

Мусаева Луиза Надировна

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

3.1.18 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Махачкала – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Эседов Эсед Мутагирович

Официальные оппоненты:

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Ткачев Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 26 сентября 2024 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.008.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (367000, г. Махачкала, ул. А. Алиева, д. 1) и на сайте организации: www.dgmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Магомедов М.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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.

Крайне важная необходимость в постоянном поиске насущных ответов остро обусловлена ее высокой распространенностью, которая по данным показателей мировой статистики за последнюю четверть века ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружена у 7-14% взрослого населения экономически развитых стран (Волевач Л. В. и соавт., 2018; Ивашкин В. Т. и соавт., 2020), а ХГ в России страдают более 3 млн. человек и достигает более 70% населения в мире (Chan F. K. et al., 2015).

Медицинская и социально-экономическая значимость данной проблемы обусловлена значительной распространенностью, часто рецидивирующим течением и осложнениями, а также инвалидизацией человеческого организма (Гришина Л. П., 2002).

Мелатонин (МТ) относится к классу индолов, по своей химической структуре является биогенным амином.

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 (Алексеев С. В., 2019). Далее сетчатка глаза подает нервный сигнал и, проходя через ретиногипоталамический тракт, транспортируется в супрахиазматическое ядро 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 (Калинченко С. Ю., 2017).

Помимо пинеального, различают и другие, экстрапинеальные источники синтеза МТ. К таким локальным структурам относятся: энтерохромаффинные клетки (ЕС-клетки), кожные покровы (Slominski A. T. et al., 2017), костный мозг (Pires-Lara M. A., et al., 2018). 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 (Cipolla-Neto J. et al., 2014). Неэндокринными клетками, вырабатывающими МТ являются: тучные клетки, лимфоциты, макрофаги, тромбоциты, эозинофильные лейкоциты, ретикуло-эпителиальные клетки тимуса, ацинарные клетки поджелудочной железы, сетчатки глаза, эндотелиальные клетки и ооциты.

ЕС-клетки ЖКТ сочетают в себе до 95% всего предшественника МТ – эндогенного серотонина. МТ можно обнаружить во всех органах ЖКТ от пищевода до прямой кишки. По подсчетам G. Hueter (1994), концентрация МТ в органах пищеварительной системы в 300-400 раз выше, чем в эпифизе (Konturek S. J. et al., 2007) и в 10-100 раз больше, чем в крови (Bubenik G. A. et al., 2008; Esteban-Zubero E. et al., 2017).

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

В соответствии с вышеизложенной информацией представляет интерес изучить роль гормона МТ 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.

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 (Zhao D. et al., 2019).

МТ выполняет ключевую роль в синхронизации и регуляции циркадных ритмов, что может влиять на сезонное обострение ЯБ и ХГ (Duboc H. et al., 2020; Konturek P. S. et al., 2011).

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

Использование МТ в качестве прогностического маркера сезонного обострения КЗЗ гастроудоденальной 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 клинико-эндоскопической ремиссии заболевания.
2. Исследовать изменения сезонного профиля МТ в крови (осенью, зимой, весной, летом) при обострении и клинико-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.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 индолный профиль для оценки эффективности терапии.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов – теоретического и эмпирического.

Теоретический этап исследования посвящен сбору и комплексному анализу первоисточников российских и зарубежных авторов, освещающих актуальность и перспективность рассматриваемой темы, в частности научной информации о наличии патогенетической взаимосвязи КЗЗ и циркадных нарушений, а также о роли МТ в ЖКТ и в организме в целом посредством его физиологических эффектов.

При проведении эмпирического этапа было применено три базовых метода исследования – научное наблюдение, измерение и сравнение. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в разные сезоны года. В ходе изучения последующих этапов проведена количественная оценка амплитуды мелатониновой кривой при КЗЗ (ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки) в зависимости от сезонных вариаций, сравнение содержания гормона в периоды обострений и ремиссии заболеваний пищеварительного тракта, с последующим анализом полученных результатов с использованием методов математической статистики. Методы исследования определены отечественными и мировыми научными разработками, которые установили тактику достижения поставленной цели и задач.

Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе эмпирического этапа, обработанных современными методами медицинской статистики.

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 – для студентов V, VI курсов лечебного факультета, и для клинических ординаторов, очных и заочных аспирантов на кафедре госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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 язвенной болезни двенадцатиперстной кишки», а также получен патент Российской Федерации на изобретение. 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 Международных и Всероссийских съездах, конгрессах, конференциях и школах, а также на 27-й и 28-й Российской гастроэнтерологической неделях (2021, 2022). Была 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); стала 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 Российской Федерации.

Получен патент Российской Федерации 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

Критериями включения пациентов в исследование явились: пациенты с верифицированным диагнозом ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки; возраст от 18 до 65 лет; пациенты в ясном сознании, без нарушения функции дыхания и глотания; пол: мужской, женский; пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: лица в возрасте менее 18 и более 65 лет; лица с наличием осложнений ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоростеноз); лица, работающие в ночную смену; 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; наличие в анамнезе оперативных вмешательств на пищевом тракте, желудке или двенадцатиперстной кишке; опухоли любой локализации; осложненный аллергологический анамнез в отношении препаратов схемы терапии; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков и любых антисекреторных препаратов за 4 недели до начала исследования; злоупотребление алкоголем, прием наркотических и других психотропных веществ; период беременности и лактации; отказ больного от участия в исследовании.

Критерии выхода из исследования: отказ пациента от использования его персональных данных; 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; отказ больного или его незапланированная выписка до проведения обследования).

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 клиничко-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 с дополнениями (Dixon M. et al., 1996), а для диагностики ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки использовали критерии, рекомендованные Ивашкиным В.Т. с соавт. (2020).

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.

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.

Материалы и 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). При проведении патогистологической оценки гастробиоптатов использовали стандартную визуально-аналоговую шкалу.

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 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) в различные сезоны года. Содержание гормона МТ в венозной крови определяли во все сезоны года (осенью, зимой, весной, летом) исходно и спустя 6 недель после проведения курса терапии. 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).

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

Всем обследованным больным назначали комплексное лечение, которое проводили с эндоскопическим контролем результатов. Медикаментозная терапия основывалась на общепринятых положениях – использовались стандартные трех- и четырехкомпонентные схемы. Терапия включала в себя ингибиторы протонной помпы и два антибактериальных препарата с добавлением или без препаратов висмута в течение 14 дней.

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 (Таблица 1).

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 с группой контроля, ** – значимость различия 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 $5,4 \pm 4,7$ пг/мл.

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

Таблица 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	
Мелатонин 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

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. Сниженная концентрация МТ в крови позволяет прогнозировать возможное обострение ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки и ХНГ.

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 (Таблицы 2, 3).

Таблица 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±2,33*	5,28±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 – 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

Так, при повторном обследовании пациентов ХНГ через 6 недель 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. Выявленную тенденцию 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 заболеваний.

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 протективный эффект гормона на СО ЖКТ.

Мы также провели анализ характера изменения уровня МТ у пациентов с 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 следующие значения: $1,06 \pm 1,04$ пг/мл, от 1 до 5 лет – $0,78 \pm 0,41$ пг/мл. В фазе ремиссии уровни гормона составили: до 1 года средняя концентрация была $2,6 \pm 1,3$ пг/мл, от 1 до 5 лет – $2,1 \pm 0,57$ пг/мл. Пациенты с анамнезом более 5 лет не были включены, так как длительный анамнез сопровождался наличием осложнений (кровотечение, прободение, пенетрация, пилоростеноз). Различия между группами (1-я и 2-я) оказались несущественными ($p > 0,05$).

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.

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

биологических ритмов, как сезонных, так и суточных в организме человека. 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 (Хабаров С. В. и соавт., 2022).

Секреторная активность нейрого르몬а прямо пропорциональна световому освещению (как солнечному, так и искусственному) и зависит от фазы суток и сезона года (Комаров Ф. И., 2000).

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 физиологическая концентрация индола в крови человека минимальна в период максимальной световой активности – с мая по июль включительно. По данным некоторых работ, суточный разброс нейрого르몬а в это полугодие между минимальным уровнем в дневное время и максимальным – в ночной период достигает наибольшего значения (Цфасман В. Д. и соавт., 2013).

Известно, что в период с сентября по февраль отмечается минимальная продолжительность световой фазы дня, а с марта по август освещение возрастает до максимальной. 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. Нами были изучены уровни амплитудных изменений содержания МТ в крови у пациентов с КЗЗ (ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки) в зависимости от сезона года до и через 6 недель после проведения терапии (Рисунок 1, Рисунок 2).

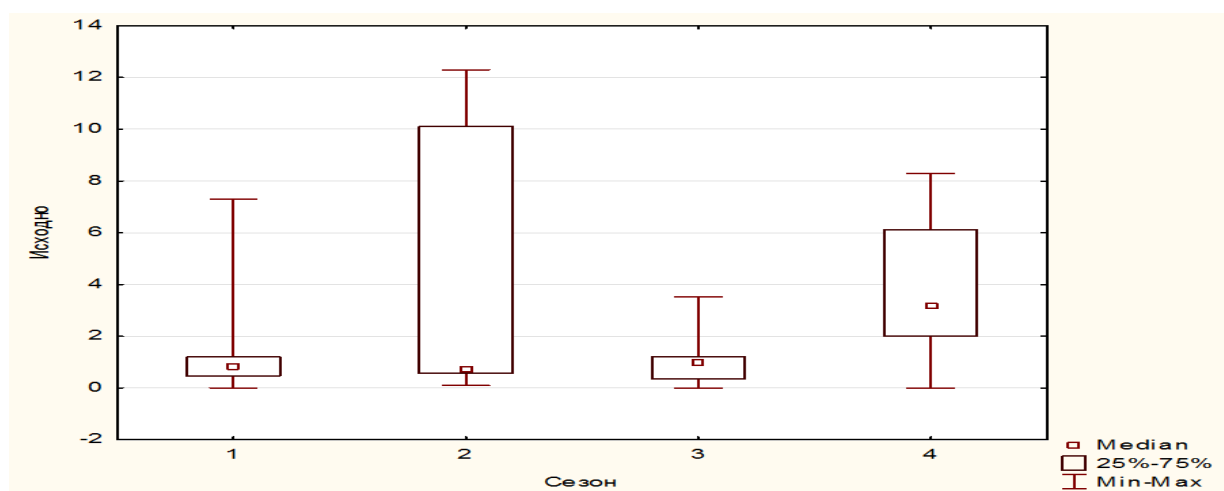


Рисунок 1 – Сравнительная характеристика амплитуды уровней мелатонина в зависимости от сезона года у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ) до лечения

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

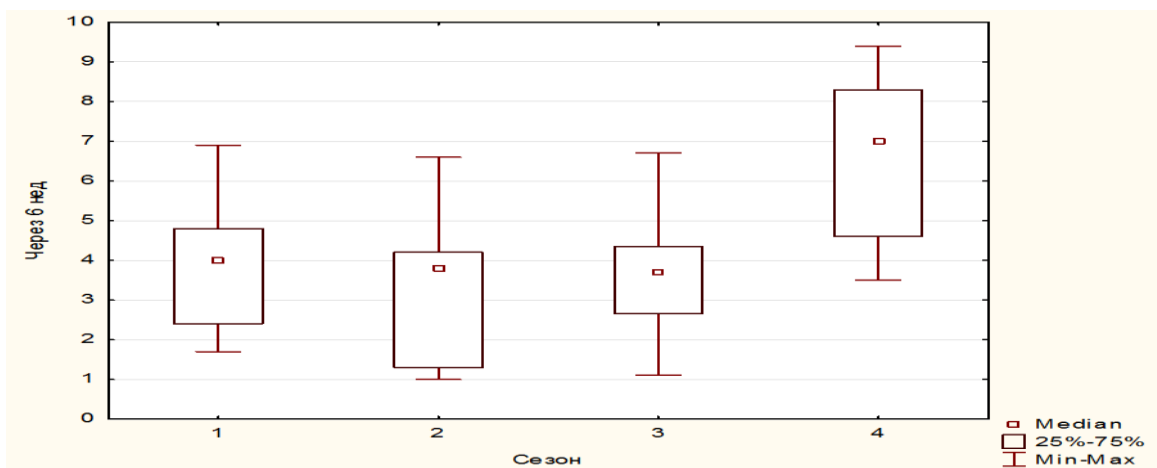


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика амплитуды уровней мелатонина в зависимости от сезона года у больных КЗЗ (ХНГ и ЯБ) через 6 недель после лечения

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

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 ($p < 0,01$); 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 ($p < 0,001$).

Таким образом, урбанизация и обусловленная ею инверсия светопериода ведет к нарушению баланса физиологического синтеза МТ, что приводит к дисбалансу внутренней биологической регуляции функций организма человека, тем самым обеспечивая органический десинхроноз и патологию ЖКТ (Рапопорт С. И., 2011; Джериева И. С. и соавт., 2011; Карапетян Т. А. и соавт., 2014).

В процессе исследования нами было отмечено, что обострения КЗЗ регистрировались в течение всего года, однако амплитуда колебаний значений МТ в различные времена года менялась (Таблицы 4, 5).

Таблица 4 – 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

Таблица 5 – 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±0,2*	8,86±2,59
Зима (подгруппа II В), n=12	0,38±0,71*	10,99±0,72
Весна (подгруппа II С), 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

Так, в период обострения ХНГ концентрация МТ статистически значимо ниже регистрировалось в осенне-зимнее и весеннее время и составила соответственно 1,22±1,2 – осенью; 0,85±0,35 – зимой и 1,46±0,79 – весной пг/мл ($p < 0,05$), а при ЯБ: 0,39±0,2 пг/мл – осенью, 0,38±0,71 пг/мл – зимой и 0,36±1,11 пг/мл – весной, а в летнее время отмечалась максимальная секреция индола 6,47±0,77 пг/мл при ХНГ и 2,7±0,46 пг/мл у пациентов с ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки, 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±2,59 пг/мл, зимой – 10,99±0,72 пг/мл, весной – 1,41±0,36 пг/мл и летом – 0,45±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±0,72 пг/мл, летом – 0,45±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.

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.

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±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.

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, а у пациентов с ЯБ – у 45 (93,7%) человек. Однако у ряда пациентов – 13 (10,8%) из 120 человек с обострением КЗЗ хеликобактерная инфекция не была диагностирована.

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 (Таблица 6).

Результаты данных Таблицы 6 демонстрируют, что у *H. pylori*-положительных пациентов (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 ($p > 0,05$).

Таблица 6 – 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	$1,03 \pm 0,83^*$	$1,5 \pm 1,87$
Зима (подгруппы I В и II В), n=29	$0,9 \pm 0,03^*$	$1,6 \pm 0,7$
Весна (подгруппы I С и II С), n=32	$0,88 \pm 0,04^*$	$1,5 \pm 0,8$
Лето (подгруппы I D и II D), n=26	$6,0 \pm 0,00^*$	$6,5 \pm 0,78$

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

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*, но у *H. pylori*-положительных представителей КЗЗ показатели гормона ниже, чем у *H. pylori*-отрицательных, однако значимость оказалась малосущественной ($p > 0,05$).

В ряде научных работ продемонстрирован факт зависимости степени обсеменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* по отношению к сезону года (Зинатуллин М. Р., 2000).

Повышенный интерес данного вопроса, привел к изучению влияния степени обсемененности СО желудка и двенадцатиперстной кишки микроорганизмом *H. pylori* на частоту обострений нозологий гастродуоденальной 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%) человек – 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%) исследуемых – летом и у 6 (9,25%) человек – осенью.

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

Еще одно направление нашей работы касалось исследования показателей МТ в крови при ХНГ и ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки 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.

Результаты показали, 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 весной данные закономерности не работают. При отсутствии *H. pylori*, т.е. при сравнении хеликобактер-отрицательной и хеликобактер-положительных степеней (1-я и 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 $1,1 \pm 0$; 0 и 1-я, 0 и 2-я степени соответственно, причем значимость существенна ($p < 0,01$). То есть весной, содержание МТ в крови снижено у *H. pylori*-отрицательных пациентов. Идентичная ситуация наблюдалась как в стадии обострения, так и при повторном исследовании после проведения антихеликобактерной терапии через 6 недель. Данный факт возможно объяснить тем, что в этот сезон года происходит более глубокое нарушение циркадных хроноритмов, следовательно, и 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.

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

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 маркером 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Мусаева, Л. Н.** Метаболизм мелатонина в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта (обзор литературы) / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова, С. Н. Маммаев // Терапия. – 2021. – № 7. – С. 144-151.
2. **Мусаева, Л. Н.** Мелатонин и сезонное обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». – Москва, 2022. – № 5. – С. 222-226.
3. **Мусаева, Л. Н.** Сезонные изменения мелатонина при язвенной болезни / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова // Справочник врача общей практики. – 2024. – № 1. – С. 36-43.
4. **Мусаева, Л. Н.** Циркадный маркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Качественная клиническая практика. – 2024. – № 1. – С. 86-90.

Список публикаций в других изданиях

5. **Мусаева, Л. Н.** Мелатонин и его роль в клинике внутренних болезней / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы 68-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвящённой 75-летию победы в Великой отечественной войне. – Махачкала: ООО «Издательство АЛЕФ», 2020. – С. 10-11.
6. **Мусаева, Л. Н.** Мелатонин и его роль при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова // Высшая школа: научные исследования. Межвузовский международный конгресс. – Москва: Издательство «Инфинити», 2021. – Т. 2. – С. 132-141.
7. **Мусаева, Л. Н.** Нарушение обмена мелатонина при кислотозависимых заболеваниях / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы 69-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Махачкала: ООО «Издательство АЛЕФ», 2021. – С. 6-7.
8. **Мусаева, Л. Н.** Дефицит мелатонина как причина кислотозависимых заболеваний / Л. Н. Мусаева // Современные достижения молодых ученых в медицине: Материалы VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Гродно: ГрГМУ, 2021. – С. 202-204.
9. **Мусаева, Л. Н.** Дисбаланс секреции мелатонина при кислотозависимых

- заболеваниях / Л. Н. Мусаева // Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования: Материалы Международной научно-практической конференции, приуроченной к 75-летию декана медицинского факультета КРСУ, профессора Анэса Гургеновича Зарифьяна. – Бишкек, 2021. – С. 113.
10. **Мусаева, Л. Н.** Способ прогнозирования язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в разные сезоны года / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века: Материалы X Международной научно-практической конференции. – Нур-Султан (Астана), Казахстан, 2022. – С. 35-37.
 11. **Мусаева, Л. Н.** Мелатонин в клинике кислотозависимых заболеваний / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы XVII Национального конгресса терапевтов с международным участием, посвященного 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова. Приложение к журналу «Терапия». Москва, 2022 – С. 129-130.
 12. **Мусаева, Л. Н.** Десинхроноз и секреция мелатонина в крови при язвенной болезни 12-перстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э.М. Эседов // Материалы V Съезда терапевтов республики Татарстан, посвященного 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова. – Казань, 2022. – С. 57-58.
 13. **Мусаева, Л. Н.** Мелатониновая кривая при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы VI Съезда терапевтов СКФО, посвященного 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова. – Ставрополь, 2022. – С. 49-50.
 14. **Мусаева, Л. Н.** Нарушение синтеза мелатонина и его роль в регуляции функций пищеварительного тракта: Материалы XXVII Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 58. – Москва, 2021. – Т.31, № 5. – С. 18.
 15. **Мусаева, Л. Н.** Сезонная корреляция мелатонина при кислотозависимых заболеваниях / Л. Н. Мусаева Л.Н., Э. М. Эседов // Материалы VI Съезда терапевтов СКФО, посвященного 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова. – Ставрополь. 2022. – С. 41.
 16. **Мусаева, Л. Н.** Секреторная активность мелатонина в крови при язвенной болезни 12-перстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы 70-й Всероссийской юбилейной научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 90-летию ДГМУ. – Махачкала: Издательско-полиграфический центр ДГМУ, 2022. – С. 6-7.
 17. **Мусаева, Л. Н.** Динамика содержания мелатонина в крови в зависимости от обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Сборник научных трудов, посвященный 90-летию со дня образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Махачкала: Издательско-полиграфический центр ДГМУ, 2022. – С. 131-134.
 18. **Мусаева, Л. Н.** Мелатонин – биомаркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение № 60. Материалы XXVIII Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Российское общество по изучению печени. Научное сообщество по изучению микробиома человека. Москва, 2022. – Т. 32, № 5. – С. 16.
 19. **Мусаева, Л. Н.** Хрономаркер язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Л. Н.

- Мусаева, Э. М. Эседов // НАУКА МОЛОДЫХ 2022: Сборник статей III Международного научно-исследовательского конкурса. – Петрозаводск, 2022. – С. 256-263.
20. Мусаева, Л. Н. Язвенная болезнь: прогноз и ранняя диагностика / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Старт в науке – 2023: Сборник статей Международного научно-исследовательского конкурса. – Петрозаводск, 2023. – С. 10-15.
21. Мусаева, Л. Н. Мелатонин – хронобиотик / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова // Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции». – Москва, 2023. – С. 102-105.
22. Мусаева, Л. Н. Предиктор сезонного обострения язвенной болезни / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова // Сборник «Practice Oriented Science»: UAE – Russia – India». – Дубай, ОАЭ, 2023. – С. 148-153.
23. Мусаева, Л. Н. Мелатонин – маркер язвы / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова // Сборник Международной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration». – Китай, 2023. – С.121-127.
24. Мусаева, Л. Н. Мелатонин и язвенная болезнь 12-перстной кишки / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы XVIII Национального конгресса терапевтов (сборник тезисов). Приложение к журналу «Терапия №7». Москва, 2023. – С. 353.
25. Мусаева, Л. Н. Мелатониновый дисбаланс при язвенной болезни / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов, А. С. Абасова // VI терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» VI всероссийская конференция молодых Терапевтов. – Казань, 2023. – С. 478-479.
26. Мусаева, Л. Н. Мелатонин и раннее прогнозирование язвенной болезни / Л. Н. Мусаева, Э. М. Эседов // Материалы 71-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Махачкала, 2023. – С. 9-10.
27. Мусаева, Л. Н. Мелатонин и его изменения при язвенной болезни / Л. Н. Мусаева // Материалы XII научной конференции молодых учёных и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине». – Владикавказ, 2023. – С. 144-146.
28. Мусаева, Л. Н. Патент «Способ прогнозирования сезонного обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки» № 2787913. Э. М. Эседов, Л. Н. Мусаева. Дата выдачи 13.01.2023 г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КЗЗ – кислотозависимые заболевания
МТ – мелатонин
РД – Республика Дагестан
СО – слизистая оболочка
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
H. pylori – Helicobacter pylori

Под авторской редакцией

Сдано в набор 26.06.2024 г. Подписано в печать 26.06.2024 г.
Формат 60*84 1/16. Бумага офсетная. Печ. л. 1,5.
Тираж 100. Заказ № 112.

Издательско-полиграфический центр ДГМУ
г. Махачкала, ул. Абдуллы Алиева, 1.

