

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Мусаева Луиза Надировна

**РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ
КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ**

3.1.18 – Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Эседов Эсед Мутагирович

Махачкала – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Мелатонин и его общая характеристика	16
1.1.1. Синтез и метаболизм мелатонина	16
1.1.2. Механизм действия мелатонина на клеточном уровне	18
1.2. Экстрапинеальный мелатонин и его роль в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта	21
1.3. Роль мелатонина в патологии гастродуоденальной зоны	23
1.4. Эффекты и функции мелатонина в организме человека	28
1.4.1. Антиоксидантная активность мелатонина.....	28
1.4.2. Иммунологическая роль мелатонина	31
1.4.3. Лимфоциты и мелатонин	32
1.4.4. NK-клетки и мелатонин	33
1.5. Мелатонин в патогенезе язвенной болезни и хронического гастрита	34
1.6. Терапевтический потенциал и эффективность мелатонина в клинической практике	36
1.7. Фотопериодическая активность мелатонина в желудочно-кишечном тракте..	39
Заключение	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Дизайн и структура исследования	49
2.2. Методология и методы исследования	55
2.3. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для определения уровня мелатонина в венозной крови	67
2.4. Статистическая обработка результатов	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	69
3.1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов	69

3.2. Результаты уровней гормона мелатонина в зависимости от кислотозависимых заболеваний	71
3.3. Динамика показателей гормона мелатонина в крови до и через 6 недель после курса терапии у пациентов исследуемых групп	73
3.4. Показатели изменения уровня мелатонина в крови у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от продолжительности язвенного анамнеза	77
3.5. Показатели мелатонина в крови у больных кислотозависимым заболеванием в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки <i>Helicobacter pylori</i>	79
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СЕЗОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ КИСЛОТОЗАВИСИМЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ	86
4.1. Показатели мелатонина в крови в период обострения и ремиссии у пациентов с кислотозависимым заболеванием (хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки) в зависимости от сезона и длительности светового дня в течение года	86
4.2. Показатели мелатонина в крови в период обострения у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и группы контроля в зависимости от времени года	89
4.3. Показатели мелатонина в крови в период обострения у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и группы контроля в зависимости от времени года	90
4.4. Показатели мелатонина в крови у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки <i>Helicobacter pylori</i> и сезона года у исследуемых групп	92
4.5. Оценка влияния степени обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом <i>Helicobacter pylori</i> на частоту	

обострений кислотозависимых заболеваний (хронического неатрофического гастрита и язвенной болезни) в зависимости от сезона года 94

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 98

ВЫВОДЫ 112

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 113

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 114

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

На данном этапе развития медицины кислотозависимые заболевания (КЗЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в число которых входят хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, остаются одними из наиболее распространенных патологий пищеварительной системы, и по-прежнему являются актуальной проблемой современной гастроэнтерологии. Несмотря на многочисленные и мультифакторные достижения в исследованиях, посвященных этим болезням, вопрос о патогенезе и характерологических особенностях течения вышеупомянутых нозологий остается недостаточно раскрытым. В частности, до сих пор остается загадкой причина развития сезонных обострений ХГ и ЯБ.

Кропотливое изучение нами доступной, но ограниченной литературы, касающейся этиологии и патогенеза КЗЗ, привело к заключению, что за последние десятилетия мелатонину (МТ) отводят особую роль [Опарин А.А., 2010; Рапопорт С.И., 2012; Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2015].

МТ – «сверхгормон», «вездесущий Дракула гуморальной системы», «третий глаз», «маятник биологических часов человеческого организма», «гормон молодости, ночи и равновесия» и другие мифические и фактические обозначения – вот уже более 60 лет приковывают к нему особое внимание в научной и клинической медицине.

Физиологическая роль и значение МТ в организме огромны. Он выполняет множество функций: биоритмологическая, моторно-эвакуаторная, пролиферативная, цитопротекторная, терморегуляция и индукция сна, антиоксидантная, антистрессорная, иммуномодулирующая, противовоспалительная, кардиопротективная и возможно даже антиканцерогенная.

Известно, что МТ является «дирижером» суточной и сезонной ритмики через мембранные и ядерные рецепторы, а также доказано, что его выработка начинается лишь с наступлением темноты, достигая пика к 2-4 часам ночи [56].

Дисбаланс выработки гормона описан при многих заболеваниях легочной, сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной и центральной нервной систем. Однако роль МТ при органических и функциональных патологиях ЖКТ остаётся малоизученной [26].

Сезонные и суточные ритмы человека находятся под контролем циркадианной системы, в структуре которой уникальную роль играет МТ, определяя адаптивную деятельность организма.

Анализируя опубликованные научные данные, посвященные МТ, можно заключить, что урбанизация человечества и, соответственно, переход на 24-часовой режим освещения, т.е. искусственно созданный «летний день», оказывает значительное воздействие на десинхронизацию сезонной и суточной ритмики биологических часов человека, и возможно является провоцирующим, пусковым звеном в патогенезе сезонных обострений патологий ЖКТ [Рапопорт С.И., 2011; Джериева И.С. и соавт., 2011; Карапетян Т.А. и соавт., 2014].

Вопреки разработанным на сегодня методам эрадикации *Helicobacter pylori*-ассоциированных патологий ЖКТ, а также неоднократному пересмотру клинических рекомендаций по их лечению, все еще сохраняется большое количество пациентов с частыми обострениями и возникающими осложнениями ХГ и ЯБ. Необходимость в поиске и подборе альтернативных тактик лечения ХГ и ЯБ диктуют также растущая резистентность и выраженность побочных эффектов на фоне лечения антибиотиками, входящими в трех- и четырехкомпонентные схемы.

Медицинская и социально-экономическая значимость данной проблемы обусловлена значительной распространенностью, часто рецидивирующим течением и осложнениями, а также инвалидизацией человеческого организма [37].

По данным мировой статистики, за последнюю четверть века ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружили у 7-14% взрослого населения

экономически развитых стран [29, 42, 47]. Количество больных ХГ в Российской Федерации (РФ) насчитывается более 3 млн. человек и достигает 70-80% населения в мире [136].

В связи с ростом заболеваемости и смертности от осложнений КЗЗ, сохраняется важность проблемы как в медицинской, так и медико-социальной сфере, а также существует острая необходимость в продолжении поиска персонализированного подхода к «источнику» данных болезней [Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др., 2018].

В соответствии с вышеизложенной информацией об участии МТ в развитии и течении КЗЗ представляет интерес изучить его роль в патогенезе сезонных обострений хронического неатрофического гастрита (ХНГ) и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, а также определить новые подходы ранней диагностики, терапии и профилактики вышеупомянутых нозологий.

Работа выполнена по плану научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России).

Номер регистрации темы диссертации – 124011700059-4.

Степень разработанности темы диссертации

Изучение и анализ научных данных о распространенности и возможных серьезных осложнениях ЯБ и ХГ отражают необходимость в стремлении выявления новых методик ранней диагностики, прогнозирования и профилактики КЗЗ.

Современные исследователи подтверждают многочисленные протективные свойства и функции гормона МТ практически во всех органах человека, в том числе и ЖКТ [225].

МТ выполняет ключевую роль в синхронизации и регуляции циркадных ритмов, что может влиять на сезонное обострение ЯБ и ХГ [147, 167].

Полифункциональность гормона МТ позволяет расширить возможности мониторинга воспалительного процесса, а также профилактики повторных рецидивов КЗЗ.

Использование МТ в качестве прогностического маркера сезонного обострения КЗЗ гастродуоденальной зоны является перспективным диагностическим направлением.

Своевременная диагностика и профилактика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки позволят улучшить качество и прогноз жизни пациентов с ХГ и ЯБ.

Цель исследования

Оптимизация диагностики содержания МТ в крови при КЗЗ желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве сезонного фактора развития ХНГ и ЯБ и возможности прогнозирования их циклического обострения.

Задачи исследования

1. Определить содержание МТ в крови у больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в периоды обострения и клиничко-эндоскопической ремиссии заболевания.
2. Исследовать изменения сезонного профиля МТ в крови (осенью, зимой, весной, летом) при обострении и клиничко-эндоскопической ремиссии у больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. Провести сравнительный анализ между показателями концентрации МТ при *Helicobacter pylori*-негативной и *Helicobacter pylori*-позитивной хронической (неатрофической) патологии гастродуоденальной зоны.
4. Оценить перспективность использования МТ как диагностического, так и профилактического маркера для раннего прогнозирования сезонного обострения КЗЗ (ХНГ и ЯБ).

5. Провести сравнительную оценку между уровнем МТ в крови у больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки до и после проведения курса лечения стандартной антихеликобактерной терапии.

Научная новизна исследования

1. Впервые в результате клинического исследования дана количественная оценка содержания МТ в крови у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки).
2. Впервые определены уровни концентрации МТ в крови в зависимости от сезонного обострения (осень, зима, весна, лето) ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в течение года, с изучением роли и места МТ в развитии и течении КЗЗ.
3. Впервые оценена перспективность использования МТ как диагностического и профилактического маркера для раннего прогнозирования сезонного обострения воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны.

Практическая значимость

Предложенный хронобиотический маркер МТ дает возможность на раннем этапе предвидеть обострение воспалительного процесса с образованием дефекта слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что важно в плане проведения профилактики, диагностики, а также своевременного и персонализированного назначения терапии.

Установление роли МТ в развитии и течении КЗЗ помогло разработать способ прогнозирования сезонного обострения ЯБ двенадцатиперстной кишки, что позволит быстро, объективно и информативно выявить циркадное обострение с развитием воспаления при небольшой длительности заболевания и, что особенно важно, при впервые выявленной ЯБ.

Наши результаты о содержании МТ в крови позволяют усовершенствовать и дополнить перечень клинико-лабораторных методов обследования ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки для получения более детальной

подтверждающей информации о состоянии слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной области.

Эти данные важны для оценки клинического соотношения вариабельности уровня гормона МТ в разные сезоны года при КЗЗ, что поможет прогнозировать циркадные изменения концентрации МТ с развитием воспаления в ЖКТ, а также контролировать индольный профиль для оценки эффективности терапии.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практическую деятельность и учебный процесс

Полученные результаты в ходе диссертационного исследования внедрены и используются в практической лечебной деятельности врачей Медицинского центра ООО «Озонотерапия» республики Дагестан (РД). Результаты исследования нашли широкое применение в учебном процессе: в циклах лекционных и семинарских занятий – у студентов V, VI курсов лечебного факультета, в том числе клинических ординаторов, очных и заочных аспирантов, проводимых на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России.

Личное участие соискателя в научном исследовании

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Составление основной цели, задачи и методики исследований, а также сбор аналитической информации источников отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, статистическая обработка и анализ, отбор пациентов для участия в исследовании с формированием групп произведены автором в полной мере. Получение и интерпретация лабораторно-инструментальных данных осуществлены диссертантом самостоятельно. На основании выявленных результатов исследования при личном участии автора были обоснованы основные положения диссертации, сформулированы выводы, а также предложены практические рекомендации.

В процессе выполнения работы разработан способ прогнозирования сезонного обострения ЯБ двенадцатиперстной кишки. Предложенный способ позволяет оценить динамику показателя гормона МТ в разные сезоны года, а также на раннем этапе предвидеть возникновение воспаления с образованием дефекта слизистой двенадцатиперстной кишки, что важно в плане проведения профилактики и индивидуальной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У исследованных больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки установлено понижение уровня МТ в венозной крови.
2. Изменение уровня гормона МТ в крови коррелирует с периодами обострения и ремиссии КЗЗ в разные сезоны года.
3. Предикторами в развитии процесса воспаления и образования язв в СО желудка и двенадцатиперстной кишки при ХНГ и ЯБ, помимо наличия инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), выступает снижение количества МТ в крови.
4. Динамику концентрации МТ в крови можно использовать в качестве раннего диагностического и прогностического хрономаркера сезонного обострения ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.
5. Ремиссия при ХНГ и ЯБ ассоциируется с увеличением концентрации МТ в крови на фоне снижения степени активности воспалительного процесса в СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Степень значимости результатов

Полученные результаты настоящей работы значимы и обоснованы.

Основные положения клинико-экспериментального исследования подтверждаются достаточным числом наблюдений, формированием групп изучения и контроля, идентичных по хронометрическим качествам, с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также применением актуальных форм медицинского статистического анализа данных.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

- на 68-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвящённой 75-летию победы в Великой Отечественной войне (Махачкала, 2020);
- на Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2021);
- на 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Махачкала, 2021);
- на VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2021);
- на 27-й Российской гастроэнтерологической неделе / Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Российское общество по изучению печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Москва, 2021);
- на РНМОТ «Терапия» (Москва, 2021);
- на Международной научно-практической конференции, приуроченной к 75-летию декана медицинского факультета КРСУ, профессора Анэса Гургеновича Зарифьяна «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» (Бишкек, 2021);
- на X Международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века (Нур-Султан, 2022);
- на V Съезде терапевтов республики Татарстан, посвященному 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова (Казань, 2022);
- на VI Съезде терапевтов СКФО (Ставрополь, 2022);
- на 70-й Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 90-летию ДГМУ (Махачкала, 2022);

- на 28-й Российской гастроэнтерологической неделе / Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Российское общество по изучению печени. Научное сообщество по изучению микробиома человека. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (Москва, 2022).
- Явилась участником Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 2023);
- Международного университетского научного Форума (Дубай, ОАЭ, 2023);
- Международной конференции «SCIENTIFIC RESEARCH OF THE SCO COUNTRIES: SYNERGY AND INTEGRATION» (Китай, 2023).
- Явилась победителем в республиканском конкурсе молодых ученых на звание «Лучший молодой ученый 2021 года» (Дагестан, 2021);
- победителем в III Международном научно-исследовательском конкурсе «Наука молодых-2022» (Россия, г. Петрозаводск, 2022);
- победителем в Международном научно-исследовательском конкурсе «Старт в науке – 2023» (Россия, г. Петрозаводск, 2023);
- стала финалистом Общероссийского научно-практического мероприятия «ЭСТАФЕТА ВУЗОВСКОЙ НАУКИ – 2023».

Апробация диссертации проведена на совместной конференции сотрудников кафедр: госпитальной терапии №2; госпитальной терапии №1; кафедры терапии факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов ДГМУ; поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК ППС ДГМУ; внутренних болезней педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, а также врачей терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Республиканской клинической больницы имени А.В. Вишневого» (протокол № 3 от 09.11.2023 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Роль мелатонина в развитии и течении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки» соответствует паспорту научной специальности 3.1.18 – Внутренние болезни, (содержание пунктов 1, 2, 3 «Паспорта специальности» – «Внутренние болезни»).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Получен патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования сезонного обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки» № 2787913.

Объем и структура работы

Настоящая диссертация изложена на 135 страницах печатного текста формата А4. Работа включает: оглавление, введение, обзор литературы, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы. В исследовании содержится 18 таблиц, 32 рисунка.

В библиографическом указателе содержится 229 источников литературы, из них 106 отечественных и 123 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ МЕЛАТОНИНА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

КЗЗ органов пищеварительной системы, в число которых входят ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, заслуживают особого внимания и остаются одними из наиболее распространенных патологий ЖКТ [58].

Данные нозологии занимают достаточно большой удельный вес в структуре всей патологии органов пищеварения как в России, так и во всем мире [66, 203] и являются одной из актуальных проблем современной теоретической и клинической гастроэнтерологии.

Смена различных концепций этиопатогенеза ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с известной хеликобактерной теорией развития, и, соответственно, неоднократные пересмотры клинических рекомендаций по лечению данных заболеваний не привели к их полному излечению и искоренению. Следовательно, вопросы этиологии, патогенеза и лечебной тактики ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки остаются недостаточно раскрытыми и заслуживают особого объективного рассмотрения с позиций доказательной медицины.

Современная научная литература изобилует исследованиями, содержащими информацию о молекулярных механизмах, синхронизирующих регуляцию биоритмов человеческого организма нейронами в главном циркадном генераторе – супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса [13, 57, 83, 85].

Активное изменение социально-экономической структуры современного общества, проявляющееся стремительной урбанизацией, нарушением в фотопериодической среде, обусловленным удлинением светового режима в ночное время, приводят к колебаниям в работе СХЯ, а вслед за ним и к передаче искаженной информации на периферию. То есть, десинхроноз циркадных структур гипоталамуса приводит к дисбалансу уровня МТ – основного функционального

ритмоводителя, что в конечном итоге может способствовать развитию органической патологии в различных системах организма [2, 5, 59].

1.1. Мелатонин и его общая характеристика

МТ – это плейотропный гормон, синтезируемый и секретируемый главным образом пинеальной железой и локальными структурами организма. МТ является эндогенным регулятором циркадных и сезонных ритмов [223].

Выделяют три периода секреторной активности шишковидной железы. Считается, что первые зачатки МТ и его рецепторов в центральных и периферических тканях появляются на 6–7-й неделе эмбрионального развития. Первый период «максимальной секреции МТ» приходится на детский возраст. Вторая волна отмечается в пубертатный период, и характеризуется снижением продукции МТ эпифизом, что сопровождается «запуском» гормональных механизмов полового созревания. Третий сезон связан с наступлением менопаузы: резкое снижение МТ наблюдается в возрастном периоде от 45 до 60 лет. Базальный показатель МТ, а также секреторные пики выработки гормона деградируют с возрастом [142]. В работах Н. Tamura et al. [218] было показано, что с возрастом уровень гормона МТ в плазме крови уменьшается, а у больных с заболеванием Паркинсона и Альцгеймера концентрация хрономаркера ниже, чем при естественном старении [16, 32, 162].

1.1.1. Синтез и метаболизм мелатонина

МТ (N-ацетил-5-метокситриптамин) относится к классу индолов, по своей химической структуре является биогенным амином. Независимо от места своего синтеза классический путь образования МТ представляет собой четырехступенчатую ферментативно-катализируемую реакцию [125].

Биосинтез МТ проходит цепочку последовательных преобразований от протеиногенной аминокислоты L-триптофана, который сначала гидроксилируется триптофангидроксилазой, с образованием 5-гидрокситриптофана [143, 225]. На

следующем этапе посредством декарбоксилазы ароматических аминокислот (AAAD) (т.е. декарбоксилируется триптофандекарбоксилазой) он трансформируется в 5-окситриптамин (серотонин), и далее посредством арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (серотонин N-ацетилтрансферазы) (AANAT) серотонин преобразуется в N-ацетилсеротонин. В результате под воздействием гидроксииндол-О-метилтрансферазы (HIOMT) образуется конечный продукт – N-ацетил-5-метокситриптамин или МТ [174].

Гуморальный МТ – индоламин, с двумя 5-метокси- и 3-амидной функциональными группами, придающими высокую гидрофильность и липофильность, благодаря которым он может путешествовать по всему организму [86].

Различают два типа рецепторов к гормону МТ: 1А и 2А. Именуемые «генами часов», представители типа 1А локализованы в СХЯ гипоталамуса, в передней доле гипофиза, клетках иммунной системы, артериях. Рецепторы типа 2А расположены в сетчатке глаза и клетках головного мозга [86].

Известно, что СХЯ является ретрансляционным центром, который обеспечивает передачу нейронного сигнала в эпифиз, т.е. нейронное сообщение достигает пинеалоцитов через регуляцию центральной и периферической симпатической нервной системы [162].

Существует мультисинаптический нейронный путь, по которому информация о состоянии внешнего фотопериодизма достигает шишковидной железы. Сначала тонкоспециализированные фоточувствительные клетки ганглия сетчатки глаза улавливают солнечные лучи, посредством содержащихся в них фотопигмента меланопсина [1].

Далее сетчатка глаза подает нервный сигнал и, проходя через ретиногипоталамический тракт, транспортируется в СХЯ в области гипоталамуса, который затем устанавливается в зрительном нерве. После этого сигнал проходит к паравентрикулярным ядрам, затем направляется к промежуточно-боковой клеточной колонке, расположенной в спинном мозге, и, наконец, достигает верхнего шейного отдела. Таким образом, сведения о световой волне достигают

шишковидной железы, и при участии норадреналина, который выделяется нервными окончаниями непосредственно в пинеалоциты мелатонинового центра, запускается цикл реакций, направленный на синтез МТ [52].

Известно, что сывороточный МТ не депонируется в эпифизе, и 80% гормона посредством пассивной диффузии транспортируется из пинеалоцитов в кровоток, после чего распространяется в спинномозговую жидкость, желчь, амниотическую жидкость, фолликулярную жидкость яичников и слюну.

Биологический период полувыведения у МТ короткий и колеблется от 30 до 60 минут [64]. 70% МТ транспортируется с помощью сывороточного белка альбумина, который препятствует скорому расхождению комплекса. Оставшиеся 30% диффундируют в окружающие ткани. После транспортировки клеток-мишеней, происходит сепарация образовавшегося мелатониново-альбуминового комплекса, а далее – связывание со специфическими рецепторами мембраны МТ₁ и МТ₂. Особенность локализации ОСНЗ-группы МТ в индольном кольце в пятом положении способствует его проникновению в клеточное ядро, что обеспечивает возможность прицельного влияния на геном.

По некоторым данным, метаболизм циркулирующего индола до 90% осуществляется в печеночной ткани с помощью микросомальной системы цитохром Р-450 зависимой монооксигеназы, а после процесса конъюгации с сульфатом МТ экскретируется почками с мочой в виде 6-мелатонинсульфата. В лимитированном количестве происходит и глюкуронирование, и только 10% МТ выделяется в первоначальном состоянии [40].

1.1.2. Механизм действия мелатонина на клеточном уровне

Благодаря гидрофильным и гидрофобным эффектам МТ, амфифильный индол способен проникать во внутриклеточную среду, проходя через все морфологические барьеры и мембраны человеческого организма и оказывать влияние на многочисленные регуляторные и координирующие процессы, включая

кишечные рефлексы, молекулярные ритмы, метаболизм и протекцию от воспаления, а также репродукцию и липидный обмен [19, 21, 87, 200].

По данным многих исследователей, помимо эпифизарного звена МТ, ферментативный синтез и продукция гормона осуществляется в митохондриях клеток почти всех органов и тканей организма, в том числе и в ЖКТ. Интересно, что выработка внеэпифизарного МТ не зависит от времени суток. Локальное паракринное и аутокринное действия индола обеспечиваются тем, что выделение и реализация биологического эффекта происходит не в крови, как обычно, а непосредственно в тех органах и тканях, где он синтезируется [87, 112, 139].

Различают специфические и неспецифические механизмы мелатониновых эффектов.

Специфический принцип действия осуществляется при участии специализированных рецепторов, которые располагаются как на мембранной поверхности, так и в ядерной структуре клетки.

Соответственно локализации, рецепторы классифицируются на: мембранные и ядерные.

Группа мембранных рецепторов гормона включают два подтипа – МТ₁, МТ₂. МТ₁ относится к высокоаффинному наномолекулярному сайту, а МТ₂ – к низкоаффинному наномолекулярному сайту, что очень четко определяет их фармакологическую и кинетическую принадлежность [215]. Выделенные ранее рецепторы МТ₃, в настоящее время относят к цитозольному ферменту хинонредуктаза-2 [126]. МТ₁ и МТ₂ присваивают к семейству G-белок-связанных трансмембранных рецепторов, которые координируют с гуанин-нуклеотид связывающим белком (G-белком), посредством чего включаются в коалицию других белков. Таким образом, начальный этап представления и переноса гормонального сигнала происходит с помощью G-белков [125].

МТ₁-рецепторы локализованы в ЖКТ, головном мозге, сетчатке, сердечно-сосудистой системе (включая сердце, периферические кровеносные сосуды и аорту), иммунной системе, яичках и яичниках, кожных покровах, печени, поджелудочной железе и селезенке, почках, коре надпочечников, плаценте и

молочной железе. В головном мозге этот рецептор находится преимущественно в гипоталамусе, мозжечке, гиппокампе, черной субстанции [227].

MT₂ был обнаружен в ЖКТ, иммунной системе, головном мозге (в частности, в гипоталамусе, СХЯ и гипофизе), кровеносных сосудах, сетчатке, почках, молочных железах, яичках, коже и жировой ткани [213].

Существует более 200 генов, активируемых ядерными рецепторами [84].

MT представляет собой лиганд для ядерных рецепторов, таких как ретиноидные Z-рецепторы (RZR) и ретиноидные орфановые рецепторы (ROR). Они относятся к новому подклассу орфановых ядерных ретиноидных рецепторов [165]. Подсемейства, которые, по мнению некоторых авторов, связывают MT, включают: RZR α , ROR α , ROR α 2 и RZR β . Ядерный рецептор ROR обнаруживается в СХЯ гипоталамуса, эпифизе и сетчатке глаза, которые объединяются в «классические» структуры фотопериодической системы.

Распределение группы ядерных рецепторов осуществляется в соответствии с их подтипом. Соответственно, RZR β обнаруживается в нейрональных тканях, а RZR α можно выявить в жировой ткани, печени, коже, яичках и хрящах [84]. Взаимодействие MT непосредственно с этими ядерными рецепторами еще не доказано [213].

Неспецифические механизмы MT могут осуществляться посредством связи с цитозольным кальмодулином [116]. Этот биогенный амин опосредует свое влияние путем непосредственного ориентира на кальциевые сигналы, реагируя с ферментами аденилатциклаза и фосфодиэстераза, и со структурными протеиновыми комплексами мелатониновых рецепторов в кишечнике [128, 130], в головном мозге человека, кровеносных сосудах, а также в яичниках.

MT обладает широким спектром универсальных физиологических эффектов: ритмрегулирующий, гипногенный, моторно-эвакуаторный, пролиферативный, цитопротекторный и митохондриально-протективный, антиоксидантный, антистрессорный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, кардиопротективный, репродуктивный, липолитический и гипогликемический и возможно даже антиканцерогенный [3, 11, 105]. Благоприятно влияет на

интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу, способствует повышению трудоспособности, увеличению стрессоустойчивости, терморегуляции и индукции сна [51, 119].

1.2. Экстрапинеальный мелатонин и его роль в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта

Помимо пинеального, различают и другие, экстрапинеальные источники синтеза МТ.

К таким локальным структурам относятся: энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки), кожные покровы [213], костный мозг [193]. ЕС-клетки ЖКТ сочетают в себе до 95% всего предшественника МТ – эндогенного серотонина.

К нейроэндокринным структурам относят клетки воздухоносных путей, легких, внутреннего уха, желчного пузыря и подпеченочной капсулы, коркового слоя почек, надпочечников, параганглиев, эндометрия, яичников, предстательной железы, плаценты [140].

Неэндокринными клетками, вырабатывающими МТ являются: тучные клетки, лимфоциты, макрофаги [221], тромбоциты, эозинофильные лейкоциты, ретикуло-эпителиальные клетки тимуса, ацинарные клетки поджелудочной железы, сетчатки глаза, эндотелиальные клетки и ооциты [222].

По подсчетам G. Hueter (1994), концентрация МТ в органах пищеварительной системы в 300-400 раз выше, чем в эпифизе [168, 169]. Данный гормон можно обнаружить во всех органах ЖКТ от пищевода до прямой кишки. Авторы сообщают, что наибольшее количество МТ можно обнаружить в слизистом слое, а в подслизистом и мышечном слоях значения будут менее выражены. Также, по некоторым данным, в ЖКТ концентрация гормона в 10-100 раз больше, чем в крови [129, 130, 149].

Известно, что пинеальный МТ опосредует свои эффекты гуморальным и нейрокринным путем, в то время как МТ, синтезируемый ЕС-клетками слизистой ЖКТ, воздействует паракринным способом. Любые колебания амплитуды

физиологического синтеза МТ, приводят к диссонансу внутренней биологической регуляции функций организма человека, что влечет за собой органический десинхроноз и патологию.

Таким образом, МТ можно обозначить как нейроэндокринный межклеточный регулятор и координатор многочисленных сложных и синхронизированных биологических процессов, поскольку содержится во всех органах и тканях организма [89].

Имеются немногочисленные исследования, указывающие на пинеальный контроль выработки МТ в органах-мишенях, в частности ЕС-клетками ЖКТ [170].

По данным многочисленных экспериментальных исследований известно, что как локальный, так центральный МТ координирует основные процессы деятельности ЖКТ: моторную функцию и секреторную активность, микроциркуляцию и пролиферацию клеток СО гастродуоденальной зоны. Существует прямая связь между ингибирующим влиянием на моторику ЖКТ и исходным мышечным тонусом внутренних (висцеральных) органов [68, 219].

Также индол разнонаправленно воздействует на желудочно-кишечные гормоны и биогенные амины. Между серотонином и МТ, а также гастрином и МТ существует обратно пропорциональная зависимость, причем в последнем случае эффект достигается путем блокировки гастриновых рецепторов [219].

МТ оказывает вазодилатирующий эффект на гладкую мускулатуру сосудов, воздействуя на Ca^{++} - и K^{+} -каналы клеточных мембран, тем самым способствует восстановлению и усилению микроциркуляции в слизистой гастродуоденальной зоны [131].

Известно двойственное влияние МТ на клеточную пролиферацию слизистой ЖКТ. Низкие концентрации физиологического дневного МТ тормозят синтез клеток, а высокие, ночные или эндогенные – усиливают. Стимуляция МТ пролиферативной активности клеток также осуществляется благодаря простагландинам группы E2 [68, 219].

Эндогенный МТ гастродуоденального локуса, ингибирует секрецию СО желудка соляной кислоты и пепсина и стимулирует выработку бикарбонатов [68].

Вышеизложенная информация позволяет заключить следующие предложения:

- Воздействие МТ на функции ЖКТ дает обоснование для перспективного изучения гормона при органической патологии гастродуоденальной области, в частности ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки [72].
- Идентификация молекулярной основы и роли МТ в регуляции циркадного ритма позволяет подойти к желудочно-кишечным заболеваниям с хронобиологической точки зрения.
- Метаболизм МТ в периферической крови отражает нарушение функций ЖКТ при ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, что может стать прорывом в стандартизации измерений уровня МТ для разработки стереотипа лечения, поиска новых терапевтических целей и внедрения широко доступных диагностических и прогностических тестов.

1.3. Роль мелатонина в патологии гастродуоденальной зоны

Интерес к поискам основ патогенеза ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки продолжается уже много десятилетий. По-прежнему, наиболее распространенными заболеваниями верхних отделов ЖКТ остаются ХГ и ЯБ.

ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки представляет собой хроническое сезонное рецидивирующее заболевание, проявляющееся образованием язвенных дефектов в СО гастродуоденального локуса [36].

Стоит отметить, что ЯБ – это не инфекционное, а по-прежнему идиопатическое гастроэнтерологическое заболевание [100, 102, 103].

ХГ можно обозначить, как полиэтиологическую и многофакторную нозологию желудка, характеризующуюся повреждением и дистрофией эпителия, воспалением СО и расстройством секреторной и регенеративной функций. Результатом длительного и часто рецидивирующего течения ХГ может явиться исход в атрофию, фиброз с преобразованием в кишечную метаплазию и/или дисплазию, что сопровождается нарушением секреторной, моторной функций

и сдвигом в эндокринной системе ЖКТ (клинически проявляется болевым синдромом и/или диспепсическими жалобами).

В ряде работ указано, что гендерные различия составляют 11–14 % мужчин и 8–11 % женщин возможного заболевания ЯБ в течение всей жизни [135].

Стоит отметить рост осложнений со стороны ЖКТ у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация), ассоциированный с активным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Возрастной диапазон заболеваемости ЯБ варьируется, в среднем, от 35 до 50 лет и приходит на период максимальной интеллектуальной и физической активности человека.

ХГ выявляют у 70-80 % больных, что свидетельствует о том, что нозология занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости цивилизованных государств [135].

Знаменитая инфекционная монотеория 1983 г. австралийских ученых Б. Маршалла (B. Marshall) и Дж. Уоррена (J. Warren), в которой ведущую роль сыграла спиралевидная грамотрицательная бактерия *H. pylori*, на сегодняшний день становится все менее актуальной. Неоднозначность данной теории можно объяснить следующими фактами.

Во-первых, для подтверждения хеликобактерной инфекции, необходимо полное его соответствие трем постулатам немецкого ученого Роберта Коха:

1. Микроорганизм должен быть обнаружен в избытке во всех случаях у людей, страдающих этим заболеванием, но не должен быть обнаружен у здоровых субъектов.
2. Микроорганизм должен быть выделен от больного субъекта и выращен в чистой культуре.
3. Культивируемый микроорганизм должен вызывать точно такое же заболевание при введении здоровому субъекту.

Однако *H. pylori* данным утверждениям соответствует не полностью. Во-первых, *H. pylori* относится к условно-патогенным неинвазивным комменсалам, способным трансформироваться при неблагоприятных условиях из спиралевидных

H. pylori (helical-like) в кокковидные (coccoid-like). Причем пожизненная персистенция хеликобактерий не обязательно приводит к развитию заболевания – ЯБ возникает лишь у 12-15% инфицированных лиц [102].

Многочисленными исследованиями подтверждено, что ЯБ и ХГ могут развиваться и без бактерии *H. pylori* [49, 108, 109]. Рядом ученых Гонконга, было продемонстрировано, что *H. pylori*-ассоциированные язвы встречаются реже, а количество заболевших ЯБ без участия *H. pylori* сохраняется на прежнем уровне [171].

Третий пункт Р. Коха также не доказан: рискованный эксперимент самого В. Marshall, с употреблением концентрированной суспензии чистой культуры хеликобактерий (10^9 микробных тел) потерпел неудачу – предполагаемое образование язвенного дефекта не произошло, развился лишь острый гастрит без последствий, который нивелировался самостоятельно через 7 дней [49].

Таким образом, следует полагать, что на раннем этапе развития ХГ начальные изменения возможны без участия условно-патогенных хеликобактерий. В процессе прогрессирования болезни дистрофически и воспалительно-измененная СО служит оптимальной питательной средой для *H. pylori*, а антральный отдел служит идеальным плацдармом для роста бактерии [34].

Следует отметить, что повсеместная антибактериальная эрадикационная терапия предыдущих лет привела к появлению новых проблем, таких как антибиотикорезистентность. Массовое назначение антибиотиков практически при всех патологиях организма, связанных с инфекционным процессом привели к «побочному» эффекту – потери чувствительности к ним. И, несмотря на это, во всемирно известных современных Маастрихтских рекомендациях лишь видоизменяются комбинации кларитромицина, амоксициллина, метронидазола и тетрациклина. Также, до сих пор отсутствуют специфические антибактериальные средства, направленные на точечную ликвидацию хеликобактериоза.

Следовательно, проблема развития, течения и лечения ЯБ и ХНГ сохраняет свою актуальность.

Человеческий организм представляет собой суперорганизм, населенный огромным количеством микроорганизмов [205].

У каждого локуса своя флора, все зависит от места расположения, возраста и состояния здоровья. Причем у каждого человека ассоциация микробов специфична. Несмотря на наличие агрессивной кислой среды в желудке, помимо *H. pylori*, в нем содержится разнородный микробиотический состав бактерий.

Благодаря современным научным методикам молекулярно-генетического исследования, базированных на амплификации генов бактерий, в частности, 16S рибосомальной РНК, расширили наш кругозор о микробном ландшафте желудка.

В одном из исследований было идентифицировано более 200 бактериальных флотипов. По данным Е.М. Bik et al. (2006) [124], кроме *H. pylori*, среди желудочно-бактериальных представителей были зафиксированы следующие типы микробных вариантов: *Streptococcus* (299 клонов), *Prevotella* (139 клонов), *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*, а также сообщества *Deferribacteres* и *Deinococcus*.

Также были идентифицированы и другие виды микроорганизмов, ранее не культивировавшихся в желудке: *Caulobacter*, *Corynebacterium*, *Actinobacillus*, *Gemella*, *Leptotrichia*, *Rothia*, *Porphyromonas*, *Flexistipes*, *Deinococcus*, *Carnocytophaga* и TM7 [62].

Разнородность микробиологического сообщества желудка ассоциирована не только с микроорганизмом *H. pylori*, но и с изменением кислотной активности как под воздействием антисекреторных препаратов, так и в результате прогрессирования ХГ на всех этапах каскада *Correa*.

В одной из научных работ при ХГ уреазная активность определена у $27,3 \pm 6,0\%$ штаммов бактерий, признаки патогенности – у $56,4 \pm 6,7\%$ бактериальных штаммов. Стоит отметить, что все выделенные микроорганизмы, обладали не только патогенными свойствами, но и адгезивностью, а большинство из них в отличие от *H. pylori* – инвазивным эффектом [101].

Фактическое многообразие бактериальной микрофлоры при ХГ, высеянное из СО желудка при изучении вирулентных свойств, позволяет рассматривать не

только *H. pylori* в качестве потенциального этиологического фактора развития инфекционно-воспалительного процесса в слизистой структуре желудка [98].

Исследования последних лет в очередной раз показывают, что широко распространенная антибиотикотерапия, проводимая с раннего детства, оказывает долгосрочное влияние на кишечную микробиоту. Важной особенностью антибиотикоассоциированной модуляции является то, что изменения микробной экспансии сохраняются спустя месяцы после применения препаратов, а полная «перестройка» состава микробиоты в сторону «первоначального» разнообразия сомнительна [20].

Соответственно, можно предположить, что изменение флоры по тем или иным причинам (антибиотикотерапия или другое вмешательство в индивидуальный состав микробиоты) может приводить к заболеваниям ЖКТ [45].

В связи с вышеизложенным, необходимо искать новые механизмы развития патологии гастродуоденальной зоны, схемы и, возможно, новые методики терапевтического воздействия.

Циклический характер рецидивов ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки диктуют нам свои, доселе неизведанные в полной мере, механизмы возникновения и развития заболеваний.

Как отмечалось ранее, существует двунаправленный характер воздействия МТ на ЖКТ. Благодаря эпифизарному МТ обеспечивается центральный контроль под воздействием хронотропных, антиоксидантных и иммуномодулирующих эффектов гормона. На периферическом уровне МТ вызывает изменения моторики, секреции, микроциркуляции, участие в пролиферативных и цитопротективных механизмах [54].

Выработка локального МТ осуществляется посредством ЕС-клеток открытого типа диффузной нейроэндокринной системы (АПУД-системы). Этот индол может действовать через эндокринные, паракринные и/или просветные пути через рецепторы, посредством связи с G-белком. Есть данные о том, что эпифизэктомия сопровождается исчезновением в плазме крови уровней баланса МТ цикла светлый/темный, и ослаблением его дневной концентрация в крови, но с

сохранением в основном из-за ее высвобождения из ЖКТ. Отсюда можно предположить, что частичным источником МТ в крови является пищеварительная система, в особенности это касается дневной порции [169].

1.4. Эффекты и функции мелатонина в организме человека

1.4.1. Антиоксидантная активность мелатонина

МТ является мощным реактивным поглотителем метаболита кислорода и антиоксидантом, который, как было показано, влияет на многие физиологические функции ЖКТ, включая секрецию, моторику, пищеварение и поглощение питательных веществ.

Роль МТ в гастродуоденальной защите и заживлении язвы явилась предметом недавних исследований. МТ, продуцируемый в СО ЖКТ, играет важную роль в защите от вредных агентов, что способствует поддержанию целостности ЖКТ, гастрозащите и заживлению язвы.

На сегодняшний день в литературе существует противоречивое мнение, в отношении того, играет ли пинеальный МТ, который рассматривается как основной источник этого индола или, скорее, энтерохромаффинный МТ, доминирующую роль в гастродуоденальной протекции.

Исследованиями Tharwat S. Kandi et al. (2010), установлено, что внутриглазное и центральное введение экзогенного МТ обеспечивает защиту от геморрагического повреждения желудка, вызванного воздействием на СО различными общими и местными ульцерогенами, такими как стресс, этанол и ишемия-реперфузия. Отмечено, что МТ ускоряет скорость исцеления язв у подопытных животных и людей [182].

По данным ряда авторов антиоксидантные и противовоспалительные свойства МТ могут быть применены для предотвращения ишемически-реперфузионного повреждения и защиты от гибели кардиомиоцитов [172].

В частности, при экспериментальном введении витамина Е и МТ половозрелым крысам-самцам на фоне интоксикации бихроматом калия, было

выявлено снижение интенсивности перекисного окисления липидов, что подтверждает реализацию кардиопротективного эффекта гормона МТ [75].

В ряде работ продемонстрированы защитные свойства МТ при экспериментальном моделировании ишемически-реперфузионного повреждения кишечника, миокарда, мозга и почек [180, 183]. Протективный эффект гормона ассоциируют с выраженным антиоксидантным свойством, восстановлением микроциркуляторного обеспечения в сосудах органов, подавлением нейтрофильной миграции в зону повреждения, снижением агрегации тромбоцитов, а также торможением выработки иммунокомпетентными клетками активных медиаторов воспаления [122].

По данным ряда авторов [182, 187], мелатонин-индуцированная гастропротекция сопровождается усилением желудочной микроциркуляции, ростом концентрации МТ в плазме, стимуляцией образования СО простагландина Е₂, активацией оксида азота и содержанием гастрина в плазме. МТ поглощает реактивные кислородные метаболиты, оказывает антиокислительное и противовоспалительное действие и ингибирует образование металлопротеиназ-3 и -9, которые, возможно, связаны с патогенезом различных заболеваний в ЖКТ, в частности образованием язв желудка.

Имеются данные [220], что блокада рецепторов МТ₂ с помощью лузиндола, приводила к ослаблению защиты МТ, улучшению трофики и ускорению регенерации язв. Эти эффекты сопровождалась повышением желудочного кровотока и содержанием оксида азота.

Данные факты указывает на то, что МТ проявляет гастрозащиту и гиперемии посредством активации рецепторов МТ₂ и высвобождения оксида азота [39, 127].

Широко известны антиоксидантные свойства МТ [2, 4, 198]. Антиоксидантная активность проявляется прямым и непрямым путем. Следует отметить, что МТ высокоактивен, так как он непосредственно проникает и обеспечивает защиту в ядре и митохондриях, независимо от наличия или отсутствия рецепторного аппарата клеточных мембран, тем самым обеспечивает барьерную функцию касаясь ДНК на завершающей инстанции.

Прямое воздействие обусловлено связыванием МТ гидроксил-радикала, супероксид-аниона, пероксида водорода, синглетного кислорода, пероксинитрита и оксида азота. Непрямой способ осуществляется стимуляцией иных антиоксидантных систем.

Являясь вторичным антиоксидантом, МТ обладает универсальной способностью изменять ход процессов перекисного окисления липидов практически в любой клеточной структуре организма человека. Это становится возможным благодаря стимуляции активности глутатион-пероксидазы, и как следствие, ускорению трансформации редуцированного глутатиона в окисленный вариант. Также гормон способствует стимуляции внутриклеточной супероксиддисмутазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, и наоборот, инактивирует прооксидантный фермент синтазу оксида азота [73, 198].

Вышеперечисленные сведения подтверждают значимую роль МТ в качестве базового защитного гормона от окислительного стресса путем нейтрализации перекиси водорода и ликвидации гидроксильных радикалов.

По сообщениям ряда исследователей, вектор частичных эффектов внешнего МТ и их характер зависят от дозы и периода 24-часового цикла. Так, *in vitro* большие дозировки индола способствуют экспрессии антиоксидантного влияния, их базовая точка приложения может варьироваться в зависимости от концентрации. Однако, низкие дозировки гормона обуславливают хронозависимый стимулирующий эффект на активность митохондриальной синтазы оксида азота, который возникает через 8 часов с момента инкубации и нивелируется в течение последующих 6 часов.

За гранью малого «циркадианного окна» эффект не заметен. Возможно, идентичным способом внутренний биогенный амин способен модулировать уровень оксида азота в митохондриях и, следовательно, циркадианный ритм окислительного фосфорилирования и гликолиза *in vivo* [154].

1.4.2. Иммунологическая роль мелатонина

МТ по праву считается мощным нейроиммуномодулятором, вырабатываемым пинеальной железой, а также сетчаткой, кишечником и иммунокомпетентными клетками, включая клетки костного мозга и лимфоциты [150].

В различных научных работах приводятся довольно противоречивые сведения о наличии у МТ двусторонней направленности в отношении иммуотропных свойств. Для включения иммуностимулирующей активности [150] необходимо наличие предшествующего угнетенного фона иммунитета, тогда как для иммуносупрессивной функции важна ее начальная провокация. Из данных фактов, можно сделать заключение о констатации у нейрого르몬а собственной иммуномодулирующей активности.

Повсеместный индол зарекомендовал себя как хрономодулятор живых биологических систем, благодаря своему участию в синхронизации ритмов высших позвоночных животных, зависящих от светотеневого цикла. Он может модулировать иммунный ответ на разных уровнях со значительным влиянием на воспаление [228].

В соответствии с документацией некоторых авторов, у людей наблюдаются сезонные изменения секреции гормона [189, 212] и предполагается, что МТ в качестве медиатора играет важную роль в иммуномодуляции в разные времена года [114].

В зимний период активация синтеза МТ синхронизирована с увеличением концентрации лейкоцитов, усилением пролиферации спленоцитов и возрастанием плазменного уровня интерлейкина-2 (IL-2), летом же возникают противоположные флюктуации [161].

По данным экспериментальных работ [112, 175], известно, что абляция шишковидной железы, воздействие постоянного освещения или ее денервация, приводит к подавлению синтеза и секреции МТ, что в конечном счете угнетает как клеточный, так и гуморальный иммунитет.

В иммуностимулирующей и антиапоптотической функциях гормона принимают участие Т-хелперные лимфоциты, вовлекая в процесс и предшественников Т-лимфоцитов, природная киллерная (NK) клетка и моноцитарно-макрофагальная система [175].

1.4.3. Лимфоциты и мелатонин

Было доказано, что МТ участвует в контроле количества лимфоцитов [176], а Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы МТ клеточной мембраны. Активация этих рецепторов МТ индуцирует высвобождение цитокинов, таких как интерферон γ (IFN- γ) и IL-2, а также опиоидные цитокины [153].

МТ индуцирует в большей степени пролиферативную активность Т-хелперной системы 1 (Th), в частности CD4⁺ лимфоцитов [120]; усиливает презентацию антигена макрофагами Т-клеткам за счет увеличения экспрессии основных молекул комплекса гистосовместимости класса II; активирует селезеночные, лимфатические узлы и клетки костного мозга [95]; стимулирует антителозависимую клеточную цитотоксичность и, как было показано, усиливает как врожденный, так и адаптивный иммунитет [132, 166, 175].

Наличие высоких уровней МТ в культивируемых тимоцитах крысы и экспрессия мРНК, кодирующей AANAT и HIOMT у крысы и человека, подтверждают, что данный гормон также синтезируется тимоцитами [199].

По сообщениям некоторых авторов, МТ также способствует Th2 ответам, путем стимуляции продукции IL-2, IFN- γ , IL-6 и IL-10, но не IL-4 [177, 195] мононуклеарными клетками периферической крови человека.

Этот гормон способствует активации моноцитов человека, при помощи которых вырабатываются IL-1 и IL-12 [197]. Стимулирующий эффект МТ на выработку моноцитов может быть связан либо с его прямым действием на рецепторы МТ в моноцитах, либо с его сенсibiliзирующим влиянием на моноциты и стимуляторы, такие как IL-3, IL-4 или гранулоцит макрофаг-колониестимулирующий фактор [144].

Как сообщают некоторые ученые, физиологически ночной пик МТ был связан с высоким соотношением $IFN-\gamma / IL-10$, т. е. ритм индола коррелировал с ритмичностью в соотношении Th1/Th2 [192].

Однако, пока не совсем ясно, какова степень действия МТ на клетки Th1, а также на Т-хелперные клетки типа 2. Следует понимать, что баланс Th1/Th2 имеет решающее значение в гомеостазе иммунной системы. Кроме того, МТ является эндокринным фасилитатором ночи, его эндогенный синтез зависит от фотопериода и, возможно, сезонных колебаний.

1.4.4. НК-клетки и мелатонин

Гормон ночи также воздействует на НК-клетки, обладающие литической активностью в отношении вирусных и опухолевых структур, поэтому оправдано потенциальное регулирование ими иммунной системы организма [159, 173, 175]. Увеличенное количество НК-клеток, вызванное МТ, объясняется повышенным производством цитокинов, таких как IL-2, IL-6, IL-12 и $IFN-\gamma$ из Th1 лимфоцитов, а также В-лимфоцитов [144].

На сегодняшний день не полностью распознана роль МТ в модификации клеток линии В-лимфоцитов, играющих ключевую роль в формировании гуморального иммунитета.

Так, некоторые результаты исследований в опытах на хомячках свидетельствуют о наличии разнонаправленных эффектов воздействия на Т-клеточный и В-гуморальный иммунные системы при введении МТ. При этом активация клеточного иммунитета, сопровождалась угнетением гуморального [214].

Однако по другим наблюдениям, имеются и противоположные результаты восстановления пониженного числа В-лимфоцитов с сохранением исходных Т-клеток или НК у детей, страдающих острым тонзиллитом [178].

1.5. Мелатонин в патогенезе язвенной болезни и хронического гастрита

Вопреки многолетнему опыту изучения ХГ и ЯБ, не удалось найти ответ на роль и значение механизмов, формирующих КЗЗ, а также раскрыть сущность патогенетических аспектов воспаления и хронизации при ХГ, а также выделить причину сезонных обострений у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно современной концепции основой формирования данных КЗЗ является результат генетически предрасположенного дисбаланса между протективными механизмами СО гастродуоденальной области и факторами агрессии со сдвигом в пользу антизащитных.

С момента открытия *H. pylori* (1982 г.) Б. Маршаллом и Р. Уорреном принято считать, что ХНГ и ЯБ относятся к мультифакторным патологиям ЖКТ, среди которых центральное место занимает условно-патогенный микроорганизм. Однако не следует забывать и о других патогенетических механизмах: фотопериодический десинхронизм на фоне изменений хронобиологических свойств биогенных аминов и пептидных гормонов ЖКТ, нарушение работы центральной и вегетативной нервной систем, конечным звеном скоординированной работы которых является структурное изменение СО желудка и двенадцатиперстной кишки [Ивашкин В.Т. и др., 2016; Циммерман Я.С., 2018].

МТ обладает политопным и полисистемным функционалом в органах ЖКТ. Ведущая гуморальная регуляция слизистой гастродуоденальной зоны осуществляется путем воздействия на моторную и секреторную, а также микроциркуляторную и пролиферативную активность.

Известно, что существует прямо пропорциональная зависимость между ингибирующим эффектом МТ на моторную функцию и предшествующим тонусом и интенсивностью сокращения органов [128, 229]. Восстановление и усиление кровотока в СО желудка и двенадцатиперстной кишки осуществляется благодаря

разнонаправленному эффекту МТ на активность Ca^{++} - и K^{+} -каналов клеточных мембран, что обеспечивает вазодилатацию гладкой мускулатуры сосудов [113].

Зависимость пролиферации в слизистой ЖКТ от содержания индола обеспечивается следующим образом: при минимальной концентрации гормона активность угнетается, при максимальной – повышается.

Также МТ увеличивает клеточную пролиферацию путем стимуляции продукции простагландина E2 [128].

Важное значение в патогенезе КЗЗ имеет и тормозящий эффект МТ на вырабатываемый апудоцитами серотонин и гастрин [24, 229].

Опосредованное действие МТ на органы ЖКТ может обеспечиваться путем активации собственных рецепторов, и наоборот – инактивации гастриновых. Данный эффект можно объяснить однородной химической структурой хроногормона и бензотрипта, который является антагонистом гастриновых рецепторов, а также реверсивным влиянием МТ и гастрина на моторную и пролиферативную функцию [203].

В своих работах Л.А. Вознесенская (1998) продемонстрировала результат значимости изменений секреции МТ при сезонном обострении ЯБ. Нарушения выработки гормона у больных ЯБ отмечаются круглогодично, однако значимые изменения концентрации и цикличности синтеза происходят осенью [28]. К другим интересным фактам можно отнести наличие не только сезонных, но и суточных градаций МТ у пациентов с ЯБ в стадии обострения. Стоит отметить, что в научном труде С.И. Рапопорта, при рецидивирующем течении ЯБ, наблюдалось сглаживание суточных ритмов секреции гормона, а в стадии ремиссии синтез МТ между дневными и ночными порциями стабилизировался до нормы, но амплитуда выработки была ниже за счет увеличения в светлое время дня по сравнению со здоровыми лицами [80].

Вышеизложенные данные наглядно показывают, что для ХГ и ЯБ характерна склонность к хронизации с сохранением нарушения секреции МТ даже при стихании признаков болезней, то есть добиться состояния первоначального мелатонинового «равновесия» не представляется возможным. Соответственно,

сохранение диссонанса выработки гормона эпифизом в фазе ремиссии КЗЗ характеризуется неблагоприятными последствиями и создает предпосылки для последующего развития обострения.

Приведенные факты демонстрируют, что помимо хеликобактерной экспансии в органах пищеварения, приводящей к развитию ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, важную роль при сезонном обострении определяет дисбаланс секреции МТ в крови с сопутствующим хроническим воспалением СО гастродуоденальной области. Следовательно, репарация нарушенного метаболизма и исключение дистрофических процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке является основным этапом в терапии ХНГ и ЯБ.

1.6. Терапевтический потенциал и эффективность мелатонина в клинической практике

На современном этапе развития гастроэнтерологии, несмотря на многократные курсы и разнородные схемы антихеликобактерной терапии, добиться тотальной эрадикации *H. pylori* не представляется возможным, что требует поиска более оптимальных и совершенных средств элиминации патогенного микроорганизма.

По данным научной литературы, несмотря на следование стандартной антибактериальной коррекции хеликобактериоза, у 60-70% пациентов отмечается рецидив ХГ и ЯБ в течение первого года, и практически у всех больных в течение двух-трех лет [36]. Это явление можно объяснить развитием генной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам на фоне частого назначения их в клинической практике. Соответственно, можно сделать заключение, что эрадикационная терапия *H. pylori* может способствовать отбору резистентных штаммов микрофлоры ЖКТ.

Также причиной неэффективности, преждевременной остановки и некомплаентности антихеликобактерной терапии является высокая частота побочных эффектов [Ивашкин В.Т. и др., 2022; Ильчишина Т.А., 2019].

Основные положения нового Консенсуса Маастрихт VI от 8 августа 2022 г. гласят, что, по-прежнему, в качестве терапии первой линии в районах с высокой (>15%) или неизвестной резистентностью к кларитромицину рекомендуется квадротерапия с препаратом висмута продолжительностью 14 дней. При недоступности данного варианта терапии, можно рассмотреть квадротерапию без висмута (ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин, кларитромицин и метронидазол, принимаемые одновременно) или другие схемы лечения ХГ.

Однако не стоит забывать, что резистентность *H. pylori* к антибиотикам во всем мире достигла тревожных границ [181].

Наличие необычайно широкого диапазона универсальных эффектов МТ позволяет использовать фармакологический препарат в совершенно различных сферах терапевтического воздействия на человеческий организм [137], а также рекомендовать включение данного гормона в различные стандартные схемы лечения КЗЗ желудка и двенадцатиперстной кишки.

Мощный антихеликобактерный, цитопротективный и противовоспалительный эффект МТ у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки изучен и продемонстрирован многими авторами [67].

Есть данные ряда авторов, указывающие на повышение эффективности элиминации *H. pylori* и урежение проявлений резидуальной клинической симптоматики с сокращением сроков рубцевания язв двенадцатиперстной кишки при сочетании препарата МТ со стандартными схемами эрадикации микробного патогена [76].

Также, при изучении экспериментальных и клинических работ, можно заключить, что МТ следует использовать в лечении и профилактике многих распространенных заболеваний. К подобным нарушениям следует отнести: заболевания верхних дыхательных путей и легких (хроническая обструктивная болезнь легких без или в сочетании с ожирением [24, 35], бронхиты, риниты, фиброз легких [163], бронхиальная астма [97]); патологию сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь [14, 23], ишемическая болезнь сердца [44, 70, 71, 188]); болезни почек [8, 50] и печени [10], патологию глаз [9], костной ткани

[15], поджелудочной железы [117, 134], аутовоспалительные нарушения [12], ревматоидный артрит [65, 74]); гинекологические [17, 55, 191, 218] и неврологические нозологии [16], а также инфекции бактериального и септического характера [158, 164], и даже новейшую, еще неизведанную патологию Covid-19 [155, 160, 184, 201, 204, 224].

В одном из последних отечественных исследований, проведенных ретроспективно с участием 955 человек с диагностированной опухолью простаты, при включении препаратов гормона МТ в курс терапии, риск смерти был снижен в 2 и более раз относительно контрольной группы без применения индола [93].

Особое место в изучении терапии препаратами МТ занимает ЖКТ. Известны положительные результаты при добавлении МТ к базисным препаратам в лечении ЯБ [76, 127, 138] и ХГ [179, 210], гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [121], язвенного колита и болезни Крона [108, 207, 208], синдрома раздраженной кишки [147, 149, 152], онкопатологии ЖКТ [114, 133, 156, 202].

На сегодняшний день в мире выпускаются различные фармакологические препараты МТ как в чистом виде, так и в комбинации с фитопрепаратами в виде витаминов. В нашей стране широко известен и хорошо себя зарекомендовал американский препарат фирмы Unipharm Inc «Мелаксен» 3 мг. Также есть и иные мелатониновые фармсредства: «Меларитм» 3 мг (Оболенское ФП, Россия), «Меларена» таблетки 0.3 и 3 мг (Немофарм А.Д., Россия), «Велсон» таблетки 3 мг (Петровакс, Россия), «Мелатонин-СЗ» таблетки 3 мг (Северная Звезда, Россия), «Мелатонин Эвалар» таблетки 3 мг (Эвалар, Россия), «Соннован» таблетки 3 мг (Канонфарма продакшн, Россия), «Циркадин» таблетки пролонгированного действия 2 мг (СвиссКо Сервисез, Швейцария), «Апик-мелатонин», «Вита-мелатонин», включающие помимо 3 мг МТ пиридоксин 10 мг, «Мелатонин плюс» и «Циркадин» содержащие 2 мг чистого МТ в таблетке.

Большую популярность у молодого поколения набирает спортивное питание и среди них препараты мелатонинового ряда (производители Maxler (Германия), Natrol, BioTech, NOW, Optimum Nutrition (США)).

1.7. Фотопериодическая активность мелатонина в желудочно-кишечном тракте

Синхронизация физиологических функций, достигаемая временным согласованием ритмов, представляется основополагающим условием гармоничного существования и работы живого организма [87].

Изучение роли МТ в качестве «фотопериодической молекулы» в развитии сезонных патологий ЖКТ остается важным научным направлением. В частности, до конца не распознаны причины обострения ЯБ и ХГ в весенне-осеннее время, а также особенности концентрации МТ в крови при рецидивах. Кроме того, не выяснены значения концентраций МТ при впервые выявленной язве желудка и двенадцатиперстной кишки и ХНГ.

В последние годы интенсивно изучают участие МТ в эпигенетической регуляции, характеризующейся мутацией генов без изменения структуры ДНК [190, 206].

Циркадная эпигенетика – это инновационная и современная отрасль науки, специалисты которой занимаются изучением комплексного влияния биологических, биофизических, генетических и медицинских, а также социальных маркеров на человеческий организм [30, 31, 77]. Эпигенетические модификации чаще протекают по типу метилирования ДНК и модификации гистонов [206].

В отличие от генетических, характерной особенностью эпигенетических мутаций является их потенциальная обратимость в результате ликвидации трансформирующего фактора (диеты, фармакологического вмешательства, изменения образа жизни) [32].

Секреция эпифизарного МТ увеличивается ночью и уменьшается в течение дня, следуя ритму суточных и ночных колебаний, т.е. секреция гормона-ритмоводителя синхронизирована с 24-часовым циклом день/ночь [186].

Известно, что у здоровых людей в течение суток наблюдается определенный разброс концентрации МТ в сыворотке крови: с низким содержанием в дневное время от 0-5 до 10-20 пг/мл, и с увеличением ночью в пределах от 80 до 120 пг/мл.

Синтез МТ начинается в 20.00 часов и достигает своего максимума между 12.00 и 3-4 часами утра и, постепенно снижаясь, сохраняется на низком уровне с 7.00 до 20.00 [25, 115].

МТ по праву считается хронологическим ритмоводителем или "таймером" организма [96].

Десинхроноз – это нарушение биологических ритмов, вызванное эндогенными или экзогенными факторами.

Нарушение циркадного ритма является одним из факторов развития многих функциональных и органических заболеваний. Десинхрония рассматривается как предиктор заболевания и проявляется различными по характеру и тяжести нарушениями вегетативной, пищеварительной, иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других функциональных систем.

Любые несоответствия в биоритмах приводят к патологии, если превышают гомеостатические возможности (т.е. возможные отклонения периодичности биоритмов без нарушения стабильности).

В хронобиологии выделяют несколько классификаций десинхроноза: внутренний (эндогенный) и внешний (экзогенный) [43, 60]; острый и хронический [22].

Различают также «физиологический» и «патологический» десинхронозы в секреции МТ.

Физиологический десинхроноз проявляется в животном мире в весеннее и осеннее время и связан с приспособительными реакциями в этот период. К ним можно отнести сезонное переселение птиц от мест гнездования, половой отбор, подготовку к гибернации и другие периоды жизненных процессов и метаболизма.

У людей МТ контролирует репродуктивную способность, цикл сон-бодрствование, иммунный фон, пролиферативную активность, поддерживает постоянство кровяного давления, эмоциональной структуры и поведенческих механизмов [107, 217].

Нарушение циркадной физиологии обеспечивается в результате воздействия всевозможных негативных факторов внешней и внутренней среды: эмоциональные

и физические нагрузки, отсутствие баланса труда и отдыха с воздействием стрессового фактора, приводят к дисбалансу биологических ритмов человеческого организма. Данные негативные факторы могут привести к развитию патологического десинхроноза – патогенетической основы и индикатора нарушений адаптации, что в свою очередь, может повлечь за собой заболевания ЖКТ, такие как ХГ или ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки [38, 69]. Возникающее «световое загрязнение», возможно, имеет эндокринное кодирование экологического светотеневого цикла, передающее световую информацию, которая используется организмами для суточной и сезонной организации.

Открытие трех американских исследователей в 2017 г. Майкла Янга, Майкла Росбаша и Джеффи Холла молекулярных механизмов, обеспечивающих контроль за циркадными ритмами, стало одним из последних переворотов в области физиологии. В качестве модельного объекта была выбрана плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, с помощью которой ученые показали, что в основе циркадных (суточных) или циркадианных (околосуточных) ритмов заложены внутриклеточные «часы», со специфическими генами и белками, которые накапливаются в клетке в ночное время и убывают днем, т.е. выделили гены, ежедневно координирующие формирование биоритма.

Специфические гены *Period* и *Timeless* и кодируемые ими белки *PERIOD* (*PER*) и *TIM-LESS* (*TIM*), синтезирующиеся по принципу отрицательной обратной связи, объясняют многочисленные циркадные метаморфозы не только у растений, млекопитающих и эукариот, но и в организме человека [145, 157]. Взаимодействуя друг с другом, данные белки образуют гетеродимер, обеспечивающий внедрение комплекса в ядро клетки и ингибирование деятельности гена *Period*, с последующим выключением аутосинтеза и торможением генов *CYCLE* и *CLOCK* [145]. Так же Майклом Росбашем описаны гены *cryptochrome* и *doubletime*, кодирующие белковое соединение криптохромного гена (*CRY*) и протеинкиназу *DOUBLETIME*, благодаря чему осуществляется своевременное ускорение и распад белков *PER* и *TIM* [135, 148, 194].

Вышеописанный механизм транскрипционно-трансляционной осцилляции, действующий по алгоритму «день-ночь», доказывает наличие ауторегуляции индивидуальных внутренних «биологических часов» [185].

В 1959 году американский профессор, «отец американской хронобиологии», Франц Халберг предложил выделять околосуточные (циркадианные/циркадные), околонедельные (циркасептанные) и окологодовые (цирканнуальные) колебания.

В своих работах С.В. Хабаров и О.В. Денисова выделили, что помимо суточной и годовой периодичности, у женщин определен относящийся к менструальному циклу циркатригигантный ритм – длительностью около месяца, и цирхоральный ритм – около часа [88].

У организмов, живущих на берегу моря, обнаружены «приливные часы» с периодом около 12,8 часов.

Частотная классификация биологических ритмов человека включает 5 классов. К первым относят ритмы высокой частоты – у данных представителей период колебаний продолжается от долей секунды до 30 минут. Подобные ритмы электрической активности можно обнаружить в головном мозге, сердечной и мышечной тканях, а также они обеспечивают синхронность дыхательных движений [63].

Ко второму классу относят ритмы средней частоты, период колебаний которых варьирует от 30 минут до 28 часов. Среди них выделяют ультрадианные с временным промежутком до 20 часов и циркадные – до 24 часов. Низкочастотные ритмы подразделяются на следующие категории: мезоритмы, с периодом колебаний от 28 часов до 6 дней; макроритмы, колебательный диапазон которых составляет от 20 дней до 1 года; мегаритмы с интервалом в десятки и сотни лет [81, 90, 91, 92, 94].

Циркадные и сезонные ритмы являются фундаментальной особенностью всех живых организмов и их органелл. Ключевым прорывом в понимании циркадной системы стало открытие молекулярных механизмов циркадных ритмов («молекулярных часов»).

По данным передовых исследований, различают три уровня «биологических часов». Главным представителем 1-го уровня является эпифиз (pineal gland, шишковидная железа). МТ, синтезируемый и секретируемый пинеалоцитами эпифиза, поступает в кровь и далее, посредством диффузии через биологические мембраны осуществляет свою многогранную регуляторную деятельность. Основным координирующим физиологическим фактором эндокринной функции шишковидной железы является свет, и его циклическая ритмика, с помощью которой осуществляется активное воздействие на организм и его внутренние структуры в дневное время, с меньшим влиянием в темное время суток. Работа 2-го уровня базируется на последовательной цепи СХЯ гипоталамуса-эпифиз. С помощью субкомиссурального тела пинеальная железа распознает сигналы от гипоталамуса и оказывает содействие регулировке эндогенных ритмов. Проходящие от СХЯ или, минуя их, нервные волокна ретино-гипоталамического тракта взаимодействуют с ядрами гипоталамуса, голубоватым пятном с образованием восходящих путей центральной нервной системы. Контролирующим звеном биологических ритмов на 3-м уровне являются липидно-белковые мембраны, с обеспечением проницаемости для ионов калия [19, 118].

СХЯ, подобно многим органам, использует многослойную систему обратной связи генетической транскрипции, ядерную и клеточную белковую систему. Молекулярные механизмы, лежащие в основе циркадианных ритмов, представляют собой ряд взаимосвязанных молекулярных петель, включающих ритмическую транскрипцию «часовых генов» и взаимодействия кодируемых ими белков. К часовым генам относятся: Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Clock, Vmail/Mor3, Tim [167].

Известно, что генератором их работы является внешнее световое освещение, а гормоном-посредником, транслирующим сигналы от центральной системы – СХЯ переднего ядра гипоталамуса к периферическим осцилляторам, является МТ [111].

Триггером для пинеальной железы, секретирующей МТ, является диапазон солнечных лучей, которые оказывают прямое влияние на центры сна – бодрствования и эндогенный циркадный водитель ритмов организма.

Продукция МТ сопряжена обратно пропорциональной зависимостью со спектральной комбинацией светового потока: меньшая длина волны соответствует высокой степени этого воздействия.

Оптимальным диапазоном длины световой волны для осуществления реакции меланопсина является синий спектр, длина волны которого равна 460-480 нм [123, 196].

Имеются и цветовые различия в эпифизарном биосинтезе МТ. Так инфракрасный и красный свет не оказывают ощутимого влияния. В свою очередь, желтый свет незначительно подавляет, а зеленый – приводит к выраженному подавлению секреции МТ, голубой же оказывает ударную регрессию. Значительное снижение полуденной концентрации гормона и его летнее снижение объясняется именно данными факторами [27, 78, 93].

С помощью «фоточувствительных меланопсинсодержащих ганглионарных клеток сетчатки» (pRGC), анатомически и функционально отличающихся от палочек и колбочек, возникает восприятие света и генерация изображения. В 2% структуры pRGC обнаружен светочувствительный синий фотопигмент - OPN4. В здоровом организме меланопсинсодержащие ганглионарные клетки фиксируют восход и заход солнца, настраивая внутренние биочасы клеток и его органелл, в соответствии с внешними циркадными ритмами [87, 118].

Известно, что с помощью органов зрения возможно ощущать пространственную ориентацию, а также глаз обладает удивительной способностью ориентироваться во времени в зависимости от темных и светлых суточных фаз. Подтверждением данного факта является то, что при повреждении функционирования палочек и колбочек в результате генетических или иных заболеваний, а также при полной слепоте обнаружены фоточувствительные ганглионарные клетки с сохранной анатомической и функциональной структурой, т.е. благодаря чему незрячие люди способны ощущать закат и рассвет. Однако у

них наблюдается некоторое отставание «молекулярных часов» при долгом и частом нахождении в темноте, причем один день отсутствия солнечного света удлиняет персональный суточный цикл на 30 минут [118].

Современный мир уже не представляется без источников искусственного освещения. Неестественный световой поток от экранов электронных приборов, люминесцентных ламп и иных технических устройств, интенсивностью от 60 до 130 люкс, подавляет синтез гормона МТ в ночное время. Несмотря на мнимую иллюминацию, возникает эффект фотоингибирования, что влечет за собой нарушение синхронизированного ритма свет/темнота. Соответственно, постоянный дефицит выработки эндогенного МТ совместно с внешним десинхронозом приводит поначалу к функциональным, а далее и к органическим изменениям в различных структурах и системах организма человека [123].

Одним из вариантов рассогласования циркадных ритмов является трансмеридианный дисхронизм, или «джетлаг» – синдром смены часового пояса, возникающий в результате быстрого диссонанса биологических часов при частых перелетах на самолете или смене места жительства.

В работе нейробиолога R.G. Foster (2022), изучающего циркадные ритмы человека показано, что, при искусственной смене цикла свет/темнота в новом часовом поясе, биоритмы перезапускаются, адаптируясь под новую циркадную систему дня и ночи [151].

Однако, в случаях, когда внутренние биочасы не способны приспособиться к новой фазе внешних факторов окружающей среды, могут возникнуть психосоматические расстройства и органические поражения, в том числе патологии пищеварительной, сердечно-сосудистой и репродуктивной систем, и даже онкологические заболевания [139].

У пациенток с олигоменореей ночное освещение укорачивает продолжительность менструального цикла [89].

По данным Е.Н. Андреевой и соавт. (2020, 2022) нарушение циркадных ритмов и дисбаланс продукции МТ является фактором риска возникновения ожирения с последующим развитием хронической ановуляции.

В работе О.Н. Бердина и соавт. (2020) обозначается роль циркадных ритмов с колебанием синтеза и продукции МТ, приводящим к гиперлипидемии и развитию ожирения [18].

По данным результатов Р.К. Михеева (2021) наблюдается нарушение циркадных ритмов со сдвигом уровня МТ у пациентов с ожирением, ассоциированным с расстройством чувствительности рецепторов, приводящим к дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой цепи, архитектоники сна и метаболическому стрессу [72].

Соблюдение правильной гигиены сна, посредством обеспечения баланса между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (избыточное выделение кортизола при стрессе и бессоннице со стимуляцией ароматазы P450, непосредственно участвующей в метаболизме андрогенов) и гипоталамо-гипофизарно-тестикулярным связям (активный высокий кортизол со стимуляцией лептина, ингибирующего кортикотропин-рилизинг-гормон) является важным условием не только для поддержания психического здоровья, но и способствует уменьшению риска развития рака и аденомы предстательной железы [41, 226].

По сообщениям некоторых авторов, в результате проведенного исследования у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом было выявлено значимое снижение суточных уровней гормона МТ в сыворотке крови [134].

Исландские исследователи в своей работе продемонстрировали также уменьшение содержания МТ у пациентов с нарушением сна по сравнению со здоровыми лицами [211].

Так, в ряде работ исследователей установленная обратная корреляционная связь между секрецией МТ эпифизом и концентрацией липопротеинов низкой плотности в крови у пациентов с гиперхолестеринемией, показывает значимую роль индола в патогенетических механизмах сосудистой патологии [209].

В других научных трудах продемонстрированы сведения об уменьшении ночной секреции МТ при таких патологиях как: ишемическая болезнь сердца [110], стенокардия покоя и напряжения, кардиальный синдром X [110].

Соответственно, из вышеизложенного можно утверждать, что только при гармонизации циркадных ритмов возможен адекватный синтез и секреция МТ в эпифизе.

Существует также «маятникообразный» разброс сезонной выработки МТ. Есть разноречивые данные литературы, свидетельствующие о сезонной амплитуде колебания мелатонинового профиля. Так, некоторые исследователи выявили повышение амплитуды синтеза гормона у человека осенью и зимой в связи с удлинением темной фазы светового дня, а в весенне-летнее время, наоборот – снижение, с сохранением баланса концентрации образования индола [79].

По данным других авторов [60], у больных ЯБ и ХНГ в зимнее и весеннее время секреторная активность эпифиза повышается с четким суточным ритмом выделения МТ. А в летние и осенние месяцы пинеальная деятельность выработки МТ падает, и сглаживаются его суточные колебания. Соответственно, крайне необходимо проведение дальнейших исследований для достижения доказательной теоретической базы.

Заключение

Анализируя данные современной литературы и клинического наблюдения, можно свидетельствовать, что до настоящего времени многие патогенетические механизмы формирования ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки неоднозначны. Ввиду различной вариабельности клинического течения, не сформированы конкретные сингулярные методики ранней диагностики, лечебной и профилактической тактики данной сферы больных, а, следовательно, необходимы дальнейшие исследования по раскрытию ключевых вопросов социально значимых нозологий.

Давно доказан факт циркадианной периодичности синтеза МТ в эпифизе. Однако, кривая суточной выработки гормона в периферических структурах, в частности, органах пищеварительной системы, малоизучена. Имеется ли обратная взаимосвязь между длиной фотопериода и секреторной деятельностью ЕС-клеток? Либо основополагающим регулятором производства и секреции МТ является пищевой фактор? Эти и множество других вопросов остаются нераскрытыми по сей день.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и структура исследования

Дизайн исследования: нами было проведено комплексное обследование 120 больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, отвечающих критериям включения в основные группы. Возраст больных варьировался от 18 до 65 лет (средний возраст – $35,3 \pm 11,1$ лет). В основную группу были включены 57 женщин и 63 мужчины без выраженной органической патологии со стороны других органов и систем. Пациенты всех клинических групп были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность заболевания ХНГ – от 1 до 3-х лет (в среднем $1,3 \pm 0,6$), ЯБ – до 5 лет.

Клинические и лабораторные исследования проведены на базе амбулаторного приема (в медицинских центрах «Здоровье» и «Целитель» г. Махачкалы, РД), а также на кафедре госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России в период с 2019 по 2022 годы.

Критерии включения:

1. Пациенты с верифицированным диагнозом ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Возраст от 18 до 65 лет.
3. Пациенты в ясном сознании, без нарушения функции дыхания и глотания.
4. Пол: мужской, женский.
5. Пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Лица в возрасте менее 18 и более 65 лет.
2. Лица с наличием осложнений ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоростеноз).
3. Лица, работающие в ночную смену.

4. Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний в фазе декомпенсации, определяющих тяжесть состояния, прогноз для жизни и ограничивающих проведение диагностических исследований: дыхательной, сердечной, почечной и печеночной недостаточности, сахарного диабета, генерализованного атеросклероза, декомпенсированной недостаточности кровообращения, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения.
5. Наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищеводе, желудке или двенадцатиперстной кишке.
6. Опухоли любой локализации.
7. Осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии.
8. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков и любых антисекреторных препаратов за 4 недели до начала исследования.
9. Злоупотребление алкоголем, прием наркотических и других психотропных веществ.
10. Период беременности и лактации.
11. Отказ больного от участия в исследовании.

Критерии выхода из исследования:

1. Отказ пациента от использования его персональных данных.
2. Непредусмотренные факторы, возникающие в ходе научного исследования (развитие побочных эффектов на фоне терапии; выявление противопоказаний к каким-либо видам диагностических мероприятий в процессе проведения научного исследования, отсутствующих на предварительном этапе отбора; уход больного или его незапланированная выписка до проведения обследования).

Программа исследования состояла из трёх этапов.

I этап исследования

Методом случайной выборки были выделены следующие клинические группы: I – группа: 72 больных ХНГ (женщин – 38, мужчин – 34) в различные сезоны года; II – группа: 48 больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (женщин – 19, мужчин – 29).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и одобрено Локальным Этическим Комитетом (протокол от 21.02.2019 г.) при ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Результаты обследования пациентов документировали по единому протоколу после подписания добровольного информированного согласия.

Диагностическое обследование и терапию испытуемых проводили в стадии обострения ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Все пациенты были обследованы до начала лечения и после его завершения (в стадии клинико-эндоскопической ремиссии КЗЗ через 6 недель).

Постановка диагноза ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась с использованием данных анамнеза заболевания и объективного осмотра, а также результатов лабораторно-инструментальных (эндоскопических, гистологических, морфологических и цитологических) методов исследования. При диагностике ХНГ учитывались данные Сиднейско-Хьюстонской классификации 1994 года [99, 141] с дополнениями (M. Dixon et al., 1996) [146], а для диагностики ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки использовали критерии, рекомендованные В.Т. Ивашкиным с соавт. (2020) [47].

Контрольную группу составили 40 здоровых добровольцев (женщин – 28, мужчин – 12) в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст $29 \pm 11,97$ (n=40) с неотягощенной наследственностью по ХГ и ЯБ без жалоб со стороны ЖКТ.

Распределение обследованных больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки по полу и возрасту представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки по полу и возрасту

Группа	Возраст	от 18 до 35 лет	от 36 до 45 лет	от 46 лет до 65 лет
	Пол			
Больные ХНГ n=72	Женщины, n=38	16	18	4
	Мужчины, n=34	22	11	1

Больные ЯБ n=48	Женщины, n=19	8	7	4
	Мужчины, n=29	19	7	3

*Примечание**: n - количество человек в группе

При изучении анамнестических данных на ХГ в прошлом указали 29 больных (40,2%). У 43 больных (59,8%) диагноз ХНГ впервые был установлен при поступлении в клинику.

У 5 больных (10,5%) ЯБ имелась в анамнезе, у остальных 43 больных (89,5%) диагноз ЯБ был установлен впервые (Рисунок 2.1.).

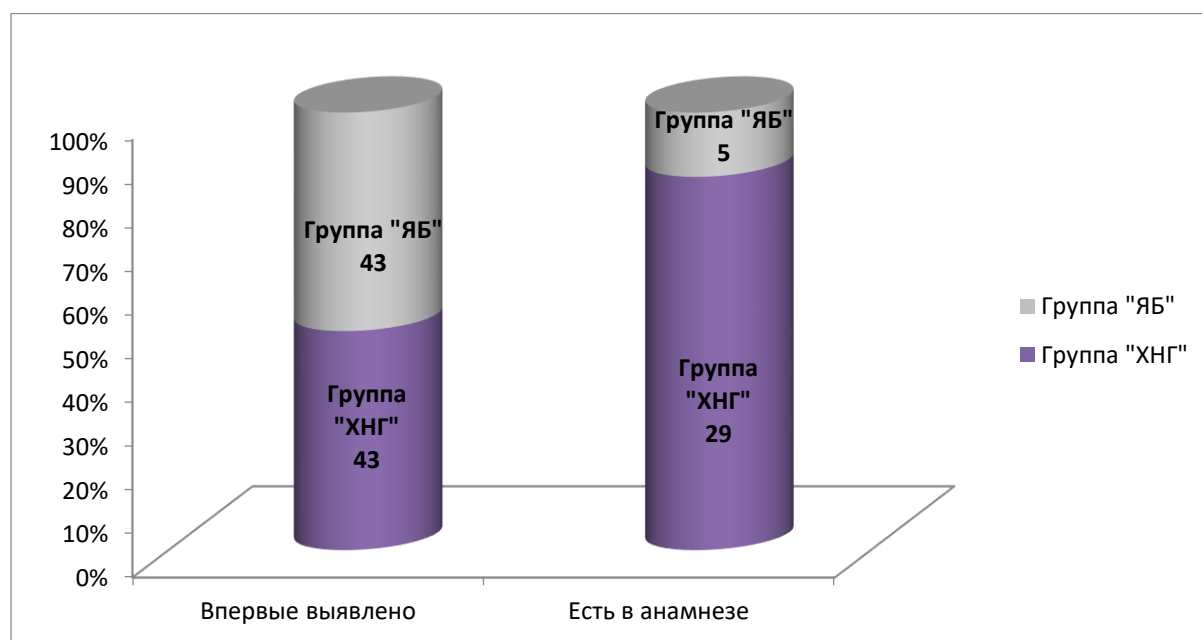


Рисунок 2.1. – Анамнестическая структура КЗЗ (ХНГ и ЯБ) в зависимости от клинической группы

При анализе жалоб пациентов в исследуемой группе, предъявляемых при обращении, было выявлено, что наиболее распространенным признаком КЗЗ явился болевой синдром. Так, боли постоянного и периодического характера отмечались у 67 (93,1%) больных ХНГ и у 48 (100%) пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди других симптомов наблюдались следующие: изжога у 45 (62,5%) и 36 (75%) человек; тошнота у 11 (15,3%) и 43 (89,6%) исследованных; бессонница отмечалась у 8 (11,1 %) и 15 (31,3 %) больных ХНГ и

ЯБ соответственно; рвота наблюдалась у 23 (47,9%) пациентов с ЯБ (Рисунок 2.2.).

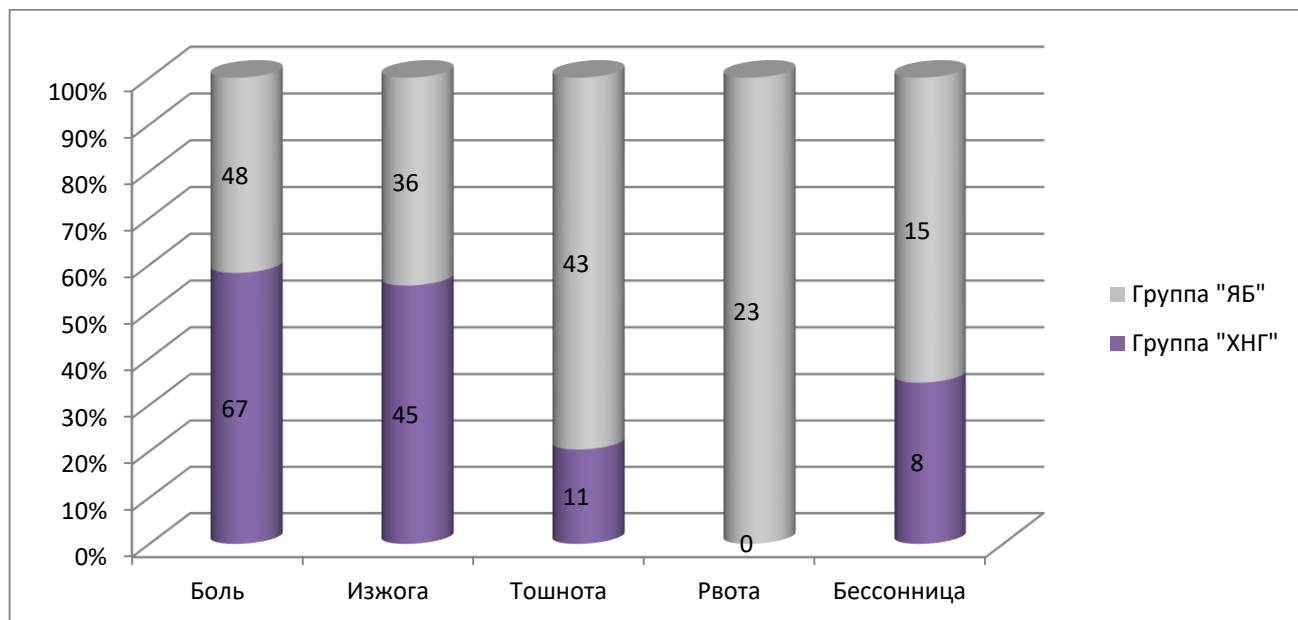


Рисунок 2.2. – Частота основных клинических симптомов у пациентов с ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки

Поскольку световые циклы в фазе день/ночь меняют свою длительность в зависимости от времени года: убывают с минимальной продолжительностью светового дня с сентября по февраль и нарастают с максимальной длительностью с марта по август, исследуемые группы были разделены в соответствии с тем, в какой из этих периодов производилось определение концентрации МТ в крови.

В зависимости от сезона года в каждой группе были сформированы 4 подгруппы: А, В, С и D, где подгруппа А – лица, у которых кровь на МТ взята осенью, подгруппа В – лица, у которых кровь на МТ взята зимой; С – лица, у которых кровь на МТ взята весной; и подгруппа D – лица, у которых кровь на МТ взята летом.

Контрольная группа тоже была разделена на 4 подгруппы в зависимости от сезона года: III А – добровольцы, у которых кровь взята осенью, III В – зимой, III С – весной, III D – летом (по 10 человек в каждой группе).

Общая характеристика всех подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, представлена на Рисунке 2.3.

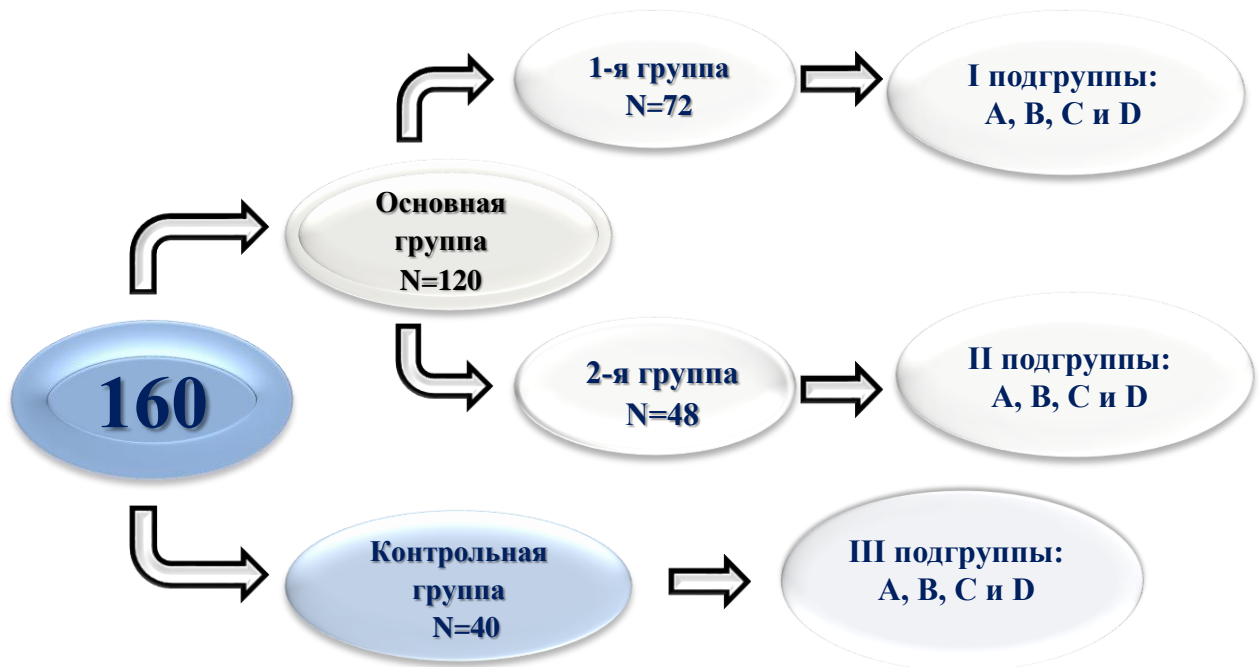


Рисунок 2.3. – Общая характеристика подгрупп пациентов в зависимости от времени года

II этап исследования

Всем испытуемым проводилось общеклиническое и специальное лабораторно-инструментальное обследование, выявление у них факторов риска, влияющих на развитие заболевания, течение и прогноз.

В настоящее время эрадикационная терапия проводится согласно рекомендациям VI Маастрихтского (2022) [181] и Киотского консенсусов [216], а также Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых [47, 48] с учетом индивидуальной непереносимости лекарственных препаратов, уровня резистентности к антибактериальным препаратам в конкретном регионе.

Всем обследованным больным назначали комплексное лечение, которое проводили с обязательным эндоскопическим контролем результатов.

Медикаментозная терапия основывалась на общепринятых положениях – использовались стандартные трех- и четырехкомпонентные схемы. Терапия включала в себя ИПП и два антибактериальных препарата с или без таблеток висмута в течение 14 дней. Содержание МТ в крови определяли дважды: во время обострения КЗЗ до начала терапии и через 6 недель после ее завершения, в стадии клинико-эндоскопической ремиссии.

III этап исследования

На данном этапе проводился анализ полученных результатов с использованием методов математической статистики. На основе полученных данных разработан способ прогнозирования сезонного обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

2.2. Методология и методы исследования

Для верификации диагнозов и динамики КЗЗ были использованы общие и специфические клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования. Общие:

- а) Общий анализ и биохимический анализ крови (общий белок, билирубин, креатинин).
- б) Постановка диагноза и стадии заболевания проводилась с помощью эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией СО до и после лечения. Эзофагогастродуоденоскопию проводили по стандартной методике при помощи эндоскопа фирмы «Olympus GIF-G20» до и после завершения курса терапии.

Для выявления характера и степени выраженности морфологических изменений СО гастродуоденальной области при ХНГ и ЯБ желудка выполняли биопсию из средней трети передней и задней стенок фундального отдела желудка, и антральной зоны желудка (на 2 см выше привратника по большой и малой кривизне), и у пациентов с ЯБ двенадцатиперстной кишки забор материала

производился из луковицы двенадцатиперстной кишки с последующим патогистологическим изучением биоптатов.

Повторную эзофагогастродуоденоскопию желудка и двенадцатиперстной кишки произвели у 47 пациентов через 6 недель после курса терапии.

При эндоскопическом осмотре морфологических нарушений оценивали следующие характеристики: локализацию, распространенность и выраженность воспаления, а также учитывали глубину и диаметр язвы, присутствие воспалительного ободка вокруг язвенного очага.

Для оценки степени тяжести (активности) воспалительного процесса при ХНГ использовали критерии Л.И. Аруина (1993): первая степень характеризуется наличием умеренной инфильтрации лейкоцитами и патологического очага только на уровне собственной пластинки СО желудка; при второй степени процесс достигает и эпителия; третья степень – наиболее выраженная – комплексное распространение нейтрофильной инфильтрации на уровне собственной пластинки, эпителия с присоединением микроэрозий [7, 33].

с) Оценка морфологических характеристик биоптатов желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России под руководством доцента, к.м.н. Шахназарова М.А.

Материал для гистологического исследования биоптатов фиксировали в 10% забуференном формалине. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микропрепараты фотографировали цифровой камерой (микроскоп Leica DM 1000, камера Leica ICC50E, Германия и Австрия).

При проведении патогистологической оценки гастробиоптатов использовали стандартную визуально-аналоговую шкалу по Модифицированной Сиднейской системе классификации (1996) [61, 141]. При этом определяли степень активности и выраженности воспалительного процесса, учитывали наличие и отсутствие морфологических признаков атрофии, интраэпителиальной неоплазии и кишечной метаплазии в СО желудка и двенадцатиперстной кишки, а также выявляли степень обсеменённости СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori*. Описание

наличия и выраженности обозначаемых критериев осуществляли подсчетом суммы баллов четырехуровневой визуально-аналоговой шкалы: 0 – нет признака; 1 – незначительное проявление признака; 2 – умеренное проявление признака; 3 – выраженное проявление признака (Рисунок 2.4., Рисунок 2.5., Рисунок 2.6., Рисунок 2.7., Рисунок 2.8., Рисунок 2.9., Рисунок 2.10., Рисунок 2.11., Рисунок 2.12., Рисунок 2.13.).

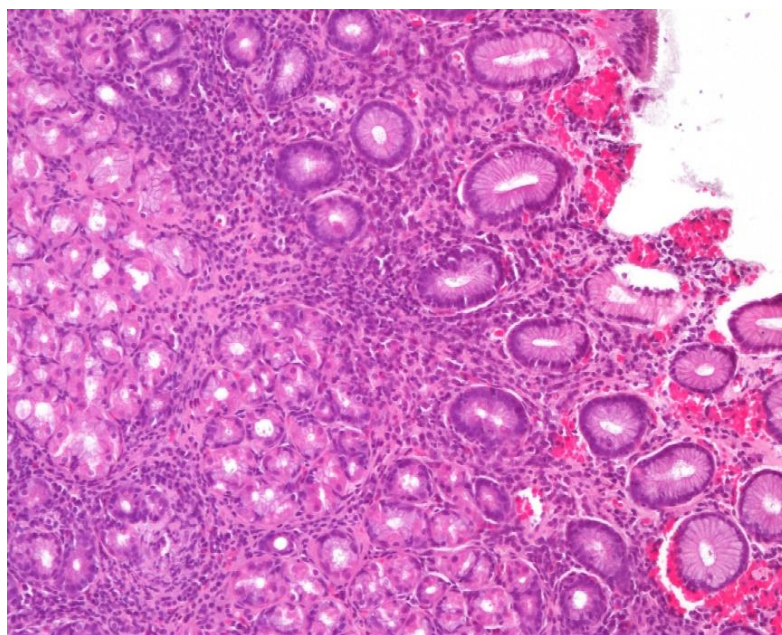


Рисунок 2.4. – Хронический фундальный гастрит слабой степени активности с сохранной архитектоникой, умеренным полнокровием сосудов, очаговым субэпителиальным кровоизлиянием, неравномерной диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией подэпителиальных отделов собственной пластинки с наличием эозинофильных гранулоцитов с очаговой интраэпителиальной локализацией, слабым фиброзом стромы.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 10x10

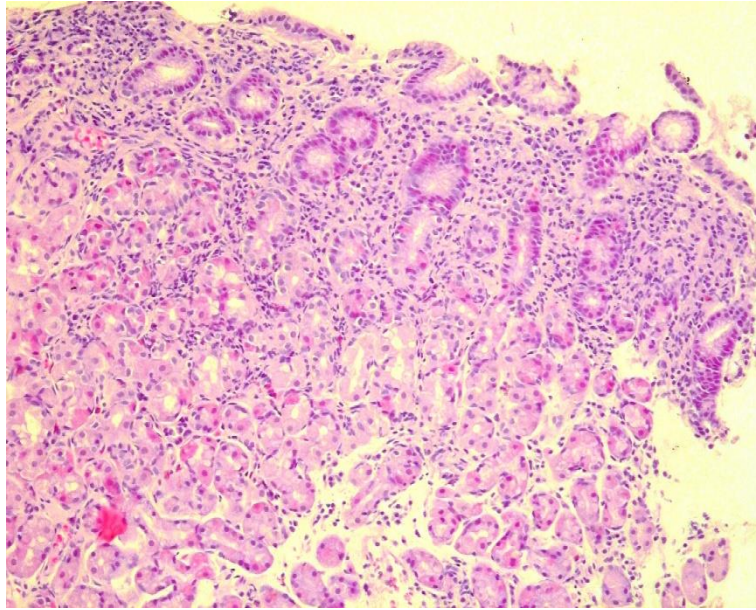


Рисунок 2.5. – Хронический активный фундальный гастрит умеренной степени активности с сохранной архитектоникой, умеренным полнокровием сосудов, умеренно выраженной диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией субэпителиальных отделов собственной пластинки с умеренным количеством нейтрофильных гранулоцитов.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 10x10

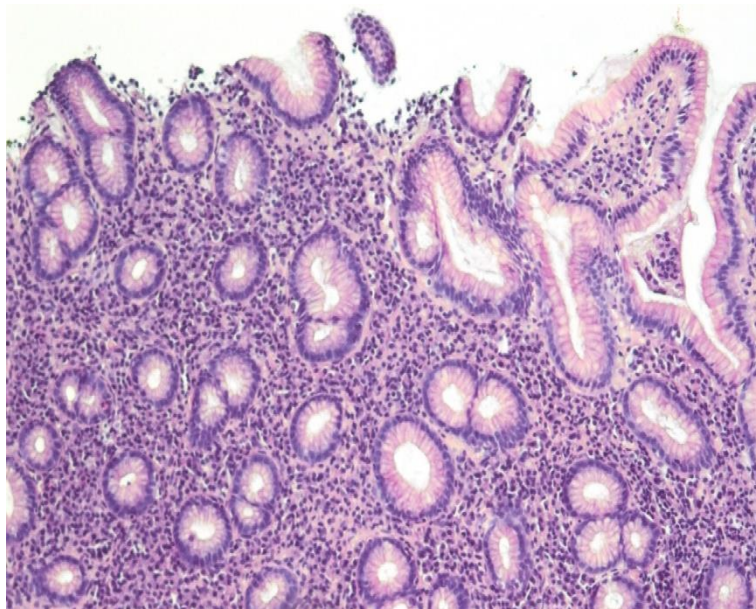


Рисунок 2.6. – Хронический активный антральный гастрит слабой степени активности с расширением шеечно-перешеечного отдела желез, резко выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией диффузного характера, с примесью нейтрофильных гранулоцитов.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 10x10

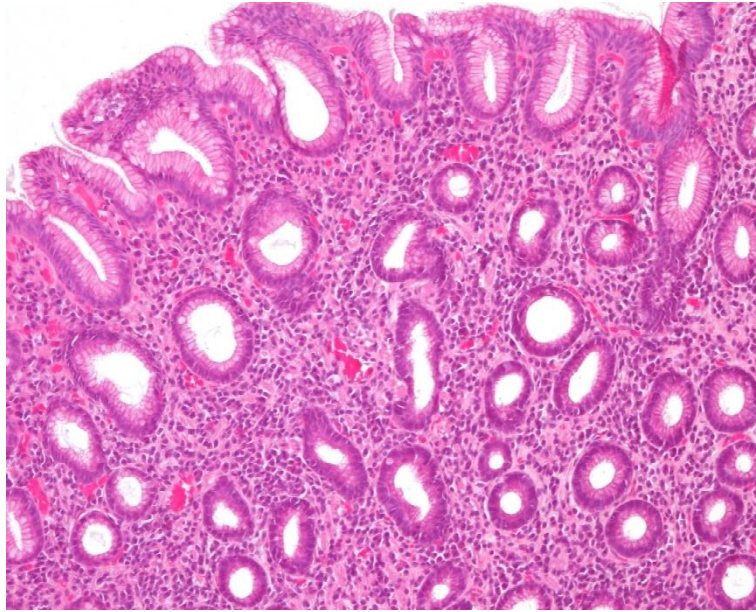


Рисунок 2.7. – Хронический активный антральный гастрит, слабой степени активности, в строме выраженная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, резкое полнокровие микроциркуляторного русла.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 10x10

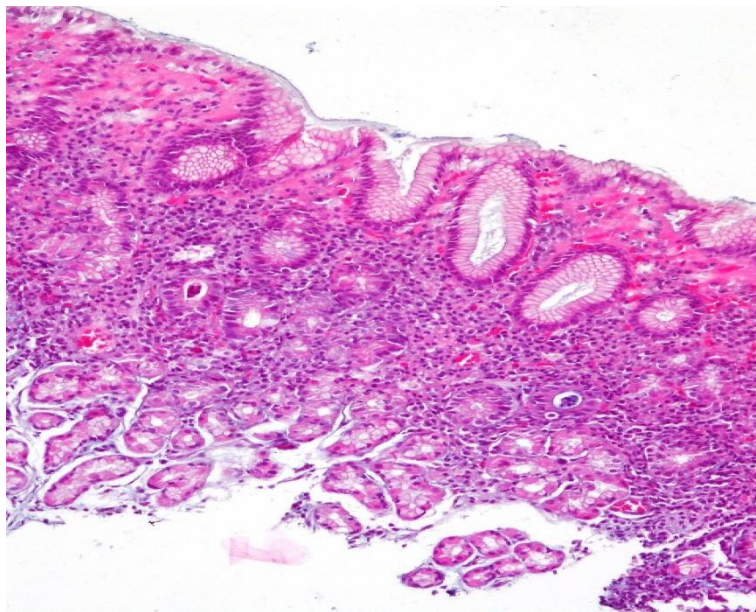


Рисунок 2.8. – Хронический активный фундальный гастрит умеренной степени активности с обширными субэпителиальными кровоизлияниями, выраженной диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с примесью большого количества эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов с проникновением в эпителий желез, начальными этапами формирования внутриямочных абсцессов и развитием реактивных изменений эпителия желез.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 10x10

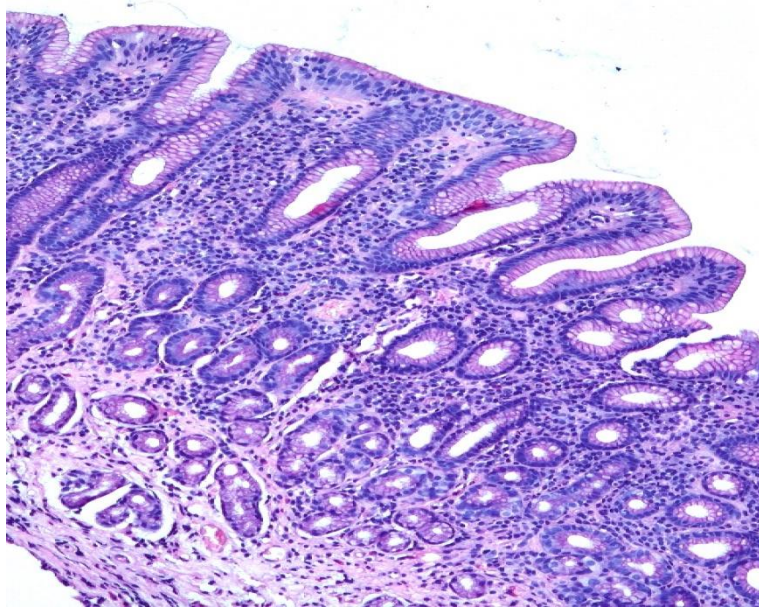


Рисунок 2.9. – Хронический активный антральный гастрит умеренной степени активности с расширением шеечных отделов желез, полнокровием сосудов, резко выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией диффузного характера, с примесью большого количества макрофагов, эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов, умеренным фиброзом собственной пластинки.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 10x10

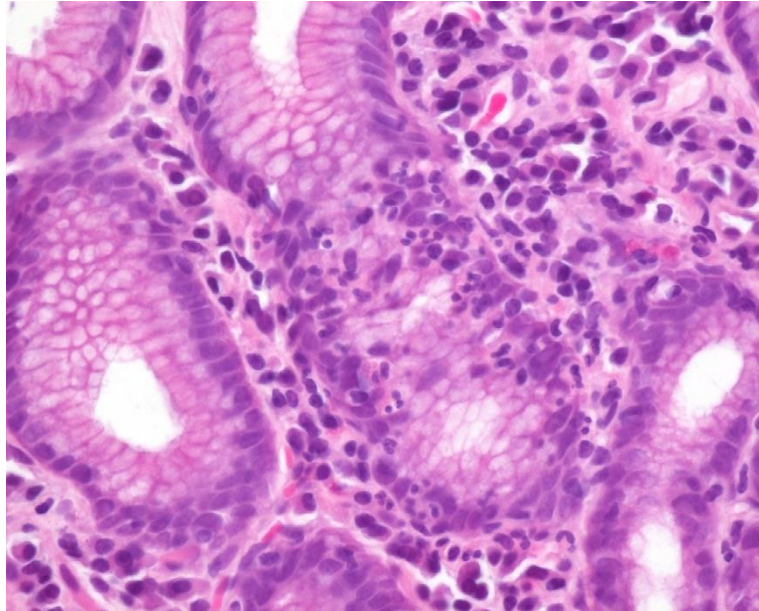


Рисунок 2.10. – Хронический антральный гастрит умеренной степени активности с сохраненной архитектурой, умеренным полнокровием сосудов, умеренной диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией подэпителиальных отделов собственной пластинки с наличием нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов с очаговой интраэпителиальной локализацией, с начальными этапами формирования внутриямочного абсцесса.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 40x10

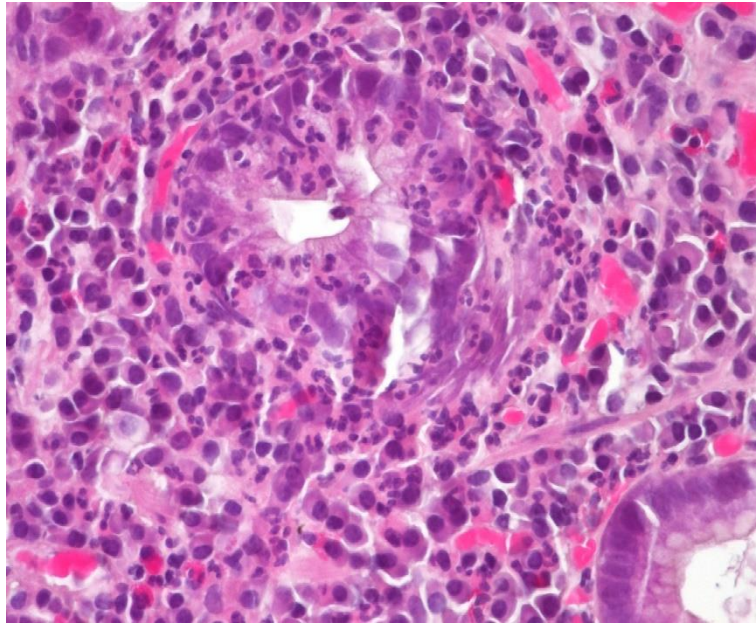


Рисунок 2.11. – Хронический активный антральный гастрит высокой степени активности, в строме выраженная диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация с обилием нейтрофильных гранулоцитов, проникающих в донные отделы желез, с формированием внутриямочного абсцесса и начальными этапами разрушения железы; резкое полнокровие микроциркуляторного русла.

Окраска гематоксилин-эозин, ув.40x10

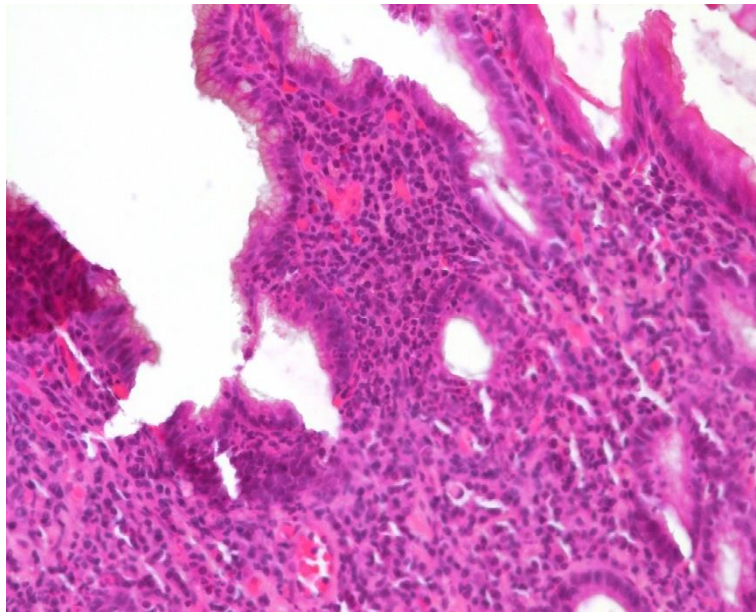


Рисунок 2.12. – Хронический активный антральный гастрит высокой степени активности с эрозиями, с расширением шеечно-перешеечного отдела желез, выраженным полнокровием сосудов, отеком, резко выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией диффузного характера, с обилием эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов с инфильтрацией эпителия и формированием обширных эрозий.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 20x10

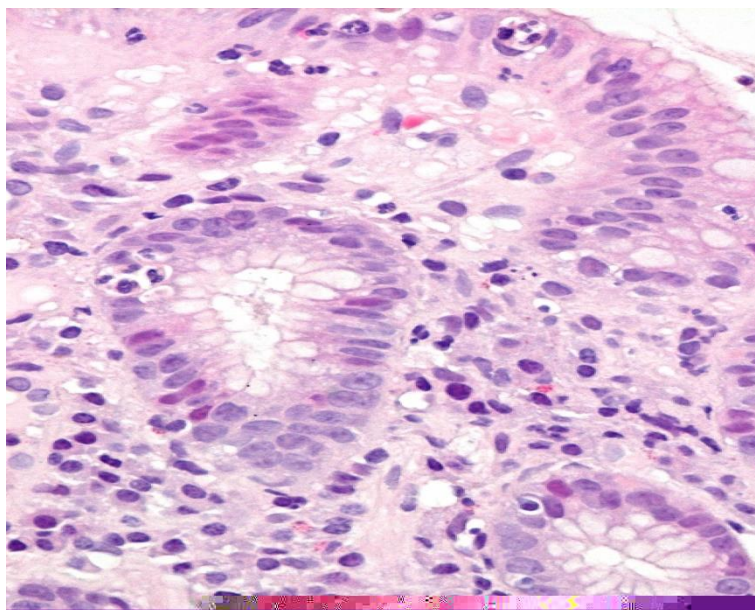


Рисунок 2.13. – Хронический активный антральный гастрит высокой степени активности с эрозиями, с выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией диффузного характера, с умеренным количеством эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов с проникновением в эпителий желез и инфильтрацией покровного эпителия, с формированием эрозий.

Окраска гематоксилин-эозин, ув. 40x10

d) Идентификация *H. pylori* проводилась в биоптатах из СО антрального отдела, тела желудка и двенадцатиперстной кишки одновременно двумя способами: гистоморфологическим исследованием биоптата и цитологическим исследованием мазков-отпечатков. Гистоморфологическое исследование биопсийного материала СО желудка и двенадцатиперстной кишки с выявлением *H. pylori* [53] в начале и через 6 недель после курса терапии проводили с учетом диаметра, формы и локализации хеликобактерий по методике Л.И. Аруина с соавт. [6]. Для выявления *H. pylori* применяли окраску по Романовскому-Гимзе.

Различают три степени обсемененности *H. pylori*-инфекции при гистологическом исследовании СО желудка и двенадцатиперстной кишки: при первой – слабая степень – выявляется до 20 микробных тел в поле зрения (при увеличении $\times 630$). Средняя степень характеризуется от 20 до 50 микробных тел в поле зрения. Высокая степень обозначается при наличии более 50 микробных тел в поле зрения. Эффект эрадикации *H. pylori* исследовали спустя 6 недель после завершения курса антихеликобактерной терапии.

Ниже представлены примеры гистологического исследования гастробиоптатов с применением дополнительной окраски по Романовскому-Гимзе для выявления *H. pylori* (Рисунок 2.14., Рисунок 2.15., Рисунок 2.16., Рисунок 2.17.).

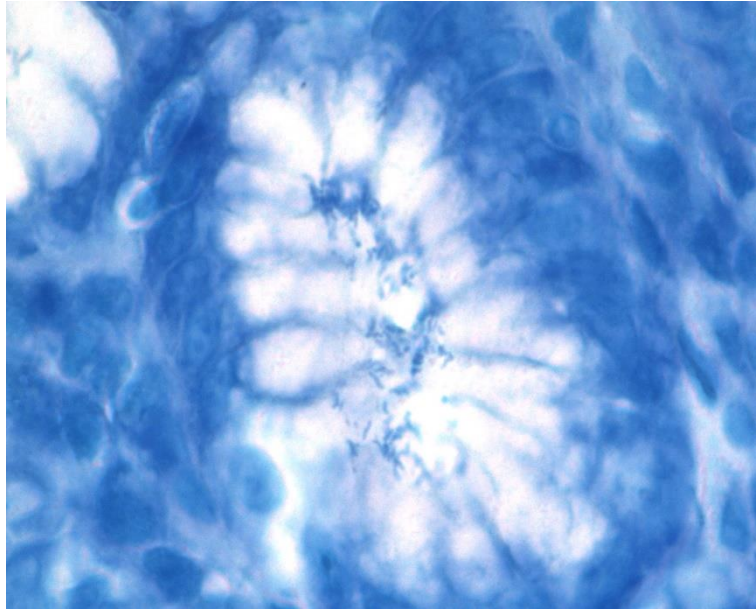


Рисунок 2.14. – Гистологическое исследование гастробиоптатов: в просвете желез, среди густой слизи определяется *H. pylori*.
Окраска по Романовскому-Гимзе, ув. 100x10 (иммерсия)

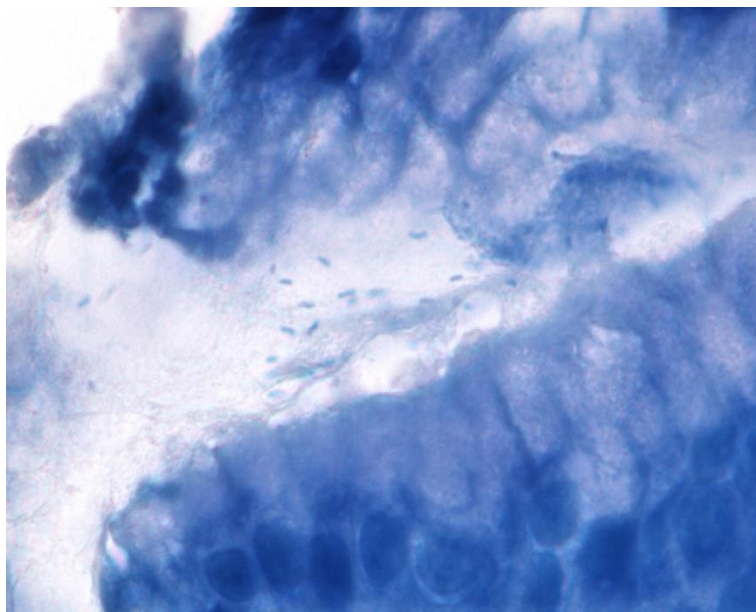


Рисунок 2.15. – Гистологическое исследование гастробиоптатов: в просвете желез определяется *H. pylori*.
Окраска по Романовскому-Гимзе, ув. 100x10 (иммерсия)

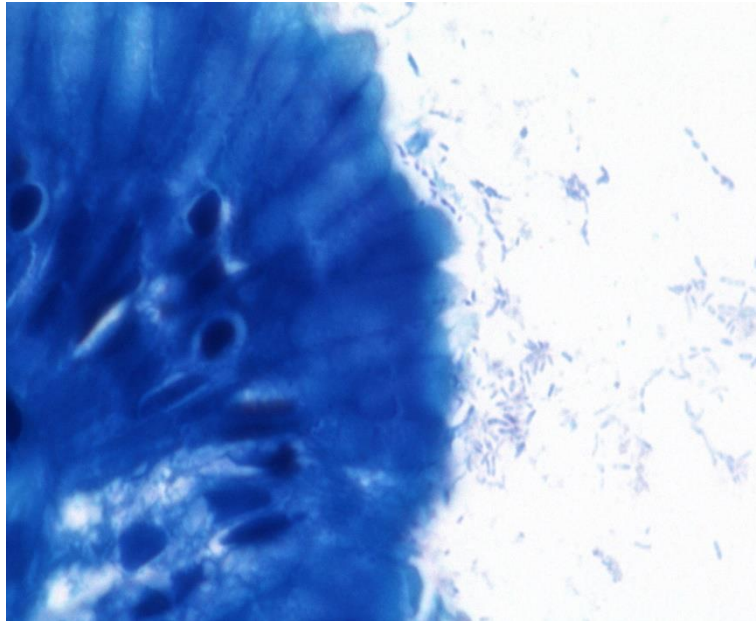


Рисунок 2.16. – Гистологическое исследование гастробиоптатов: на поверхности покровного эпителия определяется *H. pylori*.
Окраска по Романовскому-Гимзе, ув. 100х10 (иммерсия)

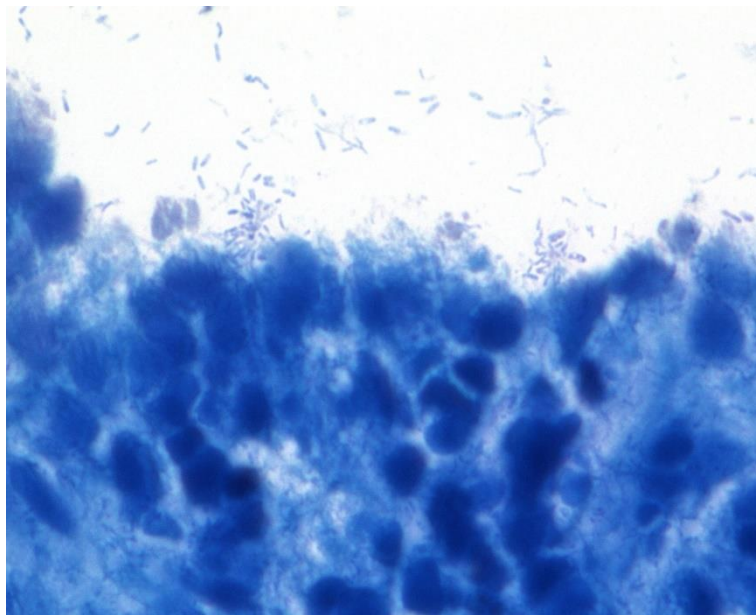


Рисунок 2.17. – Гистологическое исследование гастробиоптатов: на поверхности покровного эпителия определяется *H. pylori*.
Окраска по Романовскому-Гимзе, ув. 100х10 (иммерсия)

е) цитологическое исследование биопсийного материала с определением в мазках-отпечатках *H. pylori*.

Выделяют три степени обсемененности *H. pylori*-инфекции при цитологическом исследовании СО желудка и двенадцатиперстной кишки: низкая степень обсемененности (+) характеризуется до 20 штук микробных тел *H. pylori* в поле зрения; умеренная степень (++) определяется при наличии в мазке до 40 бактерий в поле зрения; высокая степень (+++) обозначается при наличии более 40 микробных тел в поле зрения. Окрашивание мазков-отпечатков биоптатов СО желудка и двенадцатиперстной кишки проводили по Романовскому-Гимзе.

Согласно классификации Ф.И. Комарова и А.В. Калинина (1992) выявлялись следующие размеры язвенных дефектов при эндоскопическом исследовании: язвы менее 0,5 см обозначаются как небольшие; средними считаются язвы в пределах 0,5–1,0 см; крупными или большими – в диапазоне от 1,1 до 2,0 см в двенадцатиперстной кишке и от 1,1 до 2,9 см в желудке; гигантские язвы – диаметром более 2,0 см в двенадцатиперстной кишке и более 3,0 см в желудке.

Ниже представлена эндоскопическая характеристика язвенных дефектов у пациентов с ЯБ в зависимости от сезона года (Таблица 2.2).

У 46 пациентов с ЯБ была зафиксирована в луковице двенадцатиперстной кишки, у 16 пациентов с ЯБ регистрировалось одновременное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, у двоих больных язва локализовалась в постбульбарном отделе.

Специфические методы исследования. Количественную оценку МТ в венозной крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС).

Содержание гормона МТ в венозной крови определяли во все сезоны года (осенью, зимой, весной, летом) исходно и спустя 6 недель после проведения курса терапии. Забор крови из локтевой вены на МТ проводился не позднее 08.00 утра, накануне исследования исключалось ночное бодрствование, сон каждого участника составил не менее 6 часов. Время взятия крови варьировалось до восхода солнца в зависимости от сезона года. Так в осенний период забор крови производился с 5.00 до 7.00, зимой – с 6.30 до 7.30, весной – с 4.30 до 6.30 и летом с 4.30 до 5.00 утра по местному времени (г. Махачкала).

Таблица 2.2

Эндоскопическая характеристика язвенных дефектов у пациентов с ЯБ в зависимости от сезона года (абс.ч.)

Показатель	Подгруппа пациентов II А, n = 13	Подгруппа пациентов II В, n = 12	Подгруппа пациентов II С, n = 12	Подгруппа пациентов II Д, n = 11
Характер течения ЯБ:				
1. Впервые выявлено	12	12	7	11
2. Есть в анамнезе (редкие и частые обострения)	1	0	4	0
Диаметр язвы:				
1.Малая (менее 0,5см)	3	6	6	2
2.Средняя (0,5–1,0 см)	5	6	4	4
3. Крупная (1,1–2,0 см)	4	0	2	4
4.Гигантская (более 2,0 см)	1	0	0	1
Количество язвенных дефектов:				
1.Одиночная язва	9	9	6	6
2.Множественная язва	4	3	6	5
Локализация язвы				
Кардиальный отдел желудка	0	0	0	0
Субкардиальный отдел желудка	0	0	0	0
Антральный отдел желудка	4	3	3	3
Тело желудка	0	2	1	0
Пилорический канал	0	0	0	0
Луковица двенадцатиперстной кишки	13	12	10	11
Постбульбарный отдел	0	0	2	0

*Примечание**: n - количество человек в группе

2.3. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для определения уровня мелатонина в венозной крови

Для определения концентрации МТ в венозной крови был применен метод ВЭЖХ-МС на хроматографе Agilent 1200 (Agilent, США) с масс-детектором Sciex 6500+ Triple Quad (Sciex, США). Субстанция, применяемая для калибровки и контроля производства Sigma Ald.

Предварительно, у пациента натощак, не позднее 8.00 производили забор венозной крови этилендиаминтетрауксусной кислоты (с ЭДТА) с соблюдением следующих рекомендаций:

- 1) Последний прием пищи перед сдачей крови не ранее чем за 8 часов до исследования.
- 2) Строго исключить прием алкоголя, эстрогенов и андрогенов за 48 часов до исследования и курения за 3 часа до сдачи крови.
- 3) Исключить стрессовые и физические нагрузки за сутки до взятия анализа.
- 4) Рекомендовано также исключить из рациона питье кофеин-содержащих напитков и крепкого чая за 10-12 часов до теста.
- 5) Ранний отход ко сну не позднее 22.00.
- 6) Женщинам следовало проходить исследование в период с 7-го по 14-й день менструального цикла.

В случае приема противовоспалительных и снотворных препаратов, бета-блокаторов, антидепрессантов и блокаторов кальциевых каналов больные сообщали об этом врачу, назначившему исследование.

Забор крови осуществлялся в строго определенном порядке.

Расходный материал: пробирка с консервантом ЭДТА. Биоматериал: венозная кровь. Преаналитика:

- 1) Кровь из вены забирали исключительно вакуумной системой, сразу в пробирку (шприцем переливать нельзя!).
- 2) Каждому пациенту в исследовании предназначалась 1 пробирка.

- 3) После попадания в вену, жгут сразу снимали.
- 4) Кровь набиралась в пробирку до метки.
- 5) После забора крови аккуратно переворачивали пробирку 8-10 раз (не встряхивать!).
- 6) В вертикальном положении пробирку остужали, при комнатной температуре от 30 минут до 2-х часов.
- 7) Не позднее 2-х часов после взятия крови необходимо было центрифугировать пробирку в течение 10 минут 3000 оборотов.
- 8) После центрифугирования аккуратно вертикально вытаскивали пробирку (чтобы форменные элементы не смешивались с отделившейся плазмой).
- 9) Отделившуюся плазму аликвотировали (переносили ее пипеткой Пастера в пробирку без консерванта).
- 10) Далее замораживали плазму не менее 4-х часов в морозильнике (при $t -20^{\circ}\text{C}$).
- 11) Транспортировка пробирки в лабораторию производилась в термоконтейнере, с хладоэлементом внутри.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета программ STATISTICA-10 (StatSoft Inc. 1984-2011). Для оценки статистической значимости различия при нормальном распределении признака использовали t-критерий Стьюдента, а в остальных случаях использовали критерий Крускала-Уоллиса. Средние величины представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения ($\pm\sigma$). Корреляционный анализ проводили по Спирмену. За критический уровень принимали значения $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Общая характеристика исследуемых групп пациентов

В соответствии с поставленными задачами было обследовано 120 больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в динамике за период с 2019 по 2022 г.

Структура заболеваемости ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки представилась следующим образом (Рисунок 3.1.). Среди исследованных больных у 72 человек диагностирован ХНГ, у остальных 48 пациентов выявлена ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.

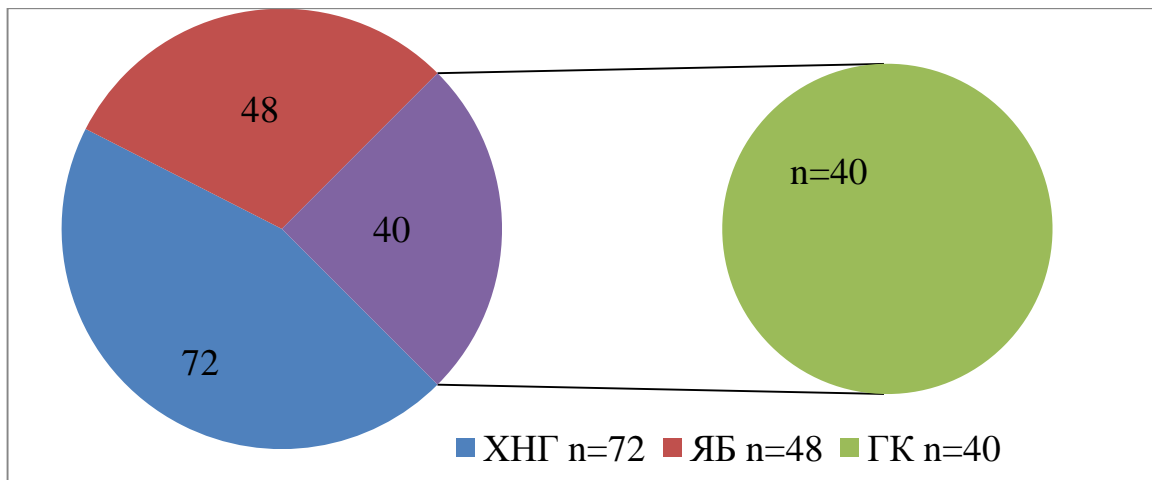


Рисунок 3.1. - Структура КЗЗ: пациенты группы «ХНГ» n=72 и группы «ЯБ» n=48

Примечание*: n - количество человек в группе

КЗЗ – кислотозависимые заболевания; ХНГ – хронический неатрофический гастрит; ЯБ – язвенная болезнь (желудка и двенадцатиперстной кишки); ГК - группа контроля

Возраст больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в среднем составил $37 \pm 11,3$ и $33 \pm 10,4$ лет соответственно. Среди исследуемых пациентов 57 (47,5%) женщин и 63 (52,5%) мужчины ($p < 0,05$) (Рисунок 3.2.). Больные групп сравнения и здоровых лиц были сопоставимы по полу и возрасту.

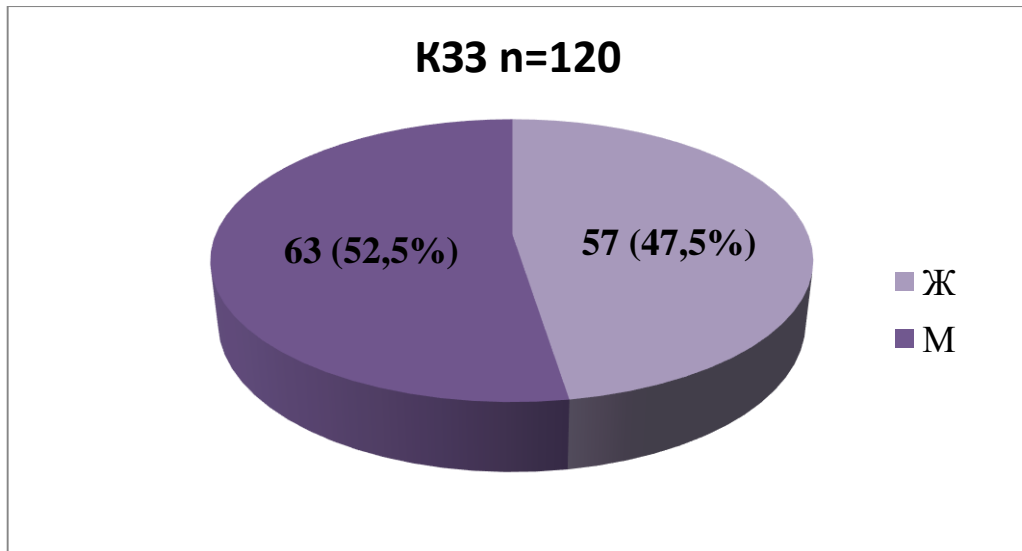


Рисунок 3.2. - Структура пациентов с КЗЗ по гендерному признаку, 47,5% - ж (n=57) и 52,5% - м (n=63)

Примечание*: КЗЗ – кислотозависимые заболевания; ж – женщины; м – мужчины

Общее число мужчин, обратившихся по поводу ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (Рисунок 3.2.) составили 63 (52,5%), что превышало число женщин – 57 (47,5%). Повышенное количество лиц мужского пола среди пациентов с КЗЗ возможно связано с чаще встречаемым у них нездоровым образом жизни (курение, алкоголь, стресс и нарушение пищевого поведения).

Структура пациентов с ХНГ и ЯБ представлена на Рисунке 3.3., Рисунке 3.4.

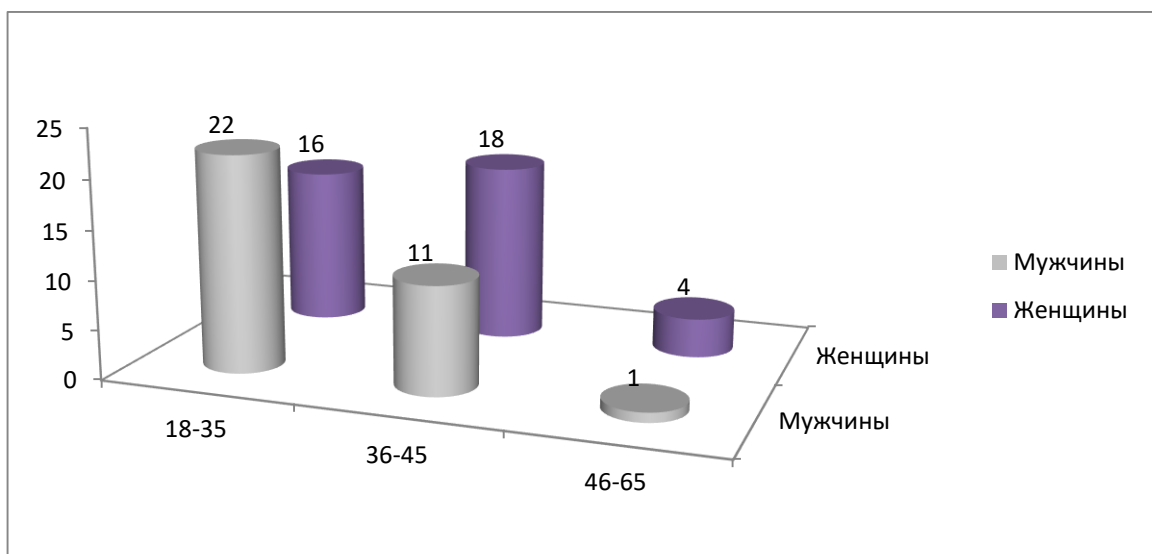


Рисунок 3.3. - Структура больных ХНГ в зависимости от пола и возраста

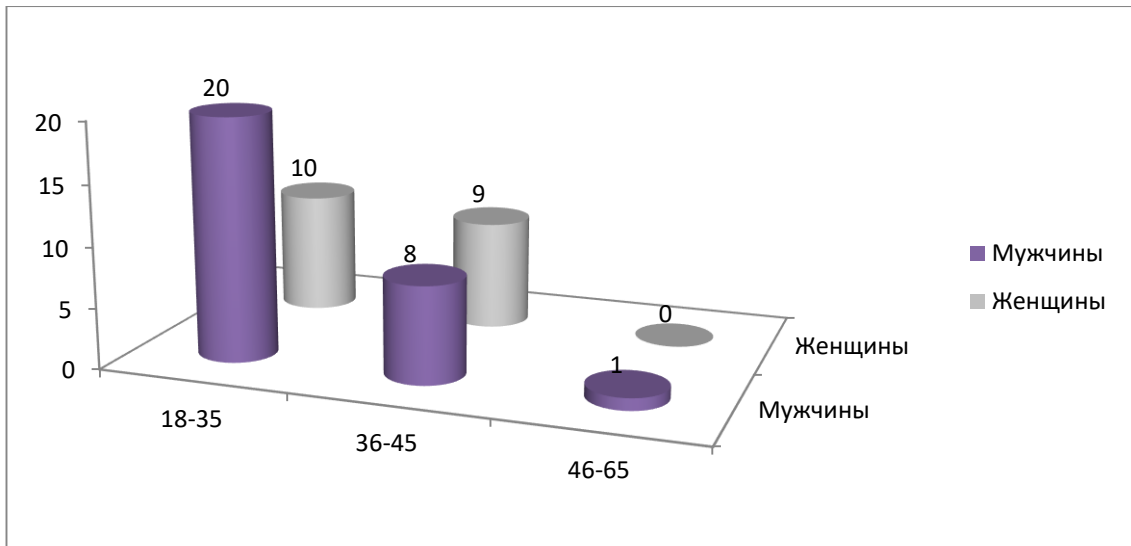


Рисунок 3.4. - Структура больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от пола и возраста

Характеристика группы: среди пациентов с ХНГ (Рисунок 3.3.) в возрастной группе от 18 до 35 лет число мужчин составило 22 человека, что превысило количество женщин – 16; в возрасте от 36 до 45 лет, наоборот, число мужчин оказалось меньше – 11, женщин – 18 человек; и в старшей возрастной категории от 46 до 65 лет количество женщин (4 человека) превысило число мужчин, среди которых был 1 пациент. Среди пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (Рисунок 3.4.) число пациентов в молодой возрастной группе от 18 до 35 лет число мужчин (19 человек) вдвое превысило количество женского пола (8 человек); от 36 до 45 лет число мужчин и женщин оказались в равном количестве по 7 пациентов; и в старшей возрастной категории от 46 до 65 лет: женщины – 4 человека, мужчины – 3 человека.

3.2. Результаты уровней гормона мелатонина в зависимости от кислотозависимых заболеваний

По результатам проведенного нами исследования было выявлено, что для пациентов с КЗЗ характерно снижение содержания гормона МТ в крови по сравнению с контрольной группой (Таблица 3.1).

Поскольку МТ обладает ярким противовоспалительным свойством, то

уменьшение содержания этого гормона в крови помогает заподозрить наличие воспаления и язвы в очаге поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Дефицит МТ в крови в период обострения ХНГ и ЯБ с образованием воспалительно-язвенного дефекта предположительно имеет прямо пропорциональную связь.

Нами была также обнаружена статистически значимая прямая зависимость дисбаланса уровня МТ в крови в период обострения ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, что может подтверждать роль гормона в качестве одного из важнейших протективных факторов при воспалительно-язвенной дисфункции СО ЖКТ. Снижение концентрации МТ в крови позволяет предположить возможное обострение ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и ХНГ.

Таблица 3.1

Сравнительная оценка показателей мелатонина в крови в зависимости от кислотозависимого заболевания в период обострения и группы контроля, пг/мл

Показатель	КЗЗ (n=120)		Группа контроля n=40
	Группа «ХНГ» n=72	Группа «ЯБ» n=48	
МТ в крови, пг/мл	2,3±2,33 p=0,033* p=0,0006**	1,03±0,99 p=0,0002*	5,4±4,7

Примечание: *- значимость разницы значений мелатонина у пациентов исследуемых групп с группой контроля, ** - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ХНГ» в сравнении с группой «ЯБ», ($p < 0,05$); n - количество человек в группе; КЗЗ – кислотозависимые заболевания

Из приведенных данных Таблицы 3.1 видно, что у больных ХНГ в период обострения средние значения МТ составили $2,3 \pm 2,33$ пг/мл, при этом $p = 0,033^*$; $p = 0,0006^{**}$ (*- значимость разницы значений МТ с группой контроля, ** - значимость различия значений МТ в сравнении с группой ЯБ) и у представителей ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки средняя концентрация гормона

составила $1,03 \pm 0,99$ пг/мл, $p=0,0002^*$ соответственно. У здоровых лиц средние значения гормона оказались в пределах $5,43 \pm 4,7$ пг/мл.

Данные Таблицы 3.1 демонстрируют, что у больных ХНГ в период обострения, по сравнению с больными ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, отмечается более высокий уровень МТ. Большее содержание МТ в крови у больных ХНГ в стадии циркадного обострения характеризует меньшую воспалительную активность СО гастродуоденальной зоны.

3.3. Динамика показателей гормона мелатонина в крови до и через 6 недель после курса терапии у пациентов исследуемых групп

При сравнении данных результатов содержания МТ в крови у больных ХНГ и ЯБ до и через 6 недель после курса терапии, отмечена значимая тенденция к нормализации концентрации гормона на фоне проведения стандартной трех- и четырехкомпонентной терапии. При этом динамика показателей была статистически значимой ($p < 0,05$).

Данные полученных результатов исследования уровней МТ в динамике у обследованных групп в период обострения и ремиссии заболевания представлены ниже (Таблица 3.2, Таблица 3.3).

Таблица 3.2

Динамика показателей гормона мелатонина в крови до и через 6 недель после лечения у пациентов с ХНГ, пг/мл

Показатель	Группа «ХНГ» n=72	
	До лечения	Через 6 недель после лечения
Мелатонин в крови, пг/мл	$2,3 \pm 2,33^*$	$5,28 \pm 1,68$

Примечание: * - значимость разницы значений мелатонина у пациентов с ХНГ до и через 6 недель после терапии ($p < 0,05$); n - количество человек в группе; ХНГ – хронический неатрофический гастрит

Таблица 3.3

Динамика показателей гормона мелатонина в крови до и через 6 недель после лечения у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, пг/мл

Показатель	Группа «ЯБ» n=48	
	До лечения	Через 6 недель после лечения
Мелатонин в крови, пг/мл	1,03±0,99*	2,55±1,26

Примечание: * - значимость разницы значений мелатонина у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки до и через 6 недель после терапии ($p<0,05$); n - количество человек в группе; ЯБ – язвенная болезнь

У больных ХНГ среднее значение МТ до лечения составило $2,3\pm 2,33$ пг/мл ($p<0,05$), у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки – $1,03\pm 0,99$ пг/мл ($p<0,05$).

При обследовании группы «ХНГ» через 6 недель после терапии среднее значение МТ составило $5,28\pm 1,68$ пг/мл, а у группы «ЯБ» – соответственно $2,55\pm 1,26$ пг/мл, т.е. показатели МТ у исследованных пациентов на фоне лечения и регресса клинических проявлений выросли, однако не достигли референсных значений.

Выявленная тенденция к нормализации показателей гормона МТ в венозной крови у больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствует как об эффективности проводимой терапии, так и о незавершенном процессе репарации в СО гастродуоденальной зоны, т.е. характеризует неполную морфологическую и клиническую фазу ремиссии КЗЗ.

При сравнении содержания МТ в крови у больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки до и после лечения с группой контроля, также была отмечена направленность к повышению средних показателей гормона после проведения терапии, но полученные результаты МТ у больных не достигали значений здоровых добровольцев. Так у пациентов группы «ХНГ» средняя концентрация гормона до лечения составила $2,3\pm 2,33$ пг/мл, через 6 недель после

проведенного лечения – $5,28 \pm 1,68$ пг/мл. У больных группы «ЯБ» средние значения индола в период обострения были равны $1,03 \pm 0,99$ пг/мл, через 6 недель после лечения – $2,55 \pm 1,26$ пг/мл. Средние показатели контрольной группы составили $5,4 \pm 4,7$ пг/мл. При этом динамика была статистически значимой ($p < 0,05$) (Таблица 3.4, Таблица 3.5).

Таблица 3.4

Динамика показателей гормона мелатонина в крови до и через 6 недель после лечения у пациентов с ХНГ и в группе контроля, пг/мл

Показатель	Группа «ХНГ» n=72		Группа контроля n=40
	До лечения	Через 6 недель после лечения	
Мелатонин в крови, пг/мл	$2,3 \pm 2,33^{**}$	$5,28 \pm 1,68^*$	$5,4 \pm 4,7$

Примечание: ** - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ХНГ» с группой контроля до лечения ($p < 0,05$); * - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ХНГ» с группой контроля через 6 недель после лечения ($p < 0,05$); n - количество человек в группе; ХНГ – хронический неатрофический гастрит

Таблица 3.5

Динамика показателей гормона мелатонина в крови до и через 6 недель после лечения у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и в группе контроля, пг/мл

Показатель	Группа «ЯБ» n=48		Группа контроля n=40
	До лечения	Через 6 недель после лечения	
Мелатонин в крови, пг/мл	$1,03 \pm 0,99^{**}$	$2,55 \pm 1,26^*$	$5,4 \pm 4,7$

Примечание: ** - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ЯБ» с группой контроля до лечения; * - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ЯБ» с группой контроля через 6 недель после лечения ($p < 0,05$); n - количество человек в группе; ЯБ – язвенная болезнь

При проведении эзофагогастродуоденоскопии у пациентов с ХНГ с морфологическим исследованием биоптатов СО желудка были обнаружены признаки активного воспаления. По данным результатов проведенного исследования нами установлено, что у больных ХНГ содержание МТ в крови оказалось выше, по сравнению со средним значением индола при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Установленный факт, возможно, связан с компенсаторной реакцией АПУД-системы, обусловленной протективным эффектом хроногормона в ответ на воспалительную и дистрофическую активность эпителиоцитов СО гастродуоденального локуса.

Обнаруженное статистически значимое снижение уровня МТ в крови у пациентов с ЯБ коррелирует с усилением экссудативно-некротических нарушений СО желудка и двенадцатиперстной кишки, и, по-видимому, свидетельствует о развитии и прогрессировании язвенного процесса (Рисунок 3.5.).

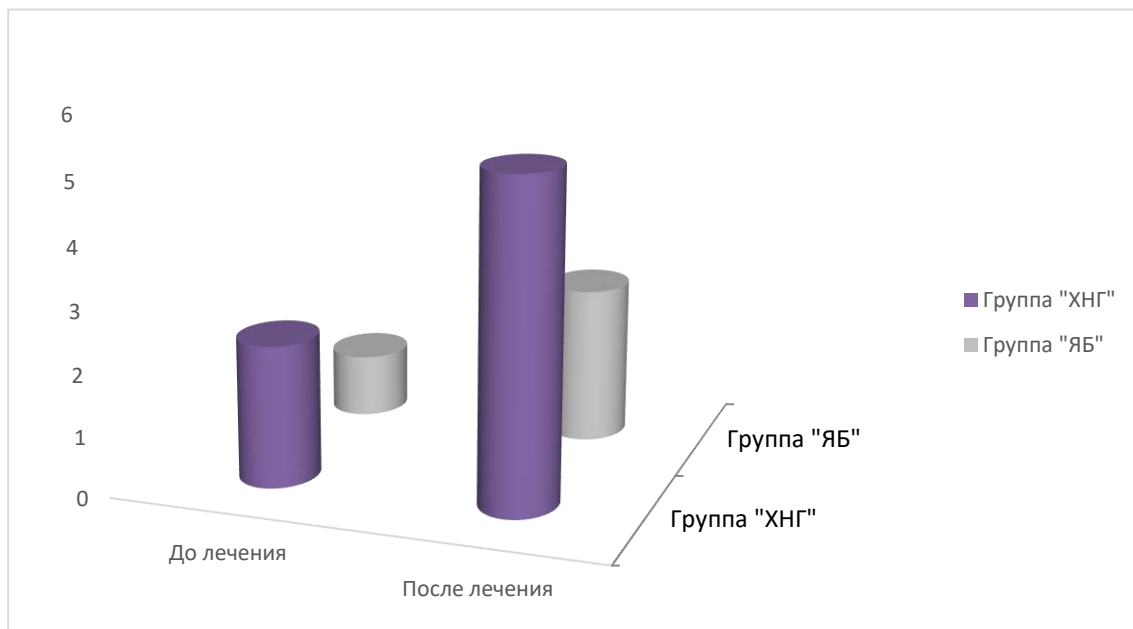


Рисунок 3.5. – Сравнительная характеристика средних показателей мелатонина до и через 6 недель после лечения у пациентов с ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, пг/мл
ХНГ – хронический неатрофический гастрит, ЯБ – язвенная болезнь

У больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки определялись разной степени выраженности язвенные очаги. По результатам статистического анализа было выявлено, что развитие обострения ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки ассоциировано с более значимым снижением количества МТ в венозной крови по сравнению с идентичными показателями у группы «ХНГ» и контроля.

Вышеописанные признаки дополнительно подтверждают теорию влияния МТ на развитие и обострение КЗЗ, в частности демонстрируют защитный эффект МТ на СО желудка и двенадцатиперстной кишки, то есть выявлено, что эрозивно-язвенные поражения ЖКТ у больных КЗЗ имеют связь со значительным снижением концентрации МТ.

3.4. Показатели изменения уровня мелатонина в крови у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от продолжительности язвенного анамнеза

Мы проанализировали характер изменения показателей МТ у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от продолжительности язвенного анамнеза. Полученные результаты показателей МТ в крови у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки до и через 6 недель после курса терапии представлены ниже (Таблица 3.6, Таблица 3.7).

Таблица 3.6

Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения в зависимости от продолжительности анамнеза заболевания

Длительность анамнеза	Группа «ЯБ» n=48			Критерий Пирсона	P
	n	%	МТ (пг/мл)		
Впервые выявлено (до 1 года)	43	89,6	1,06±1,04*	13,59	0,009
Было в анамнезе (от 1 до 5 лет)	5	10,4	0,78±0,41		

Примечание: * - значимость разницы между группами у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в период обострения ($p < 0,05$), n - количество человек в группе; ЯБ – язвенная болезнь

Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки через 6 недель после лечения в зависимости от продолжительности анамнеза заболевания

Длительность анамнеза	Группа «ЯБ» n=48			Критерий Пирсона	P
	n	%	МТ (пг/мл)		
Впервые выявлено (до 1 года)	43	89,6	2,6±1,3*	13,59	0,009
Было в анамнезе (от 1 до 5 лет)	5	10,4	2,1±0,57		

Примечание: * - значимость разницы между группами у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки после лечения ($p < 0,05$), n - количество человек в группе; ЯБ – язвенная болезнь

Из представленных данных Таблицы 3.6 и Таблица 3.7 видно, что при впервые выявленной ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки отмечено значимое увеличение содержания МТ в крови до и после лечения по сравнению с рецидивирующим течением заболевания. Меньшая концентрация МТ в крови у больных в стадии циркадного обострения при рецидивирующем течении ЯБ коррелирует с более глубокими дистрофическими и воспалительными процессами в СО желудка и двенадцатиперстной кишки, что предполагает подключить дополнительно индивидуальную терапию.

У пациентов с продолжительностью язвенного анамнеза до 1 года показатели МТ в венозной крови в периоде обострения заболевания были представлены в пределах $1,06 \pm 1,04$ пг/л, от 1 до 5 лет – $0,78 \pm 0,41$ пг/л и более 5 лет – пациенты не были включены, поскольку имели осложнения (кровотечение, прободение, пенетрация). Идентичная градация была выявлена и после проведения терапии: до 1 года средняя концентрация гормона составила $2,6 \pm 1,3$ пг/л, от 1 до 5 лет – $2,1 \pm 0,57$ пг/л. Различия между группами (1-я и 2-я) оказались несущественны ($p > 0,05$).

3.5. Показатели мелатонина в крови у больных кислотозависимым заболеванием в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori*

Ряд научных деятелей указывают на наличие взаимосвязи инфекционного агента *H. pylori* и патологии органов пищеварительного тракта [218].

Ввиду наличия пристального интереса к данному вопросу мы изучили основные аспекты. Данные результатов гистологического исследования биоптатов СО желудка и двенадцатиперстной кишки на наличие и частоту *H. pylori* у пациентов обследованных групп представлены на Рисунке 3.6.

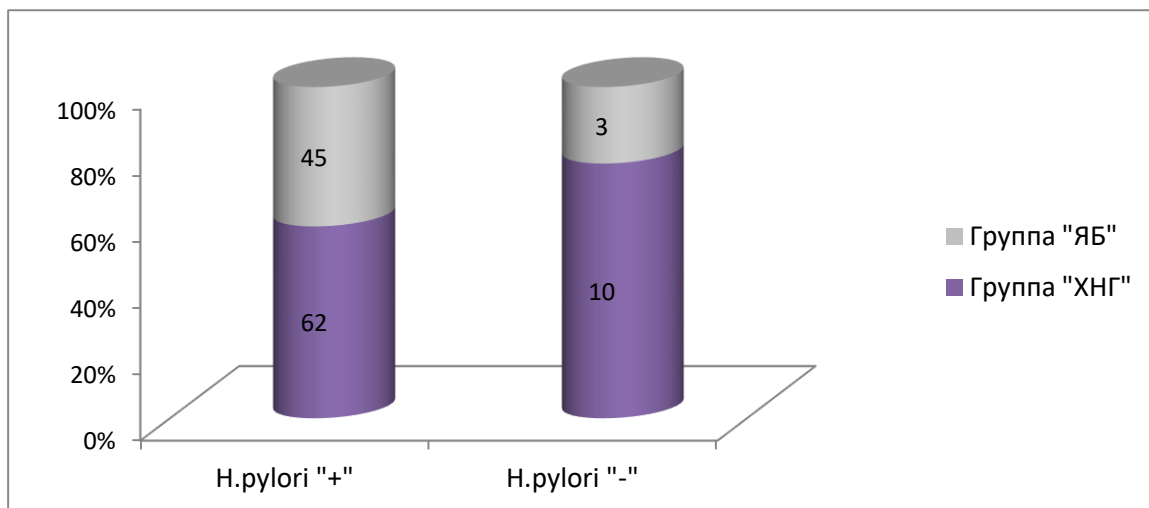


Рисунок 3.6. Частота выявления *H. pylori* у исследованных пациентов (абс. ч., %) ХНГ – хронический неатрофический гастрит; ЯБ – язвенная болезнь

На представленном Рисунке 3.6. продемонстрировано, что среди больных ХНГ патогенный *H. pylori* в СО желудка был обнаружен у 62 (86,1%) больных, а у пациентов с ЯБ – 45 (93,7%) случаев. Остальные группы КЗЗ оказались *H. pylori*-негативными.

Исходя из данных результатов, можно отметить, что у части пациентов (13 человек из 120 – (10,8%)) с обострением КЗЗ не имелось этиологического фактора возникновения и прогрессирования гастродуоденальных патологий – условно-патогенной бактерии *H. pylori*.

Для выявления влияния условно-патогенного микроорганизма *H. pylori* на уровень гормона МТ при ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, нами были определены и изучены средние уровни концентраций МТ при КЗЗ вне зависимости от сезона (ЯБ и ХНГ вместе) в группе у *H. pylori*-ассоциированных и у *H. pylori*-неассоциированных больных до и после проведения стандартной терапии (Рисунок 3.7., Рисунок 3.8.).

Так у *H. pylori*-ассоциированных пациентов с КЗЗ средние значения МТ до лечения составили $1,81 \pm 2,03$ пг/мл, а у *H. pylori*-неассоциированных – $1,62 \pm 1,92$ пг/мл ($p > 0,05$).

При повторном исследовании было отмечено, что после проведенного лечения спустя 6 недель, среди *H. pylori*-положительных больных средние концентрации МТ были равны $4,19 \pm 2,09$ пг/мл, а среди *H. pylori*-отрицательных пациентов – $4,17 \pm 1,6$ пг/мл соответственно ($p > 0,05$).

Несмотря на прирост уровня МТ у обследованных лиц КЗЗ, статистически значимых различий показателей МТ между *H. pylori*-положительными и *H. pylori*-отрицательными группами как до лечения, так и после курса терапии не было выявлено ($p > 0,05$).

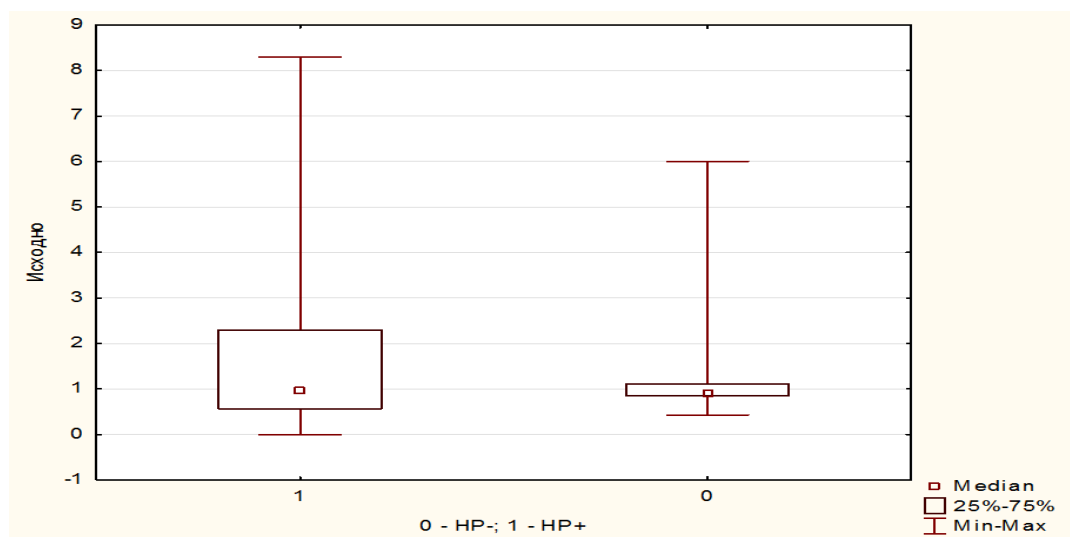


Рисунок 3.7. – Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных КЗЗ до лечения

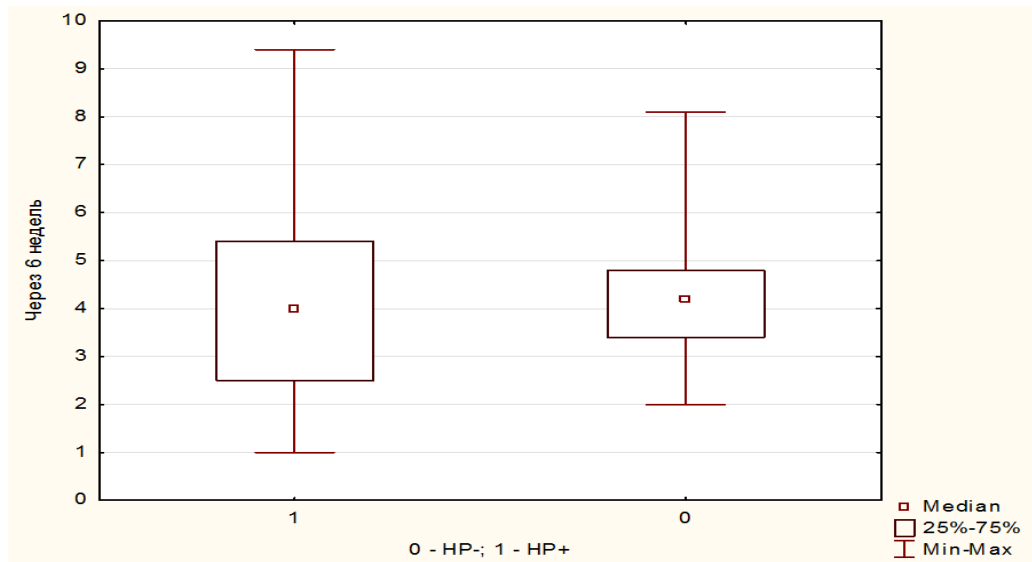


Рисунок 3.8. – Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных КЗЗ через 6 недель после лечения

При сравнении сывороточных показателей МТ в группе «ХНГ» до лечения оказались следующими: у *H. pylori*-ассоциированных пациентов средние значения МТ до лечения составили $2,36 \pm 2,38$ пг/мл, а у *H. pylori*-неассоциированных – $1,87 \pm 2,14$ пг/мл. После лечения у пациентов показатели средних концентраций МТ были выше, чем до терапии, однако различия были не значимы ($p > 0,05$). Так у пациентов с *H. pylori*-положительной инфекцией средние значения составили $5,37 \pm 1,73$ пг/мл, а среди *H. pylori*-отрицательных пациентов – $4,72 \pm 1,36$ пг/мл (Рисунок 3.9., Рисунок 3.10.).

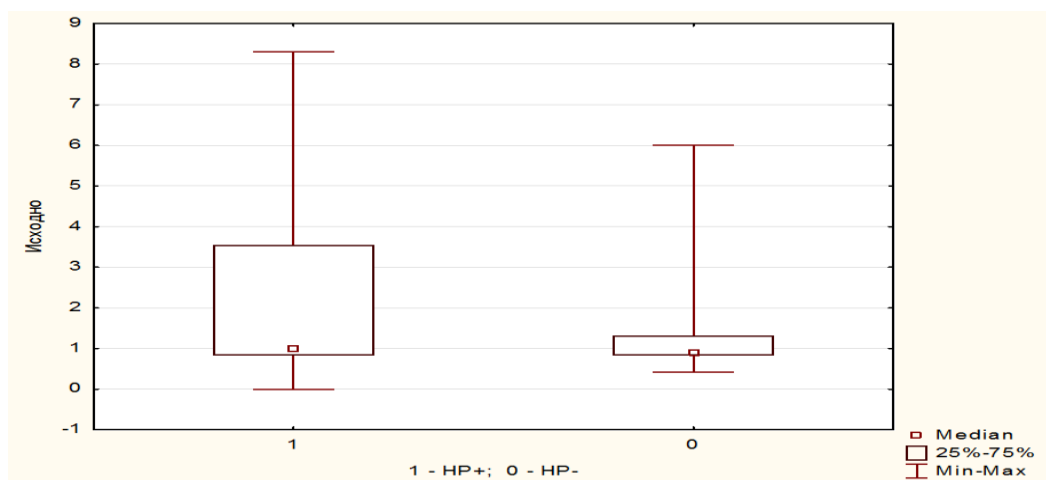


Рисунок 3.9. – Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных ХНГ до лечения

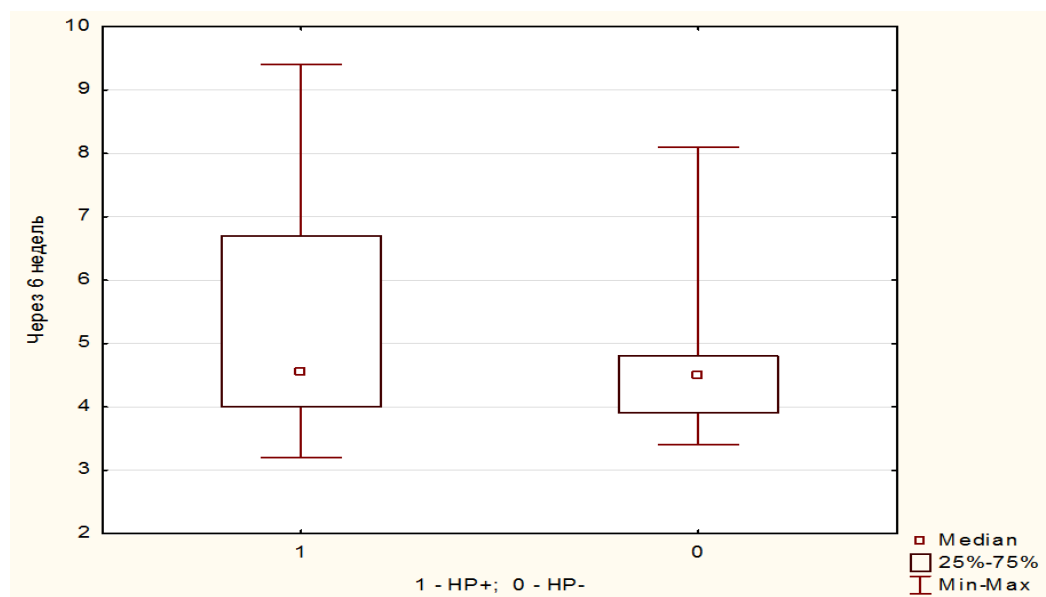


Рисунок 3.10. – Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных ХНГ через 6 недель после лечения

Также нами были изучены показатели уровней МТ у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки при наличии и отсутствии хеликобактерной инфекции.

Данные концентраций МТ в группе «ЯБ» желудка и двенадцатиперстной кишки до лечения оказались следующими: у *H. pylori*-ассоциированных пациентов средние значения МТ до лечения составили $1,05 \pm 1,02$ пг/мл, а у *H. pylori*-неассоциированных – $0,79 \pm 0,23$ пг/мл.

Средние значения у больных ЯБ также несколько возросли после лечения и составили: у пациентов с *H. pylori* «+» ассоциацией $2,56 \pm 1,3$ пг/мл, а среди *H. pylori* «-» пациентов – $2,33 \pm 0,49$ пг/мл, значимость разницы оказалась несущественной ($p > 0,05$) (Рисунок 3.11., Рисунок 3.12.).

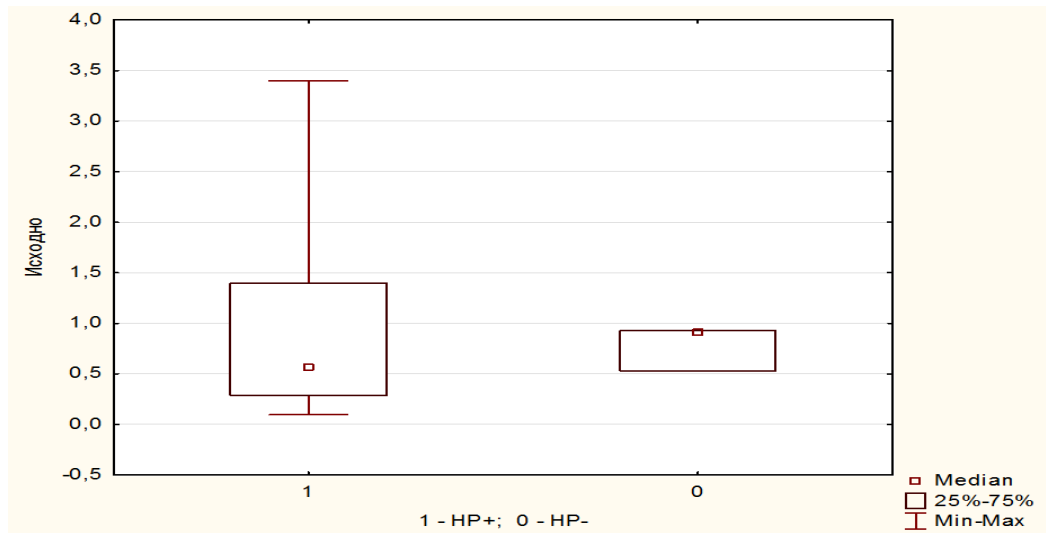


Рисунок 3.11. – Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки до лечения

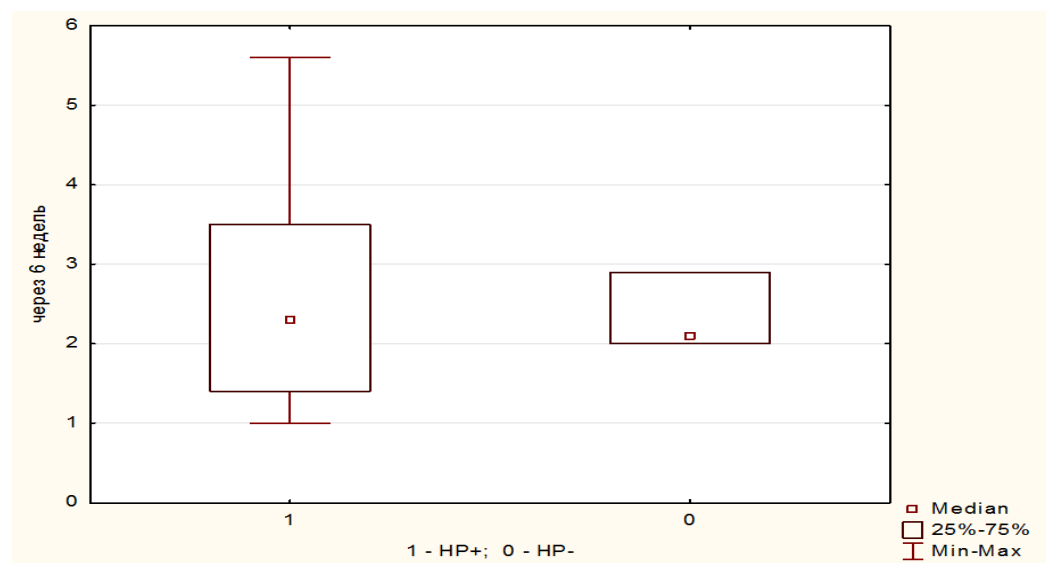


Рисунок 3.12. – Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки через 6 недель после лечения

Таким образом, показатели средних значений уровня гормона МТ у групп с КЗЗ вместе и, в частности, с ХНГ и ЯБ, при повторном исследовании через 6 недель после лечения имеют тенденцию к росту, однако статистически значимых различий по этим параметрам не наблюдалось ($p > 0,05$).

Это свидетельствует о том, что присвоение бактерии *H. pylori* статуса

единственного этиологического агента в развитии ХГ и ЯБ, скорее всего, преувеличено и неоправданно. Содержание МТ, чутко реагирующего не только на световые изменения, но и микробную активность, в данном случае ожидаемых значимых уровня не достигло. Данные наблюдения позволяют прогнозировать не меньшую значимость индольного показателя в патогенетической роли при заболеваниях ЖКТ.

При изучении коэффициента Спирмена, было выявлено, что концентрации МТ в крови не коррелируют со степенью обсемененности *H. pylori* у пациентов с КЗЗ, показатели при этом были следующими: до лечения – 0,02 ($p>0,05$), после лечения показатель составил -0,09 ($p>0,05$) (Таблица 3.8).

Таблица 3.8

Корреляционная зависимость уровня мелатонина от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных КЗЗ до и после лечения (n=120)

Наименование показателя	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость p
Уровень исходных значений мелатонина/Степень обсемененности слизистой оболочки <i>H. pylori</i>	0,02	0,85
Уровень значений мелатонина через 6 недель после терапии/Степень обсемененности слизистой оболочки <i>H. pylori</i>	-0,09	0,30

Примечание: *- $p>0,05$ в сравниваемых группах у больных КЗЗ до и после лечения
n - количество человек в группе

Также отсутствовали тесные корреляционные связи и при исследовании уровней МТ отдельно: в группе «ХНГ» до лечения критерий Спирмена составил 0,04 ($p>0,05$), после лечения был равен -0,06 ($p>0,05$) и в группе «ЯБ» до лечения коэффициент корреляции составил 0,08 ($p>0,05$), после лечения был равен -0,06 ($p>0,05$) (Таблица 3.9, Таблица 3.10).

Таблица 3.9

Корреляционная зависимость уровня мелатонина от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ХНГ до и после лечения (n=72)

Наименование показателя	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость р
Уровень исходных значений мелатонина/Степень обсемененности слизистой оболочки <i>H. pylori</i>	0,04	0,74
Уровень значений мелатонина через 6 недель после терапии/Степень обсемененности слизистой оболочки <i>H. pylori</i>	-0,06	0,63

Примечание: *- $p > 0,05$ в сравниваемых группах у больных ХНГ до и после лечения; n - количество человек в группе

Таблица 3.10

Корреляционная зависимость уровня мелатонина от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ЯБ до и после лечения (n=48)

Наименование показателя	Коэффициент корреляции Спирмена	Статистическая значимость р
Уровень исходных значений мелатонина/Степень обсемененности слизистой оболочки <i>H. pylori</i>	0,08	0,58
Уровень значений мелатонина через 6 недель после терапии/Степень обсемененности слизистой оболочки <i>H. pylori</i>	-0,06	0,66

Примечание: *- $p > 0,05$ в сравниваемых группах у больных ЯБ до и после лечения; n - количество человек в группе

Таким образом, дисбаланс содержания гормона МТ может явиться причинным фактором развития обострения КЗЗ, что предоставляет возможность применения показателя индола в крови в качестве раннего диагностического и прогностического маркера воспаления СО ЖКТ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ СЕЗОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ КИСЛОТОЗАВИСИМЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

4.1. Показатели мелатонина в крови в период обострения у пациентов с кислотозависимым заболеванием (хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки) в зависимости от сезона и длительности светового дня в течение года

Принято считать, что обострения заболеваний гастродуоденальной зоны носят сезонный характер. Известно, что в период с сентября по февраль отмечается минимальная продолжительность световой фазы дня, а в весенне-летние месяцы, с марта по август, освещенность возрастает до максимальной, достигая своего пика с мая по июль [106].

По данным некоторых работ, суточный разброс нейrogормона в это полугодие между минимальным уровнем в дневное время и максимальным – в ночной период достигает наибольшего значения [104].

В зависимости от того, в какой из этих периодов в течение года проводилось обследование испытуемых, исследуемые группы пациентов и группа контроля были разделены на подгруппы.

Были изучены уровни амплитудных изменений содержания МТ в крови в зависимости от сезона года, до и после проведения терапии у пациентов с КЗЗ (ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки) (Рисунок 4.1., Рисунок 4.2.).

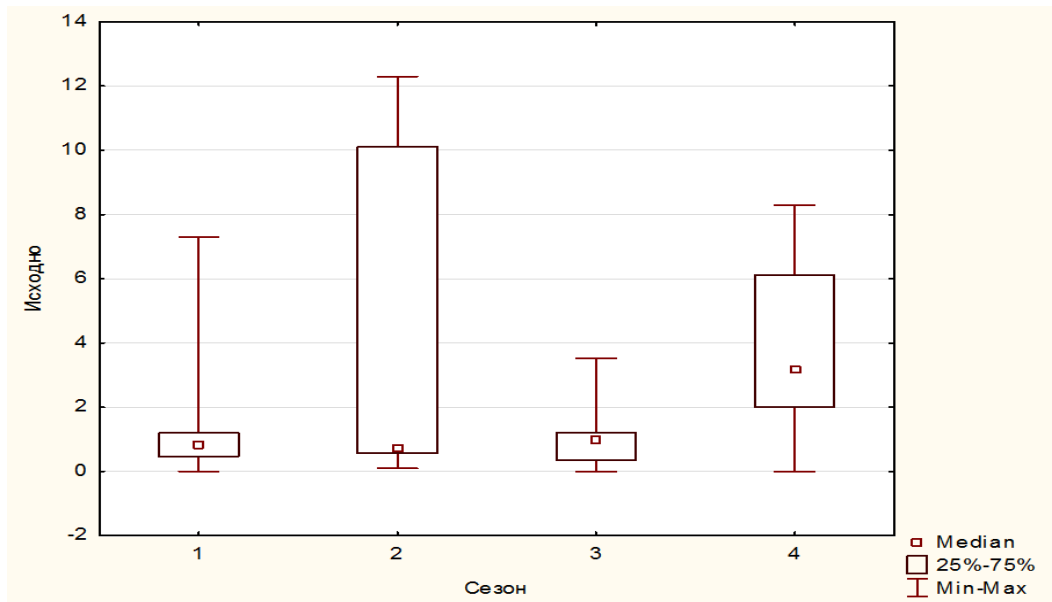


Рисунок 4.1. – Сравнительная характеристика амплитуды уровней мелатонина в зависимости от сезона года у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ) до лечения

Примечание: 1-осень, 2-зима, 3-весна, 4-лето; $p < 0,05$ в сравниваемых группах

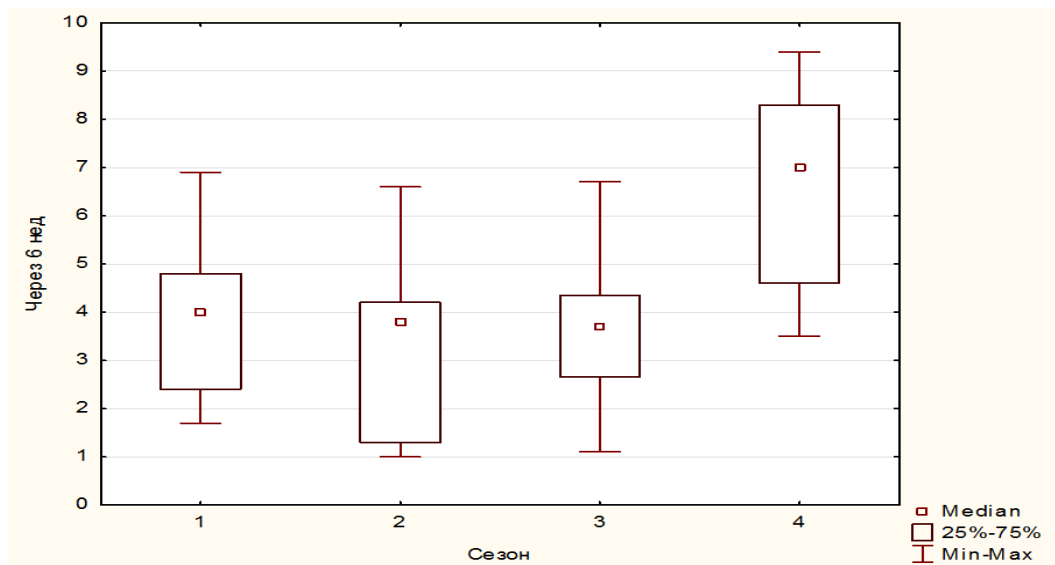


Рисунок 4.2. – Сравнительная характеристика амплитуды уровней мелатонина в зависимости от сезона года у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ) через 6 недель после лечения

Примечание: 1-осень, 2-зима, 3-весна, 4-лето; $p < 0,05$ в сравниваемых группах

Для обоснования сезонной зависимости гормона МТ в крови у пациентов с КЗЗ, ниже представлены полученные результаты применения критерия Крускала-Уоллиса до и через 6 недель после проведенного курса терапии (Таблица 4.1, Таблица 4.2).

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика показателей мелатонина в крови в период обострения (критерий Крускала-Уоллиса) в зависимости от сезона года у пациентов с КЗЗ (n=120)

Сезон года	Средние показатели мелатонина в пг/мл	Критерий Крускала-Уоллиса	Р
Осень (подгруппы I А и II А), n=33	1,31±1,72	12,475	0,0059
Зима (подгруппы I В и II В), n=29	3,3±4,6		
Весна (подгруппы I С и II С), n=32	1,03±0,9		
Лето (подгруппы I D и II D), n=26	3,75±2,69		

Примечание: *- $p < 0,01$ в сравниваемых группах у пациентов с КЗЗ до лечения; n - количество человек в группе

Ниже представлены средние показатели МТ в крови (пг/мл) в период ремиссии у пациентов с ХНГ в зависимости от времени года (Таблица 4.2).

Таблица 4.2

Сравнительная характеристика показателей мелатонина в крови в период ремиссии (критерий Крускала-Уоллиса) в зависимости от сезона года у пациентов с КЗЗ (n=120)

Сезон года	Средние показатели мелатонина в пг/мл	Критерий Крускала-Уоллиса	Р
Осень (подгруппы I А и II А), n=33	3,79±1,5	36,974	0,00000
Зима (подгруппы I В и II В), n=29	3,12±1,74		
Весна (подгруппы I С и II С), n=32	3,66±1,35		
Лето (подгруппы I D и II D), n=26	6,52±1,9		

Примечание: *- $p < 0,001$ в сравниваемых группах у пациентов с КЗЗ через 6 недель после лечения; n - количество человек в группе

Представленные на Рисунке 4.1. и Рисунке 4.2. данные, а также результаты непараметрического критерия Крускала-Уоллиса (Таблица 4.1, Таблица 4.2) показали наличие выраженных статистически значимых концентраций сезонных градаций МТ до и через 6 недель после проведенного курса терапии ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Показатели сравнительной характеристики амплитуды уровней МТ в зависимости от сезона года у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ) в период обострения оказались следующими: осенью – $1,31 \pm 1,72$ пг/мл, зимой – $3,3 \pm 4,6$ пг/мл; весной – $1,03 \pm 0,9$ пг/мл, летом – $3,75 \pm 2,69$ пг/мл ($p < 0,01$); через 6 недель после курса терапии: осенью – $3,79 \pm 1,5$ пг/мл, зимой – $3,12 \pm 1,74$ пг/мл; весной – $3,66 \pm 1,35$ пг/мл, летом – $6,52 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,001$).

4.2. Показатели мелатонина в крови в период обострения у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и группы контроля в зависимости от времени года

Мы изучили средние показатели МТ в крови (пг/мл) в период обострения у пациентов с ХНГ в зависимости от времени года (Таблица 4.3).

Таблица 4.3

Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) у пациентов в период обострения ХНГ и группы контроля в зависимости от времени года

Сезон года	Средние показатели мелатонина в пг/мл	
	Группа «ХНГ» (n=72)	Контрольная группа (n=40)
Осень (подгруппа I A), n=20	$1,22 \pm 1,2^*$	$8,86 \pm 2,59$
Зима (подгруппа I B), n=17	$0,85 \pm 0,35^*$	$10,99 \pm 0,72$
Весна (подгруппа I C), n=20	$1,46 \pm 0,79^*$	$1,41 \pm 0,36$
Лето (подгруппа I D), n=15	$6,47 \pm 0,77^*$	$0,45 \pm 1,48$

Примечание: * - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ХНГ» в период обострения с группой контроля ($p < 0,05$); n - количество человек в группе; ХНГ – хронический неатрофический гастрит

У большинства больных отмечалась сезонное обострение заболевания, в частности, весной и осенью.

Из данной Таблицы 4.3 заметно, что в период обострения ХНГ концентрация МТ статистически значимо ниже регистрировалась в осенне-зимнее и весеннее время и составила соответственно $1,22 \pm 1,2$ пг/мл – осенью; $0,85 \pm 0,35$ пг/мл – зимой и $1,46 \pm 0,79$ пг/мл – весной, в летнее время отмечался пиковый выброс хрономаркера $6,47 \pm 0,77$ пг/мл, что значимо отличается от градаций уровня гормона контрольной группы ($p < 0,05$).

По данным результатов анализов средние концентрации МТ у здоровых лиц были следующими: осенью – $8,86 \pm 2,59$ пг/мл, зимой – $10,99 \pm 0,72$ пг/мл, весной – $1,41 \pm 0,36$ пг/мл и летом – $0,45 \pm 1,48$ пг/мл, с максимальным пиком МТ в зимний период – $10,99 \pm 0,72$ пг/мл, и минимальным уровнем в летнее время – $0,45 \pm 1,48$ пг/мл.

4.3. Показатели мелатонина в крови в период обострения у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и группы контроля в зависимости от времени года

Мы изучили сезонную вариабельность изменения МТ и при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (Таблица 4.4).

Таблица 4.4

Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) в период обострения у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и группы контроля в зависимости от времени года

Сезон года	Средние показатели мелатонина в пг/мл	
	Группа «ЯБ» (n=48)	Контрольная группа (n=40)
Осень (подгруппа II А), n=13	$0,39 \pm 0,2^*$	$8,86 \pm 2,59$
Зима (подгруппа II В), n=12	$0,38 \pm 0,71^*$	$10,99 \pm 0,72$

Весна (подгруппа II C), n=12	0,36±1,11*	1,41±0,36
Лето (подгруппа II D), n=11	2,7±0,46*	0,45±1,48

Примечание: * - значимость разницы значений мелатонина у пациентов группы «ЯБ» в период обострения с группой контроля ($p<0,05$); n - количество человек в группе; ЯБ – язвенная болезнь

По данным Таблицы 4.4 следует, что у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки также статистически значимо ниже регистрировалась концентрация МТ в осенне-зимний период и весеннее время года, и составила соответственно $0,39\pm 0,2$ пг/мл – осенью, $0,38\pm 0,71$ пг/мл – зимой и $0,36\pm 1,11$ пг/мл – весной ($p<0,05$), а летом средние значения были представлены на уровне $2,7\pm 0,46$ пг/мл. Причем средние значения концентрации МТ в данные сезоны года при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки были примерно одинаковыми, за исключением летних месяцев, когда значения оказались выше. Средние концентрации МТ у представителей контрольной группы имели следующие показатели: осенью – $8,86\pm 2,59$ пг/мл, зимой – $10,99\pm 0,72$ пг/мл, весной – $1,41\pm 0,36$ пг/мл и летом – $0,45\pm 1,48$ пг/мл. Максимальные уровни гормональной активности у группы контроля оказались в зимнее время года ($10,99\pm 0,72$ пг/мл), минимальные в летнее – $0,45\pm 1,48$ пг/мл. Различия показателей между группами статистически значимы ($p<0,05$).

Стоит отметить, что как при ХНГ, так и у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в летний период наблюдались максимальные концентрации гормона, тогда как у контрольной группы (здоровые лица), наоборот, – минимальные.

Полученные результаты в ходе нашего исследования показали, что прирост значений МТ отражает протективную функцию индола в защите СО желудка и двенадцатиперстной кишки от агрессивного воздействия негативных факторов пищеварительной системы. Известно, что дневная фракция гормона шишковидной железы в крови снижена у здоровых людей, поскольку выработка эпифизарного МТ угнетается световым освещением. Данный факт сопряжен с результатами нашей работы, где летняя физиологическая концентрация МТ минимальна у всех

представителей контрольной группы со средним значением $0,45 \pm 1,48$ пг/мл. Повышенные уровни летних фракций МТ у пациентов с КЗЗ (ХНГ и ЯБ), как в период обострения ($3,75 \pm 2,69$ пг/мл), так и во время ремиссии через 6 недель после курса терапии ($6,52 \pm 1,9$ пг/мл), возможно, обеспечиваются его энтеральным синтезом.

Также стоит отметить, что у пациентов с ЯБ выявлены меньшие значения среднего содержания индола во все сезоны года по сравнению с уровнем МТ у пациентов с ХНГ. Так при ХНГ показатели гормона составили: осенью – $1,22 \pm 1,2$ пг/мл, зимой – $0,85 \pm 0,35$ пг/мл, весной – $1,46 \pm 0,79$ пг/мл, летом – $6,47 \pm 0,77$ пг/мл. В противовес при ЯБ цифры были следующими: осенью – $0,39 \pm 0,2$ пг/мл, зимой – $0,38 \pm 0,71$ пг/мл, весной – $0,36 \pm 1,11$ пг/мл, летом – $2,7 \pm 0,46$ пг/мл.

Создающийся высокий стимул секреторного пула в ЖКТ в ответ на острую необходимость в гормоне, в результате повреждения и развития воспаления в СО гастродуоденальной области, отражает значимую роль МТ в репаративных процессах СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Определение МТ в разное время года и оценка его амплитудного баланса у пациентов с КЗЗ в качестве прогностического и раннего диагностического маркера, может помочь пациентам и клиницистам осуществить профилактические мероприятия и предотвратить грозные осложнения часто рецидивирующего течения заболеваний пищеварительной системы.

4.4. Показатели мелатонина в крови у больных хроническим неатрофическим гастритом и язвенной болезнью в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *Helicobacter pylori* и сезона года у исследуемых групп

В данной работе нами было изучено влияние обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом *H. pylori* на концентрацию МТ в зависимости от времени года у пациентов с КЗЗ, которые находились на амбулаторном лечении (Таблица 4.5).

Средние показатели мелатонина в крови (пг/мл) в период обострения у пациентов с КЗЗ в зависимости от обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* и времени года

Сезон года	Средние показатели мелатонина в пг/мл	
	<i>H. pylori</i> -положительный (n=107)	<i>H. pylori</i> -отрицательный (n=13)
Осень (подгруппы I А и II А), n=33	1,03±0,83*	1,5±1,87
Зима (подгруппы I В и II В), n=29	0,9±0,03*	1,6±0,7
Весна (подгруппы I С и II С), n=32	0,88±0,04*	1,5±0,8
Лето (подгруппы I D и II D), n=26	6,0±0,00*	6,5±0,78

Примечание: * - значимость разницы значений мелатонина у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-отрицательных пациентов с КЗЗ в период обострения, ($p>0,05$); КЗЗ – кислотозависимые заболевания; n - количество человек в группе

При анализе полученных данных Таблицы 4.5 видно, что у пациентов с КЗЗ показатели МТ в крови значительно снижены, независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*. Однако при *H. pylori*-ассоциированной патологии ЖКТ показатели гормона ниже, чем при отсутствии микроорганизма.

Полученные результаты характеризовались следующими показателями: у *H. pylori*-позитивных пациентов (n=107) наблюдались колебания МТ: осенью – 1,03±0,83 пг/мл, зимой – 0,9±0,03 пг/мл, весной – 0,88±0,04 пг/мл и летом – 6,0±0,00 пг/мл; а у *H. pylori*-негативных больных соответственно: осенью – 1,5±1,87 пг/мл, зимой – 1,6±0,7 пг/мл, весной – 1,5±0,8 пг/мл, а также летом – 6,5±0,78 пг/мл ($p>0,05$).

4.5. Оценка влияния степени обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом *Helicobacter pylori* на частоту обострений кислотозависимых заболеваний (хронического неатрофического гастрита и язвенной болезни) в зависимости от сезона года

Рядом исследователей было показано, что степень обсеменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* меняется в зависимости от времени года [46, 82].

В процессе изучения научными деятелями было выявлено, что обострение ХГ и ЯБ возможно в любой сезон года и практически не зависит от степени обсеменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом *H. pylori*, что возможно связано с индивидуальными особенностями человека [72].

Нами также было изучено влияние степени обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом *H. pylori* на частоту обострений КЗЗ в зависимости от времени года у пациентов, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении. Полученные результаты представлены ниже (Рисунок 4.3.).

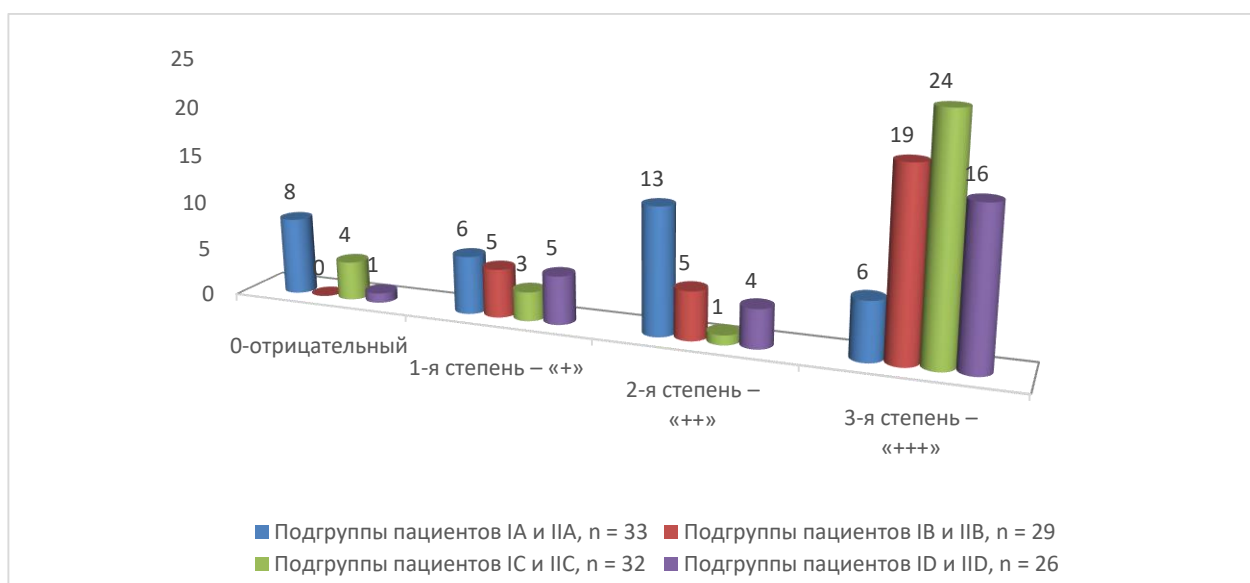


Рисунок 4.3. – Частота обследованных больных КЗЗ (ЯБ и ХНГ) желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени обсемененности *H. pylori* и сезона года

Примечание: n - количество человек в группе

Из данных на Рисунке 4.3. заметно, что у 65 (54,2%) больных КЗЗ определялась высокая степень (+++) обсеменения *H. pylori*, у 23 (19,2%) – средняя степень (++) и у 19 (15,8%) – низкая степень (+) обсемененности *H. pylori* СО желудка и двенадцатиперстной кишки. Из вышеуказанного следует то, что степень обсемененности СО желудка *H. pylori* и частота КЗЗ, взаимосвязаны.

В результате нашего исследования установлено, что для ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки характерна круглогодичная сезонность обострения. Так, весной отмечалась наибольшая частота заболевших с высокой степенью обсемененности патогенного микроорганизма: у 24 пациентов (36,9%) *H. pylori* был выявлен весной, у 19 (29,3%) больных – зимой, у 16 (24,6%) исследуемых – летом и у 6 (9,25%) человек – осенью, что согласуется с данными литературы.

Однако совсем не изучены данные о концентрации МТ в крови при ХНГ и ЯБ в зависимости от обсеменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* и времени года в результате вариабельности светового освещения.

Взаимосвязь содержания уровня МТ в крови в разные сезоны года с частотой воспалительного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке отражает патогенетически значимое звено в формировании КЗЗ.

Проведенное нами исследование зависимости сезонной заболеваемости и уровней МТ при ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, позволит значительно повысить качество лечебных и профилактических мероприятий у этих больных (Таблица 4.6).

Так же, как и при вышеописанном (Глава 3, пункт 3.5.) внесезонном изучении зависимости уровней концентрации МТ в крови при *H. pylori*-позитивном и *H. pylori*-негативном вариантах, значимость разницы оказалась несущественной ($p > 0,05$) практически во всех группах, за исключением весеннего периода ($p < 0,01$). Было выявлено, что уровень МТ в крови не всегда коррелирует со степенью инфицированности СО бактерией *H. pylori*. При анализе полученных результатов до и через 6 недель после курса терапии определялось соответствие высокой степени обсемененности *H. pylori* более низкому уровню МТ в крови, однако данная связь была малозначительна ($p > 0,05$).

Таблица 4.6

Сравнение средних показателей мелатонина в крови (пг/мл) в период обострения у пациентов с КЗЗ в зависимости от степени обсемененности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* и времени года

Сезон года/ степень <i>H. pylori</i>	Сравнение степеней <i>H. pylori</i> 0 и 1				Сравнение степеней <i>H. pylori</i> 0 и 2				Сравнение степеней <i>H. pylori</i> 0 и 3				Сравнение степеней <i>H. pylori</i> 1 и 2				Сравнение степеней <i>H. pylori</i> 1 и 3				Сравнение степеней <i>H. pylori</i> 2 и 3																			
	Средние показатели мелатонина, пг/мл								Средние показатели мелатонина, пг/мл								Средние показатели мелатонина, пг/мл								Средние показатели мелатонина, пг/мл								Средние показатели мелатонина, пг/мл							
	0		1		0		2		0		3		1		2		1		3		2		3																	
	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель	до лечения	через 6 недель																
Осень (подгруппы I A и II A)	1,43± 1,79*	4,2±1, 09*	0,79±0, 33*	3,68± 1,6*	1,43± 1,79*	4,2±1,0 9*	0,77± 0,92*	3,52± 1,66*	1,43± 1,79*	4,2±1, 09*	0,5±0, 37*	3,93±1, 74*	0,79±0, 33*	3,68± 1,6*	0,77± 0,92*	3,52± 1,66*	0,79± 0,33*	3,68± 1,6*	0,5± 0,37*	3,93± 1,74*	0,77± 0,92*	3,52± 1,66*	0,5±0, 37*	3,93± 1,74*																
Зима (подгруппы I B и II B)													0,88± 0,73*	4±1,8 9*	0,75± 0,72*	3,02± 1,53*	0,88± 0,73*	4± 1,89*	0,56± 0,29*	2,92± 1,77*	0,75± 0,72*	3,02± 1,53*	0,56± 0,29*	2,92± 1,77*																
Весна (подгруппы I C и II C)	0,9±0, 03**	3,075± 0,77*	1,4±0,3 **	4,56± 1,82*	0,9±0, 03**	3,075± 0,77*	1,1±0 **	3,5± 0*	0,9± 0,03*	3,08± 0,77*	1,28± 0,81*	3,65± 1,38*	1,4±0,3 *	4,56± 1,82*	1,1±0 *	3,5± 0*	1,4± 0,3*	4,56± 1,82*	1,28± 0,81*	3,65± 1,38*	1,1± 0*	3,5±0 *	1,28± 0,81*	3,65± 1,38*																
Лето (подгруппы I D и II D)	6±0*	8,1±0 *	6,02± 1,77*	7,84± 1,48*	6±0*	8,1±0*	4,28± 1,88*	6,05± 1,99*	6±0*	8,1± 0*	4,6± 2,12*	6,11± 1,92*	6,02±1, 77*	7,84± 1,48*	4,28± 1,88*	6,05± 1,99*	6,02± 1,77*	7,84± 1,48*	4,6± 2,12*	6,11± 1,92*	4,28± 1,88*	6,05± 1,99*	4,6± 2,12*	6,1± 1,92*																

Примечание: ** - значимость разницы между подгруппами у больных КЗЗ до лечения ($p < 0,01$); * - значимость разницы между подгруппами у больных КЗЗ до и после лечения ($p > 0,05$)

Такое соотношение в период обострения КЗЗ четко отмечается осенью, зимой и летом.

Лишь весной в период обострения при сравнении хеликобактер-негативной (0-й) и хеликобактер-позитивной степеней обсеменения (1-я, 2-я) отмечается статистически значимая, но обратная связь между средними значениями выработки МТ (пг/мл) – $0,9 \pm 0,03$ и $1,4 \pm 0,3$; $0,9 \pm 0,03$ и $1,1 \pm 0$; т.е. между отрицательной и 1-й, отрицательной и 2-й степенями, соответственно ($p < 0,01$), т.е. при отсутствии *H. pylori* концентрация МТ ниже, нежели при ее наличии (Таблица 4.6).

В весенний период года, ввиду наличия явных особенностей естественного фотопериодизма, происходят ощутимые нарушения в слаженной работе циркадных хроноритмов, что сказывается и на продукции МТ в организме.

Таким образом, отсутствие значимой разницы показателей МТ при *H. pylori*-отрицательной или *H. pylori*-положительной ассоциации, указывает на возможное участие кроме *H. pylori* и других факторов, в частности гормона МТ, в этиопатогенезе ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и ХНГ.

Всесезонные обострения КЗЗ в течение года на фоне средней и низкой степени обсеменения *H. pylori*-инфекции в СО гастродуоденальной зоны, возможно, связаны как с индивидуальными особенностями организма, так и другими еще нераспознанными этиопатогенетическими факторами.

Сглаживание четкой сезонности при ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки может быть обусловлено массовым и повсеместным проведением эрадикационной терапии *H. pylori*.

Следовательно, помимо условно-патогенного микроорганизма *H. pylori*, указывать на наличие поражения СО желудка и двенадцатиперстной кишки могут изменения концентрации гормона МТ в венозной крови.

Таким образом, гормон МТ можно представить в качестве раннего диагностического и прогностического маркера КЗЗ заболеваний для предотвращения их очередного обострения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На современном этапе развития гастроэнтерологии проблема КЗЗ пищеварительного тракта, в частности, ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки все ещё остается одной из наиболее актуальных в мировой медицинской науке. Независимо от широкого и многолетнего диапазона исследований, сохраняется востребованность пристального изучения данных нозологий у ученых в сфере ранней диагностики и лечения КЗЗ [58].

Крайне важная необходимость в постоянном поиске насущных ответов остро обусловлена высокой распространенностью ХГ и ЯБ, которая по данным показателей мировой статистики постоянно нарастает.

До сих пор в медицинской науке многие вопросы этиологии и патогенеза ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки остаются неразрешенными, вопреки всем существующим концепциям среди ученых. Современные теории гласят, что развитие ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки обязано нарушению равновесия между механизмами защиты СО гастродуоденальной зоны и факторами агрессии со сдвигом в пользу последних, и чаще всего обусловлено патогенной активностью *H. pylori*. Однако стоит учитывать и тот факт, что данные КЗЗ являются конечным звеном в цепочке сложной многоуровневой патологии, в патогенез которой вовлечены не только центральная и вегетативная нервная системы, но и воздействие биогенных аминов и пептидных гормонов ЖКТ.

Благодаря обширной функциональной активности, особенностям наследственной обусловленности и регуляции микроциркуляторного русла, физиологическая роль и значение МТ в организме огромны.

Известно, что пинеальный МТ обеспечивает центральный контроль ЖКТ под воздействием хронотропных, антиоксидантных и иммуномодулирующих эффектов индола.

Выработка внеэпифизарного МТ осуществляется с помощью ЕС-клеток АПУД-системы.

На периферическом уровне МТ обеспечивает изменения моторики, секреции, микроциркуляции, а также участвует в пролиферативных и цитопротективных механизмах [54].

Роль МТ в развитии заболеваний пищеварительной системы изучена рядом научных деятелей [Опарин А.А., 2010; Рапопорт С.И., 2012; Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2015], однако количественное содержание и диапазон изменений индола при сезонном обострении ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки практически не исследованы.

Всесторонний и глубокий анализ закономерностей изменения концентрации гормона МТ в крови при данных нозологиях в различные времена года может помочь раскрыть механизмы возникновения и развития КЗЗ и определить возможности активного воздействия на лечебный и ранний профилактический процессы.

В связи с вышеперечисленным, нами были сформулированы следующие аспекты.

Цель настоящей работы состояла в оптимизации диагностики содержания МТ в крови при КЗЗ желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве сезонного фактора развития ХНГ и ЯБ и возможности прогнозирования их циклического обострения.

Для достижения поставленной цели и решения задач было проведено комплексное обследование 120 больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, отвечающих критериям включения в основные группы (n=120). Возраст больных варьировался от 18 до 65 лет (средний возраст – $35,3 \pm 11,1$ лет). В исследование включались 57 женщин и 63 мужчины, без выраженной органической патологии.

Пациенты всех клинических групп были сопоставимы по полу и возрасту. Клинические исследования проведены на базе амбулаторного

приема в РД (в медицинских центрах «Здоровье» и «Целитель»), а также на кафедре госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России в период с 2019 по 2022 годы.

Длительность заболевания ХНГ – от 1 до 3-х лет (в среднем $1,3 \pm 0,6$ года) и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки – до 5 лет.

Критериями исключения явились прежде всего пациенты с отягощенным анамнезом, декомпенсированной сопутствующей патологией, с наличием осложнений ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и ХГ и после оперативных вмешательств на ЖКТ.

В контрольную группу были включены 40 здоровых добровольцев (женщин – 28, мужчин – 12) в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст которых составил $29 \pm 11,97$ (n=40).

В контрольную группу были включены здоровые добровольцы с неотягощенной наследственностью по ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и без жалоб со стороны ЖКТ.

Методом случайной выборки были выделены следующие клинические группы: I - группа: 72 больных ХНГ (женщин – 38, мужчин – 34).

II - группа: 48 больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (женщин – 19, мужчин – 29).

В зависимости от сезона года в каждой группе были сформированы 4 подгруппы (А, В, С и D), где подгруппа А – лица, у которых кровь на МТ взята осенью, подгруппа В – лица, у которых кровь на МТ взята зимой; С – лица, у которых кровь на МТ взята весной; и подгруппа D – лица, у которых гормон определен летом.

Результаты обследования пациентов документировали по единому протоколу.

Диагностическое обследование и терапию испытуемых проводили в стадии обострения ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Все представители исследуемых групп были обследованы до начала лечения и через

6 недель после его завершения, в стадии клинико-эндоскопической ремиссии КЗЗ.

Постановка диагноза ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась с использованием данных анамнеза и объективного осмотра, а также с учетом результатов лабораторно-инструментальных (эндоскопических, гистоморфологических и цитологических) методов исследования. При диагностике ХНГ учитывались данные Хьюстонской классификации [99, 140] с дополнениями М. Dixon et al. (1996) [146], а верификация ЯБ основывалась на критериях, рекомендованных В.Т. Ивашкиным с соавт. [47].

Для верификации диагнозов и динамики КЗЗ, помимо сбора анамнеза и данных объективного обследования, были использованы следующие клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Общие: общий анализ крови; эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией до и после проведенной терапии; данные цитологической верификации для определения в мазках-отпечатках *H. pylori*; данные гистоморфологического исследования биоптатов СО желудка и двенадцатиперстной кишки для определения *H. pylori* в начале и через 6 недель после курса терапии.

Верификация диагноза и стадии заболевания проводилась с помощью эзофагогастродуоденоскопии по общепринятой методике при помощи эндоскопа фирмы «Olympus GIF-G20» до и через 6 недель после завершения курса стандартной терапии.

Для выявления характера и степени выраженности морфологических изменений СО гастродуоденальной области при ХНГ выполняли биопсию фундального и антрального отделов желудка, и у пациентов с ЯБ забор материала производился из желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с последующим их гистологическим изучением.

Степень тяжести процесса при ХНГ определялась по степени нейтрофильной инфильтрации (слабая, умеренная, тяжелая) [7, 33].

При проведении патогистологической оценки гастробиоптатов использовали стандартную визуально-аналоговую шкалу [61, 140].

Наличие и степень обсеменения в биоптатах и мазках-отпечатках СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* проводились гистоморфологическим и цитологическим способами полуколичественным методом по Л.И. Аруину (1993). Для выявления *H. pylori* применяли окраску по Романовскому-Гимзе. Контрольную диагностику эффекта эрадикации *H. pylori* проводили спустя 6 недель, после завершения курса антихеликобактерной терапии.

При оценке диаметра язвенных дефектов при эндоскопическом исследовании использовали классификацию Ф.И. Комарова и А.В. Калинина (1992).

Специфический метод исследования заключался в определении концентрации МТ в венозной крови в различные сезоны года: осенью, зимой, весной и летом.

Количественную оценку МТ в венозной крови определяли методом ВЭЖХ-МС.

Вышеописанные показатели оценивались у сравниваемых между собой групп пациентов исходно и спустя 6 недель после курса терапии.

В результате проведенного нами исследования было выявлено, что для пациентов с ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения характерно снижение концентрации гормона МТ в венозной крови по сравнению с контрольной группой.

Так у больных ХНГ до лечения средние значения МТ составили $2,3 \pm 2,33$ пг/мл, при этом $p=0,033^*$; $p=0,0006^{**}$ (*- значимость разницы значений МТ с группой контроля, ** - значимость различия значений МТ в сравнении с группой ЯБ) и у представителей ЯБ – $1,03 \pm 0,99$ пг/мл, $p=0,0002^*$,

соответственно. У здоровых лиц среднее значение гормона составило $5,43 \pm 4,7$ пг/мл.

Также результаты показали, что в периоде обострения ХНГ у больных уровень гормона МТ был выше по сравнению с пациентами с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Данный факт возможно связан с меньшей воспалительной и деструктивной активностью в СО желудка при ХГ.

Мощный противовоспалительный эффект МТ подтверждает мнение, что снижение уровня биоамина в крови помогает заподозрить наличие воспалительного и язвенного повреждения в очаге поражения желудка и двенадцатиперстной кишки.

Соответственно, можно заключить, что дефицит МТ в крови в период обострения данных КЗЗ с образованием воспалительно-язвенного дефекта предположительно имеет прямо пропорциональную связь.

Содержание МТ в крови также определяли дважды: в стадии клинико-эндоскопического обострения до начала терапии и в стадии клинико-эндоскопической ремиссии КЗЗ, спустя 6 недель после проведения стандартной схемы терапии.

Так при повторном обследовании пациентов с ХНГ после курса терапии среднее значение гормона составило $5,28 \pm 1,68$ пг/мл, а у больных ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки – $2,55 \pm 1,26$ пг/мл ($p < 0,05$), т.е. показатели МТ в исследованных группах больных в фазе ремиссии увеличились, однако полностью не достигали нормы.

Выявленная тенденция к нормализации показателей гормона МТ в венозной крови у больных ХНГ и ЯБ можно трактовать двояко: с одной стороны, это сигнализирует о положительном терапевтическом эффекте, а с другой – о незаконченности восстановительно-регенеративных процессов в СО желудка и двенадцатиперстной кишки, т.е. о неполной морфологической и клинической ремиссии КЗЗ.

В процессе исследования также отмечено, что как до, так и после проведенного лечения у пациентов ХНГ уровень МТ в крови выше, по сравнению с уровнем гормона при ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки. Данное наблюдение подтверждает защитное действие МТ в результате компенсаторной реакции диффузной эндокринной системы в ответ на патогенное влияние воспаления и дистрофии эпителиоцитов СО гастродуоденальной области. В противовес этому, при ЯБ, сопровождающейся усилением экссудативно-некротических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки, вероятно, происходит развитие и прогрессирование язвенных дефектов и ведёт к большему снижению гормональной активности.

Полученные при ВЭЖХ-МС результаты подтверждают роль МТ в развитии и обострении КЗЗ, в частности демонстрируют его протективный эффект как универсального гормона на СО ЖКТ.

Мы также провели анализ характера изменения уровня МТ у пациентов из группы «ЯБ» желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от продолжительности язвенного анамнеза.

Полученные результаты показывают, что большая концентрация МТ в крови характерна для впервые выявленной ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки по сравнению с рецидивирующим течением заболевания, и такая закономерность прослеживается как до, так и после лечения.

Так, у пациентов с длительностью язвенного анамнеза до 1 года показатели МТ в крови в период обострения заболевания составили $1,06 \pm 1,04$ пг/л, от 1 до 5 лет – $0,78 \pm 0,41$ пг/л. В фазе ремиссии уровни гормона составили: до 1 года средняя концентрация была $2,6 \pm 1,3$ пг/л, от 1 до 5 лет – $2,1 \pm 0,57$ пг/л. Пациенты с анамнезом более 5 лет не были включены, так как длительный анамнез сопровождался наличием осложнений (кровотечение, прободение, пенетрация, пилоростеноз).

Более выраженное снижение содержания МТ в крови у больных в стадии циркадного обострения при рецидивирующем течении ЯБ коррелирует с более глубокими дистрофическими и воспалительными процессами в СО желудка и двенадцатиперстной кишки, что предполагает подключение дополнительно индивидуального лечения.

При исследовании пациентов на наличие микроорганизма *H. pylori* в СО желудка и двенадцатиперстной кишки положительный ответ был выявлен среди больных ХНГ у 62 (86,1%) человек и у 45 (93,7%) человек с ЯБ.

Однако у ряда пациентов – 13 (10,8%) из 120 человек с обострением КЗЗ хеликобактерная инфекция не была диагностирована.

Одной из главенствующих задач нашего исследования явилось изучение сезонного профиля МТ при КЗЗ.

МТ является универсальным регулятором биологических ритмов в организме человека, как сезонных, так и суточных. Повсеместная распространенность синтеза МТ в организме человека, а также объемный спектр функций гормона определяет его значимую роль как межклеточного нейроэндокринного координатора многих сложных и синхронизированных биологических процессов [89].

Свою деятельность гормон осуществляет через мембранные и ядерные рецепторы, а также доказано, что наибольшая активность МТ достигает пика к 2-4 часам ночи [56].

Секреторная активность нейrogормона прямо пропорциональна световому освещению (как солнечному, так и искусственному) и зависит от фазы суток и сезона года [60].

Суточная ритмика выработки биоамина в здоровом организме подчинена четкому циркадному ритму: ночью – максимальна, днем – минимальна, поскольку его синтез угнетается импульсами, поступающими из сетчатки глаза, чувствительной к свету.

Сезонная вариабельность продукции МТ тоже имеет свои закономерности. Так концентрация индола в крови человека минимальна в период максимальной световой активности – с мая по июль включительно.

По данным некоторых работ, суточный разброс нейrogормона в это полугодие между минимальным уровнем в дневное время и максимальным – в ночной период достигает наибольшего значения [104].

В нашем исследовании показатели сравнительной характеристики амплитуды уровней МТ в зависимости от сезона года у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ) в период обострения оказались следующими: осенью – $1,31 \pm 1,72$ пг/мл, зимой – $3,3 \pm 4,6$ пг/мл; весной – $1,03 \pm 0,9$ пг/мл, летом – $3,75 \pm 2,69$ пг/мл ($p < 0,01$); через 6 недель после курса терапии: осенью – $3,79 \pm 1,5$ пг/мл, зимой – $3,12 \pm 1,74$ пг/мл; весной – $3,66 \pm 1,35$ пг/мл, летом – $6,52 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,001$).

В процессе исследования нами было отмечено, что обострения КЗЗ регистрировались в течение всего года, однако амплитуда колебаний значений МТ в различные времена года менялась.

Так, в период обострения ХНГ концентрация МТ статистически значимо ниже регистрировалась в осенне-зимнее и весеннее время и составила: $1,22 \pm 1,2$ пг/мл – осенью; $0,85 \pm 0,35$ пг/мл – зимой и $1,46 \pm 0,79$ пг/мл – весной ($p < 0,05$), а при ЯБ: $0,39 \pm 0,2$ пг/мл – осенью, $0,38 \pm 0,71$ пг/мл – зимой и $0,36 \pm 1,11$ пг/мл – весной. В летнее время отмечалась максимальная секреция индола $6,47 \pm 0,77$ пг/мл, что значимо отличается от градаций уровня гормона у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Для сравнения, у лиц контрольной группы средние показатели гормона МТ представлены следующими показателями: осенью – $8,86 \pm 2,59$ пг/мл, зимой – $10,99 \pm 0,72$ пг/мл, весной – $1,41 \pm 0,36$ пг/мл и летом – $0,45 \pm 1,48$ пг/мл ($p < 0,05$), т.е. пиковая секреция и выработка в венозной крови отмечалась зимой (в период удлинения темной фазы суток) – $10,99 \pm 0,72$ пг/мл, в то время как летом – $0,45 \pm 1,48$ пг/мл показатели МТ были минимальны (в период максимального освещения голубым спектром лучей солнца).

Однако нами было замечено, что в летнее время года как при ХНГ, так и у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдались максимальные, но не нормированные концентрации гормона, тогда как у здоровых лиц, наоборот, – минимальные.

Повышение фракций летних концентраций МТ у пациентов с КЗЗ (ХНГ и ЯБ), как в период обострения ($3,75 \pm 2,69$ пг/мл), так и через 6 недель после курса терапии ($6,52 \pm 1,9$ пг/мл), возможно, обеспечиваются его энтеральным синтезом.

Таким образом, циклическое обострение ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалось в течение целого года, но пиковый выброс гормональной активности приходился на летний период.

Соответственно, при обнаружении концентрации МТ в крови от 1 до 10 пг/мл в период удлиненного светового дня (весной и летом), и от 0 до 1 пг/мл во время минимальной дневной освещенности (осенью и зимой) позволяет прогнозировать наличие у человека КЗЗ.

Из вышесказанного можно предположить, что сниженная концентрация МТ в крови позволит на раннем этапе прогнозировать возможное обострение ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и ХНГ.

Эволюционно человеческий организм обладает уникальной способностью приспосабливаться к всевозможным неблагоприятным внешним и эпигенетическим факторам.

Однако выраженная патология желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождается снижением реактивности макроорганизма, что влечет за собой изменение уровня МТ в кровеносном русле.

Колоссальные хрононагрузки, возникающие при смене времен года, однозначно приводят к дисбалансу между факторами защиты и агрессии в ЖКТ и наступлению обострения ХНГ и ЯБ, что также отражается на уровне гормона МТ в крови у данных пациентов.

В нашей работе помимо общего наличия хеликобактерной инфекции, мы остановились на изучении воздействия на уровни МТ в крови обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* в зависимости от сезона года у пациентов с КЗЗ.

Так у *H. pylori*-положительных пациентов ($n=107$ из 120 обследованных) отмечались следующие значения МТ: осенью – $1,03 \pm 0,83$ пг/мл, зимой – $0,9 \pm 0,03$ пг/мл, весной – $0,88 \pm 0,04$ пг/мл и летом – $6,0 \pm 0,00$ пг/мл; а у *H. pylori*-негативных больных соответственно: осенью – $1,5 \pm 1,87$ пг/мл, зимой – $1,6 \pm 0,7$ пг/мл, весной – $1,5 \pm 0,8$ пг/мл, а также летом – $6,5 \pm 0,78$ пг/мл ($p > 0,05$).

Анализ данных обсемененности показал, что концентрация гормона в крови у больных ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки снижена независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*, хотя у *H. pylori*-положительных представителей КЗЗ показатели гормона ниже, чем у *H. pylori*-отрицательных лиц, однако значимость оказалась малосущественной ($p > 0,05$).

В ряде научных авторов продемонстрирован факт зависимости степени обсеменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* по отношению к сезону года [46].

Повышенный интерес к данному вопросу, привел к изучению влияния степени обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом *H. pylori* на частоту обострений нозологий гастроудоденальной зоны с учетом циркадных изменений у пациентов.

Показатели распространенности *H. pylori*-инфекции у больных КЗЗ оказались следующими: у 65 (54,2%) больных КЗЗ определялась высокая степень (+++) обсеменения *H. pylori*, у 23 (19,2%) – средняя степень (++) и у 19 (15,8%) – низкая степень (+) обсемененности *H. pylori* СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Полученные данные подтвердили, что степень обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* и частота заболевания КЗЗ взаимосвязаны.

Круглогодичная сезонность обострения, характерная для пациентов с ЯБ и ХНГ, также была отмечена при ассоциации с *H. pylori*: у 24 пациентов (36,9%) бактерия была выявлена весной, у 19 (29,3%) больных – зимой, у 16 (24,6%) – летом и 6 (9,25%) человек – осенью.

Стоит отметить, что максимальная частота обратившихся пациентов с высокой степенью хеликобактерной экспансии была зафиксирована в весенний период.

Еще одно направление нашей работы касалось изучения показателей МТ в крови при ХНГ и ЯБ вне и в зависимости от сезонности и степени обсеменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori*. Однако, при анализе данных результатов были выявлены интересные факты.

В исследовании было продемонстрировано, что, амплитуда уровня МТ в крови обратно пропорциональна степени инфицированности СО *H. pylori* и повторяется как при общем, так и при сезонном разделении исследуемых групп.

Чем выше степень обсемененности СО гастродуоденальной зоны *H. pylori*, тем ниже показатели МТ в крови, но значимость в обоих случаях малосущественна ($p > 0,05$).

Подобная градация в период обострения КЗЗ четко прослеживается осенью, зимой и летом.

Однако в весенний период обострения данные закономерности не работают. При отсутствии *H. pylori*, т.е. при сравнении хеликобактер-отрицательной и хеликобактер-положительной степеней (1-я, 2-я) отмечается обратная зависимость средних значений выработки МТ (пг/мл) – $0,9 \pm 0,03$ и $1,4 \pm 0,3$; $0,9 \pm 0,03$ и $1,1 \pm 0$, т.е. между отрицательной и 1-й, отрицательной и 2-й степенями соответственно, причем значимость существенна ($p < 0,01$).

То есть весной выраженность снижения содержания МТ в крови у *H. pylori*-отрицательных пациентов выше, по сравнению с *H. pylori*-ассоциированными больными.

Данный факт возможно объяснить тем, что в этот сезон года происходит более глубокое нарушение циркадных хроноритмов, следовательно, и продукции МТ в организме.

Нами так же получены данные, которые подтверждают, что обострение ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки проявляется в любое время года не только при высокой, но при средней и низкой степени обсемененности *H. pylori*-ассоциированной инфекции, что, возможно, связано как с персональными особенностями организма, так и другими еще нераспознанными этиопатогенетическими факторами.

Утрата векторной сезонности КЗЗ скорее всего связана с частым и полисистемным внедрением и назначением антибиотикотерапии в медицине.

Таким образом, разнородность соотношения уровня МТ в крови в разные сезоны года от частоты воспалительного процесса в желудке и двенадцатиперстной кишке отражает патогенетически значимое звено в формировании КЗЗ.

Анализируя данные научной литературы и полученные результаты исследования, можно говорить о взаимосвязи нарушения сезонных ритмов с колебаниями мелатонинового профиля, что подтверждает наличие многочисленных противовоспалительных и иных защитных механизмов универсального гормона в функционировании ЖКТ.

Полученные нами данные исследования позволяют сделать заключение о том, что постоянное искусственное освещение в инновационном мире в темное время суток, промотирует развитие начального звена нарушений в СО гастродуоденальной области и индуцирует развитие ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки.

Следовательно, нельзя ограничиваться только констатацией *H. pylori* в качестве единственного этиологического агента развития заболевания, но следует наряду с другими факторами, учитывать уровень концентрации МТ в крови при обострениях КЗЗ.

Таким образом, подтверждено наличие защитного противовоспалительного и противоязвенного влияния гормона МТ на циркадные ритмы человеческого организма и его систем, в частности ЖКТ.

Вопрос о возможностях ранней диагностики и профилактики ХГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и связанных с ними циркадианных ритмов, а также посттерапевтического контроля у данных пациентов нуждается в дальнейшем изучении.

ВЫВОДЫ

1. В развитии кислотозависимых заболеваний (хронического неатрофического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки) важное значение имеют циркадные нарушения, которые сопровождаются понижением уровня гормона мелатонина в крови.
2. Уровни мелатонина в крови у больных кислотозависимым заболеванием зависят от времени года. Обнаружение концентрации мелатонина в крови от 0 до 1 пг/мл осенью и зимой и от 1 до 10 пг/мл весной и летом позволяет прогнозировать наличие у человека хронического гастрита и язвенной болезни.
3. Концентрация гормона мелатонина в крови у больных хроническим неатрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки статистически значимо снижена независимо от наличия или отсутствия *H. pylori*. Понижение уровня мелатонина как при *H. pylori*-позитивном, так и при *H. pylori*-негативном кислотозависимом заболевании может явиться ранним маркёром и чувствительным тестом развития воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.
4. Ассоциация сниженной концентрации мелатонина с хеликобактерной инфекцией при хроническом гастрите и язвенной болезни может стать триггером обострений гастродуоденальной патологии в течение любого сезона года.
5. Уровень мелатонина в крови в результате лечения статистически значимо повышается до нижних границ референсных значений по сравнению с периодом обострений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего прогнозирования развития и сезонного обострения хронического неатрофического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки рекомендуется определить содержание уровня мелатонина в венозной крови.
2. Для разработки скрининговых тест-систем с массовым внедрением необходимо оценивать динамику содержания мелатонина в крови в разные сезоны годы до и после терапии с ранней диагностической и профилактической целями, а также для учета контроля эффективности проводимой терапии.
3. Врачам стационарного и амбулаторно-поликлинического звена рекомендовать включить в перечень необходимых лабораторных исследований определение концентрации мелатонина в венозной крови у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПУД-система – (диффузная эндокринная система или диффузная нейроэндокринная система) относится к системе нейроэндокринной регуляции организма и является отделом эндокринной системы, но сходна с нервной системой по происхождению своих клеток и по своим продуктам - пептидным гормонам.

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

ЕС-клетки – энтерохромафинные клетки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПП – ингибитор протонной помпы

КЗЗ – кислотозависимые заболевания

МТ – мелатонин

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

РД – Республика Дагестан

РФ – Российская Федерация

СО – слизистая оболочка

СХЯ – супрадиафрагмальное ядро

ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ХГ – хронический гастрит

ХНГ – хронический (неатрофический) гастрит

ЯБ – язвенная болезнь

АААД – декарбоксилаза ароматических аминокислот

ААНАТ – арилалкиламин N-ацетилтрансфераза

G-белки – гуанин-нуклеотид связывающий белок

H. pylori – *Helicobacter pylori*

HIOMT – гидроксииндол-О-метилтрансфераза

IL – интерлейкин

IFN- γ – интерферон γ

NK – природная киллерная клетка

pRGC – ганглионарные клетки сетчатки

ROR – ретиноидные орфановые рецепторы

RZR – ретиноидные Z-рецепторы

Th1, 2 – Т-хелперная система 1, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеенко, С. В. Структура сетчатки глаза человека: классические и современные данные / С. В. Алексеенко // Сенсорные системы. – 2019. – Т. 33, № 4. – С. 269-286.
2. Альчикова, С. В. Мелатонин и его свойства / С. В. Альчикова, П. Н. Кадников, Е. В. Бит-Юнан // Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология: Сборник трудов второй научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, посвященной 30-летию Кировского ГМУ. – Киров, 2017. – С. 23-31.
3. Анисимов, В.Н. Мелатонин как геропротектор и антиканцероген. / В. Н. Анисимов. – СПб.: ЭлПринт, 2014. – 56 с.
4. Анисимов, В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине / В. Н. Анисимов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 269.
5. Анисимов, В. Н. Световой десинхроноз и здоровье / В. Н. Анисимов // Светотехника. – 2019. – № 1. – С. 30-38.
6. Аруин, Л. И. Метод оценки обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* / Л. И. Аруин, В. А. Исаков // Архив патологии. – 1995. – № 3. – С. 75–76.
7. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – Москва: Триада-Х, 1998. – 483 с.
8. Арушанян, Э. Б. Значение мелатонина для деятельности почек / Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 120-123.
9. Арушанян, Э. Б. Значение мелатонина для физиологии и патологии глаза / Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 1. – С. 126-133.
10. Арушанян, Э. Б. Мелатонин и деятельность печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 8, № 11. – С. 32-37.
11. Арушанян, Э. Б. Мелатонин как универсальный модулятор любых патологических процессов / Э. Б. Арушанян, Е. В. Щетинин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – № 1. – С. 79-88.
12. Арушанян, Э. Б. Мелатонин при аутоиммунной и аллергической патологии / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 8. – С. 29-34.

13. Арушанян, Э. Б. Основы хрономедицины и хронофармакологии / Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, К.Б. Ованесов. – Ставрополь: СтГМУ, 2016. – 147 с.
14. Арушанян, Э. Б. Роль ренин-ангиотензиновой системы в кардиоваскулярных эффектах мелатонина / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 3. – С. 40-43.
15. Арушанян, Э. Б. Участие мелатонина в происхождении патологических процессов в костной ткани и их ограничении / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 2. – С. 39-44.
16. Арушанян, Э. Б. Экспериментальные доказательства защитной роли мелатонина при паркинсонизме / Э. Б. Арушанян, С. Наумов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 9. – С. 38-44.
17. Арушанян, Э. Б. Экспериментальные и клинические аспекты взаимодействия мелатонина и эстрогенных гормонов / Э. Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 32-36.
18. Бердина, О. Н. Ожирение и нарушения циркадных ритмов сна и бодрствования: точки соприкосновения и перспективы терапии / О. Н. Бердина, И. М. Мадаева, Л. В. Рычкова // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 21–30.
19. Бобок, М. Н. Регуляция биологических ритмов. Современные способы коррекции десинхронозов / М. Н. Бобок, И. И. Краснюк, Ж. М. Козлова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – Т. 97, № 7. – С. 182–188.
20. Бордин, Д. С. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? / Д. С. Бордин, М. А. Ливзан // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 22. – С. 72–84.
21. Боташева, Т. Л. Сезонная периодичность мелатонинового обмена и гормонального статуса беременных в зависимости от пола плода / Т. Л. Боташева, А. В. Хлопонина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 70-76.
22. Бреус, Т. К. Хроноструктура ритмов сердца и факторы внешней среды: монография / Т. К. Бреус, С. М. Чибисов, Р. Н. Баевский, К. В. Шебзухов. – Москва: Изд-во Российского ун-та дружбы народов «Полиграф сервис», 2002. – 232 с.
23. Будневский, А. В. Мелатонин и артериальная гипертония: возможная роль в комплексной терапии / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Н. В.

- Резова, Я. С. Шкатова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12. – С. 122-126.
24. Будневский, А. В. Взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких, ожирения и уровня мелатонина / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 359-367.
 25. Бурчаков, Д. И. Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина / Д. И. Бурчаков // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46-51.
 26. Вапаев, К. Б. Роль мелатонина в регуляции функции желудочно-кишечного тракта / К. Б. Вапаев, Ш. О. Ирназаров // Современные инновации. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 32-35.
 27. Васендин, Д. В. Медико-биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения / Д. В. Васендин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 55, № 3. – С. 171-178.
 28. Вознесенская, Л. А. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.00 / Вознесенская Лариса Анатольевна. — Москва, 1998. — 42 с.
 29. Волевач, Л. В. Язвенная болезнь. Факторы, влияющие на качество жизни: Монография / Л. В. Волевач, А. Ш. Нафикова, Л. В. Габбасова, А. С. Сарсенбаева; МОН РФ, БГМУ. - Тамбов: Изд-во «ООО Консалтинговая компания Юком», 2018. – 108 с.
 30. Волобуев, А. Н. Когнитивное долголетие и методы его увеличения / А. Н. Волобуев, Н. П. Романчук, В. Ф. Пятин. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 10. – С. 83-84.
 31. Волобуев, А. Н. Сохранение видов и эволюция когнитивных способностей человека / А. Н. Волобуев, В. Ф. Пятин, Н. П. Романчук // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 112-124.
 32. Волобуев, А. Н. Циркадианная эпигенетика болезни Альцгеймера / А. Н. Волобуев, Н. П. Романчук, В. Ф. Пятин // Бюллетень науки и практики. – 2018. – Т. 4, № 8. – С. 28-44.
 33. Голофеевский, В. Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. – Санкт-Петербург, 2005. – 110 с.
 34. Голофеевский, В. Ю. Размышления о природе и общих закономерностях морфогенеза хронического гастрита / В. Ю. Голофеевский // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 148, № 12. – С. 76–81.
 35. Гончаренко, О. В. Клиническое значение уровня мелатонина у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Гончаренко, А. В.

- Будневский, С. А. Кожевникова // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 7-17.
36. Григорьев, К. И. Язвенная болезнь - историческая динамика взглядов на этиопатогенез и лечение с позиций педиатров / К. И. Григорьев, А. М. Запруднов, А. А. Харитонов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1. – С. 155–165.
37. Гришина, Л. П. Особенности общего контингента инвалидов вследствие заболеваний органов пищеварения в Москве / Л. П. Гришина, Т. И. Анчеева // Проблемы управления здравоохранением. – 2002. – № 4. – С. 43-44.
38. Грунская, Л. В. Геофизика и биоритмы: учебное пособие. В 2 ч. Ч. 1 / Л. В. Грунская; ВлГУ. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. – Владимир: Изд-во ВлГУ, 2018. – 180 с.
39. Губин, Д. Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина / Д. Г. Губин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – Т. 11, № 6. – С. 1048-1053.
40. Датиева, В. К. Современная терапия в психиатрии и неврологии. Применение мелатонина при нарушении сна / В. К. Датиева, Е. А. Ляшенко, О. С. Левин, Я. И. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №1. – С. 36-40.
41. Ершов, А. В. Влияние сна на структурно-функциональное состояние предстательной железы / А. В. Ершов, М. Н. Грошева, С. В. Степанянц, А. В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 11. – С. 816–821. DOI: 10.26442/20751753.2022.11.202022
42. Заболеваемость всего населения России в 2018 г. Статистические материалы Минздрава России. – Москва, 2018. – 101 с.
43. Зарипов, А. А. Современные представления об использовании принципа биологической обратной связи в коррекции функционального состояния организма сотрудников силовых ведомств при сменном режиме деятельности / А. А. Зарипов, Р. В. Потапов, Е. Н. Ашанина // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2015. – № 2. – С. 86-99.
44. Заславская, Р. М. Эффективность мелатонина при ишемической болезни сердца / Р. М. Заславская // Клиническая медицина. – 2022. – Т. 100, № 6. – С. 285-287.
45. Захарова, И. Н. Микробиом, микробиота что нового? / И. Н. Захарова // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 92-97.
46. Зинатуллин, М. Р. Сезонность заболевания и распространенность *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью / М. Р. Зинатуллин //

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 2, – С. 22-23.
47. Ивашкин, В. Т. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, П. В. Царьков, М. П. Королев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 1. – С. 49–70.
 48. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина [и др.] // РЖГГК. – 2018. – Т. 28, № 1. – С. 55–70.
 49. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – Москва: Изд. дом «Медпрактика-М», 2003. – 412 с.
 50. Каладзе, Н. Н. Эпифизарный гормон мелатонин и хроническая болезнь почек (обзор литературы и собственные исследования) / Н. Н. Каладзе, Е. И. Слободян, А. Л. Говдалюк // Здоровье ребенка. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 183-188.
 51. Калиниченко, С. Ю. Дефицит вазопрессина как причина ноктурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции / С. Ю. Калиниченко, И. А. Тюзиков, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т. 27, № 4. – С. 26-37.
 52. Калиниченко, С. Ю. Дефицит мелатонина, ожирение и инсулинорезистентность: очевидные и неочевидные взаимосвязи / С. Ю. Калиниченко, И. А. Тюзиков // Вопросы диетологии. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 23–32.
 53. Канарейцева, Т. Д. Морфоиммунологические критерии диагностики гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori* / Т. Д. Канарейцева, С. П. Чернуцкая, В. Б. Гервазиева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 22-26.
 54. Карапетян, Т. А. Особенности клинического течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у населения Европейского Севера / Т. А. Карапетян, Н. А. Никифорова, Н. В. Доршакова, И. А. Виноградова // Клиническая медицина. – 2014. – № 4. – С. 13-19.
 55. Качурина, М. С. Влияние мелатонина на процессы клеточного обновления при генитальном эндометриозе / М. С. Качурина, Л. Ф. Зайнетдинова, Е. Л. Куренков // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 2. – С.13.

56. Кветная, Т. В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин, И. М. Кветной. - Санкт-Петербург: ДЕАН, 2005. – 142 с.
57. Ковальзон, В. М. Цикл бодрствование – сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток / В. М. Ковальзон, В. Б. Дорохов // Здоровье и образование в XXI в. – 2013. – Т. 15, № 1-4. – С. 151-162.
58. Колесникова, И. Ю. Диагностика и лечение кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта: Руководство для врачей / И. Ю. Колесникова, В. С. Волков. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – 432 с.
59. Комаров, Ф. И. Мелатонин в норме и патологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, В. Н. Анисимов. - Москва: ИД «Медпрактика». – Москва, 2004. – 308 с.
60. Комаров, Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – Москва: Триада-Х, 2000. – 488 с.
61. Кононов, А. В. Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции / А. В. Кононов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 91-101.
62. Корниенко, Е. А. Микробиота желудка и возможности пробиотиков в эрадикации *H. pylori* / Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова // Фарматека. – 2017. – № 13. – С. 22-29.
63. Корягина, Ю. В. Биологические ритмы и адаптация к мышечной деятельности лыжников / Ю. В. Корягина, Ю. П. Салова. - Омск: Изд-во СибГУФК, 2013. – 148 с.
64. Лебеденко, А. А. Роль мелатонина в регуляции иммунного ответа / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник, В. В. Емельянова [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2021. – Т. 2, № 78. С. 3–8.
65. Ломоносова, К. В. Мелатонин и ревматоидный артрит: роль экзогенного гормона и эпифизэктомии / К. В. Ломоносова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 381-384.
66. Маев, И. В. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, А. А. Самсонов, А. С. Черёмушкина // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 100-108.
67. Малиновская, Н. К. Анти - хеликобактерные эффекты мелатонина / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт, Н. И. Жернакова [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 3. – С. 40-43.

68. Малиновская, Н. К. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / Н. К. Малиновская, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 1999. – № 8. – С. 4-9.
69. Малозёмов, О. Ю. Биоритмология: учебное пособие. – Екатеринбург: УГЛТУ, 2016. – 144 с.
70. Михайлова, З. Д. Возможности и перспективы применения мелатонина при ишемической болезни сердца (обзор литературы) / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 55-58.
71. Михайлова, З. Д. Роль мелатонина у больных острым коронарным синдромом / З. Д. Михайлова, М. А. Шаленкова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 39-44.
72. Михеев, Р. К. Анализ содержания мелатонина и его взаимосвязь с дисфункцией яичников у пациенток репродуктивного возраста с ожирением / Р. К. Михеев, Е. Н. Андреева, Е. В. Шереметьева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67, №1. – С. 69–75.
73. Мичурина, С. В. Физиологические и биологические эффекты мелатонина: некоторые итоги и перспективы изучения / С. В. Мичурина, Д. В. Васендин, И. Ю. Ищенко // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, № 3. – С. 257-271.
74. Наумов, С. С. Метаболический нейропротектор мелатонин ограничивает психоэмоциональные нарушения при ревматоидном артрите / С. С. Наумов, К. В. Ломоносова, А. В. Милосердова, Э. Б. Арушанян // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2015. – № 3. – С. 114.
75. Оганесян, Д. Х. Влияние витамина Е и мелатонина на гемодинамические эффекты интрагастрального поступления хрома и перекисное окисление липидов / Д. Х. Оганесян, В. Б. Брин, О. Т. Кабисов // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – № 3. – С. 96–99.
76. Осадчук, М. А. Влияние мелатонина, включенного в комбинированное лечение антихеликобактерной терапией, на иммуногистохимические характеристики эпителиоцитов желудка у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / М. А. Осадчук, А. А. Сибиряев, Н. В. Киреева, И. М. Цветной // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 12. – С. 48-52.
77. Пятин, В. Ф. Геронтологические и гериатрические аспекты нейропластичности головного мозга человека / В. Ф. Пятин, Н. П. Романчук; под ред. Г. П. Котельникова, С. В. Булгаковой // Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии Самара: Самарский ГМУ, 2017. – С. 371-385.

78. Пятин, В. Ф. Способ нормализации циркадианных ритмов человека / В. Ф. Пятин, Н. П. Романчук, П. И. Романчук, В. К. Малышев, М. С. Сергеева, А. В. Фадеева, О. Л. Никитин // Патент РФ на изобретение RU № 2533965. – 2014.
79. Рапопорт, С. В. Мелатонин: Перспективы применения в клинике / С. В. Рапопорт. – Москва: Изд. группа «ИМА-ПРЕСС». 2012. – 176 с.
80. Рапопорт, С. И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? / С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 8. – С. 73-75.
81. Рапопорт, С.И. Хронобиология и хрономедицина / С. И. Рапопорт, В. А. Фролов, Л. Г. Хетагурова. - Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
82. Руссиянов, В. В. Обсемененность слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* больных язвенной болезнью в разные сезоны года / В. В. Руссиянов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2010. – №1. – С. 86-87.
83. Сентюрова, Л. Г. Биологические ритмы организма млекопитающих и человека / Л. Г. Сентюрова, Х. М. Галимзянов, Ю. В. Шерышева [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – №2. – С. 54-64.
84. Смирнов, А. Н. Ядерные рецепторы мелатонина / А. Н. Смирнов // Биохимия. – 2001. – Т. 66, № 1. – С. 28 - 36.
85. Собрание популярных и научных статей по циркадным нарушениям [Электронный ресурс]. - <http://www.sleepnet.ru/dzhet-lag-i-tsirkadnyie-narusheniya>).
86. Тюзиков, И. А. Дефицит мелатонина как причина гормонально-метаболических нарушений у мужчин / И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, Ю. А. Тишова // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – Т. 27, № 4. – С. 48-55.
87. Унжаков, А. Р. Роль мелатонина в процессах размножения у млекопитающих. Часть 1. Доимплантационный период (обзор) // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2020. – № 3. – С. 5–26.
88. Хабаров, С. В. Гормоны репродуктивной оси: лабораторные методы оценки. Ч.2. Клинико-лабораторная диагностика: учебное пособие / С. В. Хабаров, О. В. Денисова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 123 с.
89. Хабаров, С. В. Мелатонин и его роль в циркадной регуляции репродуктивной функции (обзор литературы) / С. В. Хабаров, Н. А. Стерликова // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – № 3. – С. 17–31.
90. Халберг, Ф. Мониторинг хрононоосферы для познания человеком себя и окружающей среды / Ф. Халберг, Ж. Корнелиссен, К. Отсука [и др.] // Геофизические процессы и биосфера. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 5–35.

91. Хетагурова, Л. Г. Стресс (хрономедицинские аспекты) / Л. Г. Хетагурова. - Владикавказ: Проект-Пресс, 2010. – 192 с.
92. Хетагурова, Л. Г. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья / Л. Г. Хетагурова, К. Д. Салбиева. - Владикавказ, 2000. – 176 с.
93. Хивинцева, Е. В. Нейрофизиологические маркеры, обуславливающие тяжесть инсомнических расстройств / Е. В. Хивинцева, А. В. Захаров, О. И. Антипов, Н. П. Романчук // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2016. – № 5. – С. 54-57.
94. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер [и др.]. - Москва: Арнебия, 2006. – 144 с.
95. Хижкин, Е. А. Возрастные изменения поведения и тревожно-фобических реакций крыс при воздействии световой депривации и лузиндола / Е. А. Хижкин, А. В. Гулявина, В. А. Илюха [и др.] // Труды КарНЦ РАН. – 2018. – № 12. – С. 110-124.
96. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова. – Москва: Издательство «Медицина», 1989. – 400 с.
97. Цветикова, Л. Н. Мелатонин: возможности использования в терапии бронхиальной астмы / Л. Н. Цветикова, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Е. А. Кудашова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 112-115.
98. Циммерман, Я. С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндозоологическую систему «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии» (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний) / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – № 2. – С. 5-12.
99. Циммерман, Я. С. Киотский консенсус - новая этиологическая классификация хронического гастрита и ее обсуждение / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2017. – № 2. – С. 181-188.
100. Циммерман, Я. С. Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* – инфекции в развитии гастродуоденальных заболеваний / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – № 2. – С. 19-27.
101. Циммерман, Я. С. Микрофлора слизистой оболочки желудка и ее роль в развитии острого и хронического гастрита / Я. С. Циммерман, Ю. А. Захарова, В. Е. Ведерников // Клиническая медицина. – 2012. – № 11. – С. 39-44.
102. Циммерман, Я. С. Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 5. – С. 5–12.

103. Циммерман, Я. С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы / Я. С. Циммерман // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 1. – С. 80–89.
104. Цфасман, В. Д. Суточный ритм мелатонина при депривации ночного сна / А. З. Цфасман, В. Д. Горохов, Д. В. Алпаев // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 40-44.
105. Шелемех, К. Е. Влияние мелатонина на репродуктивную систему в разные периоды жизни женщины / К. Е. Шелемех, А. Д. Купина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2021. – Т. 85, № 2. – С. 29-34.
106. Шурлыгина, А. В. Влияние мелатонина на показатели иммунной и нервной систем мышей линий СВА И С57BL/6J при нарушении светового режима / А. В. Шурлыгина, Г. И. Литвиненко, М. А. Гишинский [и др.] // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 2. – С. 68-75.
107. Ahmad, S. B. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders / S. B Ahmad, A. Ali, M. Bilal [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2023. – V. 43, N 6. – P. 2437-2458.
108. Ahmed, O. Dual role of melatonin as an anti-colitis and anti-extra intestinal alterations against acetic acid-induced colitis model in rats / O. Ahmed, A. Farid, A. Elamir // Scien. Rep. – 2022. – V. 12, N 1. – P. 6344.
109. Ahmed, S. Helicobacter pylori And Duodenal Ulcer: Systematic Review Of Controversies In Causation / S. Ahmed, Y. M. Belayneh // Clin. Exp. Gastroenterol. – 2019. – V. 12. – P. 441-447.
110. Altun, A. Impaired nocturnal synthesis of melatonin in patients with cardiac syndrome X / A. Altun, M. Yaprak, M. Aktoz, A. Vardar [et al.] // Neuroscience Letters. – 2002. – V. 327, N 2. – P. 143-145.
111. Ali, A. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies / A. Ali, K. I. AlHussaini // Microorganisms. – 2024. – V. 12, N 1. – P. 222.
112. Amaral, F. G. A brief review about melatonin, a pineal hormone / F. G. Amaral, J. Cipolla-Neto // Arch Endocrinol. Metab. – 2018. – V. 62, N 4. – P. 472-479.
113. Ando, S. Involvement of small-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (SK_{Ca2}) channels in spontaneous Ca^{2+} oscillations in rat pinealocytes / S. Ando, H. Mizutani, M. Muramatsu [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2022. – V. 615. – P. 157-162.
114. Ao, L. Transcriptomic analysis on the effects of melatonin in gastrointestinal carcinomas / L. Ao, L. Li, H. Sun [et al.] // BMC. Gastroenterology. – 2020. – V. 20, N 1. – P. 233.
115. Arendt, J. Human seasonal and circadian studies in Antarctica (Halley, 75°S) / J. Arendt, B. Middleton // Gen Comp. Endocrinol. – 2018. – V. 258. – P. 250-258.

116. Argueta, J. Further Evidence of the Melatonin Calmodulin Interaction: Effect on CaMKII Activity / J. Argueta, H. Solís-Chagoyán, R. Estrada-Reyes [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23, N 5. – P. 2479.
117. Arushanyan, E. B. Endothelial dysfunction and melatonin / E. B. Arushanyan, E. V. Shchetinin // *Medical News North Caucasus.* – 2015. – V. 10, N 2. – P. 197-207.
118. Ashton, A. Photic Entrainment of the Circadian System / A. Ashton, R. G. Foster, A. Jagannath // *Int. J. Mol. Science.* – 2022. – V. 23, N 2. – P. 729.
119. Baber, R. J. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton // *Climacteric.* – 2016. – V. 19, N 2. – P. 109-150.
120. Bai, J. Expression of melatonin receptors and CD4 in the ovine thymus, lymph node, spleen and liver during early pregnancy / J. Bai, L. Zhang, Z. Zhao [et al.] // *Immunology.* – 2020. – V. 160, N 1. – P. 52-63.
121. Bang, C. S. Melatonin for the treatment of gastroesophageal reflux disease; protocol for a systematic review and meta-analysis / C. S. Bang, Y. J. Yang, G. H. Baik // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – V. 98, N 4. – e14241.
122. Benedeto-Stojanov, D. Melatonin as a Promising Anti-Inflammatory Agent in an In Vivo Animal Model of Sepsis-Induced Rat Liver Damage / D. Benedeto-Stojanov, V. P. Ničković, G. Petrović [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – V. 25, N 1. – P. 455.
123. Benedito-Silva, A. Association between light exposure and metabolic syndrome in a rural Brazilian town / A. Benedito-Silva, S. Evans, M. J. Viana [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – V. 15, N 9. – e0238772.
124. Bik, E. M. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach / E. M. Bik, P. B. Eckburg, S. R. Gill [et al.] // *Proc Natl Acad. Science. USA.* – 2006. – V. 103. – P. 732–737.
125. Bonomini, F. Dietary melatonin supplementation could be a promising preventing/therapeutic approach for a variety of liver diseases / F. Bonomini, E. Borsani, G. Favero [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – V. 10, N 9. – P. 1135.
126. Boutin, J. A. Is There Sufficient Evidence that the Melatonin Binding Site MT3 Is Quinone Reductase 2? / J. A. Boutin, G. Ferry // *J Pharmacol. Exp. Ther.* – 2019. – V. 368, N 1. – P. 59-65.
127. Brzozowska, I. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. Implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease / I. Brzozowska, M. Strzalka, D. Drozdowicz [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – V. 20, N 30. – P. 4807-4815.

128. Bubenik, G. A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance / G. A. Bubenik // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – V. 47, N 10. – P. 2336–2348.
129. Bubenik, G. A. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin / G. A. Bubenik // *Biol. Signals Recept.* – 2001. – V. 10, N 6. – P. 350-366.
130. Bubenik, G. A. Thirty four years since the discovery / G. A. Bubenik // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2008. – V. 59, N 2. – P. 33-51.
131. Cabeza, J. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats / J. Cabeza, V. Motilva, M. J. Martin [et al.] // *Life Science.* – 2001. – V. 68, N 12. – P. 1405-1415.
132. Calvo, J. R. The role of melatonin in the cells of the innate immunity: a review / J. R. Calvo, C. González-Yanes, M. D. Maldonado // *J Pineal Res.* – 2013. – V. 55, N 2. – P. 103-120.
133. Capote-Moreno, A. Potential of Melatonin as Adjuvant Therapy of Oral Cancer in the Era of Epigenomics / A. Capote-Moreno, E. Ramos, J. Egea, F. López-Muñoz [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2019. – V. 11, N 11. – P. 1712.
134. Cavallo, A. Blood pressure-lowering effect of melatonin in type I diabetes / A. Cavallo, S. R. Daniels, L. M. Dolan [et al.] // *Journal of Pineal Research.* – 2004. – V. 36, N 4. – P. 262-266.
135. Ceriani, M. F. Light-dependent sequestration of TIMELESS by CRYPTOCHROME / M. F. Ceriani, T. K. Darlington, D. Staknis [et al.] // *Science.* – 1999. – V. 285. – P. 553–556.
136. Chan, F. K. Peptic ulcer disease // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Chap.14.4.* / F. K. Chan, J. Y. W. Lau; 10th ed. - Philadelphia: Saunders Elsevier, 2015.
137. Chitimus, D. M. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease / D. M. Chitimus, M. R. Popescu, S. E. Voiculescu [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – V. 10, N 9. – P. 1211.
138. Chung, C. S. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers / C. S. Chung, T. H. Chiang, Y. C. Lee // *Korean J. Intern. Med.* – 2015. – V. 30, N 5. – P. 559–570.
139. Cipolla-Neto, J. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights / J. Cipolla-Neto, F. G. D. Amaral // *Endocr. Rev.* – 2018. – V. 39, N 6. – P. 990–1028.
140. Cipolla-Neto, J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review / J. Cipolla-Neto, F. Amaral, S. Afeche [et al.] // *Journal of Pineal Research.* – 2014. – V. 56. – P. 371–381.
141. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston, 1994 //

- Am J Surg Pathol. – 1996. – V. 20, N 10. – P. 1161-1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
142. Colella, M. Melatonin and the newborn brain / M. Colella, V. Biran, O. Baud // *Early Hum.* – 2016. – V. 102. – P. 1–3.
 143. Cornide-Petronio, M. E. Tryptophan hydroxylase and serotonin receptor 1A expression in the retina of the sea lamprey / M. E. Cornide-Petronio, R. Anadon, A. Barreiro-Iglesias, M. C. Rodicio // *Exp. Eye Res.* – 2015. – V. 135. – P. 81–87.
 144. Currier, N. L. Exogenous melatonin: quantitative enhancement in vivo of cells mediating non-specific immunity / N. L. Currier, L. Z. Sun, S. C. Miller // *J. Neuroimmunol.* – 2000. – V. 104. – P. 101-108.
 145. Darlington, T. K. Closing the circadian loop: CLOCK-induced transcription of its own inhibitors *per* and *tim* / T. K. Darlington, K. Wager-Smith, M. F. Ceriani [et al.] // *Science.* – 1998. – V. 280. – P. 1599–1603.
 146. Dixon, M. Classification and grading of gastritis / M. Dixon, R. Genta, J. Yardley [et al.] // *Am J Surg. Pathol.* – 1996. – V. 20. – P. 1161–1181.
 147. Duboc, H. Disruption of Circadian Rhythms and Gut Motility: An Overview of Underlying Mechanisms and Associated Pathologies / H. Duboc, B. Coffin, L. Siproudhis // *J Clin. Gastroenterol.* – 2020. – V. 54, N 5. – P. 405-414.
 148. Emery, P. CRY, a *Drosophila* clock and light- regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity / P. Emery, W.V. So, M. Kaneko [et al.] // *Cell.* – 1998. – V. 95, – P. 669–679.
 149. Esteban-Zubero, E. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review / E. Esteban-Zubero, L. López-Pingarrón, M. A. Alatorre-Jiménez [et al.] // *Life Science.* – 2017. – V. 170. – P. 72-81.
 150. Feybesse, C. Melatonin in Neurodevelopmental Disorders: A Critical Literature Review / C. Feybesse, S. Chokron, S. Tordjman // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – V. 12, N 11. – P. 2017.
 151. Foster, R. G. Life Time: your body clock and its essential roles in good health and sleep / R. G. Foster // Yale University Press. – 2022. – P. 465.
 152. Fowler, S. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients With Disorders of Gut-Brain Interactions / S. Fowler, E. C. Hoedt, N. J. Talley [et al.] // *Front Neurosci.* – 2022. – V. 16. – P. 825246.
 153. Galbo, H. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study / H. Galbo, L. Kall // *Arthritis Res Ther.* – 2016. V. 18, N 1. – P. 174.
 154. Gao, T. The Melatonin-Mitochondrial Axis: Engaging the Repercussions of Ultraviolet Radiation Photoaging on the Skin's Circadian Rhythm / T. Gao, Y.

- Li, X. Wang, F. Ren // *Ren Antioxidants (Basel)*. – 2023. – V. 12, N 5. – P. 1000.
155. García, I. G. A randomized multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of melatonin in the prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in high-risk contacts (MeCOVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial / I. G. García, M. Rodriguez-Rubio, A. R. Mariblanca [et al.] // *Trials*. – 2020. – V. 21, N 1. – P. 466.
156. Gil-Martín, E. The emergence of melatonin in oncology: Focus on colorectal cancer / E. Gil-Martín, J. Egea, R. J. Reiter, A. Romero // *Med. Res. Rev.* – 2019. – V. 39, N 6. – P. 2239-2285.
157. Hardin, P. E. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels / P. E. Hardin, J. C. Hall, M. Rosbash // *Nature*. – 1990. – V. 343. – P. 536–540.
158. He, F. Bacteriostatic Potential of Melatonin: Therapeutic Standing and Mechanistic Insights / F. He, X. Wu, Q. Zhang [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – V. 12. – P. 683879.
159. Herberman, R. B. Natural killer cells: their roles in defenses against disease / R. B. Herberman, J. R. Ortaldo. // *Science*. – 1981. – V. 214. – P. 24-30.
160. Herrera, E. A. Comment on Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19 / E. A. Herrera, A. González-Candia // *Life Science*. – 2020. – V. 253. – P. 117739.
161. Horodincu, L. Influence of Different Light Spectra on Melatonin Synthesis by the Pineal Gland and Influence on the Immune System in Chickens / L. Horodincu, C. Solcan // *Animals (Basel)*. – 2023. – V. 13, N 13. – P. 2095.
162. Hossain, F. Melatonin in Alzheimer's Disease: A Latent Endogenous Regulator of Neurogenesis to Mitigate Alzheimer's Neuropathology / F. Hossain, G. M. Uddin, S. Uddin [et al.] // *Molecular Neurobiology*. – 2019. – V. 56, N 12. – P. 8255-8276.
163. Hosseinzadeh, A. Therapeutic potential of melatonin in targeting molecular pathways of organ fibrosis / A. Hosseinzadeh, M. H. Pourhanifeh, S. Amiri [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2024. – V. 76, N 1. – P. 25-50.
164. Hu, W. Utilizing melatonin to combat bacterial infections and septic injury / W. Hu, C. Deng, Z. Ma [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – V. 174, N 9. – P. 754-768.
165. Jetten, A. M. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism / A. M. Jetten // *Nuclear Recept. Signal.* – 2009. – V. 7. – e003.
166. Joseph, T. T. Melatonin: the placental antioxidant and anti-inflammatory / T. T. Joseph, V. Schuch, D. J. Hossack [et al.] // *Front Immunol.* – 2024. – V. 15. – P. 1339304. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339304

167. Konturek, P. C. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract / P. C. Konturek, T. Brzozowski, S. J. Konturek // *J Physiol. Pharmacol.* – 2011. – V. 62, N 2. – P. 139-150.
168. Konturek, S. J. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT) / S. J. Konturek, P. C. Konturek, I. Brozowska, M. Pawlik [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2007. – V. 58. – P. 381–405.
169. Konturek, S. J. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S. J. Konturek, P. C. Konturek, T. Brzozowska, G. A. Bubenik // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2007. – V. 58 (suppl. 6). – P. 23–52.
170. Kvetnoy, I. Melatonin as the Cornerstone of Neuroimmunoendocrinology / I. Kvetnoy, D. Ivanov, E. Mironova [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – V. 23, N 3. – P. 1835.
171. Laine, L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? — A meta-analysis of rigorously designed trials / L. Laine, R. Hopkins, L. Gerardi // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – V. 93, N 9. – P. 1409–1415.
172. Li, J. Melatonin protects against chromium (VI)-induced cardiac injury via activating the AMPK/Nrf2 pathway / J. Li, X. Zheng, X. Ma [et al.] // *Journal of Inorganic Biochemistry.* – 2019. – V. 197. – P. 110698.
173. Li, M. Melatonin enhances radiofrequency-induced NK antitumor immunity, causing cancer metabolism reprogramming and inhibition of multiple pulmonary tumor development / M. Li, B. Hao, M. Zhang [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – V. 6, N 1. – P. 330.
174. Li, Y. A comparative genomic survey provides novel insights into molecular evolution of l-aromatic Amin acid decarboxylase in vertebrates / Y. Li, Y. Lv, C. Bian [et al.] // *Molecules.* – 2018. – V. 23, N 4. – P. 917.
175. Lingas, E. C. A Narrative Review of the Carcinogenic Effect of Night Shift and the Potential Protective Role of Melatonin // *Cureus.* – 2023. – V. 15, N 8. – e43326.
176. Lissoni, P. A study of immunoendocrine strategies with pineal indoles and interleukin-2 to prevent radiotherapy-induced lymphocytopenia in cancer patients / P. Lissoni, F. Rovelli, F. Brivio [et al.] // *In Vivo.* - 2008. – V. 22. – P. 397-400.
177. Liu, F. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines / F. Liu, T. B. Ng M. C. Fung // *J. Neural Transm.* – 2001. – V. 108. – P. 397–405.
178. López-González, M. A. Tonsillar lymphocyte subsets in recurrent acute tonsillitis and tonsillar hypertrophy / M. A. López-González, B. Sánchez, F.

- Mata, F. Delgado // *Int. J Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 1998. – V. 43, N 1. – P. 33-39.
179. Luo, J. Melatonin mediated Foxp3-downregulation decreases cytokines production via the TLR2 and TLR4 pathways in *H. pylori* infected mice / J. Luo, J. Song, H. Zhang [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – V. 64. – P. 116-122.
180. Lv, T. Evaluation of Melatonin Therapy in Patients with Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Lv, J. Yan, Y. Lou [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2022. – V. 2022. – P. 4610522. DOI: 10.1155/2022/4610522
181. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/ Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas [et al.] // *Gut.* – 2022. – V. 71. – P. 1724–1762.
182. Malekpour, H. Is the Addition of Sublingual Melatonin to Omeprazole Superior to Omeprazole Alone in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Clinical Trial / H. Malekpour, A. Noori, S. Abdi [et al.] // *Turk J Gastroenterol.* – 2023. – V. 34, N 12. – P. 1206-1211.
183. Mao, Z. J. Melatonin against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Meta-analysis and Mechanism Insight from Animal Studies / Z. J. Mao, H. Lin, F. Y. Xiao [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – V. 2020. – P. 1241065. DOI: 10.1155/2020/1241065
184. Martín Giménez, V. M. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment / V. M. Martín Giménez, F. Inserra, C. D. Tajer [et al.] // *Life Science.* – 2020. – V. 254 – P. 117808.
185. Martinez-Nicolas, A. Crosstalk between environmental light and internal time in humans / A. Martinez-Nicolas, E. Ortiz-Tudela, J. A. Madrid [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2011. – V. 28, N 7. – P. 617-629.
186. Martinez-Nicolas, A. Day-night contrast as source of health for the human circadian system / A. Martinez-Nicolas, J. A. Madrid, M. A. Rol // *Chronobiol. Int.* – 2014. – V. 31, N 3. – P. 382-393.
187. Moghadam, F. A. Therapeutic applications of melatonin in disorders related to the gastrointestinal tract and control of appetite / F. A. Moghadam, P. Goodarzi, M. Mottahedi [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2024. – Feb 15. DOI: 10.1007/s00210-024-02972-5. Epub. ahead of print. PMID: 38358468.
188. Nduhirabandi, F. Melatonin in Heart Failure: A Promising Therapeutic Strategy? / F. Nduhirabandi, G. J. Maarman // *Molecules.* – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1819.

189. Nelson, R. J. Melatonin mediates seasonal changes in immune function / R. J. Nelson, D. L. Drazen // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2000. – V. 917. – P. 404.
190. Nilsson, E. Environmentally induced epigenetic trans-generational inheritance of ovarian disease / E. Nilsson, G. Larsen, M. Manikkam [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – V. 7. – e36129.
191. Olcese, J. M. Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe / J. M. Olcese // *Front Endocrinology (Lausanne).* – 2020. – V. 11. – P. 85.
192. Petrovsky, N. The chronobiology of human cytokine production / N. Petrovsky, L. Harrison // *Int. Rev. Immunol.* – 1998. – V. 16. – P. 635–649.
193. Pires-Lapa, M. A. Beta-adrenoceptors trigger melatonin synthesis in phagocytes / M. A. Pires-Lapa, C. E. Carvalho-Sousa, E. Cecon [et al.] // *Int. J. Mol. Science.* – 2018. – V. 19, N 8. – P. 2182.
194. Price, J. L. Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation / J. L. Price, J. Blau, A. Rothenfluh [et al.] // *Cell.* – 1998. – V. 94. – P. 83–95.
195. Raghavendra, V. Melatonin enhances Th2 cell mediated immune response: lack of sensitivity to reversal by naltrexone or benzodiazepine receptor antagonists / V. Raghavendra, V. Singh, S. K. Kulkarni, J. N. Agrewala // *Mol. Cell Biochem.* – 2001. – V. 221. – P. 57-62.
196. Rahman, S. Functional decoupling of melatonin suppression and circadian phase resetting in humans / S. Rahman, M. St Hilaire, C. Gronfier [et al.] // *J Physiol.* – 2018. – V. 596, N 11. – P. 2147-2157.
197. Rastogi, S. Seasonal plasticity in immunocompetent cytokines (IL-2, IL-6, and TNF- α), myeloid progenitor cell (CFU-GM) proliferation, and LPS-induced oxido-inflammatory aberrations in a tropical rodent *Funambulus pennanti*: role of melatonin / S. Rastogi, C. Haldar // *Cell Stress Chaperones.* – 2023. – V. 28, N 5. – P. 567-582.
198. Reiter, R. J. Melatonin: Exceeding Expectations / R. J. Reiter, D. X. Tan, A. Galano // *Physiology.* – 2014. – V. 29. – P. 325-333.
199. Rezzani, R. Thymus-Pineal Gland Axis: Revisiting Its Role in Human Life and Ageing / R. Rezzani, C. Franco, R. Hardeland [et al.] // *Int. J. Mol. Science.* – 2020. – V. 21, N 22. – P. 8806.
200. Rocha, C. S. Melatonin and male reproductive health: relevance of darkness and antioxidant properties / C. S. Rocha, L. Rato, A. D. Martins [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2015. – V. 15, N 4. – P. 299-311. DOI: 10.2174/1566524015666150505155530
201. Rodríguez-Rubio, M. A phase II, single-center, double blind, randomized placebo-controlled trial to explore the efficacy and safety of intravenous melatonin in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (MelCOVID study): a structured summary of a study protocol for a randomized

- controlled trial / M. Rodríguez-Rubio, J. C. Figueira, D. Acuña-Castroviejo [et al.] // *Trials*. – 2020. – V. 21, N 1. – P. 699.
202. Sakatani, A. Melatonin-mediated down-regulation of thymidylate synthase as a novel mechanism for overcoming 5-fluorouracil associated chemo resistance in colorectal cancer cells / A. Sakatani, F. Sonohara, A. Goel // *Carcinogenesis*. – 2019. – V. 40, N 3. –P. 422-431.
203. Salari, N. The Global Prevalence of Peptic Ulcer in the World: a Systematic Review and Meta-analysis / N. Salari, N. Darvishi, S. Shohaimi [et al.] // *Indian J Surg*. – 2021. – V. 84. – P. 913–921.
204. Salles, C. Correspondence COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment / C. Salles // *Life Science*. – 2020. – V. 253. – P. 117716.
205. Schulz, C. Helicobacter pylori and other gastric microbiota in gastroduodenal pathologies / C. Schulz, K. Schutte, P. Malfertheiner // *Dig. Dis*. – 2016. – V. 34. – P. 210–216.
206. Seebacher, F. Thyroid hormone links environmental signals to DNA methylation / F. Seebacher, A. G. Little // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. – 2024. – V. 379, N 1898. – P. 20220506.
207. Seoane-Viaño, I. Evaluation of the therapeutic activity of melatonin and resveratrol in Inflammatory Bowel Disease: A longitudinal PET/CT study in an animal model / I. Seoane-Viaño, N. Gómez-Lado, H. Lázare-Iglesias [et al.] *Evaluation* // *Int. J Pharm*. – 2019. – V. 572. – P. 118713.
208. Seoane-Viaño, I. Longitudinal PET/CT evaluation of TNBS-induced inflammatory bowel disease rat model / I. Seoane-Viaño, N. Gómez-Lado, H. Lázare-Iglesias [et al.] // *Int. J Pharm*. – 2018. – V. 549, N 1-2. – P. 335-342.
209. Sewerynek, E. Melatonin and the cardiovascular system / E. Sewerynek // *Neuroendocrinol. Lett*. – 2002. – V. 23, N 1. – P. 79-83.
210. Shahrokhi, N. Protective effects of an interaction between vagus nerve and melatonin on gastric ischemia/reperfusion: the role of oxidative stress / N. Shahrokhi, M. Khaksari, S. Nourizad [et al.] // *Iran J. Basic Med. Science*. – 2016. – V. 19, N 1. – P. 72-79.
211. Sigurdardottir, L. G. Urinary Melatonin Levels, Sleep Disruption, and Risk of Prostate Cancer in Elderly Men / L. G. Sigurdardottir, S. C. Markt, J. R. Rider [et al.] // *Eur. Urol*. – 2015. – V. 67. – P. 191-194.
212. Skeldon, A. C. Weekly and seasonal variation in the circadian melatonin rhythm in humans: Entrained to local clock time, social time, light exposure or sun time? / A. C. Skeldon, D. J. Dijk // *J Pineal Res*. – 2021. – V. 71, N 1. – e12746.
213. Slominski, A. T. Melatonin, mitochondria, and the skin / A. T. Slominski, M. A. Zmijewski, I. Semak [et al.] // *Cell Mol. Life Science*. – 2017. – V. 74, N 21. – P. 3913–3925.

214. Stevenson, T. J. Photoperiodic time measurement and seasonal immunological plasticity / T. J. Stevenson, B. J. Prendergast // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2015. – V. 37. – P. 76-88.
215. Stauch, B. Structural insights into melatonin receptors / B. Stauch, L. Johansson, V. Cherezov // *FEBS J*. – 2020. – V. 287, N 8. – P. 1496-1510.
216. Suga, N. K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / N. K. Suga, J. Tack, E. J. Kuipers [et al.] // *Gut*. – 2015. – V. 64, N. 9. – P. 1353-1367.
217. Svensson, T. Association of Sleep Duration With All- and Major-Cause Mortality Among Adults in Japan, China, Singapore, and Korea / T. Svensson, E. Saito, A. K. Svensson [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – V. 4, N 9. – e2122837.
218. Tamura, H. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging / H. Tamura, M. Jozaki [et al.] // *Int. J Mol. Science*. 2020. – V. 21, N 3. – P. 1135.
219. Vaccaro, R. Serotonin and Melatonin in Human Lower Gastrointestinal Tract / R. Vaccaro, A. Casini, C. Severi [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – V. 13, N 2. – P. 204.
220. Valero, N. Antagonistic effect of luzindole in mice treated with melatonin during the infection with the Venezuelan equine encephalomyelitis virus / N. Valero, A. Nery, E. Bonilla // *Nerochem. Res*. – 2009. – V. 34. – P. 268–273.
221. Xia, Y. Melatonin in macrophage biology: current understanding and future perspectives / Y. Xia, S. Chen, S. Zeng [et al.] // *J Pineal Res*. – 2019. – V. 66, N 2. – P. 12547.
222. Xiao, L. Profile of melatonin and its receptors and synthesizing enzymes in cumulus-oocyte complexes of the developing sheep antral follicle—a potential estradiol-mediated mechanism / L. Xiao, J. Hu, L. Song [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol*. – 2019. – V. 17, N 1. – P. 1.
223. Xie, S. Role of Melatonin in the Regulation of Pain / S. Xie, W. Fan, H. He, F. Huang // *Journal of Pain Research*. – 2020. – V. 13. – P. 331–343.
224. Zhang, R. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment / R. Zhang, X. Wang, L. Ni [et al.] // *Life Science*. – 2020. – V. 250. – P. 117583.
225. Zhao, D. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants / D. Zhao, Y. Yu, Y. Shen [et al.] // *Front Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – V. 10. – P. 249.
226. Zharinov, G. M. Melatonin increases overall survival of prostate cancer patients with poor prognosis after combined hormone radiation treatment / G. M. Zharinov, O. A. Bogomolov, I. V. Chepurayaya [et al.] // *Oncotarget*. – 2020. – V. 11. – P. 3723-3729.

227. Zibolka, J. Distribution and density of melatonin receptors in human main pancreatic islet cell types / J. Zibolka, I. Bazwinsky-Wutschke, E. Muhlbauer, E. Peschke // *J Pineal Res.* – 2018. – V. 65, N 1. – e12480.
228. Zielinski, M. R. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms / M. R. Zielinski, A. J. Gibbons // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2022. – V. 12. – P. 853096.
229. Zhong, J. Melatonin and age-related cardiovascular diseases / J. Zhong, Y. Liu // *Aging Med.* – 2018. – N 1. – P. 197–203.