

В. В. Гнатюк, Н. М. Кононенко

## Взаємозв'язок між рівнями мелатоніну та тестостерону в щурів-самців різного віку при виразкових ураженнях шлунка

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** мелатонін, тестостерон, виразки, шлунок, щури-самці.

Важливими питаннями в розвитку виразкових уражень шлунка є сезонність і залежність від статі та віку. Серед гормонів, що беруть участь у формуванні виразкових уражень слизової оболонки шлунка, важливе місце належить мелатоніну. З метою встановлення взаємозв'язків між рівнями мелатоніну та тестостерону при виразковому ураженні шлунка в щурів-самців різного віку вивчили рівень цих гормонів у сироватці крові методом імуноферментного аналізу ELISA. Встановили, що на тлі виразкового ураження шлунка відбувається вірогідне збільшення кількості мелатоніну та зниження рівня тестостерону в сироватці крові; ці зміни найбільш виражені в щурів віком 9 місяців. Результати дослідження свідчать про наявність взаємозв'язку між рівнями мелатоніну та тестостерону як у нормі, так і при патології.

### Взаимосвязь между уровнями мелатонина и тестостерона у крыс-самцов разного возраста при язвенных поражениях желудка

В. В. Гнатюк, Н. Н. Кононенко

Важными вопросами в развитии язвенных поражений желудка являются сезонность и зависимость от пола и возраста. Среди гормонов, которые принимают участие в формировании язвенных поражений слизистой оболочки желудка, важное место принадлежит мелатонину. С целью установления взаимосвязи между уровнями мелатонина и тестостерона при язвенном поражении желудка у крыс-самцов разного возраста изучен уровень этих гормонов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа ELISA. Установлено, что на фоне язвенного поражения желудка происходит достоверное повышение количества мелатонина и снижение уровня тестостерона в сыворотке крови; эти изменения наиболее выражены у крыс в возрасте 9 месяцев. Результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между уровнями мелатонина и тестостерона как в норме, так и при патологии.

**Ключевые слова:** мелатонин, тестостерон, язвы, желудок, крысы-самцы.**Патология.** – 2015. – №2 (34). – С. 31–34

### The relationship between the levels of melatonin and testosterone in male rats of different ages with ulcer of the stomach

V. V. Hnatiuk, N. M. Kononenko

Seasonality and dependence of age and sex is an important question in the development of ulcer of the stomach. Melatonin has an important place among the hormones that are involved in the formation of ulcer of the gastric mucosa.

**Aim.** In order to establish the relationship between the levels of melatonin and testosterone in ulcerative lesions of the stomach in male rats of different ages their level in the blood serum was studied by enzyme immunoassay ELISA.

**Methods and results.** It was found that against the background of gastric ulceration a significant increase in melatonin levels and decrease in serum testosterone occur, most expressed in rats aged 9 months.

**Conclusion.** The obtained results indicate the presence of the relationship between melatonin and testosterone levels in both normal and pathological conditions.

**Key words:** Melatonin, Testosterone, Ulcer, Stomach, Male, Rats.**Pathologia.** 2015; №2 (34): 31–34

Останніми роками науковий інтерес викликає дослідження ролі пептидних гормонів APUD-системи в патогенезі ерозивних і виразкових уражень шлунка. Крім того, як відомо, гастродуоденальна зона є складовою частиною нейроендокринної системи, що здатна синтезувати ряд гормонів, яким притаманна органна та системна дії. Серед гормонів, що синтезуються клітинами APUD-системи, важлива роль належить мелатоніну [1]. Актуальність питання зумовлена не тільки безпосереднім впливом мелатоніну на стан моторної, слизоутворювальної та секреторної функції, але і його участю в біоритмологічних, імуномодулюючих процесах слизової оболонки шлунка (СОШ). Отже, факт зміни продукції мелатоніну може стати причиною формування різних вісцеральних порушень, що включають ерозивні та виразкові ураження СОШ [2]. Іншим важливим пи-

танням у розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є сезонність, котра притаманна виразковій хворобі, ерозивним гастритам, неспецифічному виразковому коліту, хворобі Крона тощо [3]. Крім того, згідно з відомостями фахової літератури [2], сезонність залежить від рівнів мелатоніну в організмі.

Не менш цікавим є питання щодо залежності розвитку деяких хвороб від статі та віку [4,5]. Незважаючи на численні роботи, мета яких полягала у визначенні впливу статі та віку на розвиток захворювань шлунково-кишкових захворювань [3–5], остаточно це питання не вирішено.

Протягом власних досліджень найменший рівень мелатоніну в сироватці крові щурів-самців встановили восени, що свідчить про велику ймовірність розвитку виразкових ушкоджень СОШ саме в цей період.

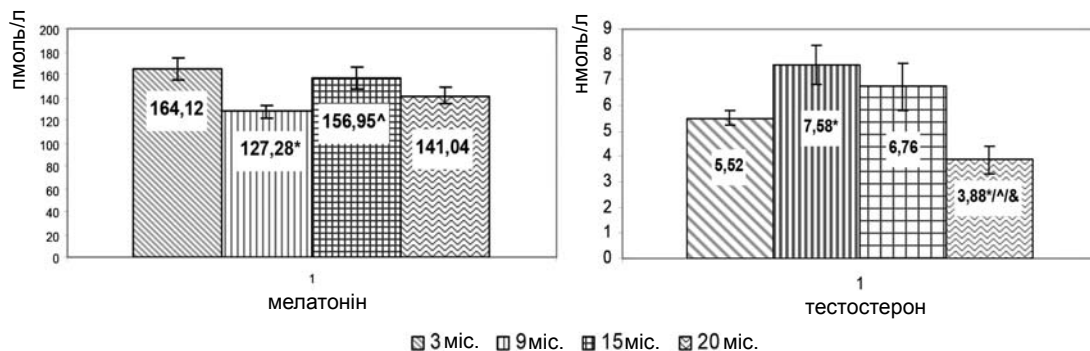


Рис. 1. Рівень мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів-самців різного віку.

Примітки: \*  $p < 0,05$  – щодо щурів віком 3 міс., ^  $p < 0,05$  – щодо щурів віком 9 міс., &  $p < 0,05$  – щодо щурів віком 15 міс.

**Мета роботи**

Вивчення рівнів мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів-самців різного віку при моделюванні восени виразкового ураження шлунка.

**Матеріали і методи дослідження**

Дослідження здійснили в осінній період (жовтень) на 48 щурах-самцях, яких залежно від віку поділили на групи: 3, 9, 15 та 20 місяців, що відповідає віку людини 14, 29–30, 43–44, 55–56 років відповідно. У кожній групі по 6 тварин: 1–4 групи – інтактний контроль відповідно віку, 5–8 групи – тварини з виразковим ураженням шлунка.

Рівні мелатоніну та тестостерону в сироватці крові щурів визначали методом імуноферментного аналізу, використовуючи набір Melatonin ELISA (IBL-International, Гамбург, ФРН) та набір DRG Тестостерон ELISA (DRG, ФРН). Забір крові виконували на 3 добу після моделювання виразкового ушкодження. Виразки шлунка моделювали методом спирто-преднізолонного ушкодження шляхом внутрішньошлункового введення преднізолону в дозі 20 мг/кг, що був розчинений у 80% етиловому спирті в дозі 6 мл/кг [6]. Усі втручання та евтаназію тварин здійснювали згідно з вимогами комісії з біоетики НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.) та першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Статистичну вірогідність оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, вірогідною вважали різницю при  $p < 0,05$  [7]. Використовували програмне забезпечення Statistica 7.0 та Excel.

**Результати та їх обговорення**

У результаті дослідження встановили, що в щурів віком 9 місяців рівень мелатоніну на 22% нижчий у порівнянні з тваринами віком 3 місяці ( $p < 0,05$ ). Рівень мелатоніну в щурів віком 15 місяців більший, ніж у тварин віком 9 місяців на 23% ( $p < 0,05$ ), на 10% ( $p > 0,05$ ) перевищує відповідний показник щурів віком 20 місяців. У щурів віком 20 місяців рівень мелатоніну на 14% менший, ніж у тварин віком 3 місяці, але на 11% більший, ніж у щурів віком 9 місяців ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Визначення тестостерону в сироватці крові в цей пері-

од показало вищий на 37% ( $p < 0,05$ ) рівень у щурів віком 9 місяців, на 22% – у щурів віком 15 місяців ( $p > 0,05$ ), порівнюючи з показниками тварин віком 3 місяці. Найменший рівень тестостерону визначили у щурів віком 20 місяців, різниця вірогідна з усіма віковими групами (рис. 1). Результати свідчать про наявність взаємозв'язку між рівнем мелатоніну та тестостерону у крові та підтверджують регуляторний вплив мелатоніну на синтез статевих гормонів [8].

На тлі виразкового ураження відбулися вірогідні зміни рівня як мелатоніну (рис. 2), так і тестостерону (рис. 3).

Встановили, що рівень мелатоніну у всіх вікових групах був вищим за відповідний показник контрольних щурів: в 1,4 раза у тварин віком 3 місяці, 3,2 раза – 9 місяців, 2,6 раза – 15 місяців, 3,3 раза – 20 місяців (рис. 2). Результати вказують на можливу участь у механізмах розвитку виразкових уражень шлунка екстрапінеального мелатоніну, котрий, як відомо, широко представлений в APUD-системі ШКТ [1], а також узгоджуються з даними фахової літератури [9]. Рівень мелатоніну в щурів віком 9 місяців на 71% більший, ніж відповідний показник тварин віком 3 місяці, а у щурів віком 15 місяців – на 74% ( $p < 0,05$ ). Парадоксально високим виявився рівень мелатоніну в щурів віком 20 місяців, якщо вважати, що саме в цей період, за даними інших авторів, відбувається його зниження [10], але отримані дані підтверджують думку інших дослідників про особливості нейрогуморальної регуляції в осіб похилого віку [11].

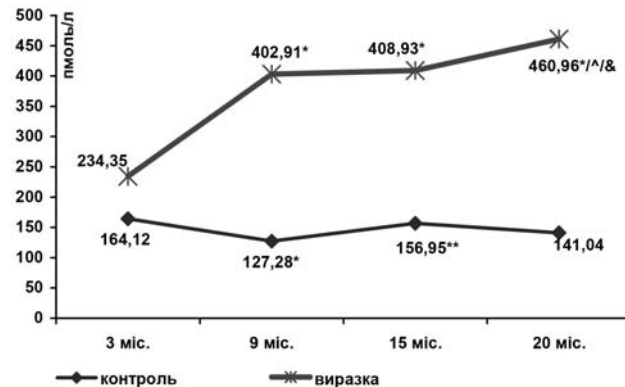


Рис. 2. Рівень мелатоніну в сироватці крові щурів-самців на тлі виразок шлунка.

Примітки: \*  $p < 0,05$  – щодо щурів віком 3 міс., ^  $p < 0,05$  – щодо щурів віком 9 міс., &  $p < 0,05$  – щодо щурів віком 15 міс.

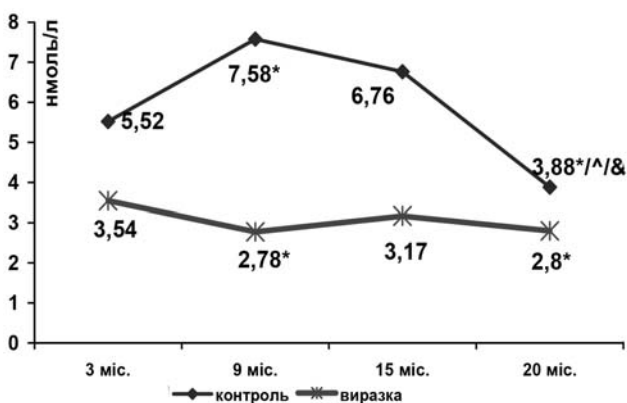


Рис. 3. Рівень тестостерону в сироватці крові шурів-самців на тлі виразок шлунка.

Примітки: \*  $p < 0,05$  – щодо шурів віком 3 місяці, ^  $p < 0,05$  – щодо шурів віком 9 місяців, &  $p < 0,05$  – щодо шурів віком 15 місяців.

На відміну від мелатоніну рівень тестостерону знився щодо показників контрольної групи в 1,6 раза в шурів віком 3 місяці, 2,7 раза – в 9 місяців, 2,1 раза – 15 місяців ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити про особливості перебігу виразкових уражень в осіб чоловічої статі. Різниця між рівнями тестостерону у старшій віковій групі була незначною та недостовірною, що вказує на наявність відмінностей у синтезі гормонів та особливості їх регулювання в осіб літнього віку.

Найменший рівень тестостерону при виразковому ушкодженні визначили в шурів віком 9 і 20 місяців, був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчим за рівень тестостерону в шурів віком 3 місяці. Враховуючи особливості синтезу гормонів у осіб літнього віку [11], на наш погляд, особливу увагу за рівнями тестостерону, які визначили, необхідно звернути на вік 9 місяців (відповідає 29–30-річному віку людини).

Кореляційний взаємозв'язок ( $r = -0,44$ ) між підвищенням рівня мелатоніну та зниженням рівня тестостерону в шурів-самців при моделюванні виразкового ураження шлунка може бути пов'язаний із компенсаторним підвищенням екстрапінеального мелатоніну при виразці шлунка, який чинить гальмівний вплив на синтез в аденгопіфізі тропних гормонів, зокрема лютеїнізуючого, що призводить до зниження продукції тестостерону.

### Висновки

1. Для шурів-самців різного віку притаманний взаємозв'язок між рівнями мелатоніну та тестостерону як у контролі, так і при виразковому ушкодженні шлунка.

2. Вірогідну найбільш значущу різницю між рівнями мелатоніну та тестостерону при виразковому ураженні визначили в шурів віком 9 місяців.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується здійснення імуногістохімічного дослідження слизової оболонки шлунка з визначенням кількості мелатонін-продуруючих клітин у нормі та при виразках.

### Список літератури

- Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role / I.M. Kvetnoy, I.E. Ingel, T.V. Kvetnaia [et al.] // *Neuroendocrinology Letters*. – 2002. – Vol. 23. – P. 121–132.
- Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта / А.А. Опарин, О.Е. Шаповалова, Ю.И. Двоишкіна, Н.В. Лаврова // *Международный медицинский журнал*. – 2010. – №4. – С. 68–72.
- Fares A. Global patterns of seasonal variation in gastrointestinal diseases / A. Fares // *J. Postgrad. Med.* – 2013. – Vol. 59. – №3. – P. 203–207.
- Oh S. Epidemiological and genome-wide association study of gastritis or gastric ulcer in Korean populations / S. Oh, S. Oh // *Genomics & Informatics*. – 2014. – Vol. 12. – №3. – P. 127–133.
- Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality / K. Thorsen, J.A. Soreide, J.T. Kvalov [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – №3. – P. 347–354.
- Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – С. 323.
- Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. для ординаторов и аспирантов мед. учеб. заведений, науч. работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.П. Масенко [и др.]. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
- Melatonin and diet-induced metabolic syndrome in rats: impact on the hypothalamic-testicular axis / P.A. Bernasconi, N.P. Cardoso, R. Reynoso [et al.] // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2013. – Vol. 16. – №2. – P. 101–112.
- Мальцев С.В. Клинико-функциональное значение мелатонина при хроническом гастродуодените у подростков / С.В. Мальцев, Л.А. Ишкина // *Педиатрия*. – 2005. – №5. – С.13–16.
- Бондаренко Л.А. Некоторые гормональные механизмы ускоренного старения при гипопинеализме / Л.А. Бондаренко // *Достижения та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології: тези допов. наук.-практ. конф. (14 Данилевські читання)*. – Х., 2015. – С. 14–20.
- Фролькис В.В. Старение: воспоминание о будущем / В.В. Фролькис // *Medix Anti-Aging*. – 2008. – №2. – С. 8–12.

### References

- Kvetnoy, I. M., Ingel, I. E., Kvetnaia, T. V., Malinovskaya, N. K., Rapoport, S. I., Raikhlin, N. T., et al. (2002). Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role. *Neuroendocrinology Letters*, 23, 121–132.
- Oparin, A. A., Shapovalova, O. E., Dvoiashkina, Yu. I., & Lavrova, N. V. (2010). Melatonin i zabojevanija zheludochno-kishechnogo trakta [Melatonin and diseases of gastrointestinal tract]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*, 4, 68–72. [in Ukrainian].
- Fares, A. (2013). Global patterns of seasonal variation in gastrointestinal diseases. *J. Postgrad. Med.*, 59(3), 203–207. doi: 10.4103/0022-3859.118039.
- Oh, S., & Oh, S. (2014). Epidemiological and genome-wide association study of gastritis or gastric ulcer in Korean populations. *Genomics & Informatics*, 12(3), 127–133. doi: 10.5808/GI.2014.12.3.127.
- Thorsen, K., Soreide, J. A., Kvalov, J. T., Glomsaker, T., & Soreide, K. (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J. Gastroenterol.*, 19(3), 347–354. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.347.
- Stefanov, O. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
- Kochetov, A. G., Lyang, O. V., Masenko, B. P., Zhiron, I. V., Nakonechnikov, S. N., & Tereshchenko, S. N. (2012). Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih danykh [Statistical

- 
- Treatment of Medical Data*. Moscow: RKNPK. [in Russian].
8. Bernasconi, P. A., Cardoso, N. P., Reynoso, R., Scacchi, P., & Cardinali, D. P. (2013). Melatonin and diet-induced metabolic syndrome in rats: impact on the hypophysial-testicular axis. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, 16(2), 101–112. doi: 10.1515/hmbci-2013-0005.
  9. Maltseva, S. V., & Ishkina L. A. (2005). Kliniko-funkcional'noe znachenie melatonina pri khronicheskom gastroduodenite u podrostkov [Clinical and functional role of chromatophotropic hormone in cases of adolescent gastroduodenitis]. *Pediatriya*, 5, 13–16. [in Russian].
  10. Bondarenko, L. A. (2015) Nekotorye gormonal'nye mekhanizmy uskorennoho stareniya pri gipopinealizme [Some hormonal mechanisms of accelerated aging at gipopinealizme]. *Dosiahnennia ta perspektyvy eksperymentalnoi ta klinichnoi endokrynolohii: Abstracts of Papers of the Scientific and Praktscal Conference*, (pp. 14–20). Kharkiv. [in Ukrainian].
  11. Frol'kis, V. V. (2008). Starenie: vospominanie o buduschem [Aging: Remembering the Future]. *Medix Anti-Aging.*, 2, 8–12. [in Ukrainian].
- 

**Відомості про авторів:**

Гнатюк В.В., к. мед. н., доцент каф. патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

Кононенко Н.М., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: pathology@nuph.edu.ua.

**Сведения об авторах:**

Гнатюк В.В., к. мед. н., доцент каф. патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

Кононенко Н.М., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: pathology@nuph.edu.ua.

**Information about authors:**

Hnatiuk V.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology of the National University of Pharmacy.

Kononenko N.M., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology of the National University of Pharmacy.

E-mail: pathology@nuph.edu.ua.

---

Надійшла в редакцію 28.04.2015 р.