

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ГНАТЮК Валерія Валеріївна**

УДК: 616.831.45:612.6.057:616.33-002

**ЦИРКАДУАЛЬНІ, ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ  
ЕНДОГЕННОГО ТА ЕКСТРАІНЕАЛЬНОГО МЕЛАТОНІНУ  
ПРИ ГАСТРАЛЬНИХ ВИРАЗКАХ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

м. Суми – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національному фармацевтичному університеті МОЗ України (м. Харків)

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор,  
**Кононенко Надія Миколаївна**,  
Національний фармацевтичний університет  
МОЗ України (м. Харків),  
завідувач кафедри патологічної фізіології.

**Офіційні опоненти:** член-кореспондент НАМН України,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор,  
**Міхньов Володимир Анатолійович**,  
Національна академія медичних наук України,  
головний учений секретар;  
Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ),  
професор кафедри патофізіології;

доктор медичних наук, професор  
**Клименко Микола Олексійович**,  
Чорноморський національний університет  
ім. Петра Могили МОН України (м. Миколаїв),  
проректор з науково-педагогічної роботи та питань  
розвитку, професор кафедри фізичної та медичної  
реабілітації;

доктор медичних наук, доцент  
**Атаман Юрій Олександрович**,  
Сумський державний університет МОН України,  
доцент кафедри сімейної медицини

Захист відбудеться « 20 » жовтня 2017 р. об 11<sup>00</sup> годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському  
державному університеті (40001, м. Суми, вул. Петропавлівська, 57)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Сумського державного  
університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2)

Автореферат розісланий « 18 » вересня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук



О.С. Погорелова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У чоловіків працездатного віку неінфекційні хронічні хвороби є основними причинами смертності в Україні. Серед цього типу недуг особливе місце з огляду на економічні і соціальні наслідки посідає виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки.

Поширеність виразкової хвороби як в Україні, так і в світі, на жаль, не має тенденції до зниження, а її ускладнення часто загрожують життю хворого і вимагають хірургічної корекції. У цивілізованих країнах виразкова хвороба належить до найпоширеніших недуг, від якої страждає від 5 до 15 % (в середньому 7–10 %) дорослого населення, та посідає третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань (Передерій В.Г., 2007; Malfertheiner P. et al., 2009). В Україні на виразкову хворобу хворіють близько 12–15 % населення, причому 62–74 % із них – це люди працездатного віку (Степанов Ю.М., 2013). Часті рецидиви та втягнення до патологічного процесу суміжних органів травлення, тяжкість ускладнень, тривала непрацездатність хворих, а також великі економічні витрати зумовлюють актуальність проблеми виразкової хвороби та її медико-соціальне значення (Очередько А.Н., Кизлова Н.Н., 2016; Araujo M.V. et al., 2014). Характерною особливістю виразкової хвороби нашого часу є статевий диморфізм: загально визнано, що чоловіки хворіють частіше за жінок, при цьому співвідношення чоловіків і жінок, що страждають від виразкової хвороби, залежить від віку пацієнтів. Так, чоловіки молодого віку хворіють у 3–5 разів частіше, ніж жінки (Маев І.В., 2009; Thorsen K. et al., 2013). В основі виникнення та розвитку виразкової хвороби лежать різні фактори: від інфікування *Helicobacter pylori* до пов'язаних з професійною діяльністю людини факторів: робота в нічний час, напруження нервової та ендокринної систем (стреси, негативні емоції), перевтомлення, порушення ритму сну та ін. В етіології і патогенезі виразкової хвороби дотепер залишаються питання, на які не може відповісти жодна з існуючих теорій. В останнє десятиріччя сформувався новий погляд на розвиток виразкової хвороби, який важливу роль у патогенезі цієї недуги відводить порушенням біологічних ритмів різних фізіологічних процесів організму людини (Циммерман Я.С., 2012; Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2012; Bubenik G. A. et al., 2011; Claustrat V. et al., 2015).

Мелатонін – гормон епіфіза, що має відношення до регуляції більшості фізіологічних, у тому числі нейроендокринних, функцій організму (Каладзе Н.Н., 2010; Васедин Д.В., 2016; Srinivasan V. et al., 2009; Reiter R.J. et al., 2014; Tordjman S. et al., 2017). Окрім шишкоподібної залози цей гормон синтезується клітинами дифузної нейроендокринної системи – екстрапінеальний мелатонін (Кветной И.М., 2012; Acuna-Castroviejo D. et al., 2014). Мелатонін епіфіза є основним водієм ритму, який визначає циркадні функції організму. Таким чином, різноманітні зміни його секреції, що виходять за межі фізіологічних коливань, здатні призвести до неузгодженості як власних біологічних ритмів організму між собою, так і ритмів організму з ритмами навколишнього середовища. Як внутрішній, так і зовнішній десинхронози можуть бути

причинами різних патологічних процесів і супроводжувати захворювання органів шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, нервової, репродуктивної та імунної систем (Пішак В.П., 2012; Костенко Е.В., 2013; Srinivasan V. et al., 2009; Bendz L. M. et al., 2010). У цілій низці досліджень виявлене порушення рівня та ритміки (добової і сезонної) продукції мелатоніну у хворих на виразкову хворобу (Комаров Ф.И. и др., 2004; Малиновская Н.К., 2005), кореляційні зв'язки між продукцією мелатоніну та тяжкістю захворювання (Фадєєнко Г.Д., Гапонова О.Г., 2008; Oluwole F.S. et al., 2016). Незважаючи на тривале вивчення мелатоніну науковцями світу, праць, присвячених дослідженню статевих та вікових особливостей його синтезу при ураженнях шлунка, украй мало. Це стосується і робіт, у яких визначалися циркануальні рівні епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну та проводився аналіз його участі в механізмах розвитку різних патологічних процесів у внутрішніх органах, зокрема у шлунку. Останнє і спонукало нас до проведення власних досліджень.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертацію виконано відповідно до плану наукових досліджень Національного фармацевтичного університету МОЗ України. Вона є самостійним фрагментом науково-дослідних тем «Фармакологічне дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці» (№ держ. реєстрації 0103U000478) та «Клітинні та молекулярні механізми розвитку і корекції патологічних станів» (№ держ. реєстрації 0115U000966). Тему дисертації погоджено проблемною комісією МОЗ і НАМН України «Нормальна та патологічна фізіологія» (протокол № 3 від 25 квітня 2013 р.) та затверджено і уточнено на засіданнях Вченої ради Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 10 від 3 червня 2013 р. та протокол № 1 від 30 вересня 2016 р.).

**Мета дослідження** – з'ясування особливостей синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну і обґрунтування його ролі в гормональних та імунних механізмах виразкової хвороби шлунка у щурів різної статі та віку.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати **такі завдання**:

1. Дослідити циркануальні особливості синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну в щурів різного віку та статі.
2. Вивчити секрецію епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну в щурів різної статі та віку при десинхронозі, гастральних виразках та пінеалектомії.
3. Дослідити синтез тестостерону у щурів різної статі та віку в різні сезони року, при десинхронозі та виразковому ураженні шлунка та встановити наявність кореляційного зв'язку між синтезом мелатоніну і тестостерону.
4. Провести морфологічне дослідження мелатонін-продукуючих клітин слизової оболонки шлунка при світловому десинхронозі, гастральній виразці та пінеалектомії у щурів різної статі та віку.
5. Вивчити стан вільнорадикального окиснення та імунокомпетентних клітин крові при десинхронозі та експериментальній виразці шлунка.

6. Визначити гастропротекторну дію екзогенного мелатоніну при експериментальному виразковому ураженні шлунка.

*Об'єкт дослідження* – механізми розвитку та патогенетична корекція експериментальної виразки шлунка.

*Предмет дослідження* – участь епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну і тестостерону в патогенезі виразкової хвороби шлунка у щурів різної статі та віку.

*Методи дослідження* – патофізіологічні, морфометричні, гістологічні, біохімічні, імуноферментні, імуногістохімічні та статистичні методи наукових досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше дано кількісну оцінку вмісту епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну, тестостерону в щурів різної статі та віку в різні сезони року, при гастральних виразках і десинхронозі.

Уперше проведено дослідження синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну та чоловічого статевого гормону у щурів різного віку та статі з гастральними виразками на тлі десинхронозу та пінеалектомії і встановлено кореляційний зв'язок між синтезом мелатоніну і тестостерону, визначено напрямок та силу цього зв'язку.

Уперше за результатами імуногістохімічного дослідження мелатонін-імунопозитивних клітин слизової оболонки шлунка встановлено наявність 3-х типів клітин, які відрізняються за своєю морфологічною будовою та функцією; визначено зміни їх загальної кількості та співвідношення різних типів клітин при десинхронозі, гастральній виразці, виразковому ураженні шлунка на тлі десинхронозу і пінеалектомії.

Експериментально доведено позитивний вплив екзогенного мелатоніну на динаміку репаративних процесів, патогенетично обґрунтовано доцільність його застосування при комплексній терапії виразкової хвороби.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про участь мелатоніну і тестостерону в патогенезі виразкової хвороби шлунка, дають пояснення особливостей виникнення виразкової хвороби саме у чоловіків репродуктивного віку. Показано можливість застосування екзогенного мелатоніну як ефективного компонента у складі комбінованої терапії для лікування виразкової хвороби та профілактики її ускладнень.

Одержані результати впроваджено в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету, Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), Івано-Франківського національного медичного університету, Одеського державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету (м. Харків), Харківського національного медичного університету, Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок дисертанта.** Автор разом із науковим консультантом висунула та обґрунтувала ідею роботи. Нею особисто проведено патентно-

інформаційний пошук, аналіз актуальності та ступеня вивчення проблеми; сформульовано мету та завдання роботи, відпрацьовано дослідні моделі, виконано всі експериментальні дослідження, сформульовано висновки і пропозиції щодо подальших наукових досліджень та використання одержаних результатів у клінічній практиці. Автор дисертації самостійно провела статистичний аналіз здобутих результатів, підготувала до друку статті та написала текст дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати наукових досліджень, що увійшли до дисертації, оприлюднені та обговорені на VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016); XIII, XIV, XV, XVI Читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2013, 2014, 2016, 2017); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Харків, 2015, 2016); всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини та фармації – 2016» (Запоріжжя, 2016); всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016); XIV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Питання медичної теорії та практики» (Дніпро, 2016); міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії» (Одеса, 2016); XIV міжрегіональній науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Старобільськ, 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, зокрема 21 стаття, з яких 3 статті – у виданнях, внесених до наукометричної бази SCOPUS, 14 статей – у наукових фахових виданнях України, 4 статті – у наукових зарубіжних виданнях медичного напрямку, 13 тез – у матеріалах конференцій, конгресів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 300 сторінках друкованого тексту. Основний текст розміщений на 250 сторінках і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків. Рукопис ілюстрований 81 рисунком та 22 таблицями. Список використаних джерел включає 283 найменування (199 – кирилицею, 84 – латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальні дослідження виконано на 552 нелінійних білих щурах різної статі та віку, а саме 3, 9, 15 та 20 міс, що відповідає віку людини 14, 29–30, 43–44, 55–56 років (Денисова М.Ф. та ін., 2002).

Дослідження проводилися у кілька етапів (рис. 1).

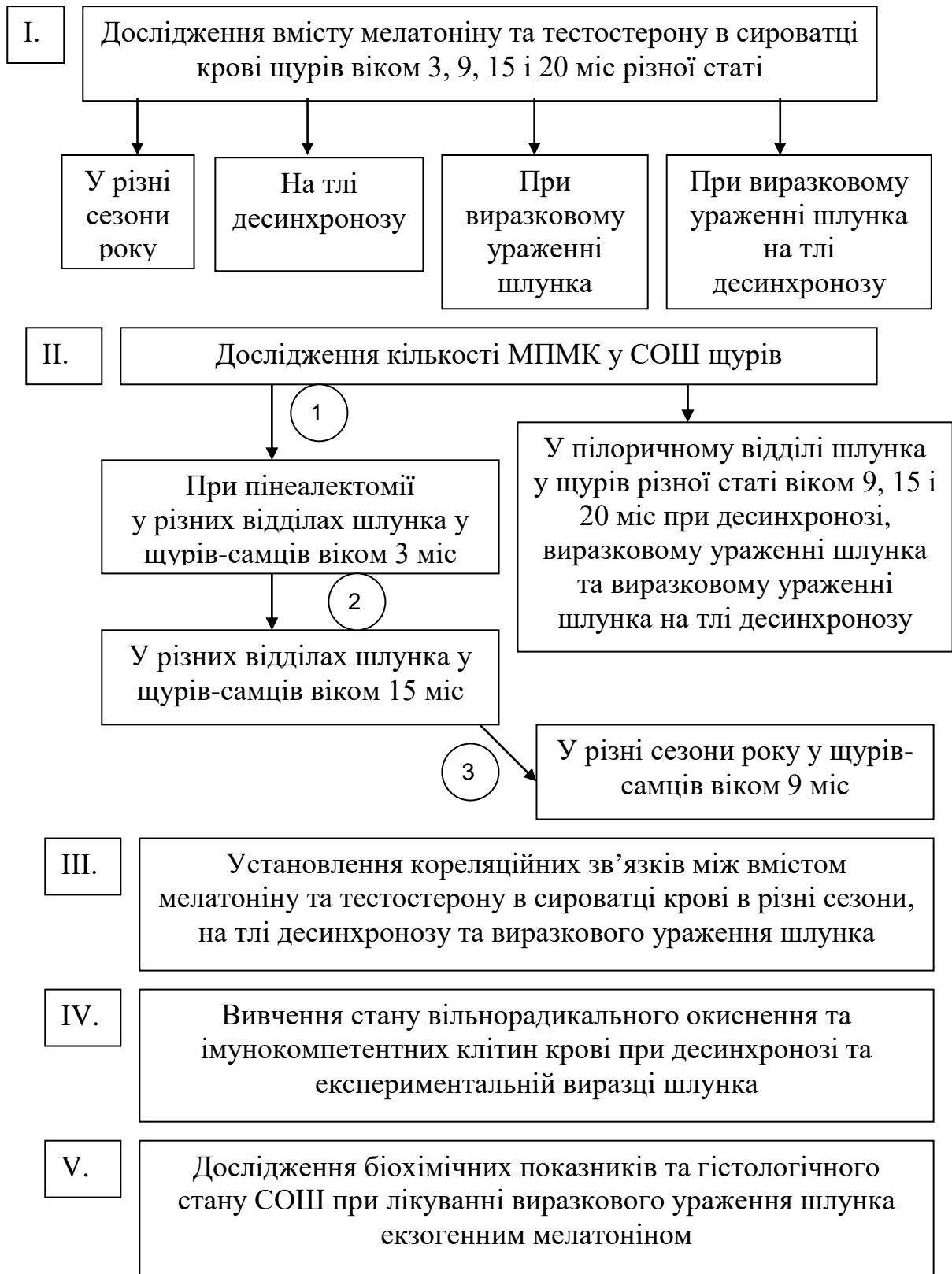


Рисунок 1. Етапи дослідження

Утримання тварин відповідало діючим правилам щодо пристроїв, обладнання та утримання віваріїв. Тварини перебували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води, по 6 щурів у стандартних металевих клітках без впливу штучних джерел освітлення. Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали з дотриманням принципів «Європейської

конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, внесеними в 1998 р.), та ухвали V Національного конгресу з біоетики (Київ, 2013).

*Умови проведення досліджень та забору матеріалу.* Дослідження проводилися протягом року в різні сезони: осінь (жовтень), зима (січень), весна (березень) та літо (липень). Для формування природного ритму секреції мелатоніну шишкоподібною залозою впродовж 2 тижнів до проведення забору крові тварини знаходилися в умовах природного освітлення без впливу штучних джерел світла. Співвідношення «світло/темрява» в різні періоди досліду було наступним: осінь – 10/14, зима – 8/16, весна – 12/12, літо – 16/8. Забір крові проводили з 10:00 до 12:00 год. Період для забору крові було обрано таким чином, щоб не було збігів піків циркадіанних ритмів секреції досліджуваних гормонів: для мелатоніну – з 2:00 до 4:00, для тестостерону – з 6:00 до 8:00 год.

Зразки слизової оболонки шлунка були забрані відразу після евтаназії тварин з фундального та пілоричного відділів шлунка та підготовлені за методиками для гістологічного та імуногістохімічного досліджень.

*Експериментальні методики.* Дослідження вмісту гормонів у плазмі крові проведене методом імуноферментного аналізу ELISA з використанням наборів Melatonin ELISA («IBL-International», Німеччина), DRG Тестостерон ELISA («DRG», Німеччина).

Для визначення показників перекисного окиснення ліпідів в сироватці крові використовували метод Z. Plascer в модифікації В.Б Гаврилова, М.І. Мишкорудной для ДК, метод І.Д. Стальної, Т.Г. Гарішвілі – для ТБК-реактивів (Качоровський Б.В. та ін., 2002). Активність ферментів антиоксидантного захисту та цитолізу досліджували спектрофотометричним методом – СОД (Чевари С., 1985), каталаза (Короліук М.А. и др., 1988), методом Райтмана–Френкеля – АЛАТ, АсАТ; ГП і ГТ (Вовчук И.Л. и др., 2011). Оцінку інтенсивності спонтанної окиснювальної модифікації білків проводили за методом Дубініної та співавт. (Дубинина Е.Е. та ін., 1995), скринінг-методом визначали кінцеві продукти метаболізму NO (Метельская В.А., Гуманова Н.Г., 2005), метод Лоурі в модифікації Міллера використовували для визначення загального білка (Маршалл Дж., 2000).

Оцінку стану імунної системи проводили шляхом визначення кількості Т- та В-лімфоцитів та їх субпопуляцій у крові методом імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів на основі моноклональних антитіл проти антигенів CD3<sup>+</sup> (Т-лімфоцити), CD4<sup>+</sup> (Т-хелпери), CD8<sup>+</sup> (Т-супресори) та CD19<sup>+</sup> (В-лімфоцити) набором «МедБіоСпектр» (Росія). Активність дегідрогеназ у лімфоцитах крові визначали методом Р.П. Нарцисова з використанням п-нітротетразоліну-фіолетового та кількісно виражали середнім числом гранул формазану в одній клітині (Нарцисов Р.П., 1969).

Вивчення кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин у СОШ виконане методом імуногістохімічного забарвлення з первинними кролячими антитілами до мелатоніну (Biorbyt, Великобританія) у розведенні 1:100 та



вторинними козячими антикролячими антитілами, кон'югованими з AlexaFluor488 у розведенні 1:400 (Abcam, Великобританія).

*Експериментальні моделі.*

1. Модель світлового десинхронозу – щури впродовж чотирнадцяти діб знаходилися в умовах цілодобового освітлення з вільним доступом до їжі та води.

2. Модель пінеалектомії – після передопераційної підготовки видаляли епіфіз шляхом резекції ділянки міжтім'яної татім'яних кісток з епіфізом.

3. Модель виразкового ураження шлунка: тварин упродовж 24 годин витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного часу щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон з розрахунку 20 мг/кг, що попередньо був розчинений у 80 % етиловому спирті у дозі 6 мл/кг маси тіла тварини. Забір крові та гістологічного матеріалу проводили на 3-тю добу після моделювання виразок.

*Метод лікування виразкового ураження шлунка.* Згідно з методичними протоколами основними препаратами при лікуванні НР-негативних виразок є інгібітори протонної помпи, інгібітори  $H_2$ -гістамінових рецепторів, антацидні препарати. У зв'язку з цим нами було обрано таку схему лікування спирто-преднізолонової виразки шлунка: омепразол в дозі 1,2 мг/кг («Омепразол-Дарниця», Україна) та 0,2 мг/кг мелатоніну («Віта-мелатонін», Київський вітамінний завод, Україна), які вводилися перорально у вигляді суспензії у фізіологічному розчині 1 раз на добу впродовж 2 тижнів. Лікування починали на 2-гу добу після моделювання виразки. Оцінку інтенсивності виразкового ураження та противиразкової активності препаратів проводили за макроскопічними показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у СОШ: відсоток тварин з виразками у групі, середня площа виразок у групі в  $mm^2$ , виразковий індекс (ВІ), противиразкова активність (ПА), за виразністю ШИК-реакції. Ступінь виразкового ушкодження оцінювали в балах за наявністю набряку і крововиливів.

*Статистичний аналіз результатів дослідження* було проведено здебільшого з використанням програмного забезпечення «Stactica 7.0» та Excel. При статистичній обробці матеріалу використовували стандартні методи варіаційної статистики, розрахунок середніх значень (M) та середньої похибки (m). Перевірка нормальності розподілу кількісних значень проводилася за допомогою критерію Колмогорова–Смирнова. Статистичну достовірність відмінностей оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, при гістологічному дослідженні застосовували критерій Манна–Уїтні. Для кількісної оцінки залежності між вмістом мелатоніну та тестостерону в сироватці крові розраховували коефіцієнт кореляції r-Пірсона.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Першим етапом нашої роботи стало вивчення вмісту мелатоніну в сироватці крові в різні сезони року у щурів різної статі та віку. У ході проведеного дослідження нами встановлено, що у літній період найбільший вміст мелатоніну мають самці віком 15 міс, самки – віком 3 міс, найменший – щури обох статей віком 20 міс. Восени рівень мелатоніну знижувався до

найнижчого відносно інших сезонних досліджень та був на 47 %, 58 %, 50 % і 51 % нижчий, ніж улітку в самців віком 3, 9, 15 та 20 міс відповідно ( $p \leq 0,05$ ). У самок відносно літа вміст мелатоніну в сироватці був відповідно віку нижчим на 49 %, 52 %, 40 %, 38 % ( $p \leq 0,05$ ). Найменший вміст мелатоніну встановлений у самців віком 9 міс. У наступному сезоні – взимку – вміст мелатоніну знову підвищувався у тварин обох статей. Найбільший його рівень спостерігався у тварин віком 3 міс, з достовірним зниженням його рівня до віку 20 міс – на 18 % у самців, на 42 % – у самок відносно щурів віком 3 міс. Навесні рівень мелатоніну знову починав знижуватися. У всіх вікових групах щурів-самців він був нижчим як відносно зимових показників, так і показників влітку на 34 %, 49 %, 42 %, 43 % та 36 %, 53 %, 47 %, 46 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ) з найнижчим рівнем у самців віком 20 та 9 міс. У щурів-самок показники навесні також були нижчими відносно вмісту мелатоніну взимку на 24 %, 29 %, 40 %, 27 % у віці 3, 9, 15 та 20 міс та відносно вмісту мелатоніну влітку на 21 %, 32 %, 40 %, 33 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно віку. Оцінюючи коливання рівня мелатоніну в різні сезони у щурів різної статі було встановлено, що достовірна різниця між його рівнем має місце взимку між щурами віком 20 міс, навесні – між віковими групами 3 та 9 міс, влітку – між віковими групами 15 та 20 міс.

Таким чином, порівнюючи показники вмісту мелатоніну в різні сезони нами встановлено, що у щурів всіх вікових груп і різної статі найбільший рівень мелатоніну спостерігався в літній та зимовий періоди, а найменший – восени та навесні. Найменший вміст мелатоніну у щурів обох статей було виявлено восени та навесні, що узгоджується з даними літератури, де обговорюються питання існування сезонного фізіологічного десинхронозу в період біологічної весни та осені (Степанова С.И., 1986).

Порівнянням вмісту мелатоніну між віковими групами встановлено, що найменший його вміст у щурів-самців наявний восени в групі щурів віком 9 міс, взимку, навесні та влітку – у щурів віком 20 міс. У самок – в усі сезони найнижчий вміст мелатоніну присутній у тварин віком 20 міс. При цьому привертає увагу те, що зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові у самок відбувається поступово від найвищого у щурів віком 3 міс до найнижчого у тварин віком 20 міс. Найбільший рівень мелатоніну в сироватці був у щурів віком 3 міс обох статей за винятком літнього сезону, коли у щурів-самців віком 15 міс він був недостовірно вищим відносно щурів віком 3 міс.

Таким чином, при порівнянні вмісту мелатоніну в різних вікових групах найбільший рівень – в усі сезони як у самців, так і у самок – визначався у віці 3 міс (відповідає віку людини 14 років), найменший – у щурів в віці 20 міс (відповідає віку 55–56 років). Одержані нами результати узгоджуються з тими даними літератури, у яких автори відзначають зниження вмісту мелатоніну у людей похилого віку у зв'язку з віковою інволюцією пінеальної залози (Коркушко О.В. и др., 2007; Анисимов В.Н., 2008). Водночас у нашому дослідженні було виявлено низький вміст мелатоніну ще і в самців активного репродуктивного віку (9 міс) восени (відповідає віку людини – 29–30 років). Цей факт потребував подальших досліджень.

Після отримання даних про зміни концентрації мелатоніну в крові в різні

сезони, що свідчило про існування циркануального ритму секреції, вікових та статевих відмінностей його кількості, наступним етапом нашого дослідження стало вивчення вмісту тестостерону – статевого чоловічого гормону в сироватці крові у щурів різного віку та статі в різні сезони року. При дослідженні циркануального ритму секреції тестостерону найвищий вміст гормону встановлено восени у щурів-самців віком 9 міс –  $7,57 \pm 0,53$  нмоль/л, 15 міс –  $6,77 \pm 0,48$  нмоль/л та у щурів-самок віком 3 міс –  $4,12 \pm 0,05$  нмоль/л. У щурів однієї статі – самців віком 3, 9 та 15 міс – показники тестостерону були найвищими восени та достовірно перевищували рівень тестостерону взимку в 1,7–2,3 раза та в 1,4–1,5 раза влітку ( $p \leq 0,05$ ). Достовірні відмінності між рівнем тестостерону восени та навесні у щурів всіх вікових груп відсутні. У щурів-самців віком 20 міс найменший вміст тестостерону спостерігається взимку –  $3,01 \pm 0,28$  нмоль/л, як і в інші сезони відносно щурів-самців інших вікових груп. При цьому достовірна різниця між рівнями тестостерону в цій віковій групі в різні сезони року відсутня, що є важливим показником старіння, яке відбувається в організмі чоловіків (Бондаренко Л.А., 2015). Отже, нами був встановлений чіткий циркануальний ритм секреції тестостерону у щурів самців: низький взимку та поступове його збільшення до високого восени в усіх вікових групах, що співпадає з даними літератури (Амерханов Х.А. и др., 2012). У щурів-самок, на відміну від самців, вміст тестостерону не має чіткої залежності від сезону року. Найбільший його рівень в сироватці крові був восени, взимку та літом у щурів віком 3 міс, а навесні – 9 міс. Найменший, як і у щурів-самців, спостерігається у всі сезони у самок віком 20 міс з достовірною різницею лише між самками віком 3 та 20 міс восени ( $p \leq 0,05$ ).

Отримавши дані щодо змін, які відбуваються у вмісті мелатоніну та тестостерону в сироватці крові впродовж року, наступним етапом нашої роботи було визначення наявного кореляційного зв'язку між синтезом цих гормонів та оцінка його сили. Для цього нами був визначений коефіцієнт кореляції  $r$ -Пірсона, який характеризує як напрямок, так і силу зв'язку між двома величинами. Згідно з одержаними результатами встановлено, що між мелатоніном та тестостероном у вікових групах 3, 9 та 15 міс у щурів обох статей має місце негативний кореляційний зв'язок, який характеризується тим, що при збільшенні кількості одного показника другий зменшується, та навпаки. Установлений кореляційний зв'язок значно відрізнявся між самцями та самками в різні сезони року. Так, у щурів-самців восени сила зв'язку дорівнювала -0,62; -0,92; -0,70 у віці 3, 9, 15 міс, що відповідає сильному для щурів віком 9 міс, дуже сильному – для щурів 15 міс та значному – для щурів віком 3 міс. У щурів віком 20 міс, навпаки, сила зв'язку була слабкою та прямою 0,17, що свідчить про відсутність зв'язку між мелатоніном і тестостероном у старих самців. Узимку в щурів-самців віком 3, 9 та 15 міс взаємозв'язок залишався зворотним негативним, але з помірною силою зв'язку – відповідав коефіцієнтам кореляції -0,33; -0,50; -0,46 відповідно та був зовсім відсутній у щурів віком 20 міс –  $r = 0,02$ . Зміни, що відбулися навесні у рівні мелатоніну та тестостерону щурів-самців, привели до збільшення сили зв'язку у щурів-самців віком 3, 9, 15 міс, але, як і взимку, у самців віком 20 міс він був

відсутній. Влітку був встановлений зв'язок помірної сили  $-0,38$ ;  $-0,42$ ;  $-0,46$  у щурів-самців віком 3, 9 та 15 міс відповідно. При цьому у самців віком 20 міс він був відсутній, змінивши напрямок на негативний  $r = -0,04$ . Дослідженнями коефіцієнтів кореляції для самок у різні сезони встановлено слабкий  $(0,12)$  прямий зв'язок восени в самок віком 9 міс, взимку в самок 15 міс  $(0,15)$  та влітку в самок віком 3 міс  $(0,19)$ . Слабкий зворотний зв'язок був визначений у щурів-самок взимку у вікових групах 3 та 9 міс  $(-0,19$  та  $-0,20$  відповідно), навесні у вікових групах 9 та 20 міс  $(-0,12$  та  $-0,20)$ . У інших вікових групах у різні сезони він був відсутній, що вказує на відсутність у щурів-самок взаємозв'язку між синтезом мелатоніну та тестостерону.

Таким чином, тільки для щурів-самців віком 3, 9 та 15 міс у різні сезони року був притаманний зворотний кореляційний зв'язок між умістом гормонів, що свідчить про існування впливу мелатоніну на рівень тестостерону. Отримані результати співпадають з даними авторів щодо вираженої антигонадотропної дії мелатоніну (Малютина І.В. и др., 2010). Зниження вмісту мелатоніну в крові стимулює виділення гіпофізом статевих гормонів – лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого (Беленичев І.Ф. и др., 2003). Відсутність підйому рівня мелатоніну у період статевого розвитку створює умови для формування принципово інших взаємовідносин епіфіза і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу, що супроводжується посиленням гормонопродуруючої активності гонад. Однак отримані нами дані щодо сили та напрямку зв'язку між мелатоніном і тестостероном у щурів різної статі дозволяє нам стверджувати, що не тільки мелатонін впливає на вміст тестостерону, а і високі рівні тестостерону, що були визначені у самців, але були відсутні у самок при сезонних коливаннях, мають вплив на секрецію мелатоніну. Установлений високий взаємозв'язок з сильною та дуже сильною щільністю між гормонами у щурів-самців віком 9 та 15 міс, що відповідає віку людини 29–45 років (період статевої активності), восени – період фізіологічного десинхронозу, що може пояснювати сезонне загострення виразкової хвороби у чоловіків молодого віку.

Після встановлення змін у секреції мелатоніну та тестостерону в різні сезони року, коли відбувається природне коливання освітлення, наступним етапом нашої роботи стало вивчення їх вмісту в сироватці крові при порушенні світлового режиму. У ході дослідження встановлено, що на тлі десинхронозу відбувається достовірне зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів обох статей та різного віку (табл.). Найбільше зниження вмісту мелатоніну відносно контролю відбулося у щурів-самців віком 9 міс – на 31 %, у той час як у самок цієї вікової групи показник був нижчим на 18 %. Також значними були зниження вмісту мелатоніну відносно контролю у щурів обох статей віком 20 міс – на 23 % у самців та 24 % у самок ( $p \leq 0,05$ ). У вікових групах 3 та 15 міс вміст мелатоніну в сироватці крові знижувався майже однаково у самців і самок – 18 % та 19 % – у самців, 16 % та 22 % – у самок ( $p \leq 0,05$ ). Цілодобове освітлення призвело і до зміни співвідношення рівнів мелатоніну між віковими групами. Так, у самців контрольної групи найнижчий рівень мелатоніну встановлено у щурів віком 20 міс. Цей показник був достовірно нижчий, ніж в інших вікових групах. При десинхронозі найменшу концентрацію мелатоніну

встановлено у щурів-самців віком 9 міс. Вона була майже на рівні цього показника у щурів віком 20 міс та на 21 % ( $p \leq 0,05$ ) нижчою, якщо порівнювати зі щурами 3-місячного віку.

Таблиця

**Вміст мелатоніну в сироватці крові щурів різного віку та статі на тлі десинхронозу ( $M \pm m$ , пмоль/л,  $n=6$ )**

Стать/вік	Самці	Самки
Контроль		
3 міс	303,37±7,57	319,28±22,36
9 міс	286,81±8,93	289,53±10,04
15 міс	292,83±10,29	258,57±21,16
20 міс	249,97±13,46 <sup>*/**/**</sup>	183,18±13,08 <sup>*/**/**/#</sup>
Десинхроноз		
3 міс	250,26±16,73 <sup>^</sup>	267,78±14,90 <sup>^</sup>
9 міс	197,22±10,71 <sup>^/*</sup>	236,72±10,16 <sup>^/#</sup>
15 міс	235,93±16,67 <sup>^</sup>	201,02±13,85 <sup>^/*</sup>
20 міс	192,50±19,16 <sup>^/*</sup>	148,27±7,40 <sup>^/*/**/**</sup>

*Примітка:* <sup>^</sup>  $p \leq 0,05$  відносно контролю; <sup>\*</sup>  $p \leq 0,05$  відносно щурів віком 3 міс; <sup>\*\*</sup>  $p \leq 0,05$  відносно щурів віком 9 міс; <sup>\*\*\*</sup>  $p \leq 0,05$  відносно щурів віком 15 міс; <sup>#</sup>  $p \leq 0,05$  відносно значень у самців.

При порівнянні вмісту мелатоніну у щурів-самців і самок встановлено, що в контрольних групах у щурів-самців віком 3 та 9 міс концентрація мелатоніну в сироватці крові була на 5 % і 9 % меншою за вміст цього гормону у щурів-самок відповідного віку. І навпаки, у щурів-самців віком 15 та 20 міс вміст мелатоніну в сироватці крові був на 13 % і 36 % більший за показник самок відповідного віку. На тлі порушення освітлення, незважаючи на загальне зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові як у щурів-самців, так і у щурів-самок, збереглися більш високі показники мелатоніну у щурів-самців у віці 15 і 20 міс – на 17 % і 30 % відносно самок, та більш низькі у щурів-самців віком 3 і 9 міс – на 7 % і 17 % відповідно. При цьому достовірною була різниця в 17 % тільки між віковими групами 9 міс. Таким чином, встановлено, що цілодобове освітлення сприяє зниженню вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів обох статей, із найменшими рівнями у щурів обох статей віком 20 міс, що відповідає віку людини 55–56 років, та у щурів-самців віком 9 міс, що відповідає віку людини 29–30 років. Одержані дані підтверджують, що порушення ритму освітлення, яке є причиною розвитку зовнішнього світлового десинхронозу, призводить до зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові, що узгоджується з даними літератури (Дроговоз С.М., 2016). І якщо відомостей про зниження рівня мелатоніну в організмі людини з віком достатньо у науковій літературі (Бондаренко Л.А., 2015; Mukherjee A., Halder S., 2015), то дані про зниження мелатоніну у статевозрілих чоловіків працездатного віку відсутні. Одержані результати дозволяють припустити, що «світлове забруднення», яка виникає внаслідок роботи або відпочинку в нічній час, при трансконтинентальних перельотах, та, як наслідок, зниження рівня мелатоніну в організмі у чоловіків

цієї вікової групи може призводити до хвороб, що пов'язані з дефіцитом мелатоніну, – виразкової хвороби, артеріальної гіпертензії, епілепсії та інших.

Одночасно з вивченням вмісту мелатоніну в сироватці крові при десинхронозі ми визначали і рівень тестостерону у щурів різної статі та віку.

Установлено, що на тлі цілодобового освітлення відбувається достовірне підвищення вмісту тестостерону в усіх вікових групах як щурів-самців, так і щурів-самок. Найбільший вміст тестостерону в сироватці крові на тлі десинхронозу встановлено у щурів-самців віком 15 міс, що було на 42 % вище показника контролю ( $p \leq 0,05$ ). У щурів-самців віком 9 міс рівень тестостерону при десинхронозі був нижчим, ніж у щурів віком 15 міс на 6 % ( $p \geq 0,05$ ), тим часом як його підвищення відносно контролю становило 44 % ( $p \leq 0,05$ ). Також значне підвищення – на 40 % відносно контролю – спостерігали в групі щурів віком 3 міс ( $p \leq 0,05$ ). У самців віком 20 міс показник зростання тестостерону при десинхронозі був значно нижчим, ніж в інших вікових групах, і складав 14 % відносно контролю ( $p \geq 0,05$ ) – це було найменше підвищення в групі щурів-самців, що пояснюється віковими змінами в системі регуляції ендокринної функції. Було встановлено і статеві відмінності між вмістом тестостерону: у щурів-самців він був достовірно вищим за вміст тестостерону у щурів-самок у віці 9 та 15 міс на 25 % та 35 % відповідно та недостовірним у віці 3 міс – на 14 %. У старих щурів віком 20 міс на тлі десинхронозу вміст тестостерону був на 7 % вищий у самок відносно самців. Таким чином, найвищий вміст тестостерону на тлі десинхронозу встановлено як у самців, так і у самок віком 9 та 15 міс, що відповідає репродуктивному періоду людини 20–45 років. При порівнянні вмісту тестостерону у щурів різної статі було виявлено, що найбільша концентрація гормону була у самців віком 9 та 15 міс. Одержані дані підтверджують наші висновки стосовно того, що зміни освітлення впливають на рівень тестостерону в крові у щурів обох статей та різного віку.

Визначивши зміни вмісту гормонів у крові при десинхронозі, ми розрахували коефіцієнти кореляції. Було встановлено, що під впливом цілодобового освітлення у щурів різного віку має місце негативний зворотний зв'язок як у щурів-самців, так і у щурів-самок. У самців існує кореляційний зв'язок сильної щільності щодо тварин віком 3, 15 та 20 міс (-0,88; -0,89 і -0,70 відповідно) та дуже сильний (-0,96) у щурів віком 9 міс. Відносно контролю відбулося збільшення щільності в 2,6 раза в щурів віком 3 міс, у 2,2 раза – у віці 9 міс та у 2 рази – у самців віком 15 міс. Особливо значні зміни відбулися у старих щурів віком 20 міс: якщо в контролі будь-який зв'язок між рівнями мелатоніну і тестостерону був відсутній ( $r = 0,02$ ), то при десинхронозі виявляли сильний зв'язок  $r = -0,70$ . Як і у старих самців, значних змін зазнали коефіцієнти кореляційного зв'язку у самок: щільність такого зв'язку збільшилася від слабкого в групі контролю до помірного у самок віком 3 та 20 міс (-0,43 та -0,35 відповідно) і значного у самок віком 9 та 15 міс (-0,66 та -0,56 відповідно). Отже, одержані дані ще раз підтвердили існування зв'язку між секрецією мелатоніну епіфізом та тестостерону гонадами. Зниження вмісту мелатоніну, що розвивається при світловому десинхронозі призводить до

підвищення рівня тестостерону незалежно від віку та статі, що свідчить про формування нового механізму нейрогормонального зв'язку між центральними та периферичними органами ендокринної системи – єдиного як для самців, так і для самок. При цьому необхідно зауважити, що все ж таки більш щільний зв'язок наявний у щурів-самців відносно щурів-самок.

Вважають, що основним джерелом мелатоніну, що виконує функцію водія ритму різноманітних функцій в організмі, є епіфіз. Однак, майже у 400 разів більше цього індоламіну синтезується в клітинах шлунково-кишкового тракту, у тому числі в слизовій оболонці шлунка (Комаров Ф.И. и др., 2004; Осадчук А.М. и др., 2009). Таким чином, у механізмі розвитку виразкових уражень шлунка мають поєднуватися як патологічні зсуви синтезу епіфізарного мелатоніну при змінах світлового режиму – десинхроноз, так і безпосередньо порушення синтезу мелатоніну нейроендокринними клітинами APUD-системи шлунка при їх деструкції. Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення вмісту мелатоніну в сироватці крові у щурів з виразковим ураженням шлунка. Пошкодження СОШ призвело до достовірного зниження вмісту мелатоніну в усіх експериментальних групах відносно контролю (рис. 2).

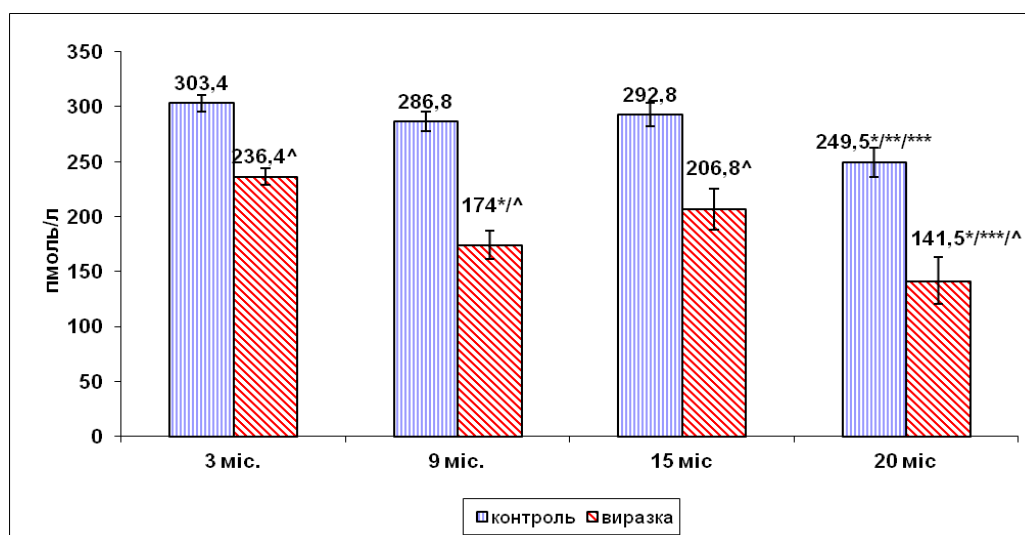


Рисунок 2. Вміст мелатоніну в сироватці крові у щурів-самців з виразковим ураженням шлунка

Примітка: \*  $p \leq 0,05$  відносно щурів віком 3 міс; \*\*  $p \leq 0,05$  відносно щурів віком 9 міс; \*\*\*  $p \leq 0,05$  відносно щурів віком 15 міс; <sup>^</sup>  $p \leq 0,05$  відносно контролю

Найменший вміст мелатоніну при виразковому ураженні встановлений у самців віком 9 та 20 міс. Рівень мелатоніну у самців віком 9 міс був на 26 % вірогідно ( $p \leq 0,05$ ) нижчий, ніж у щурів віком 3 міс, та на 16 % – порівняно зі щурами віком 15 міс ( $p \geq 0,05$ ). У щурів віком 20 міс рівень мелатоніну був нижчим на 40 % та 32 % відносно груп тварин віком 3 і 15 міс ( $p \leq 0,05$ ). У самок найнижчий рівень мелатоніну встановлений у тварин віком 20 міс –  $143,3 \pm 12,2$  пмоль/л, що було достовірно нижче від показників інших вікових груп, найвищий рівень – у самок віком 3 міс –  $252,6 \pm 13,7$  пмоль/л. При порівнянні вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів-самців та щурів-самок при виразковому ураженні СОШ встановлено, що у щурів-самців віком 3, 9 та

20 міс вміст мелатоніну був нижчий, якщо порівнювати із вмістом мелатоніну у щурів-самок, і тільки у щурів-самців віком 15 міс він перевищував показник самок на 4 % ( $p \geq 0,05$ ). Найбільше зниження мелатоніну встановлено у віці 9 міс – на 39 % у самців та на 23 % у самок відносно контролю та вікової групи 20 міс – 43 % та 22 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ).

Отже, одержані результати свідчать, що виразкове ураження шлунка призводить до зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів обох статей та всіх вікових груп, що, на нашу думку, пов'язане із пошкодженням ентерохромафінних клітин СОШ, а саме мелатонін-продукуючих клітин. Привертає до себе увагу той факт, що, незважаючи на відсутність достовірної різниці між вмістом мелатоніну у самців та самок на тлі виразкового ураження шлунка, загальний рівень його зниження у самців більший (22–43 % відносно контролю), ніж у самок (21–23 %). Найбільші статеві відмінності у рівнях зниження мелатоніну встановлено у віці 9 міс (відповідає віку людини 29–30 років) та 20 міс (відповідає віку людини 55–56 років), що дозволяє припустити, що саме у чоловіків віком 29–30 та 55–56 років виразкове ураження призводить до значного пошкодження екстрапінеальних джерел синтезу мелатоніну.

Як і в попередніх наших дослідженнях, одночасно із визначенням вмісту мелатоніну, ми вивчали і рівень тестостерону в сироватці крові дослідних щурів. У ході проведеного експерименту встановлено, що при виразковому ураженні СОШ відбувається підвищення рівня тестостерону в сироватці крові щурів обох статей різного віку. Достовірне підвищення вмісту гормону відносно контролю в 1,5, 1,8 та 1,6 раза встановлене у щурів-самців віком 3, 9, 15 міс відповідно з найбільшим рівнем у щурів віком 9 міс. У щурів-самок підвищення відносно контролю було незначним в 1,05, 1,12, 1, 11, 1,07 раза у віці 3, 9, 15 та 20 міс відповідно ( $p \geq 0,05$ ). Виразкове ураження СОШ призвело до зміни співвідношення між рівнями тестостерону у щурів однієї статі, але різного віку, а саме: в контрольній групі щурів-самців найнижчий рівень тестостерону був у щурів віком 20 міс, що було менше, ніж у щурів віком 3 міс на 9 %, 9 міс – на 10 % та 15 міс – на 16 % без достовірної різниці; при виразковому ураженні СОШ відбувся значний підйом вмісту тестостерону у щурів віком 3, 9 та 15 міс відносно старих щурів віком 20 міс з достовірною різницею відносно щурів віком 9 та 15 міс на 47 % та 46 % відповідно та різницею у 39 % відносно щурів віком 3 міс. У самок при виразковому ураженні СОШ також відбувся підйом рівня тестостерону в сироватці крові в усіх вікових групах – на 5 % у віці 3 міс, на 12 % – у віці 9 міс, на 11 % – у віці 15 міс та на 7 % – у віці 20 міс відносно контролю ( $p \geq 0,05$ ). Найнижчий вміст тестостерону при виразковому ураженні СОШ у самок встановлений, як і в контролі, у віці 20 міс, що було на 8 % нижче, ніж у самок віком 3 міс. Виразкове ураження СОШ призвело і до змін у різниці між вмістом тестостерону у щурів одного віку, але різної статі: у щурів самців віком 9 та 15 міс вміст тестостерону був на 45–46 % вищим, ніж у самок відповідного віку ( $p \leq 0,05$ ), у той час як у контролі різниця була відсутня. Таким чином, пошкодження екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну при виразковому ураженні СОШ також призводить до підвищення вмісту тестостерону в



сироватці крові як у самців, так і у самок різного віку подібно до десинхронозу, що був викликаний порушенням функції епіфіза. Максимальне підвищення концентрації гормону відбувається у статевозрілих щурів-самців віком 9 і 15 міс як відносно контролю, так і стосовно рівня тестостерону у самок з виразковим ураженням СОШ, що дозволяє припускати існування особливих механізмів взаємозв'язку між рівнем тестостерону та мелатоніну.

Тому, наступним етапом нашої роботи було дослідження коефіцієнтів кореляційного зв'язку між мелатоніном і тестостероном при пошкодженні екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну – СОШ. Установлені при виразковому ураженні СОШ коефіцієнти кореляції у щурів-самців відповідали високій та дуже високій щільності зв'язку:  $-0,87$  – у щурів віком 3 міс,  $-0,95$  – у щурів віком 9 міс,  $-0,98$  – у щурів віком 15 міс та  $-0,80$  – у щурів віком 20 міс; та перевищували показники контролю в 2,6 рази в щурів віком 3 міс в 1,9–2 рази – у віці 9 і 15 міс відповідно. Пошкодження СОШ призвело до таких змін у вмісті тестостерону та мелатоніну, що у щурів-самців віком 20 міс з'явився негативний зворотний зв'язок високої щільності ( $r = -0,80$ ), який був відсутній у контролі ( $r = 0,02$ ). Також негативний кореляційний зв'язок відносно контролю збільшився і у щурів-самок: у 2,8 рази у віці 3 міс, в 3,6 рази – у віці 9 міс, дорівнюючи  $-0,54$  та  $-0,72$  відповідно, що відповідає зв'язку значної та сильної щільності. У самок віком 15 та 20 міс спрямованість зв'язку змінилася з прямого на зворотний та була значною у самок віком 15 міс ( $-0,67$ ) та помірною у самок віком 20 міс ( $-0,36$ ). Крім того, було виявлено, що щільність кореляційного зв'язку була вищою у самців, ніж у самок, в усіх вікових групах. При порівнянні щільності зв'язку при десинхронозі та при виразковому ураженні СОШ привертає увагу той факт, що у щурів-самців віком 3 та 9 міс щільність зв'язку була однаковою (сильною та дуже сильною), а у щурів віком 15 та 20 міс при виразковому ураженні незначно, але все ж таки перевищувала показники при десинхронозі. У щурів-самок усіх вікових груп коефіцієнти кореляційного зв'язку були більшими при виразковому ураженні, ніж при десинхронозі у всіх вікових групах. Отже, порушення екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну має не менший, а навіть більший вплив на синтез тестостерону гонадами, який характеризується тим, що зниження вмісту мелатоніну призводить до підвищення вмісту тестостерону у сироватці крові з високим коефіцієнтом кореляції у щурів усіх вікових груп та обох статей з дуже сильною щільністю у щурів-самців віком 9 та 15 міс.

Установивши, що вміст мелатоніну та тестостерону змінюється як під впливом порушення освітлення, так і при безпосередньому пошкодженні СОШ, ми дослідили концентрацію цих гормонів у сироватці крові при одночасному порушенні різних джерел синтезу мелатоніну. Тому наступним етапом нашого дослідження було визначення вмісту мелатоніну та тестостерону при виразковому ураженні СОШ на тлі десинхронозу. У ході проведеного дослідження встановлено, що вміст мелатоніну достовірно знижувався у всіх вікових групах щурів обох статей. Найменший рівень мелатоніну визначено у щурів-самців віком 9 міс –  $93,96 \pm 16,33$  пмоль/л та щурів обох статей віком 20 міс. При цьому встановлений найменший вміст мелатоніну у щурів віком

20 міс як у самців –  $83,35 \pm 13,11$  пмоль/л, так і у самок –  $92,09 \pm 10,83$  пмоль/л, мав різне співвідношення із показниками мелатоніну в інших вікових групах. У самців зниження вмісту мелатоніну було таким, що низький рівень у щурів віком 20 міс не був достовірним відносно інших вікових груп, на відміну від щурів-самок, де зберігалася, як у контролі, достовірна різниця відносно інших вікових груп. Відносно контролю найбільше зниження відбулося у щурів обох статей віком 9 та 20 міс у 3 рази – у самців, у 2 рази – у самок ( $p \leq 0,05$ ). Порівнюючи рівень мелатоніну у щурів різної статі ми встановили, що у щурів-самців при виразковому ураженні на тлі десинхронозу його вміст нижчий, ніж у щурів-самок усіх вікових груп з достовірною різницею у віці 9 міс, яка склала 32 %. Отже, одночасне пошкодження різних джерел синтезу мелатоніну призвело до зниження його вмісту в усіх експериментальних групах.

З метою більш детального аналізу важливості різних джерел у формуванні загального пулу мелатоніну в сироватці крові ми провели порівняння кількості мелатоніну в сироватці при виразковому ураженні на тлі десинхронозу, з десинхронозом та виразковим ураженням окремо. Установлено, що у щурів-самців одночасне порушення як центрального джерела синтезу мелатоніну під час світлового десинхронозу, так і екстрапінеального джерела при виразковому ураженні СОШ викликає достовірне зниження рівня мелатоніну як відносно щурів з десинхронозом, так і відносно щурів з виразковим ураженням. У щурів-самців з виразковим ураженням СОШ на тлі десинхронозу вміст мелатоніну в сироватці крові був у 2,1–2,3 рази нижчий від рівня мелатоніну у щурів з десинхронозом та в 2–1,7 рази менший відносно щурів з виразковим ураженням СОШ ( $p \leq 0,05$ ). Подібні зміни спостерігаються і у щурів-самок усіх вікових груп: при виразковому ураженні СОШ на тлі десинхронозу вміст мелатоніну був нижчим в 1,4–1,6 рази відносно самок з десинхронозом та відносно самок із виразковим ураженням СОШ ( $p \leq 0,05$ ). Таким чином, проведений аналіз дозволяє стверджувати, що у сироватці крові присутній мелатонін з різних джерел синтезу, а низький його вміст в сироватці крові щурів різної статі та віку з виразковим ураженням на тлі десинхронозу пов'язаний як зі зниженням продукції мелатоніну у пінеальному джерелі у зв'язку зі світловим десинхронозом, так і зі зменшенням його секреції у мелатонін-продукуючих клітинах шлунка при пошкодженні СОШ.

Установивши зміни рівня мелатоніну у щурів різного віку та статі при виразковому ураженні шлунка на тлі десинхронозу, ми вивчили вміст тестостерону в цих експериментальних умовах. У ході проведеного дослідження було встановлено, що на тлі цілодобового освітлення та виразкового ураження шлунка відбувалося підвищення рівня тестостерону у тварин різної статі та віку. Найвищий вміст тестостерону в сироватці крові був у щурів-самців у віці 3, 9 та 15 міс –  $5,28 \pm 0,42$ ,  $6,09 \pm 0,59$  та  $6,07 \pm 0,40$  нмоль/л відповідно. Підвищення було достовірним відносно тварин контрольної групи на 60–69 %. У щурів-самців віком 20 міс також спостерігалася підвищення рівня тестостерону до  $3,75 \pm 0,56$  нмоль/л, але воно було незначним порівняно з іншими віковими групами. При цьому вміст тестостерону у щурів даної вікової групи був достовірно найнижчим, якщо порівнювати з тваринами іншого віку,

чого не спостерігалось у групі контролю. У щурів-самок також встановлено підвищення рівня тестостерону в усіх вікових групах відносно контролю: на 18 % у віці 9 міс ( $p \leq 0,05$ ), на – 15 % у віці 15 міс та на 12 % у віці 3 та 20 міс. Порівнюючи показники тестостерону у щурів-самок ми встановили, що найвищий рівень його був у віці 3 міс –  $4,38 \pm 0,44$  нмоль/л, що було більше, ніж у самок інших вікових груп, але без достовірних відмінностей. Аналіз рівня тестостерону у щурів різної статі показав більш високий його рівень у щурів-самців відносно самок у віці 3, 9 та 15 міс з достовірною різницею в 1,4 та 1,5 раза тільки у вікових групах 9 та 15 міс. Таким чином, одержані дані свідчать, що стан одночасного десинхронозу та виразкового ураження шлунка, який супроводжується зниженням вмісту мелатоніну в сироватці крові, призводить до підвищення рівня тестостерону у всіх експериментальних групах з найбільшим підйомом у щурів-самців віком 9 та 15 міс і у щурів-самок віком 3 міс.

З метою визначення щільності цього зв'язку між умістом мелатоніну та тестостерону були розраховані коефіцієнти кореляції при виразковому ураженні шлунка на тлі десинхронозу. Установлено, що помірний зворотний кореляційний зв'язок, що існував у щурів-самців віком 3, 9 та 15 міс і був відсутній у щурів віком 20 міс контрольної групи, збільшився до сильного - 0,85; -0,85; -0,88 та -0,70 відповідно. Коефіцієнти кореляції при виразковому ураженні СОШ на тлі десинхронозу, визначені у щурів-самок, були найвищі відносно інших експериментальних моделей у віці 3 та 9 міс та відповідали сильній щільності зв'язку -0,73. На відміну від самок, коефіцієнти кореляції у щурів-самців усіх вікових груп були незначно нижчими, ніж у щурів з десинхронозом та виразковим ураженням СОШ при окремому моделюванні цих патологічних станів, що, на нашу думку, пов'язане зі змінами у СОШ, які відбуваються при цих станах та були визначені у наших подальших дослідженнях. Отже, одночасне порушення діяльності центрального та периферичного джерела синтезу мелатоніну показало присутність у крові мелатоніну із різних джерел та їх одночасний вплив на рівень тестостерону. Визначені коефіцієнти кореляції підтвердили наявність зворотного негативного зв'язку між мелатоніном та тестостероном, який мав дуже сильну та сильну щільність у щурів-самців віком 9 та 15 міс у різних експериментальних умовах, що дозволяє нам стверджувати, що саме особливості взаємодії, що виникають між мелатоніном, гіпофізом та тестостероном у щурів-самців цих вікових груп робить їх групою ризику в розвитку виразкової хвороби шлунка.

Наявність отриманих результатів можна пояснити розвитком наступних механізмів, що виникають в організмі при десинхронозі та виразковому ураженні шлунка: порушення пінеального та екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну впливає на синтез тестостерону через гіпоталамо-гіпофізарну систему. У свою чергу, підвищення секреції тестостерону має вплив на N-ацетилтрансферазу, пригнічуючи її активність, що призводить до гальмування процесів перетворення серотоніну в N-ацетилсеротонін і, як наслідок, до зниження рівня мелатоніну з формуванням порочного кола (рис. 3).



Рисунок 3. Вплив десинхронозу та виразкового ураження СОШ на синтез і секрецію чоловічого статевого гормону – тестостерону

Установивши зміни, що відбуваються у вмісті мелатоніну та тестостерону крові при різних експериментальних станах, та визначивши схему розвитку цих взаємовідносин, ми на наступному етапі дослідили безпосередньо стан мелатонін-продукуючих клітин СОШ.

На початку дослідження було встановлено, що МПМК переважно розташовані в базальних і середніх відділах трубчастих залоз СОШ. Визначено, що МПМК СОШ представлені трьома типами клітин: дрібні клітини діаметром 3,8–7,6 мкм, що знаходяться переважно в базальному відділі шлункової залози (1-й тип), великі клітини діаметром від 11 до 17 мкм без гранул у цитоплазмі (2-й тип) та великі клітини з гранулами в цитоплазмі, які займають базальний та середній відділ залози (3-й тип). Установлені нами відмінності у будові МПМК СОШ, на нашу думку, свідчать про різний ступінь їхньої зрілості: наймолодшими є дрібні клітини 1-го типу, що розташовані у базальному відділі шлункової залози, в міру дозрівання вони збільшуються до великих клітин 2-го

типу та займають середній відділ залози. При цьому в них з'являються гранули, що накопичують специфічні біологічно активні сполуки – у нашому випадку мелатонін – і це клітини 3-го типу, що здатні секретувати мелатонін як паракринно, так і ендокринно, що було доведено в наших попередніх дослідженнях.

При аналізі зрізів СОШ в різні сезони року було встановлено, що восени кількість МПМК нижча за їх кількість взимку як у щурів-самців, так і у щурів-самок – на 13 % у щурів-самців та на 7 % – у щурів-самок ( $p \leq 0,05$ ).

У наступному дослідженні було проведено визначення кількості МПМК у зразках пілоричного відділу СОШ у щурів різної статі віком 9, 15 та 20 міс групи інтактного контролю та при десинхронозі.

Установлено, що у щурів групи інтактного контролю кількість МПМК достовірно знижується з віком як у самців, так і у самок. Найбільша кількість МПМК визначена у щурів обох статей віком 15 міс. Вона була вищою, ніж у тварин віком 9 міс на 16 % ( $p \leq 0,05$ ) та 1 % відповідно, а відносно щурів віком 20 міс – на 41 % та 36 % ( $p \leq 0,05$ ). Найменша кількість МПМК спостерігається у щурів обох статей віком 20 міс, що було достовірно нижче відносно щурів віком 9 міс на 30 % у самців та 26 % у самок. На тлі цілодобового освітлення кількість МПМК вірогідно знижується у щурів обох статей та всіх вікових груп за винятком щурів-самок віком 20 міс, у яких достовірне зниження було відсутнє. У самців кількість МПМК відносно контролю знижувалася на 30 % у віці 9 міс, 36 % – у щурів віком 15 міс та 27 % – у щурів віком 20 міс ( $p \leq 0,05$ ). У самок достовірне зниження на 22 % та 23 % відбулося тільки у вікових групах 9 та 15 міс ( $p \leq 0,05$ ). Старі щури-самки залишилися нечутливими до порушень освітлення, зі зниженням кількості МПМК лише на 3 % ( $p \geq 0,05$ ). Не менш важливим показником, ніж загальна кількість клітин, було їх співвідношення в СОШ, що свідчило про різну реакцію МПМК на порушення ритмів освітлення. Так, у групах інтактного контролю щурів-самців віком 9 та 15 міс переважають клітини 1-го та 2-го типу: з більш високим відсотком клітин 1-го типу у самців віком 9 міс – 40 % та нижчим у самців 15 міс – 27 %. Навпаки, більш високою була кількість клітин 2-го типу – 60 % у щурів-самців віком 15 міс і 27 % клітин 1-го типу. Клітини 3-го типу у цих вікових групах представлені однаково – 13 %. Вікові зміни, що відбуваються у всіх тканинах нашого організму торкнулися і кількості МПМК, а саме: у щурів-самців віком 20 міс у зрізках переважали клітини 1-го та 3-го типу – 50 % та 43 % відповідно. У той же час у щурів-самок інтактного контролю різні типи МПМК представлені достатньо пропорційно у всіх вікових групах з переважанням в усіх зразках клітин 1-го та 2-го типу та складали від 80 % до 92 % сумарної кількості. На тлі десинхронозу, як вже було відмічено, знижується загальна кількість клітин в усіх вікових групах, але зниження це відбувається за рахунок різних типів клітин. Так, у самців віком 9 міс зниження відбувається за рахунок клітин 2-го та 3-го типів на 36 % та 10 % відповідно. Кількість клітин 1-го типу при десинхронозі у щурів цієї вікової групи збільшується більш ніж у 2 рази і складає 86 %. Подібні зміни спостерігаються і у щурів-самців віком 15 міс, а саме – зменшення клітин 2 типу на 45 % та достовірне в 2,8 рази збільшення кількості

МПК 1-го типу. Навпаки, у щурів-самців віком 20 міс на тлі десинхронозу ще більше підвищується кількість МПК 3-го типу на 8 % відносно контролю та становить 51 %. На відміну від самців, у самок віком 9 та 15 міс десинхроноз не викликає значних зсувів у співвідношенні МПК, але ж все-таки призводить до підвищення кількості МПК 3-го типу в щурів віком 9 міс з 14 % до 25 %, та незначного – на 2 % зниження цих клітин у самок віком 15 міс до 18 %. На відміну від самок репродуктивного віку, у старих самок віком 20 міс спостерігається значний підйом кількості клітин 3-го типу, які сягають рівня 46 % та є основним типом клітин у досліджуваних зразках, як і у самців цього віку. Отримані дані можуть свідчити, що з віком зниження вмісту мелатоніну в загальному пулі відбувається за рахунок чисельного зменшення популяції клітин, а не за рахунок зменшення його вмісту в самих ентохромафінних клітинах. Достовірно нижчий рівень МПК у щурів-самців віком 9 міс, які, як відомо, мають вищий рівень статевої активності, в порівнянні з 15-місячними щурами-самцями, а також відомості про вміст мелатоніну та тестостерону в сироватці крові дозволяють стверджувати, що МПК СОШ також беруть участь у механізмах взаємовідносин дифузної нейроендокринної системи та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу, які супроводжують посилення гормонопродукуючої активності гонад. Високий уміст МПК 3-го типу у щурів-самців віком 20 міс інтактного контролю та при десинхронозі, а також у щурів-самок дозволяє припустити, що утворення цих клітин є реакцією на зниження рівня загального мелатоніну в сироватці крові, що спостерігається при віковій інволюції епіфіза та десинхронозі. При цьому на тлі десинхронозу у молодих та зрілих самців (9 та 15 міс) клітини цього типу в зразках відсутні, що, вірогідно, пов'язано з екзокринним та інтерстиціальним викидом мелатоніну із клітин 3-го типу для реалізації захисних механізмів СОШ та нормалізації периферичних нейрогормональних взаємовідносин, а їх дефіцит може бути причиною більш високого рівня захворюваності на виразкову хворобу у чоловіків віком від 20 до 40 років. Збільшення кількості в цих вікових групах (9 та 15 міс) клітин 1-го та 2-го типу є проявом процесів, що є результатом функціонального навантаження на систему МПК СОШ.

З метою підтвердження такого висновку нами були проведені дослідження стану МПК у щурів різного віку та статі при виразковому ураженні СОШ. При вивченні зрізів СОШ близько 10 % (39 зрізів із 402) не підлягали аналізу у зв'язку з присутністю наявного запального процесу, який проявлявся порушенням будови слизової оболонки та набряком. Запальний процес та виразкове ураження СОШ призвели до достовірного зниження кількості МПК відносно контролю: на 52 %, 60 % та 31 % – у щурів-самців віком 9, 15 та 20 міс відповідно, на 35 %, 34 % та 23 % – у щурів самок ( $p \leq 0,05$ ). Кількість МПК у щурів-самців була достовірно нижчою порівняно з МПК СОШ щурів-самок у всіх вікових групах: в 1,5 раза в віці 9 міс, в 1,6 раза в щурів віком 15 міс та в 1,4 раза у віці 20 міс ( $p \leq 0,05$ ). При цьому між щурами однієї статі, але різного віку різниця була відсутньою. Найменшу кількість встановлено у щурів-самців віком 15 міс –  $342,6 \pm 19,8 / \text{мм}^2$ , у щурів-самок віком 9 міс –  $548,4 \pm 35,3 / \text{мм}^2$ . На тлі зниження загальної кількості МПК відбувся і

перерозподіл різних типів клітин. У щурів-самців віком 9 міс у дослідних зразках відсутні клітини 3-го типу, кількість клітин 1-го та 2-го типів дорівнює 52 % та 48 % відповідно. Найбільших змін зазнали клітини 1-го типу, кількість яких збільшилася на 12 % відносно контролю, а розміри зменшилися в 1,5–2 рази. Ще більші зміни відбулися у слизовій оболонці щурів віком 15 міс, де МПМК на 100 % представлені тільки клітинами 1-го типу. У самців віком 20 міс у зразках збереглися клітини всіх типів: 1-го – 49 %, 2-го – 41 %, 3-го – 10 % зі зниженням клітин 1-го типу на 33 % та збільшенням кількості клітин 2-го на 34 % ( $p \leq 0,05$ ). У щурів-самок при виразковому ураженні також збільшується кількість клітин 1-го типу у всіх вікових групах від 1 % – у щурів віком 9 міс до 5–6% у щурів віком 15 та 20 міс, на 1–5 % знижується кількість МПМК 3-го типу. Отже, виразкове ураження СОШ призводить до достовірного зниження кількості МПМК як у щурів-самців, так і у щурів-самок усіх вікових груп. При цьому значні зміни у співвідношенні та морфологічній будові різних клітин спостерігаються тільки у щурів-самців віком 9 та 15 міс (відповідає віку людини 29–45 років) – відсутність клітин 3-го типу, що, на нашу думку, виконують захисну функцію, призводить до більш виражених деструктивних змін у СОШ тварин цих вікових груп, що дозволяє віднести представників цієї вікової групи до групи ризику розвитку запально-деструктивних захворювань шлунка, зокрема виразкової хвороби.

Синтез і продукція мелатоніну, що здатний опосередковувати свої ефекти, крім гуморального (ендокринного), також нейрогуморальним, епикринним, паракринним шляхами, достатньо вивчені у фізіологічному стані. При цьому, праць, в яких би розглядався вплив одночасного порушення центрального та периферичного джерела його синтезу, в науковій літературі відсутні. Тому наступним етапом нашого дослідження було визначення впливу на МПМК СОШ світлового десинхронозу та виразкового ураження СОШ.

Установлено, що одночасне порушення діяльності різних джерел синтезу мелатоніну – пінеального при десинхронозі та екстрапінеального – при виразковому ураженні СОШ призводить до достовірного зниження кількості МПМК у тварин різного віку та статі. У щурів-самців кількість МПМК була меншою, ніж у контролі в 2,6 рази в віці 9 міс, в 2,7 рази – в віці 15 міс та 1,5 рази в щурів віком 20 міс ( $p \leq 0,05$ ). Найменшу кількість МПМК було визначено у щурів віком 9 міс –  $278,8 \pm 21,06/\text{мм}^2$ , що було на 11 % нижчою, ніж у щурів віком 15 міс та 18 % – відносно щурів віком 20 міс ( $p \geq 0,05$ ). У щурів-самок зниження було меншим. Але ж також достовірним в 1,9 рази в самок віком 9 та 15 міс і 1,5 рази в віці 20 міс ( $p \leq 0,05$ ). Найнижча кількість МПМК –  $417,3 \pm 25,31/\text{мм}^2$  у самок віком 20 міс. При порівнянні змін кількості МПМК у щурів різної статі встановлено достовірно нижчу кількість МПМК у самців відносно самок на 35 % у віці 9 міс, 30 % у віці 15 міс та 19 % у віці 20 міс ( $p \leq 0,05$ ). Відбулися і зміни у співвідношенні різних типів клітин. Так, у щурів-самців віком 9 та 15 міс повністю відсутні клітини 3-го типу, а переважають 1-го типу – 75 % та 100 % відповідно. У самців відносно інтактного контролю кількість МПМК 1-го типу зменшилася на 18 %, а 3-го типу, навпаки, підвищилася на 6 %. У щурів-самок при виразковому ураженні СОШ на тлі

десинхронозу відбуваються подібні щурам-самцям зміни, але ступінь змін значно менший. У самок віком 9 та 15 міс відбулося збільшення кількості МПМК 1-го типу до 52 % та 49 % відповідно зі зменшенням кількості МПМК 2-го та 3-го типу. При цьому МПМК 3-го типу були представлені в усіх досліджуваних зразках, а зміни були більш виражені у самок віком 15 міс, ніж у 9-місячних. У самок віком 20 міс, як і у самців, відбувся перерозподіл МПМК у бік клітин 3-го типу з підвищенням їх кількості на 25 % відносно контролю. Взагалі МПМК СОШ самок віком 20 міс були представлені усіма типами МПМК у рівних пропорціях – 32 %, 35 % та 33 % відповідно. Отже, виявлені значні відмінності у співвідношенні різних типів клітин між самцями та самками. Відсутність у самців віком 9 та 15 міс (відповідає віку людини 29–45 років) клітин 2-го та 3-го типу свідчить про наявні структурно-морфологічні зміни, що відбуваються в СОШ з порушенням механізмів її захисту, які обумовлені паракринним механізмом вивільнення мелатоніну, та реалізацією його антиоксидантних, репаративних, імуномодулюючих властивостей, і можуть бути підґрунтям високої захворюваності на виразкову хворобу у чоловіків у віці 20–45 років.

У наступному дослідженні нами була вивчена кількість МПМК у пілоричному та фундальному відділах шлунка в інтактних щурів-самців віком 15 міс і при патологічних станах: світловий десинхроноз, експериментальна виразка шлунка та їх поєднання. Установлено, що у щурів групи інтактного контролю, які 14 діб знаходилися в умовах природного освітлення, кількість МПМК у фундальному відділі на 15 % перевищувала кількість МПМК у пілоричному відділі ( $p \leq 0,05$ ). В умовах цілодобового освітлення впродовж 14 діб відбулося зниження кількості МПМК в обох відділах шлунка на 35 % у фундальному та 36 % у пілоричному відносно інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ). При цьому кількість МПМК у фундальному відділі залишалася достовірно вищою, ніж у пілоричному на 17 %. У групі з виразковим ураженням СОШ також відбувалися зміни МПМК зі зниженням їх загальної кількості у фундальному та пілоричному відділах. Кількість МПМК у фундальному відділі була меншою відносно інтактного контролю в 2,3 рази, у пілоричному – в 2,5 рази ( $p \leq 0,05$ ). Відносно щурів із десинхронозом визначена кількість МПМК при виразковому ураженні також була нижчою в 1,5 та 1,6 рази в фундальному та пілоричному відділах відповідно ( $p \leq 0,05$ ). При цьому зберігалася співвідношення між відділами з більш високим рівнем МПМК у фундальному відділі на 18 % відносно пілоричного ( $p \geq 0,05$ ). Значні зміни у кількості МПМК у різних відділах шлунка відбулися у щурів з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу – кількість МПМК у фундальному відділі була в 3 рази нижча відносно інтактного контролю, в 1,9 рази відносно щурів з десинхронозом та в 1,3 рази відносно щурів з виразковим ураженням ( $p \leq 0,05$ ). Кількість МПМК у пілоричному відділі – на 5 % нижча відносно фундального та в 2,7 рази відносно щурів інтактного контролю, в 1,7 рази відносно щурів з десинхронозом, в 1,1 рази відносно щурів з виразковим ураженням СОШ ( $p \leq 0,05$ ). Аналіз співвідношення різних типів МПМК показав, що МПМК фундального відділу реагують на різні патологічні стани тільки зниженням



загальної кількості клітин без суттєвої зміни співвідношення різних типів, у той час як МПМК пілоричного відділу мають значні зсуви у різних типах клітин. Так, при десинхронозі у фундальному відділі співвідношення МПМК складає 63–21–16 % – клітини 1-2-3-го типів відповідно, що незначно відрізняється від показників інтактних тварин – 60–29–11 %. У той же час у пілоричному відділі відбуваються значні зміни зі зменшенням клітин 2-го та 3-го типів та збільшенням клітин 1-го – 76–15–9 % відносно контролю 27–60–13 %. Виразкове пошкодження призвело у фундальному відділі до зменшення кількості клітин 3-го типу на 4 % та підвищення клітин 1-го типу на 6 %, у той час як у пілоричному відділі клітини 2-го та 3-го типів зовсім відсутні, а спостерігаються тільки клітини 1-го типу. Одночасний вплив на дослідних тварин десинхронозу та виразкового ураження СОШ призвів до підвищення кількості МПМК 1-го типу у фундальному відділі до 74 % та відсутності клітин 3-го типу. У пілоричному відділі, як і при виразковому ураженні, були присутні тільки клітини 1-го типу.

Отже, згідно з отриманими результатами кількість МПМК у фундальному відділі достовірно перевищує МПМК пілоричного відділу у щурів інтактного контролю та при десинхронозі. На тлі виразкового ураження та поєднанні десинхронозу і виразкового ураження СОШ зберігається співвідношення між МПМК із більшою кількістю у фундальному відділі відносно пілоричного, але без достовірної різниці, що, на нашу думку, пов'язане із деструктивними процесами, які розвиваються в СОШ. Різні патологічні стани викликають майже пропорційне зниження загальної кількості МПМК у обох відділах шлунка, але різний вплив на типи МПМК. Зміни, що відбуваються у співвідношенні різних типів клітин мають однакову тенденцію, що свідчить про існування одного механізму регулювання їх росту та функції, але більш значні зміни у морфологічній будові МПМК пілоричного відділу свідчать про значно більшу чутливість цього відділу шлунка до зовнішніх патологічних впливів порівняно з фундальним відділом та дозволяють пояснити більш часте виразкове ураження саме пілоричного відділу шлунка, ніж фундального.

Функціональні порушення синтезу та секреції пінеального мелатоніну на тлі порушення освітлення мали достовірний вплив на МПМК СОШ. Однак повної відсутності регулюючого впливу пінеального мелатоніну тут не спостерігалось. Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення кількості МПМК у щурів з пінеалектомією у фундальному та пілоричному відділах шлунка. Установлено, що при повному припиненні синтезу мелатоніну епіфізом кількість МПМК у СОШ як фундального, так і пілоричного відділів збільшилася на 39 % та 35 % ( $p \leq 0,05$ ). Одночасно відбулися зміни і у співвідношенні різних типів МПМК, що переважно торкнулися збільшення кількості МПМК 3-го типу в обох відділах шлунка. Отримані результати свідчать про розвиток компенсаторного збільшення клітин периферичного джерела на тлі відсутності центрального.

У подальшому нами був проведений порівняльний аналіз змін, які відбуваються у кількості мелатоніну в сироватці крові та МПМК у СОШ при різних патологічних станах. Визначено, що при десинхронозі, який був

викликаний цілодобовим освітленням, відбувається зниження як рівня мелатоніну в сироватці крові, так і кількості МПМК у СОШ. Найбільше зниження кількості МПМК відбулося у щурів-самців віком 15 міс, що відповідає віку людини 43–44 роки. При цьому, у щурів-самців віком 9 міс ми спостерігали практично однакове зниження як рівня мелатоніну у крові, так і кількості МПМК СОШ – 31 % та 30 % відповідно порівняно з інтактним контролем ( $p \leq 0,05$ ). У той же час ступінь зниження кількості МПМК СОШ у щурів віком 15 та 20 міс більша за зниження рівня мелатоніну у крові – 36 % та 27 % проти 19 % та 23 %. Отримані дані можна пояснити порушенням репаративних властивостей СОШ, які ймовірно пов'язані зі зниженням кількості мелатоніну в сироватці крові із центрального джерела синтезу – епіфіза, а також фізіологічним віковим зниженням здатності клітин СОШ до репарації. З іншого боку, отримані результати, дозволяють нам припустити, що у розвитку захворювань шлунка пов'язаних з дефіцитом меланіну у молодому віці 29–30 років (відповідає віку щурів 9 міс) провідною ланкою патогенезу є зниження кількості епіфізарного мелатоніну, в той час як у чоловіків старшого віку 44–45 років (відповідає віку щурів 15 міс) – переважають морфологічні зміни, що відбуваються у периферичному джерелі синтезу мелатоніну. При виразковому ураженні кількість МПМК достовірно ( $p \leq 0,05$ ) знижується у всіх вікових групах відносно контролю – на 52 % у молодих, на 60 % у зрілих та найменше зниження у старих щурів – на 31 %, що можливо пояснити наявністю вже існуючих атрофічних процесів у СОШ у віці 20 міс. При цьому рівень мелатоніну в сироватці крові більше знижується у щурів віком 9 та 20 міс. На наявний ступінь зниження кількості мелатоніну в плазмі крові у щурів віком 20 міс крім виразкового пошкодження екстрапінеального джерела впливає вікова інволюція епіфіза, що спостерігається у людей та тварин з віком. Значне зниження мелатоніну в сироватці крові у щурів-самців віком 9 міс, що відповідає віку людини 29–30 років, при виразковому ураженні свідчить про утворення нових нейрогормональних відносин, що формуються на тлі дефіциту екстрапінеального, і як результат загального мелатоніну в сироватці крові, та, як було доведено у наших дослідженнях, пов'язані з особливостями синтезу тестостерону, та пояснює статеві особливості захворюваності на виразкову хворобу.

Одночасно із дослідженням вмісту мелатоніну в сироватці крові ми вивчали зміни, що відбуваються у системі вільнорадикального окиснення та імунокомпетентних клітин при десинхронозі та виразковому ураженні шлунка.

Установлено, що порушення ритмів освітлення призводить до достовірного підвищення кількості продуктів перекисного окиснення ліпідів як у самців, так і у самок. У щурів-самців ДК та ТБК-реактанти підвищуються на 31 % та 40 % відповідно – у молодих щурів (9 міс) та 27 % і 26 % відповідно у старих (20 міс) відносно інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ). У щурів-самок ДК та ТБК-реактанти підвищувалися на 27 % та 26 % відповідно у молодих, на 18 % та 20 % – у старих. При цьому мали місце статеві відмінності, що свідчить про більше порушення у системі ПОЛ у самців відносно самок. На тлі десинхронозу відбуваються зміни у показниках окиснювальної модифікації

білків із достовірним підвищенням їх кількості у самців на 44 % та 17 % віком 9 та 20 міс відповідно та самок віком 9 міс на 37 %. У щурів-самок віком 20 міс показник збільшився на 16 % відносно контролю ( $p \geq 0,05$ ). Значні зміни відбулися у кількості кінцевих продуктів метаболізму NO в плазмі крові – у щурів-самців віком 9 міс кількість продуктів окиснення монооксиду азоту збільшувалася в 2 рази, а у самок в 1,2 рази порівняно з контролем ( $p \leq 0,05$ ). У щурів віком 20 міс збільшення показника було у самців на 15 %, а у самок – на 10 % відносно контролю ( $p \geq 0,05$ ). При цьому на тлі десинхронозу рівень NO метаболітів у щурів-самців віком 9 міс був вищий за рівень щурів-самок відповідного віку, а у старих щурів – навпаки.

Одночасно з дослідженням показників ПОЛ ми визначали зміни основних ферментів АОС. Установлено, що порушення освітлення призводить до зниження активності антиоксидантних ферментів плазми. При цьому наявні статеві відмінності – у щурів-самців показники знижуються більше, ніж у самок відповідного віку, відносно контролю, а саме, у щурів-самців та самок віком 9 міс СОД – на 38 % і 30 %, каталаза – на 38 % і 32 %, ГП – на 39 % і 31 %, ГТ – на 21 % і 19 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно, у старих щурів-самців та самок – СОД на 47 % і 40 %, каталаза – на 30 % і 41 % ( $p \leq 0,05$ ), ГП – на 21 % ( $p \leq 0,05$ ) і 11 %, ГТ – на 33 % і 17 % ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. Отже, порушення режиму освітлення призводить до порушення у системі ферментів АОС та накопичення продуктів ПОЛ, що є додатковим фактором, який сприяє розвитку різних патологічних станів в організмі, зокрема виразкового ураження шлунка.

Не менш важливу захисну функцію у нашому організмі відіграють імунотропні клітини, що формують клітинний та гуморальний імунітет нашого організму. Дослідження проведені при різних патологічних станах: десинхронозі, виразці, виразці на тлі десинхронозу. Установлено, що при всіх експериментальних станах відбувається достовірне зниження Т-лімфоцитів (CD 19+) – на 55 % у щурів з виразкою шлунка, на 58 % – у щурів з десинхронозом та 56 % у щурів при поєднаній патології. При цьому реакція субпопуляцій Т-лімфоцитів – Т-хелперів і Т-супресорів і В-лімфоцитів на різні експериментальні умови була різною: у щурів з виразковим ураженням СОШ кількість Т-хелперів і В-лімфоцитів зменшилася відносно контролю в 1,9 та 1,3 рази ( $p \leq 0,05$ ), а кількість Т-супресорів збільшилася на 26 %. Навпаки, при десинхронозі кількість Т-хелперів і В-лімфоцитів збільшилася в 1,6 та 1,2 рази, а Т-супресорів знизилася на 20 %. Зміни у співвідношенні різних типів лімфоцитів призвели до зниження імунорегуляторного індексу в 2,3 рази при виразці, що є ознакою імунodefіцитного стану, який у подальшому може сприяти хронізації запального процесу, та підвищенню імунорегуляторного індексу у щурів з десинхронозом, що свідчить про активну імунну відповідь за рахунок активізації як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді.

В умовах одночасного впливу на організм експериментальних тварин десинхронозу та виразкового ураження СОШ відбувається збільшення Т-хелперів в 1,6 рази відносно інтактного контролю, у 3 рази відносно щурів з виразкою ( $p \leq 0,05$ ) та недостовірне зменшення відносно групи з десинхронозом на 2 %. Рівень Т-супресорів знижувався на 10 % відносно щурів інтактного

контролю та 26 % відносно щурів з виразкою і збільшувався на 12 % відносно тварин з десинхронозом ( $p \leq 0,05$ ). Кількість В-лімфоцитів збільшувалася на 18 % відносно контролю та була в 1,5 раза вища відносно щурів з виразковим ураженням ( $p \leq 0,05$ ). Таким чином, і десинхроноз, і виразкове ураження СОШ, призводять до змін у системі імункомпетентних клітин, які мають протилежну спрямованість, що пов'язано з активацією різних ланок імунної відповіді. В умовах одночасного впливу на організм експериментальних тварин десинхронозу та виразкового ураження СОШ зміни, що спостерігалися мали тенденцію подібну до змін при десинхронозі, що свідчить про провідну роль пінеального мелатоніну в регуляції імунної відповіді у порівнянні з екстрапінеальним мелатоніном.

На підставі отриманих даних ми можемо стверджувати про існування регуляторної ролі пінеального і екстрапінеального мелатоніну у розвитку гастральних виразок, що реалізується як за рахунок механізмів пригнічення системи антиоксидантного захисту, активації процесів вільнорадикального окиснення, зміною імунної відповіді в крові та проліферативних процесів МПК у СОШ при порушенні синтезу мелатоніну епіфізом – пінеальний мелатонін, так і за рахунок порушення місцевих захисних механізмів у СОШ, що пов'язані зі змінами у системі екстрапінеального мелатоніну.

Отримані результати дозволяють рекомендувати додаткове призначення мелатоніну до базисної терапії НР-негативних виразок, що потребувало експериментального підтвердження. Тому наступним етапом нашого дослідження стало вивчення біохімічних і морфологічних показників СОШ у щурів з виразковим ураженням шлунка при лікуванні екзогенним мелатоніном. Групою контролю були щури з виразковим ураженням без лікування, до групи порівняння увійшли щури, що отримували монотерапію класичним інгібітором протонної помпи – омепразолом (1,2 мг/кг), щури основної експериментальної групи отримували комплексне лікування омепразолом (1,2 мг/кг) та мелатоніном (0,2 мг/кг).

Установлено, що при виразковому ураженні СОШ у тварин без лікування в гомогенатах тканин шлунка збільшувалася кількість ТБК-реактивних на 69 %, в крові збільшувалися показники цитолізу – АЛТ на 74 %, АсАТ – на 84 %. При цьому активність ферменту антиоксидантного захисту СОД у тканинах зменшувалася на 52 %, а рівень загального білка в крові на 41 % ( $p \leq 0,05$ ). При лікуванні омепразолом вміст ТБК-реактивних та АЛТ знизився на 25 %, АсАТ – на 29 % відносно тварин без лікування ( $p \leq 0,05$ ). Спостерігалися підвищення показників СОД та загального білка на 26 і 27 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). При одночасному введенні щурам омепразолу та мелатоніну відбувалася нормалізація всіх показників до рівня інтактних тварин: рівень ТБК-реактивних зменшився на 34 %, АЛТ – на 36 %, АсАТ – на 38 % відносно контролю ( $p \leq 0,05$ ) та був нижчим відносно щурів, що отримували лікування лише омепразолом на 12 %, 15 % і 13 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Одночасно підвищувалася активність СОД на 43 % відносно контролю та 10 % відносно щурів з лікуванням монотерапією ( $p \leq 0,05$ ) та рівень загального білка – на 38 % відносно контролю ( $p \leq 0,05$ ) та 8 % відносно щурів, яких лікували омепразолом

( $p \geq 0,05$ ). Отримані результати свідчать, що додавання до стандартної терапії омепразолом екзогенного мелатоніну зменшує інтенсивність процесів перекисної деструкції мембран і процесів цитолізу і підтверджує антиоксидантні і мембраностабілізуючі властивості мелатоніну.

Також нами було проведено морфологічне вивчення СОШ щурів з виразковим ураженням при лікуванні екзогенним мелатоніном. Установлено, що при використанні монотерапії омепразолом кількість тварин, у яких зберігалися виразки у шлунку склала 50 %, на відміну від щурів, що отримували комплексне лікування, де цей показник був – 33 % (2 щури із 6). Площа виразок при лікуванні омепразолом зменшилася в 6 разів, а при комплексному лікуванні – у 12 разів ( $p \leq 0,05$ ) відносно щурів без лікування. Виразковий індекс групи контрольної патології – 14,2 зменшувався при лікуванні омепразолом до 1,1, а при лікуванні екзогенним мелатоніном і омепразолом – до 0,4, що сприяло підвищенню противиразкової активності з 92 % при монотерапії до 97 % – при комплексній. Як показало мікроскопічне дослідження, при лікуванні омепразолом зменшувалася наявність ерозивного пошкодження слизової шлунка. При цьому відносно контролю кількість геморагій зменшилася в 3 рази, гіперемія та складчастість в 2,5 раза, а набряк у 5 разів, активність мукоїдного секрету збільшилася в 1,6 раза ( $p \leq 0,05$ ). У щурів, що одночасно отримували лікування омепразолом і мелатоніном, відбувалося значне покращення морфологічного стану шлунка. Лише у двох щурів знайдено по одній дрібній ерозії з середньою площею виразок  $1,2 \pm 0,7$  мм<sup>2</sup>. У досліджених зонах СОШ спостерігалось не дуже помітне зниження висоти покривних клітин з нечисленними злущеннями. У цілому, слизова мала типовий морфологічний малюнок, кількість геморагій, гіперемії та порушення складчастості зменшилися у 5–6 разів. У щурів, що отримували комбіноване лікування, інтенсивність ушкодження СОШ знизилася у 7 разів; гемокапілярних розладів – у 5 разів; глибина пошкодження залоз – у 4 рази відносно тварин контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ). Збереженість ділянок СОШ і потужність мукоїдної секреції зросли у 2 рази відносно контролю та відповідали показнику інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ).

Дослідженням МПМК СОШ встановлено, що використання монотерапії омепразолом призводить до збільшення кількості МПМК в 1,6 раза відносно щурів без лікування ( $p \leq 0,05$ ). Одночасне призначення омепразолу та мелатоніну сприяло збільшенню кількості МПМК у 2 рази відносно щурів, що не отримували лікування, та в 1,3 раза відносно щурів, що лікувалися виключно омепразолом ( $p \leq 0,05$ ). Мали місце відмінності і у співвідношенні різних типів МПМК. При виразковому ураженні СОШ МПМК представлені тільки клітинами 1-го та 2-го типів – 52 % та 48 % відповідно. При лікуванні омепразолом у дослідних зразках з'являються клітини 3-го типу – 3 %, а при комплексному лікуванні їх кількість навіть перевищує показники інтактного контролю: 16 % – при лікуванні, 13 % – у інтактних тварин.

Отже, результати досліджень біохімічних, морфологічних, гістологічних та імуногістохімічних показників підтвердили, що додавання екзогенного мелатоніну до стандартної терапії омепразолом сприяє прискоренню репарації

виразки за рахунок нормалізації мікроциркуляції в СОШ та слизоутворення, внаслідок розслаблюючого впливу мелатоніну на гладку мускулатуру кровоносних судин, антиоксидантної дії та стимуляції проліферативних процесів не тільки епітеліальних клітин, а і власних мелатонін-продукуючих клітин СОШ.

## ВИСНОВКИ

У роботі представлено теоретичне узагальнення і нове розв'язання актуальної науково-практичної проблеми – ролі статевих та вікових особливостей синтезу мелатоніну і тестостерону в патогенезі виразкової хвороби шлунка, що дозволяє патогенетично обґрунтувати принципи корекції даного патологічного процесу.

1. Установлено циркануальний ритм секреції мелатоніну у щурів обох статей різного віку з найменшим рівнем мелатоніну в крові восени та навесні, що свідчить про розвиток сезонного фізіологічного десинхронозу в період біологічної весни та осені. В усі сезони найбільший рівень мелатоніну в крові як у самців, так і у самок визначався у щурів віком 3 міс (відповідає віку людини 14 років), а найменший – у тварин віком 20 міс (відповідає віку людини 55–56 років). У той же час восени низька концентрація мелатоніну була характерна для самців активного репродуктивного віку (9 міс), що відповідає віку людини 29–30 років.

2. Показано, що на тлі світлового десинхронозу відбувається достовірне зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів обох статей усіх вікових груп. Максимальне зниження рівня мелатоніну при десинхронозі виявлене у щурів-самців віком 9 міс – на 31% ( $p < 0,05$ ) та у самців і самок віком 20 міс – відповідно на 23 % і 24 % ( $p < 0,05$ ) відносно інтактного контролю. При виразковому ураженні шлунка рівень мелатоніну в сироватці крові у тварин усіх вікових груп знизився як у щурів-самців, так і щурів-самок (відповідно на 22–43% і 21–23% відносно контролю,  $p < 0,05$ ). Поєднання виразкового ураження слизової оболонки шлунка з десинхронозом призводить до зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів усіх вікових груп, якщо порівнювати з інтактними тваринами, щурами з десинхронозом і тваринами з виразковим ураженням слизової оболонки шлунка.

3. Виявлено циркануальний ритм секреції тестостерону у щурів-самців. В усіх вікових групах він характеризується високим рівнем гормону восени та низькою його концентрацією в крові взимку. Найвищий рівень тестостерону встановлено у самців 9- та 15-місячного віку восени, що збігається з періодом фізіологічного десинхронозу та дефіциту мелатоніну. При світловому десинхронозі та виразковому ураженні слизової оболонки шлунка відбувається достовірне підвищення вмісту тестостерону у щурів усіх вікових груп як чоловічої, так і жіночої статі, при цьому максимальний рівень гормону був характерний для самців віком 9 та 15 міс. При поєднанні виразкового ураження слизової оболонки шлунка з десинхронозом відбувається достовірне підвищення рівня тестостерону як відносно інтактного контролю, так і окремо у тварин з десинхронозом і гастральними виразками. При цьому зростання

даного показника у самців було більш вираженим, ніж у самок.

4. Установлено негативний зворотний зв'язок між рівнем мелатоніну і тестостерону у статевозрілих щурів-самців у всі сезони року. Найсильніший кореляційний зв'язок між вмістом цих гормонів у крові виявлено у 9- та 15-місячних самців в осінній період. Світловий десинхроноз і виразкове ураження шлунка, а також їх поєднання значно посилюють негативний зворотний зв'язок між показниками секреції мелатоніну і тестостерону у щурів різної статі у всіх вікових групах. Одержані результати свідчать про виражену антигонадотропну дію мелатоніну у статевозрілих щурів-самців і водночас про гальмівний вплив високих концентрацій тестостерону на секрецію мелатоніну.

5. Установлено, що мелатонін-позитивно-мічені клітини розташовані в базальних і середніх відділах трубчастих залоз слизової оболонки шлунка, морфологічно представлені трьома типами клітин та знаходяться переважно у фундальному відділі органа. Незалежно від статі їхня кількість восени менша, ніж узимку, при цьому у самців їх значно менше, ніж у самок в обидва сезони. При десинхронозі, виразковому ураженні шлунка та їх поєднанні має місце статистично достовірне зменшення загальної кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин у різних відділах слизової оболонки шлунка як у самців, так і в самок. Найбільше зниження цього показника виявили у групах самців 9 і 15-місячного віку.

6. У щурів-самців контрольної групи, а також після пінеалектомії кількість апудоцитів у фундальному відділі шлунка більш ніж на 20 % перевищує їхню кількість у пілоричному. Видалення епіфіза спричиняє компенсаторне підвищення кількості мелатонін-продукуючих клітин як у фундальному (на 39 %), так і в пілоричному (на 35 %) відділах.

7. Зменшення рівня мелатоніну при десинхронозі супроводжується розвитком оксидативного стресу в організмі щурів різного віку та статі, але особливо у статевозрілих самців. Про це свідчить підвищення рівня ТБК-реактивності (в 1,3 раза) і зниження активності супероксиддисмутази і каталази крові (в 1,6 раза).

8. На тлі десинхронозу виявлене порушення специфічної імунної реактивності, на що вказують зменшення в крові відсоткового вмісту Т-лімфоцитів за рахунок Т-супресорів (в 1,3 раза) і підвищення рівня В-лімфоцитів (в 1,2 раза). При виразковому ураженні шлунка зміни цих показників мали протилежну спрямованість: при загальному зниженні рівня Т-лімфоцитів уміст Т-супресорів зростав в 1,2 раза, а кількість Т-хелперів і В-лімфоцитів зменшувалася відповідно в 1,9 і 2 рази.

9. Додавання до стандартної терапії омепразолом екзогенного мелатоніну мало позитивний ефект, що виявляв себе суттєвим покращенням динаміки показників вільнорадикального окиснення, а отже і зменшенням вираженості оксидативного стресу. На цьому фоні пригнічувалися процеси цитолізу, зменшувалася кількість і глибина виразкових дефектів за рахунок стимуляції процесів проліферації мелатонін-продукуючих клітин, утворення слизу і нормалізації місцевого кровообігу.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Кононенко Н. М. Гістологічне та морфометричне дослідження слизової оболонки шлунка щурів після пінеалектомії / Н. М. Кононенко, В. В. Гнатюк // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2013. – № 2, т. II (32-II). – С. 99–101. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку).*
2. Гнатюк В. В. Особенности синтеза иммунокомпетентных клеток у крыс с гастральными язвами при световом десинхронозе / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Вестник КАЗНМУ. – 2013. – № 5 (1). – С. 81–83. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, оцінка та статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*
3. Гнатюк В. В. Гендерні та вікові особливості вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту при десинхронозі / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 363–366. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*
4. Гнатюк В. В. Взаємозв'язок між рівнями мелатоніну та тестостерону в щурів-самців різного віку при виразкових ураженнях шлунка / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Патологія. – 2015. – № 2 (34). – С. 31–34. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, оцінка та статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*
5. Гнатюк В. В. Дослідження циркануальних ритмів синтезу мелатоніну в сироватці крові щурів-самців різного віку / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2015. – № 3, т. 1 (41-I). – С. 117–123. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).*
6. Гнатюк В. В. Порівняльна характеристика стану мелатонін-позитивно-мічених клітин шлунка у щурів різної статі на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2015. – Т. 15, № 3 (51), Ч. 1. – С. 165–167.
7. Гнатюк В. В. Імуногістохімічне дослідження стану мелатонін-позитивно-мічених клітин слизової оболонки шлунка при десинхронозі у щурів-самців різного віку / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко, Г. А. Божок // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2015. – Т. 15, № 4 (52). – С. 216–220. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, оцінка та статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*
8. Гнатюк В. В. Дослідження рівнів мелатоніну в сироватці крові у щурів-самців різного віку на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк // Світ медицини та біології. – 2015. – № 4 (54). – С. 106–108.
9. Гнатюк В. В. Вивчення взаємозв'язку між активністю епіфізу та гонад у щурів-самців в різні сезони року / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Фізіологічний журнал. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 96–102. *(Особистий внесок*



здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, підготовка статті до друку).

10. Age and sex characteristics of melatonin-positive-labeled cells of the gastric mucosa in desynchronization in rats / V. Hnatiuk, N. Kononenko, T. Kozub, V. Chikitkina, L. Galiy // Georgian medical news. – 2016. – No 6 (255). – P. 99–104. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

11. Гнатюк В. В. Рівень мелатоніну у щурів-самців різного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2016. – № 3 (45). – С. 132–137. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

12. Гнатюк В. В. Визначення рівня мелатоніну у щурів різної статі та віку при виразковому ураженні шлунка / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Гастроентерологія. – 2016. – № 4 (62). – С. 72–76. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

13. Гнатюк В. В. Дослідження кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин у щурів різного віку та статі з виразковим ураженням шлунка / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко, Г. А. Божок // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 3(72). – С. 14–17. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

14. Гнатюк В. В. Дослідження екстрапінеального джерела синтезу мелатоніну у щурів-самців з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко, Г. А. Божок // Медицина сьогодні и завтра. – 2016. – № 1 (70). – С. 10–14. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

15. Hnatiuk V. V. The study of the relationship between the levels of melatonin in the blood serum and melatonin-positive-labeled cells in ulcerative lesions of the stomach in male rats of different age / V. V. Hnatiuk, N. M. Kononenko // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol.6, № 9. – P. 524–530. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

16. Гнатюк В. В. Вплив десинхронозу на рівень мелатоніну крові та екстра-пінеальні джерела синтезу мелатоніну у щурів-самців різного віку / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Вісник морської медицини. – 2016. – № 3 (72). – С. 41–47. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

17. Гнатюк В. В. Порівняльна характеристика рівня мелатоніну в крові та кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин слизової оболонки шлунка у щурів різної статі та віку з виразками на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк, Н. М.

Кононенко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, №3 (57). – С. 30–33. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

18. Гнатюк В. В. Дослідження рівня тестостерону у щурів різної статі та віку на тлі десинхронозу та виразкового ураження шлунка / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, №4 (56), Ч. 3. – С. 35–38. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

19. Гнатюк В. В. Взаємозв'язок між рівнями мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів-самців з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6, No 10. – P. 534–546. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

20. Hnatiuk V. V. Characteristics of melatonin-positive-labeled cells of gastric mucosa amount in rats of different sexes in autumn and winter / V. V. Hnatiuk // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6, № 11. – P. 622–628.

21. Kononenko N. The study of the circannual relationship between the activity of the epiphysis and gonads in rats of different sex and age / N. Kononenko, V. Hnatiuk // Malaysian Journal Pathology. – 2017. – Vol. 39 (1). – P. 39–45. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, статистична обробка отриманих даних, оформлення результатів дослідження, формулювання висновків, підготовка статті до друку).*

22. Гнатюк В. В. Стан системи пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка при виразках на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк // Бюллетень XIII чтений им. Подвысоцкого : тези доп., 25–26 трав. 2014 р – Одесса, 2014. – С. 69.

23. Гнатюк В. В. Дослідження мелатонін-продукуючих клітин слизової оболонки шлунка у щурів різного віку та статі / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 2–3 берез. 2015 р. – Харків, 2015. – С. 44–45.

24. Гнатюк В. В. Порівняльна характеристика рівнів мелатоніну у щурів різної статі та віку в осінньо-весняний період / В. В. Гнатюк // Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10–11 берез. 2016 р. – Харків, 2016. – С. 22–23.

25. Гнатюк В. В. Циркануальний ритм синтезу тестостерону у щурів-самців різного віку / В. В. Гнатюк // Бюллетень XV чтений им. Подвысоцкого: тези доп., 26–27 мая 2016 г. – Одесса, 2016. – С. 52–53.

26. Гнатюк В. В. Рівень мелатоніну у сироватці крові щурів за умов виразкового ураження шлунка / В. В. Гнатюк // Сучасні аспекти медицини та фармації – 2016 : всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 12–13 травня 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С.15–16.

27. Гнатюк В. В. Вплив десинхронозу та виразкового ураження шлунка на рівень мелатоніну в сироватці крові у щурів-самок різного віку / В. В. Гнатюк // Патологія фізіологія і фармація: шляхи інтеграції : тези доповідей VII Національного конгресу патологістів України з міжнародною участю, 5–7 жовтня 2016 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – С. 59.

28. Гнатюк В. В. Визначення рівнів тестостерону у щурів-самців різного віку на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк // Медична наука в практику охорони здоров'я : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих учених, 9 грудня 2016 р. – Полтава, 2016. – С. 88.

29. Гнатюк В. В. Визначення рівня тестостерону у щурів різного віку та статі при виразковому ураженні шлунка / В. В. Гнатюк // Ендокринна патологія у віковому аспекті : матеріали XIV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 24–25 листопада 2016 р. – Харків, 2016. – С. 19–20.

30. Гнатюк В. В. Кореляційний зв'язок вмісту мелатоніну та тестостерону у статевозрілих щурів різної статі на тлі десинхронозу / В. В. Гнатюк // Актуальні питання медичної теорії та практики : матеріали міжнар. науково-практ. конф., 9–10 грудня 2016 р. – Дніпро, 2016 – С. 22–24.

31. Гнатюк В. В. Зміни вмісту мелатоніну та кількості мелатонін-позитивно-мічених клітин слизової оболонки шлунка у щурів-самок під впливом світлового десинхронозу / В. В. Гнатюк // Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії : матеріали міжнарод. наук.-практ. конф., 16–17 грудня 2016 р. – Одеса, 2016. – С. 111–113.

32. Гнатюк В. В. Вплив десинхронозу та виразкового ураження шлунка на вміст тестостерону в сироватці крові щурів різної статі / В. В. Гнатюк // Актуальні питання біології та медицини : матеріали XIV Міжрегіональної наукової конференції, 22–23 грудня 2016 р. – Старобільськ, 2017. – С. 68–70.

33. Гнатюк В. В. Циркануальні ритми синтезу тестостерону у статевозрілих щурів різної статі / В. В. Гнатюк // Актуальні питання біології та медицини : матеріали XIV Міжрегіональної наукової конференції, 22–23 грудня 2016 р. – Старобільськ, 2017. – С. 71–73.

34. Гнатюк В. В. Морфо-біохімічне дослідження стану слизової оболонки шлунка з виразковим ураженням при лікуванні екзогенним мелатоніном / В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко // Бюллетень XVI чтений им. Подвысоцкого : тези доп., 18–19 мая 2017 г. – Одесса, 2017. – С. 80–82.

## АНОТАЦІЯ

**Гнатюк В.В. Циркануальні, вікові та статеві особливості синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну при гастральних виразках.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Сумський державний медичний університет МОН України, Суми, 2017.

Дисертація присвячена розв'язанню актуальній проблеми сучасної патологічної фізіології – особливостям синтезу епіфізарного та екстрапінеального мелатоніну та обґрунтуванню його ролі в гормональних та

імунних механізмах виразкової хвороби шлунка у щурів різної статі та віку.

Встановлено циркануальний ритм секреції мелатоніну в щурів обох статей різного віку та циркануальний ритм секреції тестостерону в щурів-самців усіх вікових групах. Визначено, що на тлі світлового десинхронозу, виразкового ураження шлунка та поєднанні десинхронозу та виразкового ураження шлунка, відбувається достовірне зниження вмісту мелатоніну в сироватці крові щурів обох статей усіх вікових груп, а особливо у щурів-самців віком 9 міс. Під впливом різних патологічних станів рівень тестостерону в крові навпаки підвищується у щурів усіх вікових груп різної статі при максимальному рівні тестостерону в щурів-самців віком 9 та 15 міс щодо інтактного контролю. Найсильніший негативний зворотній кореляційний зв'язок між рівнями мелатоніну і тестостерону виявлено у 9- та 15-місячних самців в осінній період та при всіх патологічних станах. Визначено, що мелатонін-продукуючі клітини шлунка морфологічно представлені трьома типами клітин та переважно знаходяться у фундальному відділі органа. Незалежно від статі їхня кількість восени менша, ніж узимку, при цьому у самців їх значно менше, ніж у самок в обидва сезони. Десинхроноз, виразкове ураження шлунка та їх поєднання призводить до статистично достовірного зменшення загальної кількості мелатонін-продукуючих клітин як у самців, так і у самок. Найбільше зниження цього показника виявили у групах самців 9- та 15-місячного віку. Проведено дослідження показників імунної системи та окислювального гомеостазу при пошкодженні різних джерел синтезу мелатоніну та обґрунтована схема лікування виразкової хвороби з додаванням до стандартної терапії екзогенного мелатоніну.

**Ключові слова:** мелатонін, епіфіз, біоритми, виразка шлунка, тестостерон, стать, вік.

## АННОТАЦІЯ

**Гнатюк В.В. Циркануальные, возрастные и половые особенности синтеза эпифизарного и экстрапинеального мелатонина при гастральных язвах.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Сумской государственной университет МОН Украины, Сумы, 2017.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы современной патологической физиологии – особенностям синтеза эпифизарного и экстрапинеального мелатонина и обоснованию его роли в гормональных и иммунных механизмах язвенной болезни желудка у крыс разного пола и возраста. Установлен циркануальний ритм секреції мелатоніну у крыс разного пола и возраста и циркануальний ритм секреції тестостерона у крыс-самцов во всех возрастных группах. Определено, что на фоне светового десинхроноза, язвенного поражения желудка и сочетании десинхроноза и язвенного поражения желудка, происходит достоверное снижение мелатонина в сыворотке крови крыс обоего пола всех возрастов, а особенно, у крыс-самцов в возрасте 9 мес. Под влиянием различных патологических состояний уровень

тестостерона в крови наоборот повышается у крыс всех возрастных групп разного пола при максимальном уровне тестостерона у крыс-самцов в возрасте 9 и 15 мес по отношению к интактному контролю. Очень сильная обратная корреляционная связь между уровнями мелатонина и тестостерона определена у 9- и 15-месячных самцов в осенний период и при всех патологических состояниях. Установлено, что мелатонин-продуцирующие клетки желудка морфологично представлены тремя типами клеток и преимущественно находятся в фундальном отделе органа. Независимо от пола их количество осенью меньше, чем зимой, при этом у самцов значительно меньше, чем у самок в оба сезона. Десинхроноз, язвенное поражение желудка и их сочетание приводят к статистически достоверному уменьшению общего количества мелатонин-продуцирующих клеток как у самцов, так и у самок. Наибольшее снижение этого показателя определено в группах самцов 9- и 15-месячного возраста. Проведено исследование показателей иммунной системы и окислительного гемостаза при повреждении различных источников синтеза мелатонина и обоснована схема лечения язвенной болезни с добавлением к стандартной терапии экзогенного мелатонина.

**Ключевые слова:** мелатонин, эпифиз, биоритмы, язва желудка, тестостерон, пол, возраст.

### ABSTRACT

**Hnatiuk V. V. Circannual, age and sexual peculiarities of synthesis of epiphyseal and extrapineal melatonin in gastric ulcers.** – A manuscript copyright.

The thesis for a degree of Doctor of Medicine in speciality 14.03.04 – Pathological Physiology. – Sumy State University, 2017.

The thesis is devoted to the solution of the actual problem of modern pathological physiology – the peculiarities of the synthesis of epiphyseal and ekstrapineal melatonin and substantiation of its role in the hormonal and immune mechanisms of gastric ulcer in rats of different sex and age.

By the results of the study the circannual rhythms of secretion of melatonin in rats of both sexes and all ages with the lowest levels of melatonin in the blood in autumn and spring and the highest content in summer and winter were determined. In all age groups studied the highest level of melatonin in the blood of both males and females in all seasons was determined at age of 3 months, the lowest level was in rats at the age of 20 months. At the same time, the decrease in the content of melatonin was observed in the male active reproductive age of 9 months –  $127.28 \pm 5.11$  pmol/L. It was found that on the background of light desynchronosis there was a significant reduction of the melatonin content in the blood serum in rats of both sexes and all ages. The maximum decrease of melatonin in desynchronosis was found in male rats aged 9 months – by 31 % ( $p \leq 0.05$ ), as well as in rats of both sexes aged 20 months – by 23 % in males and 24 % in females ( $p \leq 0.05$ ) compared to the intact control. In ulcerative lesions the melatonin levels in the blood serum of all age groups decreased in male rats by 22–43 %, and in female rats by 21–23 % compared to the control ( $p \leq 0.05$ ). The greatest reduction of the melatonin level was revealed in male rats aged 9 and 20 months – by 39 % and 43 %, respectively ( $p \leq 0.05$ ). The combination of

ulcerative lesions of the mucous membrane of the stomach with desynchronosis led to the reduction of the melatonin content in the blood serum in rats of all age groups compared to the intact animals, animals with desynchronosis and animals with ulcerative lesions of the gastric mucosa, especially in male rats aged 9 and 15 months.

The circannual rhythm of secretion of testosterone in male rats was high in autumn and low in winter in all age groups. In male rats the highest testosterone level was determined in animals aged 9 and 15 months in autumn ( $7.57 \pm 0.53$  nmol/l and  $6.77 \pm 0.48$  nmol/l) corresponding to the period of physiological desynchronosis. In light desynchronosis and ulcerative lesions of the gastric mucosa there was a significant increase in the testosterone content in rats of all age groups and sexes at the maximum level of testosterone in male rats aged 9 and 15 months (desynchronosis –  $4.81 \pm 0.37$  nmol/l and  $5.09 \pm 0.33$  nmol/l; ulcerative lesions  $5.95 \pm 0.76$  nmol/l and  $5.81 \pm 0.40$  nmol/l, respectively) ( $p \leq 0.05$ ) compared to the intact control.

The study of extrapineal source of the melatonin synthesis – melatonin-producing cells of the gastric mucosa – was conducted in rats of different sex and age. It was found that melatonin-positive-labeled cells were located in the basal and middle sections of tubular glands of the gastric mucosa, they were presented by three types of cells and were mainly in the fundic part rather than in the pyloric one. In desynchronosis, ulcerative lesions of the stomach and their simultaneous effects there was a significant reduction in the total amount of melatonin-positive-labeled cells in different parts of the gastric mucosa in rats of different sex and age, the greatest reduction of these cells was observed in the groups of males aged 9 and 15 months. It was found that desynchronosis was a significant factor in the oxidative homeostasis disorder in rats of different age and sex as a result of oxidative stress, especially in male rats aged 9 months. In desynchronosis the levels of TBA-reagents (by 1.3 times) increased reducing the activity of SOD and catalase in the blood (by 1.6 times). Desynchronosis led to changes in the immunological reactivity of the organism, and it was confirmed by the decrease of the percentage of T-lymphocytes in the blood due to T-suppressors (by 1.3 times), and the increase of the level of B-lymphocytes (by 1.2 times). It may indicate intensification of the humoral immune response to antigens of different nature. In ulcerative lesions of the stomach the indicators characterizing subpopulations of blood lymphocytes had the opposite direction: in the total decrease of T-lymphocytes there was an increase of T-suppressors (by 1.2 times) with a decrease in T-helpers (by 1.9 times) and B-lymphocytes (by 2 times), indicating a disorder of both cellular and humoral immunity in the experimental animals.

Based on the results of the studies the scheme has been proposed for the relationship between melatonin and testosterone, which explains the pathogenesis of peptic ulcer disease in men aged 29-40 years, and the scheme for treating peptic ulcer with addition of exogenous melatonin to the standard therapy has been substantiated.

**Key words:** melatonin, the pineal gland, biorhythms, gastric ulcer, testosterone, sex, age.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛАТ	- аланінамінотрансфераза
АОС	- антиоксидантна система
АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
ГП	- глутатіонпероксидаза
ГТ	- глутатіонтрансфераза
ДК	- дієнові кон'югати
МПМК	- мелатонін-позитивно-мічені клітини
ПОЛ	- перекисне окиснення ліпідів
СОД	- супероксиддисмутаза
СОШ	- слизова оболонка шлунка
ТБК-реактанти	- продукти, що реагують з тіобарбітуровою кислотою

Підписано до друку 12.09.2017 р.

Формат 60\*90/16. Папір офсетний.

Друк цифровий. Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Зам. № 7

Друкарня «Аладдин-Принт»

61023, м. Харків, вул. Сумська, 4, оф. 8

Тел.: (057) 7170999 <http://aladdin-print.ua>

Свідоцтво про державну реєстрацію В00 № 966600 від 28.03.2003 р.

