



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

GASTROENTEROLOGY



■ ГЕРХ при діабеті II типу



■ Дискінезія жовчного міхура
і дисліпідемія у дітей



ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Ткач С.М.

Функціональна диспепсія
в світі Римських критеріїв IV 65

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гнатюк В.В., Кононенко Н.М.

Визначення рівня мелатоніну
у щурів різної статі та віку
при виразковому ураженні шлунка 72

ІСТОРІЯ МЕДИЦИНІ

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.

Сторінки історії надання медичної
допомоги на Катеринославщині —
Дніпропетровщині 77

ЮВІЛЕЙ

Вадим Михайлович Ратчик

(до 60-річчя від дня народження) 84

До уваги авторів 86

Медицинская книга 88

Анкета читателя 90

REVIEWS AND LECTURES

Tkach S.M.

Functional Dyspepsia in the Light
of the Rome IV Criteria 65

EXPERIMENTAL STUDIES

Hnatiuk V.V., Kononenko N.M.

Research of Melatonin Level in Rats
of Different Sexes and Age with Ulcerative
Lesion of the Stomach 72

HISTORY OF MEDICINE

Chaban M.P., Shevtsova Z.I., Gaponov V.V.

Historical Pages of Rendering
Medical Help in Katerinoslavschyna —
Dnipropetrovschyna 77

JUBILEE

Vadym Mykhailovich Ratchyk

(On the 60th Anniversary of the Birth) 84

Information for Authors 86

Medical Book 88

Readers' Questionnaire 90



Шановні колеги, автори статей!

Повідомляємо вам, що тепер статті, що публікуються в нашому журналі, отримують DOI (Digital Object Identifier) — універсальний ідентифікатор цифрового об'єкта системи бібліографічних посилань CrossRef. База даних цитувань CrossRef охоплює більше ніж 75 млн журнальних статей та інших типів наукових публікацій.

Цінність наявності ідентифікатора DOI у статті полягає в тому, що він дає можливість швидкого пошуку цієї статті в Інтернеті (наприклад, з метою цитування), без необхідності здійснення пошуку на сайтах журналів або за допомогою пошукових систем.

Авторам нашого журналу надання їх статтям DOI допоможе підвищити рейтинг і індекс цитування.

Крім того, надання DOI кожній статті нашого журналу і кожному випуску журналу в цілому сприятиме просуванню видання до міжнародних наукометричних баз.

УДК 616.831.45:612.6.057:616.33-002.44

DOI: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81099



ГНАТЮК В.В., КОНОНЕНКО Н.М.
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ МЕЛАТОНІНУ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ТА ВІКУ ПРИ ВИРАЗКОВОМУ УРАЖЕННІ ШЛУНКА

Резюме. Метою дослідження було визначення рівня мелатоніну в сироватці крові у щурів різної статі та віку при виразковому ураженні шлунка. **Матеріали та методи.** Методом спирто-преднізолонового ушкодження моделювали виразкове ураження шлунка та за допомогою імуноферментного аналізу визначали рівень мелатоніну в сироватці крові у щурів різної статі, які були розподілені на групи за віком, а саме – 3, 9, 15 та 20 міс., що відповідає віку людини 14, 29–30, 43–44, 55–56 років відповідно. **Результати.** Встановлено, що на тлі виразкового ураження шлунка відбувається вірогідне зниження рівня мелатоніну як у самців, так і у самок у всіх вікових групах. Відносно групи контролю у щурів-самців найбільше зниження відбулося у тварин віком 9 та 20 міс. – на 39 та 43 % відповідно ($p \leq 0,05$). У самок на тлі виразкового ураження шлунка зниження рівня мелатоніну відносно групи контролю було на 21–23 % ($p \leq 0,05$). **Обговорення.** Отримані результати свідчать, що виразкове ураження шлунка, ймовірно, призводить до пошкодження ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунка, що супроводжується вірогідними зниженнями рівнів мелатоніну у щурів обох статей і всіх вікових груп, та дозволяють припустити, що саме у чоловіків віком 29–30 та 55–56 років виразкове ураження призводить до значного пошкодження екстрапінеальних джерел синтезу мелатоніну та більш тяжкого перебігу виразкової хвороби з розвитком ускладнень. **Висновки.** Таким чином, виразкове ураження шлунка призводить до зниження рівнів мелатоніну в сироватці крові у щурів різної статі та віку. Найбільше зниження рівнів мелатоніну при експериментальній виразці шлунка відбувається у щурів-самців віком 9 та 20 міс., що відповідає віку людини 29–30 та 55–56 років.

Ключові слова: мелатонін, виразка шлунка, стать, вік.

Актуальність теми

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятапалої кишki — захворювання внутрішніх органів, що, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, зустрічається у 10 % дорослого населення [1]. Ріст захворюваності на виразкову хворобу починається з 18–25 років та досягає максимуму в 35–40 років (62,6 %), до 40 років виразкова хвороба розвивається у 74,6 % хворих [2]. З віком збільшується число хворих зі шлунковою локалізацією виразки та ризик розвитку ускладнень: якщо у підлітковому віці співвідношення локалізації виразок в шлунку та дванадцятапалій кишці 1 : 18, то з віком змінюється в бік збільшення виразок шлункової локалізації. У похилому віці виразки шлунка виникають в 1,7 раза час-

тіше, ніж виразки дванадцятапалої кишки [2–4]. Згідно з сучасними уявленнями, виразкоутворення в шлунку та дванадцятапалій кишці є наслідком порушення рівноваги між факторами агресії та факторами захисту

Адреса для листування з авторами:

Гнатюк Валерія Валеріївна
Національний фармацевтичний університет,
кафедра патологічної фізіології,
вул. Куликівська, 12, м. Харків, 61002, Україна
E-mail: gvalery.nice@gmail.com;

© Гнатюк В.В., Кононенко Н.М., 2016

© «Гастроентерологія», 2016

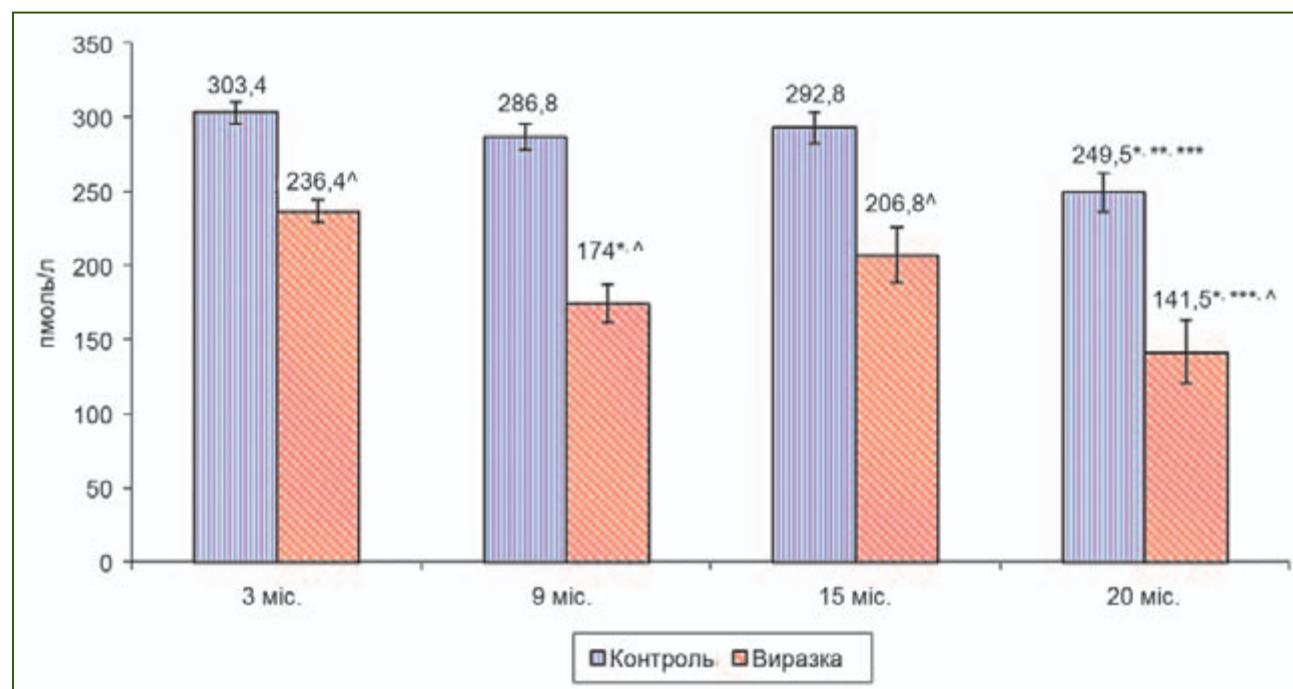
© Заславський О.Ю., 2016

слизової оболонки гастродуоденальної зони, більшість з яких генетично детерміновані, а рівновага між ними підтримується узгодженою взаємодією нейроендокринної системи [5]. На рівні слизової оболонки шлунка нейроендокринна система представлена інtramуральною та пептидергічною нервовою системою, гастроінтенсивальними регуляторними пептидами гормональної природи (гастрин, соматостатин, секретин та інші), опійдними пептидами (ендорфіни, енкефаліни), біогенними амінами (гістамін, серотонін) та ін. [6]. Одним із гормонів, що забезпечує фізіологічне функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ) взагалі та шлунка зокрема, є мелатонін, який має антиоксидантну активність, покращує функцію Т-хелперів, стимулює утворення специфічних цитокінів, бере участь в профілактиці виникнення ракових клітин, рості та прогресуванні раку ШКТ, включаючи рак шлунка, гепатокарциноми та карциноми підшлункової залози [7–10]. Як відомо, джерелом синтезу мелатоніну є пінеальна залоза, в якій його синтез залежить від впливу світла. Численні дослідження визначили фундаментальне значення мелатоніну як фотонейроендокринного перетворювача інформації про тривалість світового дня та передавача інформації про ритми для органів і тканей [11–13]. Окрім пінеального мелатоніну в організмі існують і так звані екстрапінельні джерела, серед яких найбільша кількість клітин, здатних синтезувати мелатонін, знаходиться в шлунково-кишковому тракті [14–16]. При цьому відомостей про зміни рівня мелатоніну в сироватці крові при виразковому пошкодженні шлунка у людей або тварин різної статі та віку в сучасній літературі ми не зустріли, що і стало темою нашого дослідження.

Мета дослідження: визначення рівня мелатоніну в сироватці крові у щурів різної статі та віку при виразковому ураженні шлунка.

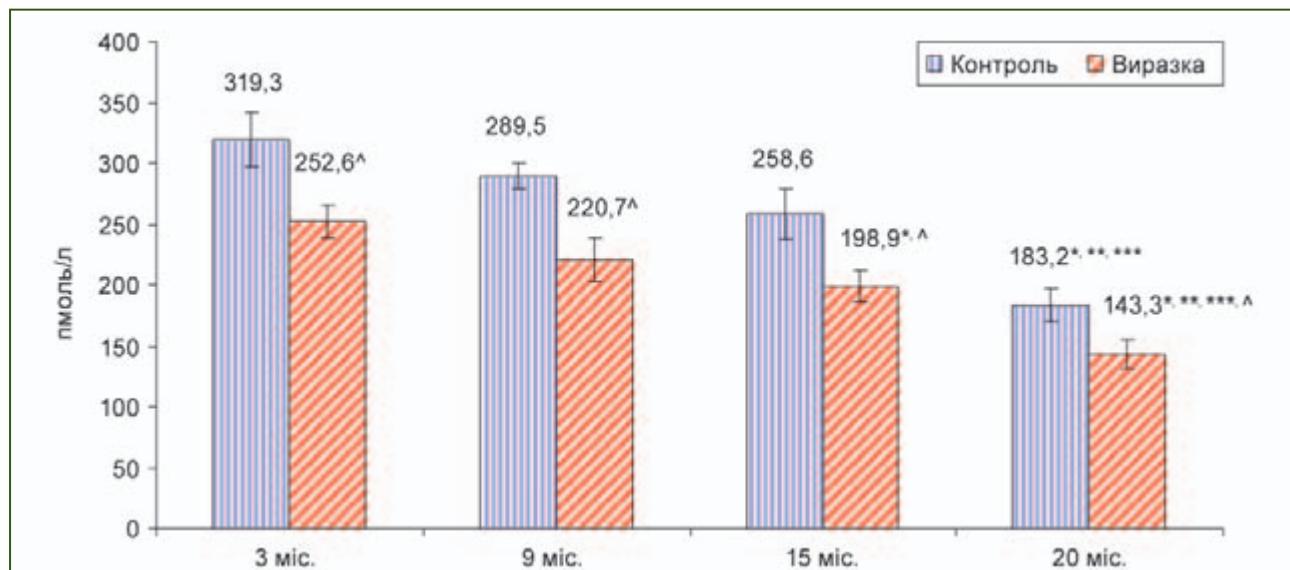
Матеріали та методи

Дослідження виконані на 96 щурах різної статі, які були розподілені на групи за віком, а саме — 3, 9, 15 та 20 міс., що відповідає віку людини 14, 29–30, 43–44, 55–56 років відповідно. Під час досліду тварини були розподілені на 8 груп контролю та 8 експериментальних груп тварин з виразковим пошкодженням шлунка, по 6 тварин у кожній групі. Тварини контрольної групи під час дослідження утримувалися на стандартному харчовому раціоні та температурному режимі в умовах природного освітлення без впливу штучних джерел освітлення. Тваринам експериментальних груп моделювали виразки шлунка методом спирто-преднізолонового ушкодження: внутрішньошлунково вводили преднізолон в дозі 20 мг/кг, що був розчинений в 80% етиловому спирті в дозі 6 мл/кг [17]. На 3-тю добу після моделювання виразки проводили визначення рівнів мелатоніну в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору Melatonin ELISA (IBL-International, Німеччина). Усі втручання та евтаназію тварин проводили згідно з вимогами комісії з біоетики НФАУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та I Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Статистична обробка матеріалу включала використання стандартних методів



Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 3 міс.; ** — $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 9 міс.; *** — $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 15 міс.; ^ — $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Рисунок 1 — Рівень мелатоніну в сироватці крові у щурів-самців з виразковим ураженням шлунка



Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 3 міс.; ** — $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 9 міс.; *** — $p \leq 0,05$ відносно щурів віком 15 міс.; ^ — $p \leq 0,05$ відносно контролю.

Рисунок 2 — Рівень мелатоніну у щурів-самок з виразковим ураженням шлунка

варіаційної статистики, розрахунок середніх значений (M) та середньої похибки (m); оцінку отриманих даних проводили методом однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, вірогідною вважали різницю при $p \leq 0,05$ [18]. Використовували програмне забезпечення Statistica 7.0 та Excel.

Результати

Під час проведеного дослідження було встановлено, що на тлі виразкового ураження шлунка відбувається вірогідне ($p \leq 0,05$) зниження рівня мелатоніну в сироватці крові тварин усіх експериментальних груп.

У самців найнижчі рівні мелатоніну при виразковому ураженні встановлені в групах 9 та 20 міс. — $(174,0 \pm 12,9)$ пмоль/л та $(141,5 \pm 21,4)$ пмоль/л відповідно (рис. 1). 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 з щурами віком 15 міс. ($p \leq 0,05$). У щурів віком 20 міс. рівень мелатоніну був знижений на 40 % та 32 % порівняно з експериментальними групами тварин віком 3 та 15 міс. ($p \leq 0,05$).

Відносно груп контролю у щурів-самців найбільше зниження також відбулося у тварин віком 20 міс. — на 43 % та 9 міс. — на 39 % ($p \leq 0,05$). У щурів-самців віком 3 міс. рівень мелатоніну був нижчий на 22 %, а в групі віком 15 міс. — на 29 % щодо тварин контрольної групи ($p \leq 0,05$).

У самок (рис. 2) зниження рівнів мелатоніну відбувалося поступово з віком: з найбільшого у самок віком 3 міс. до вірогідно найнижчого відносно інших вікових груп — у самок віком 20 міс. як в контрольних, так і в експериментальних групах.

На тлі виразкового ураження шлунка у самок відбулося вірогідне ($p \leq 0,05$) зниження рівнів мелатоніну на 21–23 % щодо контролю в усіх вікових групах.

Обговорення

Отримані результати свідчать, що виразкове ураження шлунка, ймовірно, призводить до пошкодження ентерохромафінних клітин слизової оболонки шлунка, що супроводжується вірогідним зниженням рівнів мелатоніну у щурів обох статей і всіх вікових груп. При цьому встановлено, що, незважаючи на відсутність вірогідної різниці між рівнями мелатоніну у самців та самок на тлі виразкового ураження шлунка, загальний рівень зниження мелатоніну у самців більший щодо контролю — 22–43 %, ніж у самок — 21–23 %. Найбільші статеві відмінності у рівнях зниження мелатоніну встановлені у віці 9 міс. (відповідає віку людини 29–30 років) — на 39 % у самців та на 23 % у самок щодо контролю та 20 міс. (відповідає віку людини 55–56 років) — 43 та 22 % відповідно. Отримані результати дозволяють припустити, що саме у чоловіків віком 29–30 та 55–56 років виразкове ураження призводить до значного пошкодження екстрапінеальних джерел синтезу мелатоніну та більш тяжкого перебігу виразкової хвороби з розвитком ускладнень, що збігається з даними літератури [2, 19, 20].

Висновки

1. Виразкове ураження шлунка призводить до зниження рівнів мелатоніну в сироватці крові у щурів-самців на 22–43 %, а у щурів-самок — на 21–23 % відносно контролю.

2. Зниження рівня мелатоніну в сироватці крові на тлі виразкового ураження спостерігається і в усіх вікових групах.

3. Найбільше зниження рівнів мелатоніну при експериментальній виразці шлунка — на 39 та 43 % відбувається у щурів-самців віком 9 та 20 міс., що відповідає віку людини 29–30 та 55–56 років.

Список літератури

1. Сырбу И.Ф. Дифференциальная диагностика гастроудо-денальной язвы и острого панкреатита / И.Ф. Сырбу, Д.Ю. Рязанов, П.В. Новохатний // Запорожский медицинский журнал. — 2012. — № 1(70). — С. 35–36.
2. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.А. Исламова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 569–571.
3. Лазерник Л.Б. Клинические проявления болезни и по-жилой возраст / Л.Б. Лазерник, В.Н. Дроздов // Заболевания органов пищеварения у пожилых. — М.: Анахарис, 2003. — С. 25–34.
4. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection / H.C. Wu, B.G. Tuo, W.M. Wu et al. // Digestive diseases and sciences. — 2008. — Vol. 53, № 10. — P. 2650–2656.
5. Ивашик В.Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашик, Ф.И. Комаров, С.И. Раппопорт. — М., 2001. — 457 с.
6. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференциального лечения // Клиническая медицина. — 2012. — № 8. — С. 11–18.
7. Melatonin as a treatment for gastrointestinal cancer: a review / Z. Xin, S. Jiang, P. Jiang et al. // J. Pineal Res. — 2015. — Vol. 58, № 4. — P. 375–387.
8. Jaworek J. Melatonin influences pancreatic carcinogenesis / J. Jaworek, A. Leja-Szpak // Histol. Histopathol. — 2013. — Vol. 29, № 4. — P. 423–431.
9. Melatonin inhibits cholangiocarcinoma and reduces liver injury in *Opisthorchis viverrini*-infected and *N-nitrosodimethylamine*-treated hamsters / U. Laothong, P. Pinlaor, P. Boonsiri et al. // J. Pineal. Res. — 2013. — Vol. 55, № 3. — P. 257–266.
10. Konturek S.J. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski // Journal of physiology and pharmacology. — 2006. — Vol. 57, № 5. — P. 51–66.
11. Arendt J. Melatonin and human rhythms / J. Arendt // Chronobiology International. — 2006. — Vol. 23, № 1–2. — P. 21–37.
12. Jet lag: trends and coping strategies / J. Waterhouse, T. Reilly, G. Atkinson, B. Edwards // The Lancet. — 2007. — Vol. 369, № 9567. — P. 1117–1129.
13. Губин Д.Г. Околонедельные (циркасептальные) ритмы в физиологии (обзор) / Д.Г. Губин // Успехи современного естествознания. — 2015. — № 1, ч. 8. — С. 1268–1272.
14. Энтерохромаффинные клетки — основной источник мелатонина в организме / И.И. Кветной, Н.Т. Райхлин, В.В. Южаков, И.Э. Ингель // Бюллетень эксп. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, № 4. — С. 366–370.
15. Князькин И.В. Экстрапирамидный мелатонин в процессах ускоренного и преждевременного старения у крыс / И.В. Князькин // Успіхи геронтології. — 2007. — Т. 21, № 1. — С. 80–82.
16. Звягинцева Т.Д. Морфофункциональные особенности тучных клеток слизистой оболочки желудка при хронических эрозиях / Т.Д. Звягинцева, Я.К. Гаманенко // Кримський терапевтичний журнал. — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 82–84.
17. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / О.В. Стефанов. — К.: Видавничий дім «Авіценна», 2001. — 323 с.
18. Методы статистической обработки медицинских данных: Метод. рек. для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг., В.П. Масленко [и др.] — М.: РКНПК, 2012. — 42 с.
19. Oh S. Epidemiological and genome-wide association study of gastritis or gastric ulcer in Korean populations / Sumin Oh, Sejong Oh // Genomics & Informatics. — 2014. — Vol. 12, № 3. — P. 127–133.
20. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality / K. Thorsen, J.A. Soreide, J.T. Kvalov [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 347–354.

Отримано 24.08.16

Гнатюк В.В., Кононенко Н.Н.

Національний фармацевтический університет, г. Харків, Україна

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА У КРЫС РАЗНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА ПРИ ЯЗВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ЖЕЛУДКА

Резюме. Целью исследования было определение уровня мелатонина в сыворотке крови у крыс разного пола и возраста при язвенном поражении желудка. **Материалы и методы.** Методом спирто-преднизолонового повреждения моделировали язвенные поражения желудка и с помощью иммunoферментного анализа определяли уровни мелатонина в сыворотке крови у крыс разного пола, которые были распределены на группы по возрасту, а именно — 3, 9, 15 и 20 мес., что соответствует возрасту человека 14, 29–30, 43–44, 55–56 лет соответственно. **Результаты.** Установлено, что на фоне язвенного поражения желудка происходит достоверное снижение уровня мелатонина как у самцов, так и у самок во всех возрастных группах. Относительно группы контроля у крыс-самцов наибольшее снижение произошло у животных в возрасте 9 и 20 мес. — на 39 и 43 % соответственно ($p \leq 0,05$). У самок на фоне язвенного поражения желудка снижение уровня мелатонина в отношении группы контроля было на 21–23 %

($p \leq 0,05$). **Обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют, что язвенные поражения желудка, вероятно, приводят к повреждению энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки желудка, сопровождающему достоверным снижением уровней мелатонина у крыс обоих полов и всех возрастов, и позволяют предположить, что именно у мужчин в возрасте 29–30 и 55–56 лет язвенные поражения приводят к значительному повреждению экстрапирамидальных источников синтеза мелатонина и более тяжелому течению язвенной болезни с развитием осложнений. **Выводы.** Таким образом, язвенные поражения желудка приводят к снижению уровней мелатонина в сыворотке крови у крыс разного пола и возраста. Наибольшее снижение уровней мелатонина при экспериментальной язве желудка происходит у крыс-самцов в возрасте 9 и 20 мес., что соответствует возрасту человека 29–30 и 55–56 лет.

Ключевые слова: мелатонин, язва желудка, пол, возраст.

Hnatiuk V.V., Kononenko N.M.
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

RESEARCH OF MELATONIN LEVEL IN RATS OF DIFFERENT SEXES AND AGE WITH ULCERATIVE LESION OF THE STOMACH

Summary. The aim of the study was to determine of melatonin level in the blood serum in rats of different sexes and age in ulcerative lesions of the stomach. **Materials and methods.** Using the method of alcohol-prednisolone injury, we have simulated ulcerative lesions of the stomach. The level of melatonin in the blood serum in rats of different age and sexes with ulcerative lesions of the stomach was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Experimental animals were divided into groups by the age, namely 3, 9, 15 and 20 months, corresponding to the human age of 14, 29–30, 43–44, 55–56 years, respectively. **Results.** In the course of the research, it was found that rats with the ulcerative lesions of the stomach had significant ($r \leq 0.05$) reduction of serum melatonin in animals of all experimental groups. In males, the lowest levels of melatonin in ulcerative lesion were in groups of 9 and 20 months — (174.0 ± 12.9) pmol/L and (141.5 ± 21.4) pmol/L, respectively. The level of melatonin in males aged 9 months was significantly lower ($p \leq 0.05$), by 26 %, than in rats aged 3 months, and by 16 % — compared with rats aged 15 months ($p \leq 0.05$). In rats aged 20 months, melatonin levels were reduced by 40 and 32 % with respect to experimental groups of animals aged 3 and 15 months ($p \leq 0.05$). Relatively to the control group, among male rats the greatest reduction also observed in animals ages 20 months — 43 % and 9 months — 39 % ($p \leq 0.05$). In male rats aged 3 months, melatonin level was lower by 22 %, and in the age group of 15 months — by 29 % relative to control animals ($p \leq 0.05$). In females, reduction of melatonin levels occurred gradually with age: from the highest in females aged 3 months to

significantly lowest compared to other age groups — females aged 20 months in the control and experimental groups. The females rats with ulcerative gastric lesions had a decrease in melatonin levels by 21–23 % relative to controls in all age groups ($p \leq 0.05$). **Discussion.** The results indicate that ulcerative lesions of the stomach is likely to result in injury of enterochromaffin cells of the gastric mucosa, accompanied by a significant reduction in levels of melatonin in rats of both sexes and all age groups. Thus, it was found that despite no significant difference between levels of melatonin in males and females on the background of ulcerative lesions of the stomach, the overall level of melatonin reduction in males is 22–43 % higher relative to controls than in females — 21–23 %. The biggest gender differences in melatonin levels decrease were found at the age of 9 months (corresponds to the human age of 29–30 years) — by 39 % in males and by 23 % in females relative to controls and 20 months (corresponds to the human age of 55–56 years) — 43 and 22 %, respectively. The results suggest that in men aged 29–30 and 55–56 years, ulcerative lesions result in significant damage to extrapineal sources of melatonin synthesis and more severe course of the stomach ulcer with the development of complications. **Conclusions.** 1. Ulcerative lesions of the stomach lead to reduce levels of melatonin in the blood serum in rats of different sexes and age. 2. The greatest reduction in levels of melatonin in experimental gastric ulcer occurs in rat males aged 9 and 20 months corresponding to the human age of 29–30 and 55–56 years.

Key words: melatonin, ulcer of the stomach, age, sex.