5, pp. 762–768 (in Russian).
16. Shcherbenkov I. M. *Features of microcirculatory disorders in gastroesophageal reflux disease*. Ph. D. Thesis. Moscow, 2006. 136 p. (in Russian).
17. Nasrabadi N. N., Ataee R., Abediankenari S., Shokrzadeh M., Najafi M., Hoseini S. V., Haghi H., Jan A. Expression of MT2 receptor in patients with gastric adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological features. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, 2014, vol. 45, no. 1, pp. 54–60. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9552-0>

Информация об авторах

Карпович Олеся Анатольевна – ассистент. Гродненский государственный университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: olesjakarpovich@rambler.ru

Шышко Виталий Иосифович – канд. мед. наук, доцент, проректор. Гродненский государственный университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vshyshko@mail.ru

Information about the authors

Alesia A. Karpovich – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: olesjakarpovich@rambler.ru

Vitaliy I. Shyshko – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Vice-rector. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vshyshko@mail.ru