

УДК 616-008.63: 616.33-002.44: 612.6.057-055.1

РІВЕНЬ МЕЛАТОНІНУ У ЩУРІВ-САМЦІВ РІЗНОГО ВІКУ З ВИРАЗКОВИМ УРАЖЕННЯМ ШЛУНКА НА ТЛІ ДЕСИНХРОНОЗУ

Гнатюк В.В., Кононенко Н.М.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків Україна
gvalery_nice@ukr.net*

В роботі представлені результати дослідження рівня мелатоніну в сироватці крові щурів різного віку 3, 9, 15 та 20 міс, що відповідає віку людини 14, 29-30, 43-44, 55-56 років відповідно, при виразковому ураженні шлунка на тлі десинхронозу. Встановлено, що одночасне пошкодження слизової оболонки шлунка та порушення роботи епіфізу шляхом цілодобового освітлення — десинхроноз призводить до вірогідного зниження рівнів мелатоніну в усіх вікових групах, з найбільшим зниженням у щурів віком 9 та 15 міс. — в 3 та 2,7 рази відносно групи контролю відповідно. В той же час рівень зниження мелатоніну при виразковому ураженні відносно групи десинхронозу в усіх вікових групах склав 2,1-2,3 рази. Отримані дані підтверджують вже існуючі відомості, що рівень мелатоніну від екстрапінеальних джерел не залежить від тривалості світового дня, та, згідно нашим припущенням, здатен формувати постійну частину в загальному рівні мелатоніну в сироватці крові.

Ключові слова: мелатонін, вік, стать, виразка, шлунок, десинхроноз.

В Україні спостерігається найвищий рівень депопуляції в Європі. Скорочення рівнів народжуваності поєднане з високим рівнем смертності призводить до зменшення тривалості життя. Українці, особливо чоловіки працездатного віку, не тільки помирають у ранньому віці, але й живуть менше років здоровим життям порівняно з чоловіками інших Європейських країн. Зміни у вікових групах та гендерному розподілі населення України мають серйозні соціальні та економічні наслідки. Незаразні хвороби і хронічні стани є основними причинами смертності в Україні, особливо серед чоловіків працездатного віку [1]. К цьому типу захворювань відносяться і виразка шлунка та виразка дванадцятипалої кишки. Виразкова хвороба — захворювання соціальне. В основі його виникнення та розвитку знаходяться різні фактори: від інфікування *Helicobacter pylori* до пов'язаних з професійною діяльністю людини (робота в нічній час), напруженям нервової та гормональної систем (стреси, негативні емоції), перевтома, порушення ритму сну та інші. Ще М.П. Кончаловсь-

кий (1922) говорив, що «... виразка не є місцева хвороба слизової оболонки, а є хвороба всього організму» [2]. В останні роки увагу вчених приваблює дослідження ролі мелатоніну в патогенезі ерозивних та виразкових уражень шлунка [3]. Вважають, що основним джерелом мелатоніну, що виконує функцію водія ритму різноманітних функцій в організмі, є епіфіз [4]. Однак, майже в 400 раз більше цього індольного пептиду синтезується в клітинах шлунково-кишкового тракту, в тому числі слизовій оболонці шлунка [5]. Таким чином, в механізмі розвитку виразкових уражень шлунка мають поєднуватися як патологічні зсуви синтезу епіфізарного мелатоніну при змінах світового режиму під час праці в нічній час, зміні декількох часових поясів при перельотах, порушеннях сну, так і безпосередньо порушення синтезу мелатоніну нейроендокринними клітинами APUD-системи шлунка при їх деструкції.

Тому, **метою** нашої роботи стало дослідження рівня мелатоніну у щурів-самців різного віку при виразкових ураженнях шлунка на тлі десинхронозу.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані на 72 щурах-самцях, які були розподілені на 3 групи: 1 група — контрольна, 2 група — десинхроноз, 3 група — тварини з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу. В кожній групі тварини були розподілені за віком (по 6 щурів), а саме 3, 9, 15 та 20 міс, що відповідає віку людини 14, 29-30, 43-44, 55-56 років відповідно. Дослідження було виконано взимку, щоб виключити вплив фізіологічного десинхронозу, який спостерігається навесні та восени, на показники синтезу епіфізарного мелатоніну [6]. Тварини контрольної групи під час дослідження утримувалися на стандартному харчовому раціоні та температурному режимі в умовах природного освітлення без впливу штучних джерел освітлення. Тварин 2-ї групи утримання на протязі 14 днів в умовах цілодобового освітлення з вільним доступом до їжі та води — стан десинхронозу [7]. Тваринам 3-ї групи після 14 днів цілодобового освітлення на 15-у добу досліду моделювали виразки шлунку методом спирто-преднізолонового ушкодження: внутрішньошлунково вводили преднізолон в дозі 20 мг/кг, що був розчинений в 80 % етиловому спирті в дозі 6 мл/кг [8]. Забір крові тваринам 1 та 2 групи проводили на 15-у добу від початку експерименту, тваринам 3-ї — на 3-ю добу після моделювання виразкового ушкодження (18 доба експерименту). Визначення рівня мелатоніну в сироватці крові щурів виконували методом імуноферментного аналізу з використанням набору Melatonin ELISA («IBL-International», Німеччина). Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експери-

ментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.) та першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Статистична обробка матеріалу включала використання стандартних методів варіаційної статистики, розрахунок середніх значень (M) та середньої похибки (m); оцінку отриманих даних проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$ [9]. Використовували програмне забезпечення Statistica 7.0 та Excel.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження встановлено, що у всіх експериментальних групах присутні вікові відмінності у продукції мелатоніну. В групі контролю найвищий рівень встановлений у щурів віком 3 міс, найменший — у щурів віком 20 міс (рис.), що співпадає з даними літератури [4].

Коливання між рівнями мелатоніну було достовірним в групах віком 3, 9, 15 міс відносно рівня мелатоніну у щурів віком 20 міс і склало 18, 13 та 15 % відповідно ($p < 0,05$).

На тлі десинхронозу відбувається достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів мелатоніну в усіх вікових групах (рис.). Найбільше зниження відносно групи контролю відбулося у щурів віком 9 та 20

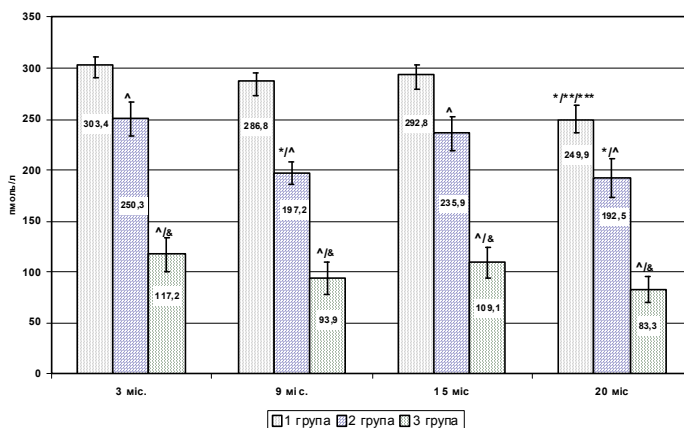


Рис. Рівень мелатоніну в сироватці крові щурів-самців різного віку
 Примітки: 1 група — контрольна, 2 група — десинхроноз, 3 група — тварини з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу
 * $p < 0,05$ відносно щурів віком 3 міс.; ** $p < 0,05$ відносно щурів віком 9 міс.; *** $p < 0,05$ відносно щурів віком 15 міс.; ^ $p < 0,05$ відносно рівня 1 групи; & $p < 0,05$ відносно рівня 2 групи.

міс. — 31 % та 23 % відповідно ($p < 0,05$). При цьому зберігається тенденція між рівнями мелатоніну у вікових групах, як і в групі контролю, але процентне відношення було іншим. Достовірні відмінності встановлені між віковими групами 3 та 9 міс. — 21 %, 3 та 20 міс. — 23 %, в той час як в контрольній групі ці співвідношення були 6 та 18 % відповідно.

Виразкове пошкодження слизової оболонки шлунка на тлі десинхронозу призвело до ще більшого зниження рівня мелатоніну у всіх експериментальних групах ($p < 0,05$) без достовірної різниці між віковими групами. У щурів віком 3 міс. зниження було в 2,6 раза відносно групи контролю та в 2,1 раза відносно рівнів мелатоніну при десинхронозі; в групі 9 міс. — 3 та 2,1 рази; 15 міс. — 2,7 та 2,2 рази; 20 міс. — 1,3 та 2,3 рази відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, нами було встановлено, що на тлі десинхронозу відбувається зниження рівня мелатоніну у всіх вікових групах, з найменшими значеннями у віці 9 та 20 міс, що відповідає віку людини 29-30 та 55-56 років. Якщо відомостей про зниження рівня мелатоніну в організмі людини з віком достатньо у науковій літературі [10, 11, 12], то відомостей про зниження мелатоніну у статевозрілих чоловіків працездатного віку ми не зустріли. Отримані дані дозволяють припустити, що порушення біологічних ритмів секреції мелатоніну, яке може бути пов'язане з роботою в нічній час, трансконтинентальними перельотами, безсонням, має достовірно негативний вплив на чоловіків репродуктивного віку та може викликати дефіцит пінеального мелатоніну та розвиток хвороб, що пов'язані з мелатонінодефіцитом — виразкової, гіпертонічної хвороб, епілепсії та інших [3, 13, 14]. Пошкодження слизової оболонки шлунка на тлі десинхронозу призводить до ще більшого зниження рівня мелатоніну в сироватці крові, що, на нашу думку, пов'язано як зі зниженням його продукції у пінеальному джерелі, так й зменшенням секреції у екст-

рапінеальному джерелі при пошкодженні нейроендокринних клітин слизової оболонки шлунково-кишкового тракту [15, 16]. Отже, результати нашого дослідження підтверджують присутність у сироватці крові мелатоніну із різноманітних джерел, та їх участь у процесах пов'язаних з мелатонінодефіцитом. При цьому найбільше зниження рівня мелатоніну при виразковому ураженні відносно групи контролю встановлено у щурів віком 9 та 15 міс. — в 3 та 2,7 рази, що робить ці групи — групами ризику в розвитку виразкової хвороби шлунка у осіб віком 29-30 та 43-44 років та співпадає з даними статистичних досліджень [17]. В той же час рівень зниження мелатоніну при виразковому ураженні відносно групи десинхронозу в усіх вікових групах склав 2,1-2,3 рази. Отримані дані підтверджують вже існуючі відомості [18], що рівень мелатоніну від екстрапінеальних джерел не залежить від тривалості світового дня, та, згідно нашим припущенням, здатен формувати постійну частину в загальному рівні мелатоніну в сироватці крові.

Висновки

1. Встановлено, що на тлі виразкового ураження слизової оболонки шлунка на тлі десинхронозу відбувається достовірне зниження рівнів мелатоніну в сироватці крові усіх вікових груп відносно інтактних тварин та тварин з десинхронозом.
2. Найбільше зниження рівня мелатоніну при виразковому ураженні на тлі десинхронозу відносно групи контролю встановлено у щурів віком 9 та 15 міс, що відповідає віку людини 29-30 та 43-44 років.

Література

1. Основні причини високого рівня смертності в Україні [Електронний ресурс]/ Новості медицини и фармації. — 2010. — № 22 (350). — URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15170>
2. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Нерешенные и спорные проблемы современ-

- ной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. — С. 85–107.
3. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А.А. Опарин, О.Е. Шаповалова, Ю.И. Двояшкина, Н.В. Лаврова // Международный медицинский журнал. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 68–72.
 4. Анисимов В.Н. Хронометр жизни / В.Н. Анисимов // Природа. — 2007. — № 7. — С. 3–10.
 5. Энтерохромаффинные клетки — основной источник мелатонина в организме / И.И. Кветной, Н.Т. Райхлин, В.В. Южаков, И.Э. Ингель // Бюллетень эксп. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, № 4. — С. 366–370.
 6. Johnsson A Light, circadian and circannual rhythms. Solar Radiation and Human Health. Oslo, 2008. P. 57–75.
 7. Шурлыгина А.В. Влияние экспериментального десинхроноза на иммунотоксичность бенз (а)пирена у мышей (СВАХС57BL)F1 / А.В. Шурлыгина, С.В. Мичурина, Л.В. Вербицкая [и др.] // Бюллетень эксп. биол. и мед. — 2005. — № 2. — С. 223–226.
 8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекомендації / О.В. Стефанов. — К.: Видавничий дім «Авіцена», 2001. — С. 323
 9. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко [и др.]. — М.: РКНПК, 2012. — 42 с.
 10. Бондаренко Л.А. Некоторые гормональные механизмы ускоренного старения при гипопинеализме / Л.А. Бондаренко // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: наук.-прак. конф. Чотирнадцяті Данилевські читання: мат. конф. — Харків, 2015. — С. 14–20.
 11. Нормализующее влияние пептидов эпифиза на суточный ритм мелатонина у старых обезьян и людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, Б.А. Лапин, Н.Д. Гончарова и др. / Успехи геронтологии. — 2007. — Т. 20, № 1. — С. 74–85.
 12. Mukherjee A Melatonin membrane receptor (MT1R) expression and nitro-oxidative stress in testis of golden hamster, Mesocricetus auratus: An age-dependent study / A. Mukherjee, C. Haldar // Experimental Gerontology. — 2015. — Vol. 69. — P. 211–220.
 13. Костенко Е.В. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний / Е.В. Костенко, Т.М. Малевич, Н.А. Разумов // Лечебное дело. — 2013. — № 2. — С. 104–116.
 14. Эпилепсия и гормон эпифиза: современное состояние проблемы / О.М. Олейникова, Е.Н. Карева, М.А. Богомазова, Г.Г. Авакян, Ю.В. Лагутин, Г.Н. Авакян / Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 22–27.
 15. Князькин И.В. Нейроэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия / И.В. Князькин, И.М. Кветной, П.Н. Зезюлин, С.В. Филиппов. — СПб.: Деан, 2007. — 191 с.
 16. Кветной И.М. Экстрапинеальный мелатонин: роль в хронобиологии и хрономедицине / И.М. Кветной // Вестник РУДН. — 2012. — № 7. — С. 126.
 17. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т.5, № 4. — С. 569–571.
 18. Konturek S.J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski // Journal of physiology and pharmacology. — 2006. — Vol.57, Supp. 5. — P. 51–66.

References

1. Osnovni prichini visokogo rivnya smertnosti v Ukrayini [Elektronnyi resurs] 2010, Novosti meditsiny i farmatsii [News of medicine and pharmacy], No 22 (350), URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15170>. (Accessed 01.04.2016). (in Russian)
2. Tsimmerman Ya.S. Yazvennaya bolezn: aktualnyie problemyi etiologii, patogeneza, differentsirovannogo lecheniya // Nereshennyie i spornyie problemyi sovremennoy gastroenterologii [Unsolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology]. Moscow: MEDpress-inform, 2013, pp. 85–107. (in Russian)
3. Oparin AA, Shapovalova O.E., Dvoyashkina Yu.I., Lavrova N.V. 2010, “Melatonin i zabolevaniya zheludochno-kishechnogo trakta” [Melatonin and gastrointestinal diseases], Mezhdunarodniy meditsinskiy zhurnal, Vol. 16, No 4, pp. 68–72. (in Russian)

4. Anisimov V.N. 2007, "Chronometer of life", *Priroda*, No 7, pp. 3–10. (in Russian)
5. Kvetnoi I.I., Paikhlin N.T., Iuzhakov V.V., Ingel I.E. 1999, "Enterokhromaffinny kletki — osnovnoi istochnik melatonina v organizme", *Biulleten eksp. boil. I med.* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], Vol. 127, No 4, pp. 366 — 370. (in Russian)
6. Johnsson A. Light, circadian and circannual rhythms. *Solar Radiation and Human Health*. Oslo, 2008, pp. 57–75.
7. Shurlygina A.V., Michurina C.V., Shuplygina A.V., Verbitsaia L.V. [et al.] 2005, "Vliianie eksperimentalnogo decinkhronoza na immunotoksichnost benz (a)pirena u myshei (CBAXC57BL)F1", *Biulleten eksp. boil. I med.* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], No 2, pp. 223–226. (in Russian)
8. Stefanov O. V. *Doklinichni doslidzhennya likarskih zasobiv. Metod. rekomendatsiyi*. Kiev: Vidavnicхий dlm «Avitsena», 2001, p. 323. (in Ukraine)
9. Kochetov A.G., Liang O.V., Masenko V.P., Zhirov I.V. [et al.] *Statistical methods of medical data*. Moscow, RKNPK, 2012, 42 p. (in Russian)
10. Bondarenko L.A. *Nekotoryie gormonalne mehanizmyi uskorenogo stareniya pri gipopinealizme. Mat. nauk.-prak. konf. "Chotirnadtsyatl Danilevskl chitannya. Dosyagnennya ta perspektivi eksperimentalnoyi i klinichnoyi endokrinologii"*. Harklv, 2015, pp. 14–20. (in Russian)
11. Korkushko O.V., Lapin B.A., Goncharova N.D. i dr. 2007, "Normalizuyushee vliyanie peptidov epifiza na sutochnyy ritm melatonina u staryih obezyan i lyudey pozhilogo vozrasta" [Normalizing effect of the pineal gland peptides on the daily melatonin rhythm in old monkeys and elderly people], *Uspehi gerontologii*. [Advances in Gerontology], Vol. 20, No. 1, pp. 74–85. (in Russian)
12. Mukherjee A., Haldar C. 2015, "Melatonin membrane receptor (MT1R) expression and nitro-oxidative stress in testis of golden hamster, *Mesocricetus auratus*: An age-dependent study", *Experimental Gerontology*, Vol. 69, pp. 211–220.
13. Kostenko E.V., Manevich T.M., Razumov N.A. 2013, "Desinhronoz kak odin iz vazhneyshih faktorov vzniknoveniya i razvitiya tserebrovaskulyarnih zabolevaniy" [Desynchronization as One of the Most Important Factors of Cerebrovascular Disease], *Lechebnoe delo*, No 2, pp. 104–116. (in Russian)
14. Oleynikova O.M., Kareva E.N., Bogomazova M.A. [et al.] 2011, "Epilepsiya i gormon epifiza: sovremennoe sostoyanie problemy" [Epilepsy and pineal hormone: current state of the problem], *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* [Epilepsy and paroxysmal conditions], Vol. 3, No 4, pp. 22–27. (in Russian)
15. Knyazkin I.V., Kvetnoy I.M., Zezyulin P.N., Filippov S.V. *Neyroendokrinologiya muzhskoy polovoy sistemyi, platsentyi i endometriya*, Saint-Petersburg: Dean, 2007, 191 p. (in Russian)
16. Kvetnoy I.M. 2012, *Ekstrapinealnyy melatonin: rol v hronobiologii i hronomeditsine*, *Vestnik RUDN* [Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia], No 7, p. 126. (in Russian)
17. Islamova E.A. 2009, *Vozrastnyie osobennosti yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki* [Age features of peptic and duodenal ulcer disease] / E.A. Islamova // *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. T.5, No 4, pp. 569–571. (in Russian)
18. Konturek S.J., Konturek P.C., Brzozowski T. 2006, "Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers", *Journal of physiology and pharmacology*, Vol.57, Supp. 5, pp. 51–66.

Резюме

УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА У КРЫС-САМЦОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ЯЗВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА НА ФОНЕ ДЕСИНХРОНОЗА

Гнатюк В.В., Кононенко Н.Н.

В работе представлены результаты исследования уровня мелатонина в сыворотке крови крыс разного возраста 3, 9, 15 и 20 мес, что соответствует возрасту человека 14, 29-30, 43-44, 55-56 лет соответственно, при язвенном поражении желудка на фоне десинхроноза. Установлено, что одновременное повреждение слизистой оболочки желудка и нарушение работы эпифиза путем круглосуточного освещения — десинхроноз приводит к достоверному снижению уровней мелатонина во всех возрастных

группах, с наибольшим снижением у крыс в возрасте 9 и 15 мес. — в 3 и 2,7 раза относительно группы контроля соответственно. При этом снижение мелатонина при язвенном повреждении относительно группы десинхроноза во всех возрастных группах было в 2,1-2,3 раза. Полученные данные подтверждают уже существующие сведения, что уровень мелатонина от экстрапинеальных источников не зависит от длительности светового дня, и, согласно нашим предположениям, способен формировать постоянную составляющую в общем уровне мелатонина в сыворотке крови.

Ключевые слова: мелатонин, возраст, пол, язва, желудок, десинхроноз.

Summary

LEVEL OF MELATONIN IN THE MALE RAT OF DIFFERENT AGE WITH ULCER OF THE STOMACH ON THE BACKGROUND DESYNCHRONOSIS

Hnatiuk V. V., Kononenko N. M.

The work presents the results of a study of serum melatonin levels in rats of different ages 3, 9, 15 and 20 months, which corresponds to the age of the person

14, 29-30, 43-44, 55-56 years, with ulcer of stomach on the background desynchronosis. It was found that the damage of gastric mucosa and dysfunction of the epiphysis by day-and-night lighting — desynchronosis leads to a significant decrease in melatonin levels in all age groups, with the largest reduction in rats at the age of 9 and 15 months — in 2.7 — 3 times the control group respectively. The decrease of melatonin in ulcerative damage relatively desynchronosis groups in all age groups was 2.1-2.3 times. These data confirm the existing evidence that melatonin levels ekstrapineal sources do not depend to the continuance of the day light, and, according to our hypothesis, is the constant part level of melatonin in the blood serum.

Keywords: melatonin, age, sex, ulcer, stomach, desinchronosis.

*Впервые поступила в редакцию 10.02.2016 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*