

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616.379-008.64:616-092.6

DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241

ГРНТИ 76.29.47+76.29.47

Специальность ВАК 3.3.3

Научная статья

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У ДЕТЕЙ

Быков Ю. В., Батурин В. А.

*Ставропольский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия)*

Аннотация Обследовано 70 детей, из них 35 детей с сахарным диабетом 1-го типа (группа исследования) и 35 условно здоровых детей (контрольная группа). Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа были обследованы на двух этапах: при поступлении в стационар в экстренном порядке на фоне диабетического кетоацидоза (первый этап, острый период) и спустя два месяца, при плановой госпитализации (второй этап, восстановительный период). Обнаружено повышение аутоантител к мелатониновым рецепторам (MRA1) у детей с сахарным диабетом 1-го типа, с максимальной концентрацией в остром периоде – $5,17 \pm 1,02$ ЕД/мл, с постепенным снижением через два месяца – $2,3 \pm 0,31$ ЕД/мл. Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ААТ к MRA1 и хроническим течением заболевания (длительность болезни, количество обострений в анамнезе). Объяснены возможные хронобиологические механизмы в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа в детском возрасте.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, дети, аутоантитела, мелатониновые рецепторы

Для цитирования: Быков Ю. В., Батурин В. А. Хронобиологические механизмы в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа у детей // Вестник НовГУ. 2023. 2(131). 234-241. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241

Research Article

CHRONOBIOLOGICAL MECHANISMS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF PEDIATRIC TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Bykov Yu. V., Baturin V. A.

Stavropol State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation (Stavropol, Russia)

Abstract A total of 70 children were studied, including 35 with type 1 diabetes mellitus (study group) and 35 conditionally healthy children (control group). Patients with type 1 diabetes mellitus were studied at two stages: upon their urgent admission to the hospital with diabetic ketoacidosis (stage one, acute period) and two months later, during planned hospitalization (stage two, recovery period). Children with type 1 diabetes mellitus were found to have elevated levels of autoantibodies against the melatonin receptor (MRA1), with the maximum concentration during the acute period reaching 5.17 ± 1.02 U/mL and subsequent gradual decrease to a level of 2.3 ± 0.31 U/mL two months later. Positive correlation was found between the level of anti-MRA1 AAT and chronic disease course (duration of disease, number of relapses in the patient's history). An explanation is provided for chronobiological mechanisms involved in the pathophysiology of pediatric type 1 diabetes mellitus.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, children, autoantibodies, melatonin receptors

For citation: Bykov Yu. V., Baturin V. A. Chronobiological mechanisms in the pathophysiology of pediatric type 1 diabetes mellitus // Vestnik NovSU. 2023. 2(131). 234-241. DOI: 10.34680/2076-8052.2023.2(131).234-241

Введение

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) постоянно растёт во всём мире, и не исключено, что скоро это заболевание примет масштабы эпидемии [1]. Наиболее частым типом СД, который выявляется в детском и подростковом возрасте, является СД 1-го типа [1]. СД 1-го типа возникает в результате аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы и сопровождается хронической гипергликемией [2]. Эта эндокринопатия характеризуется низким или отсутствующим уровнем эндогенного инсулина и постоянной зависимостью от экзогенного инсулина для предотвращения многих осложнений данного заболевания, включая диабетический кетоацидоз (ДКА) [1]. Этиологические факторы, которые могут запускать аутоиммунные процессы гибели β -клеток многогранны, к основным из них относят генетические, экологические и иммунологические причины [2].

В последние годы всё больший интерес получает хронобиологическая теория в развитии СД [3]. Нарушение в работе циркадных ритмов – десинхроноз, является причиной многих патологических состояний, в том числе он тесно связан с метаболической дисфункцией, развитием ожирения и СД 2-го типа [4]. Наиболее известный регулятор циркадных ритмов, гормон пинеальной железы – мелатонин, оказывает действие через свои многочисленные мелатониновые рецепторы (МР) (в основном МР1 и МР2) [5]. С момента открытия МР в ткани поджелудочной железы, многочисленные исследования показали потенциальную роль мелатонина во влиянии на метаболизм глюкозы и секрецию инсулина β -клетками [6]. Некоторые авторы даже подчеркивали существование функционального антагонизма между мелатонином и секрецией инсулина, представляя связь между развитием СД и выработкой мелатонина [7]. Интересно, что экзогенный мелатонин, обладает некоторыми антидиабетическими свойствами, а исследования по пинеалэктомии на животных доказывают, что низкий уровень мелатонина может увеличить предрасположенность к развитию СД [8]. Есть единичные работы, указывающие на снижение мелатонина у детей с СД 1-го типа [9]. Ранее нами установлено, что на фоне течения СД 1-го типа в детском возрасте, имеется повышение аутоантител (ААТ) к МР, особенно выраженное на этапе ДКА и было высказано предположение о возможности блокады МР ААТ на фоне тяжёлого течения СД 1-го типа в детском возрасте [10].

Цель исследования: оценить уровень ААТ к МР у детей с СД 1-го типа при различных формах заболевания и обосновать хронобиологические механизмы в развитии данной эндокринопатии.

Материалы и методы исследования

В открытое сравнительное исследование было включено 70 детей (36 мальчиков и 34 девочки), средний возраст $14,2 \pm 0,23$ лет. Группу исследования (I группа) составили 35 детей (20 мальчиков и 15 девочек) в возрасте $14,9 \pm 0,28$ лет

с диагнозом СД 1-го типа. В группу контроля (II группа) вошли 35 детей (16 мальчиков и 19 девочек), в возрасте $14,5 \pm 0,25$ лет (условно здоровые дети).

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе (острый период) все дети из группы исследования были госпитализированы в экстренном порядке в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ), в тяжёлом состоянии, в связи с проявлениями ДКА легкой и умеренной степени тяжести. Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений, согласно общепринятым алгоритмам [11]. Всем пациентам с СД 1-го типа было проведено лабораторно-инструментальное обследование и лечение согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2021)» [12]. Среднесуточные показатели гипергликемии (первые сутки нахождения в ПРИТ) у детей из I группы на этапе ДКА (острый период) составили – $11,38 \pm 0,43$ ммоль/л, НвА1с – $9,0 \pm 0,14\%$.

Второй этап (восстановительный период) исследования проводили спустя два месяца, при повторной госпитализации в клинику этих же детей уже в плановом порядке (без проявлений ДКА), с целью коррекции дозы инсулинсодержащих препаратов. Среднесуточные показатели гипергликемии (первые сутки нахождения в стационаре при повторной госпитализации) у детей из I группы на этапе компенсации заболевания составили – $8,08 \pm 0,12$ ммоль/л, НвА1с – $6,04 \pm 0,12\%$.

Далее на основании анамнестических данных, все дети из I группы исследования, были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошли дети с впервые выявленной формой СД 1-го типа (дебют заболевания): 15 детей (7 мальчиков и 8 девочек), средний возраст – $13,8 \pm 0,21$ лет. Во вторую подгруппу были включены 20 детей (13 мальчиков и 7 девочек), средний возраст $14,4 \pm 0,25$ лет, с хронической формой СД 1-го типа. У пациентов из второй подгруппы отдельно были проанализированы: общая длительность заболевания, которая составила $5,34 \pm 0,41$ лет и количество поступлений в анамнезе в экстренном порядке с проявлениями ДКА – $2,31 \pm 0,16$ раз.

В контрольную группу (условно здоровые дети) были включены пациенты, которые были планово госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение с проявлениями хронического гастрита и гастродуоденита.

Пробы венозной крови на ААТ к МР брали всем пациентам непосредственно при поступлении в стационар. Детям из группы исследования (пациенты с СД) на первом этапе, забор крови проводился в круглосуточном режиме, на втором этапе и детям из контрольной группы забор крови проводился в утренние часы, в день планового поступления.

Количественное определение ААТ в сыворотке крови (ЕД/мл) у исследуемых детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Методика определения уровня ААТ (IgG) к МР (субъединица 1А – МР1А), основывалась на иммунологической реакции между ААТ в сыворотке крови пациентов и человече-

скими рекомбинантными антигенами (производство Cloud-Clone Corp, США) в ИФА тест-системах.

Все родители детей или их законные представители, давали письменное согласие на участие исследовании. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета Ставропольского Государственного Медицинского Университета.

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета STATISTICA (StatSoftInc., США) 10.0. Все данные представлены в виде средних значений с указанием среднего арифметического и ошибки средней ($M \pm m$). С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. Достоверность различий средних величин в последующем оценивали с использованием t -критерия Стьюдента для независимых переменных. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$. Наличие связи между количественными показателями определяли при помощи корреляционного критерия Пирсона (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Суммарный анализ между средними показателями ААТ к МР1А у пациентов с СД 1-го типа на двух этапах исследования показал, что максимальные значения были выявлены именно у детей на этапе декомпенсации заболевания. Так, у детей с СД 1-го типа в остром периоде, на фоне ДКА, было зафиксировано максимальное повышение средних значений ААТ к МР1А до $5,17 \pm 1,02$ ЕД/мл, что было достоверно выше ($p \leq 0,01$) по сравнению со значениями у детей их контрольной группы, где эти значения составили $0,96 \pm 0,13$ ЕД/мл. На этапе компенсации (спустя два месяца), у пациентов из группы исследования эти значения достоверно ($p \leq 0,05$) снизились и уже составили $2,3 \pm 0,31$ ЕД/мл. Таким образом, диагностировано максимальное повышение ААТ к МР1А на этапе декомпенсации заболевания СД 1-го типа (на фоне ДКА), с постепенным снижением средних значений через два месяца, но отличных от нормальных показателей у детей из контрольной группы (рисунок 1).

При проведении корреляционного анализа среди пациентов I группы исследования по Пирсону выявлено, что на этапе декомпенсации (острый период), высокие показатели ААТ к МР1А ($5,17 \pm 1,02$ ЕД/мл) имели высокую корреляционную связь с показателями гипергликемии ($11,3 \pm 0,43$ ммоль/л) – $r = 0,841334$ и повышенными значениями HbA1c ($9,0 \pm 0,14\%$) – $r = 0,822948$. Спустя два месяца достоверная корреляционная связь была обнаружена только между средними высокими значениями ААТ к МР1А ($2,3 \pm 0,31$ ЕД/мл) и повышенным HbA1c ($6,46 \pm 0,12\%$), и эта связь уже была менее сильной – $r = 0,693144$.

Дополнительный анализ, направленный на изучение содержания ААТ к МР1А в зависимости от разделения основной группы исследования на две подгруппы (первая – дебют СД 1-го типа; вторая – хроническое течение СД 1-го типа), показал, что

максимальные значения ААТ к МРА1 выявлены у детей именно при хронической форме течения заболевания на фоне ДКА (рисунок 2). Так, у пациентов при хроническом течении СД 1-го типа на фоне ДКА (вторая подгруппа, n=20), средние значения ААТ к МР1А были практически в 4 раза выше ($8,05 \pm 1,76$ ЕД/мл), по сравнению с восстановительным периодом ($2,11 \pm 0,39$ ЕД/мл; $p \leq 0,01$). Средние показатели ААТ к МРА1 у детей из первой подгруппы (дебют СД 1-го типа, n=15) в остром и восстановительном периодах были практически одинаковы и составили $2,23 \pm 0,15$ ЕД/мл и $2,4 \pm 0,58$ ЕД/мл соответственно, однако достоверность между значениями в данной подгруппе в разные периоды исследования – отсутствовала (рисунок 2).



Рисунок 1. Сравнительный анализ средних показателей ААТ к МР1А (ЕД/мл) у пациентов с СД 1-го типа на этапе декомпенсации и компенсации заболевания: * – $p \leq 0,05$ между острым и восстановительным периодами; ** – $p \leq 0,01$ между острым и восстановительным периодами и условно здоровыми детьми

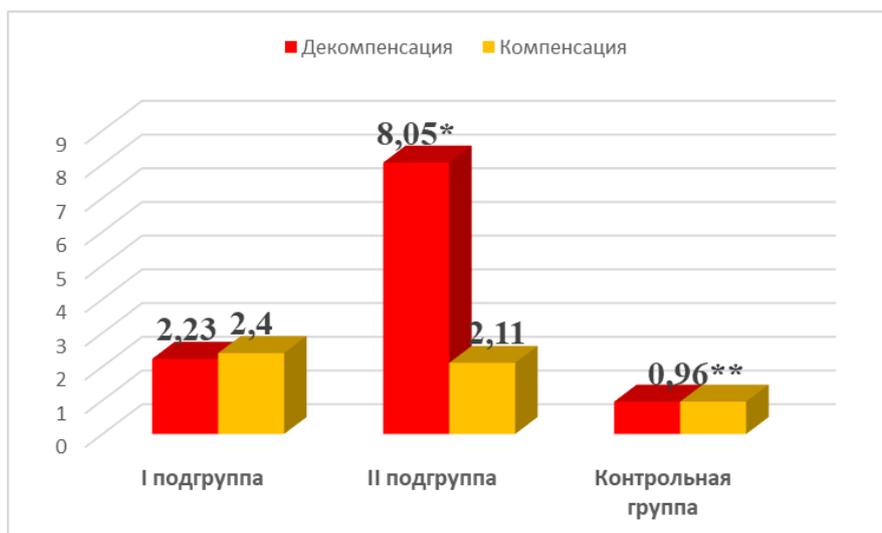


Рисунок 2. Сравнительный анализ средних показателей ААТ к МРА1 (ЕД/мл) у пациентов с дебютом и хроническим течением СД 1-го типа на этапе декомпенсации и компенсации заболевания: * – $p \leq 0,01$ между I и II подгруппами на этапе декомпенсации; ** – $p \leq 0,01$ между II подгруппой на этапе декомпенсации и условно здоровыми детьми

Коэффициент Пирсона также показал зависимость между изучаемыми признаками и высоким содержанием ААТ к МР1А у пациентов с хроническим течением СД 1-го типа. Например, выявлена достоверная корреляционная связь между высокими значениями ААТ к МР1А и длительностью заболевания ($r=0,739059$), количеством поступлений в анамнезе в экстренном порядке с проявлениями ДКА ($r=0,810200$), высокими показателями гликемии ($r=0,790002$) и HbA1c ($r=0,844727$) в восстановительном периоде. Если говорить об остром периоде (ДКА), то достоверный коэффициент Пирсона между повышенными показателями ААТ к МР1А был выявлен только к одному изучаемому признаку – HbA1c ($r=0,746263$).

Таким образом, можно заключить, что максимальные средние значения ААТ к МР1А были обнаружены в детей с хронической формой течения СД 1-го типа и именно на этапе декомпенсации заболевания на фоне ДКА. Выявленные повышенные показатели ААТ к МР1А коррелировали с длительностью заболевания и количеством обострений в анамнезе.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что у детей с СД 1-го типа, на фоне хронического течения заболевания, могут быть нарушения в циркадной ритмике, за счёт повышения ААТ к МР1А. Не исключено, что высокие значения ААТ к МР1А блокируют рецепторы к мелатонину, что может сопровождаться снижением этого гормона у данных пациентов, что было отмечено другими авторами [9]. Аномальные уровни ААТ к МР1А могут служить проявлением циркадного десинхронизма, который имеет тенденцию к прогрессированию по ходу течения СД 1-го типа в детском возрасте. Возможно, что выявленные хронобиологические нарушения, являются одним из возможных механизмов запуска аутоиммунных процессов при данной патологии. Своевременная диагностика хронобиологических нарушений на максимально ранних этапах СД 1-го типа может иметь важное терапевтическое и профилактическое значение.

Список литературы

1. Pasi R., Ravi K. S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_975_21
2. Paschou S. A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis // *Endocrine Connections*. 2018. 7(1). R38-R46. DOI: 1530/EC-17-0347
3. Lebailly B., Boitard C., Rogner U. C. Circadian rhythm-related genes: implication in autoimmunity and type 1 diabetes // *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2015. 17(1). 134-148. DOI: 10.1111/dom.12525
4. Buxton O. M., Cain S. W., O'Connor S. P., Porter J. H., Duffy J. F., Wang W., Czeisler C. A., Shea S. A. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption // *Science Translational Medicine*. 2012. 4(129). 129ra43. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003200

5. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V., Spence D. W., Brown G. M., Pandi-Perumal S. R. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule // *Progress in Neurobiology*. 2011. 93(3). 350-384. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004
6. Lardone P. J., Alvarez-Sanchez S. N., Guerrero J. M., Carrillo-Vico A. A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. 20(30). 4841-4853. DOI: 10.2174/1381612819666131119101032
7. Peschke E., Frese T., Chankiewitz E., Peschke D., Preiss U., Schneyer U., Spessert R., Mühlbauer E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // *Journal of Pineal Research*. 2006. 40(2). 135-143. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00287.x
8. Lima F. B., Machado U. F., Bartol I., Seraphim P. M., Sumida D. H., Moraes S. M., Hell N. S., Okamoto M. M., Saad M. J., Carvalho C. R., Cipolla-Neto J. Pinelectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1998. 275(6). 934-941. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.275.6.E934
9. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014. 18(4). 565-568. DOI: 10.4103/2230-8210.137521
10. Батулин В. А., Быков Ю. В., Мамцева Г. И., Углова Т. И., Ягудина Р. И. Определение уровня антител к рецептору мелатонина 1А у детей с сахарным диабетом I типа на различных стадиях заболевания // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. 13(4). 671-673. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13133
11. Нурбекова А. А. Сахарный диабет (диагностика, осложнения, лечение): учебное пособие. Алматы, 2011. 80 с.
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 10 (дополнительный). / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова; Научно-исследовательский центр эндокринологии. Москва, 2021. 236 с. DOI: 10.14341/DM12802. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/alg_book_10_final_.pdf (Дата обращения: 18.11.2022)

References

1. Pasi R., Ravi K. S. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022. 11(1). 27-31. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_975_21
2. Paschou S. A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G. P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis // *Endocrine Connections*. 2018. 7(1). R38-R46. DOI: 1530/EC-17-0347
3. Lebailly B., Boitard C., Rogner U. C. Circadian rhythm-related genes: implication in autoimmunity and type 1 diabetes // *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2015. 17(1). 134-148. DOI: 10.1111/dom.12525
4. Buxton O. M., Cain S. W., O'Connor S. P., Porter J. H., Duffy J. F., Wang W., Czeisler C. A., Shea S. A. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption // *Science Translational Medicine*. 2012. 4(129). 129ra43. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003200
5. Hardeland R., Cardinali D. P., Srinivasan V., Spence D. W., Brown G. M., Pandi-Perumal S. R. Melatonin-A pleiotropic, orchestrating regulator molecule // *Progress in Neurobiology*. 2011. 93(3). 350-384. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.12.004

6. Lardone P. J., Alvarez-Sanchez S. N., Guerrero J. M., Carrillo-Vico A. A. Melatonin and glucose metabolism: clinical relevance // *Current Pharmaceutical Design*. 2014. 20(30). 4841-4853. DOI: 10.2174/1381612819666131119101032
7. Peschke E., Frese T., Chankiewitz E., Peschke D., Preiss U., Schneyer U., Spessert R., Mühlbauer E. Diabetic Goto Kakizaki rats as well as type 2 diabetic patients show a decreased diurnal serum melatonin level and an increased pancreatic melatonin-receptor status // *Journal of Pineal Research*. 2006. 40(2). 135-143. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00287.x
8. Lima F. B., Machado U. F., Bartol I., Seraphim P. M., Sumida D. H., Moraes S. M., Hell N. S., Okamoto M. M., Saad M. J., Carvalho C. R., Cipolla-Neto J. Pinelectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1998. 275(6). 934-941. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.275.6.E934
9. Kor Y., Geyikli I., Keskin M., Akan M. Preliminary study: Evaluation of melatonin secretion in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014. 18(4). 565-568. DOI: 10.4103/2230-8210.137521
10. Baturin V. A., Bykov Yu. V., Mamtseva G. I., Uglova T. I., Yagudina R. I. Opredelenie urovnya antitel k receptoru melatonina 1A u detej s saharnym diabetom I tipa na razlichnyh stadiyah zabolevaniya [Determination of the level of antibodies to the melatonin 1A receptor in children with type I diabetes mellitus at various stages of the disease] // *Medical News of The North Caucasus*. 2018. 13(4). 671-673. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13133
11. Nurbekova A. A. Saharnyj diabet (diagnostika, oslozhneniya, lechenie): uchebnoe posobie [Diabetes mellitus (diagnosis, complications, treatment): textbook]. Almaty, 2011. 80 p.
12. Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus]. Issue 10 (additional). Eds.: I. I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. Scientific Research Center of Endocrinology. Moscow, 2021. 236 p. DOI: 10.14341/DM12802. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/alg_book_10_final_.pdf (Accessed: 18.11.2022).

Информация об авторах

Быков Юрий Витальевич – кандидат медицинских наук, ассистент, Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0003-4705-3823, yubykov@gmail.com

Батурич Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия), ORCID: 0000-0002-6892-3552, prof.baturin@gmail.com