

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

**ЦВЯХ ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК 577.084:616.33](043.3)

**ОСОБЛИВОСТІ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАНУ  
ТКАНИН ШЛУНКА ПРИ НЕСТАЧІ ТА НАДЛИШКУ МЕЛАТОНІНУ**

03.00.04 – біохімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Тернопіль – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі хімії та біохімії в Миколаївському національному університеті імені В.О. Сухомлинського МОН України.

Науковий керівник – доктор медичних наук, доцент

**Черно Валерій Степанович,**  
Миколаївський національний університет  
імені В.О. Сухомлинського МОН України,  
завідувач кафедри лабораторної діагностики.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор

**Загайко Андрій Леонідович,**  
Національний фармацевтичний університет МОЗ України,  
завідувач кафедри біологічної хімії,

доктор медичних наук, професор

**Посохова Катерина Андріївна,**  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,  
професор кафедри фармакології з  
клінічною фармакологією,  
директор навчально-наукового  
інституту фармакології, гігієни та  
медичної біохімії імені М.П. Скакуна.

Захист відбудеться 30 червня 2017 р. о 14.<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.04 у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий 26 травня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат біологічних наук, доцент

Т.Я. Ярошенко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Ушкодження шлунка різної етіології посідають одне з провідних місць серед патологічних процесів органів травлення. У зв'язку з постійними стресовими навантаженнями, впливом екзогенних хімічних сполук, що потрапляють до організму з їжею та водою, порушенням природних циркадних ритмів частота таких ушкоджень зростає. У відповідь на дію несприятливих зовнішніх або внутрішніх факторів в організмі виникає складна нейрогуморальна реакція – стрес (Сельє Г., 1996). Шлунок належить до органів тріади Сельє, що гостро реагує на стрес появою стресових виразок. Сигналом до стрес-реакції є порушення редокс рівноваги як за рахунок збільшення активних форм кисню, так і за рахунок первинного накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів (Анисимов В.Н., 2007; Хілько Т.Д., 2008).

Накопичення продуктів пероксидного окиснення є причиною дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи і призводить до виникнення різного роду захворювань. Сьогодні в Україні хвороби органів травлення посідають третє місце в загальній структурі хронічної захворюваності (Гравіровська Н.Г., 2008; Романюк Л.М., 2013). Існують множинні механізми, що призводять до розвитку захворювань і один з них – це порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу та розвиток «оксидативного стресу» в тканинах шлунка (Камышников В.С., 2003). Тому актуальним залишається пошук профілактичних засобів, які б здійснювали антиоксидантний та антистресорний ефект у шлунково-кишковому тракті.

Одним з важливих механізмів обмеження інтенсивності стрес-реакції є активація стрес-лімітуючих систем (Меерсон Ф.З., 1988). Перспективними стрес-протекторами вважають засоби, дія яких має безпосереднє відношення до природних процесів захисту організму, активація яких зберігає дієздатність цього організму за умов стресу. На думку вчених, мелатонін – гормон епіфізу, який активно вивчають останні десятиліття, є внутрішньою природною антистресорною сполукою (Арушанян Э.Б., 2014). Він є потужним антиоксидантом, поглиначем вільних радикалів (Барабой В.А., 2006; Цебржинский О.И., 2010), тому здатний виконувати протективну роль у патологічних процесах різного генезу: використовується в терапії патологій серцево-судинної системи (Чеботар Л.Д., 2010), захворювань нервової системи (Арушанян Э.Б., 2006; Бурчинский С.Г., 2013), лікуванні клімактеричного синдрому та захворювань репродуктивної системи (Гафарова Е.А., 2011), може виступати як онкопротектор (Анисимов В.Н., 2007; Дерябина О.Н., 2012; Zamfir Chiru A.A., 2014), імуномодулятор (Барабой В.А., 2006) та стресопротектор (Шумко Н.Н., 2013; Сериков В.С., 2016). Мелатонін є універсальним регулятором біоритмів (Булик Р.Є., 2012; Михайлова Ю.М., 2012; Арушанян Э.Б., 2013; Campos Costa I., 2013), використовується як снодійне (Інномінато П.М., Лім А.С., 2015) і як адаптоген при змінах часових поясів (Арушанян Э.Б., 2014). Є нечисленні дані про позитивний вплив мелатоніну на шлунок – його антиульцеровий ефект (Анисимов В.Н. та соавт., 2000) та застосування для оптимізації лікування хвороб шлунково-кишкового тракту (Звягінцева Т.Д., Гаманенко Я.К., 2007).

Немає чітких літературних даних щодо змін стану прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка при нестачі та надлишку гормону мелатоніну за

умов моделювання патології, що веде до ушкодження тканин шлунка. Тому з'ясування ролі мелатоніну в зміні показників стану прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка та його структурно-морфологічних змін при відтворенні експериментальних гастропатій представляє не лише теоретичний, але і практичний інтерес.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідної теми Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського «Органні ефекти мелатоніну» (№ держреєстрації 0109U002265) та наукової теми «Вплив біологічно-активних речовин епіфізу на морфо-функціональний стан вісцеральних систем організму тварин» (№ держреєстрації 0112U002854).

**Мета дослідження** – з'ясувати особливості змін прооксидантно-антиоксидантної системи й гістологічної структури тканин шлунка при експериментальних стресовій виразці та хімічній гастропатії в умовах нестачі та надлишку мелатоніну. Для досягнення поставленої мети визначені такі **завдання дослідження:**

1. Дослідити показники продукції супероксидного аніон-радикала, стан перекисного окиснення ліпідів та ферментної ланки антиоксидантної системи шлунка щурів лінії *Wistar* при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 10 та 30 діб.

2. Дослідити зміни прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка білих щурів лінії *Wistar* при відтворенні експериментальної стресової виразки іммобілізацією при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 10 діб.

3. Дослідити стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка білих щурів лінії *Wistar* при відтворенні експериментальної стресової виразки іммобілізацією при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 30 діб.

4. Дослідити стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка білих щурів лінії *Wistar* при відтворенні експериментальної гастропатії, змодельованої хімічними чинниками, при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 10 діб.

5. З'ясувати особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка білих щурів при відтворенні експериментальної гастропатії, змодельованої хімічними чинниками, при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 30 діб.

6. Проаналізувати морфологічні зміни тканин шлунка на тлі іммобілізаційного стресу та хімічного гастриту при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 10 та 30 діб.

*Об'єкт дослідження* – біохімічні та морфологічні прояви експериментальної гастропатії на тлі різної функціональної активності епіфізу.

*Предмет дослідження* – показники прооксидантно-антиоксидантної системи, морфологічні зміни тканин шлунка при експериментальних стресових виразках та хімічному гастриті на тлі гіпо- та гіперпродукції мелатоніну різної тривалості.

**Методи дослідження:** біометричні (визначення маси тіла, визначення маси шлунка, визначення масового індексу шлунка), біохімічні, морфологічні, гістологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше з'ясовано окремі особливості прооксидантно-антиоксидантного статусу тканин шлунка на тлі експериментальних гіпо- та гіперфункції епіфізу.

Уперше встановлено, що нестача мелатоніну як за короткотривалого, так і під час довготривалого експерименту супроводжується зростанням вмісту первинних та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тканинах шлунка щурів та зниженням активності антиоксидантних ферментів. Вказані зміни відбуваються на тлі морфологічних ознак ураження шлунка, зокрема розвитку хронічного ерозивного гастриту з атрофією залоз та потоншенням слизового шару.

Уперше встановлено, що при надлишку секреції мелатоніну відбуваються неодносторонні зміни показників пероксидного окиснення та антиоксидантної активності. При цьому гістологічно переважно спостерігаються ознаки підвищеної функціональної активності епітелію шлункових залоз.

Новим є встановлений факт захисної дії надлишку гормону пінеальної залози у дозі 1 мг/кг/добу при стресовому ураженні шлунка, що підтверджено в короткостроковому експерименті.

При хімічній гастропатії гіпо- чи гіперфункція епіфізу супроводжувалась односторонніми негативними змінами показників пероксидного окиснення та активності антиоксидантних ферментів у тканинах шлунка. Причому найвищий вміст вторинних продуктів вільнорадикального пероксидного окиснення спостерігався у групах з гіпермелатоніемією, що, у принципі, розходиться з існуючими відомостями про потужну антиоксидантну активність відповідного гормонального препарату. Уперше проведено порівняння морфо-функціонального стану шлунка на тлі гіпо- та гіперпродукції мелатоніну при стресовій та токсичній гастропатії.

**Практичне значення одержаних результатів.** У результаті комплексних досліджень нами отримані нові дані щодо особливостей впливу гіпо- та гіпермелатоніемії на патогенез та прояви ураження шлунка при стресі та впливі хімічного токсиканта, які поглиблюють існуючі знання про взаємозв'язки між різними системами живого організму (ендокринною та травною), про механізми формування модельованих патологічних процесів.

В умовах наростання темпів захворюваності на виразкову хворобу шлунка, гастропатії різного походження, значної кількості застосовуваних у промислових процесах і побуті різних токсичних хімічних сполук, поширеності стресогенних факторів набуває особливого значення проблема адекватного попередження та лікування ураження шлунка. Встановлення факту антиульцерового ефекту мелатоніну у випадку моделювання нейрогенних виразок шляхом іммобілізації тварин на тлі 10-добової гіпермелатоніемії сприятиме розробці схем профілактики спровокованих стресом гастропатій та є підґрунтям для подальших поглиблених досліджень з метою розробки оптимальних схем та термінів застосування препаратів мелатоніну при цій патології та корегування вже існуючих схем терапевтичних впливів на стан шлунка.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрі біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова, кафедрі біохімії та медичної хімії та кафедрі патологічної фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедрі патофізіології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі лабораторної діагностики та кафедрі хімії та біохімії Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського. Наукові положення і висновки, а також отримані дані та фотоматеріали впроваджено в навчальний процес біологічного факультету Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук та опрацювала наукову літературу з досліджуваної теми. Спільно з науковим керівником аргументовано робочу гіпотезу дослідження, сформульовано мету та завдання, обґрунтовано методи досліджень. Здобувач самостійно провела експеримент та лабораторні дослідження, здійснила математичний аналіз та статистичну обробку матеріалу. Гістоморфологічне вивчення тканин шлунка здійснено спільно зі співробітниками кафедри лабораторної діагностики Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського.

Здобувач самостійно або у співавторстві підготувала до друку наукові праці, у яких викладено основні положення та висновки, що виносяться на захист. За консультативної допомоги наукового керівника проведено аналіз окремих отриманих результатів, обґрунтовано патогенетичний механізм розвитку гастропатій при нестачі мелатоніну. Автор написала та проілюструвала всі розділи дисертації та зробила висновки.

**Апробація результатів.** З основних положень, висновків та результатів були оголошені доповіді та відбулися обговорення на III симпозиумі «Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність організму» (Одеса, 1–2 жовтня 2010), X Українському біохімічному з'їзді (Одеса, 13–17 вересня 2010), Міжнародній науковій конференції «Фальцфейнівські читання» (Херсон, 25–27 травня 2011), V Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медицини, ветеринарії і фармакології» (Одеса, Київ, Лондон, 21 травня – 2 червня 2011), XII Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми сучасної біології та здоров'я людини» (Миколаїв, 7–8 грудня 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю VI Український гастроентерологічний тиждень (Полтава, 18–19 вересня 2013), VIII національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» (Смоленськ, 25–29 травня 2014), XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 6–10 жовтня 2014), II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологія людини та тварин» (Миколаїв, 23–25 жовтня 2014), IX науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 29–30 вересня 2016).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць: 4 статті у фахових журналах України; 1 стаття у фаховому журналі за кордоном

(Німеччина); 3 статті у збірниках наукових праць та 7 тез доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій, з'їздів, симпозіумів.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, додатків. Робота викладена на 168 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 17 таблицями і 27 рисунками. Список використаної літератури становить 255 посилань, з них 91 – латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальна частина дисертаційного дослідження виконана на 162 самцях щурів лінії *Wistar* середньою масою 260–280 г. Щури утримувалися в стандартних умовах віварію ( $t=20-25$  °С, вологість 40–45 %) на збалансованому раціоні, умови освітлення залежали від експериментальної групи.

До проведення даного експерименту тварини не були використані в інших дослідженнях. Самиць не відбирали для участі в експерименті, оскільки є відомості про зміни вироблення мелатоніну залежно від менструального циклу (Пішак В.П., 2003). Введення екзогенного мелатоніну здійснювалося у вечірній час для уникнення впливу на циркадіанні ритми фізіологічних та біохімічних процесів. Усі експериментальні дослідження виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Комісією з етичних питань та біоетики Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського визначено, що наукові дослідження відповідають морально-етичним нормам (протокол № 4 від 20 жовтня 2016 р.).

Експериментальна частина роботи виконана на базі науково-дослідної лабораторії біологічного факультету Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського (свідоцтво про атестацію від 6 лютого 2015 року № РН – 0008/2015).

В експериментах використовували такі моделі:

– гіпофункцію епіфіза у тварин моделювали гіпопінеалізмом: щурів цієї групи цілодобово витримували при світлі 1 000–1 500 лк (Чеботар Л.Д., 2010) терміном 10 діб або 30 діб. Дослідження співробітників нашої лабораторії (Пшиченко В.В., Френкель Ю.Д., 2016) показали пригнічення функції епіфіза за умов постійного освітлення та виникнення гіпомелатоніемії (концентрація мелатоніну в крові  $<10$  пг/мл при нормі 26–28 пг/мл);

– гіперфункцію епіфіза у тварин моделювали введенням мелатоніну («Sigma», США) (per os 1 мг/кг маси тіла на добу) зондом внутрішньошлунково (Чеботар Л.Д., 2010; Пшиченко В.В., 2015) на фоні витримки в темряві терміном 10 та 30 діб;

– модель нейрогенного пошкодження шлунка «імобілізаційний стрес» – тварин піддавали стресу шляхом імобілізації на 5 годин одноразово за Сельє на 9-у або 29-у добу експерименту: щурів знерухомлювали, у результаті імобілізації у тварин розвивалося виразкове ураження слизової оболонки шлунка;

– хімічний гастрит у тварин моделювали інтрагастральним введенням у шлунок щурів 0,5 мл 5 % оцтової кислоти (Van Doorn N.E.M., 1998) на 9-у або 29-у добу експерименту.

Тварин було об'єднано в 24 групи методом випадкових чисел. Було проведено чотири серії експериментів. Групування дослідів репрезентоване в табл. 1.

Таблиця 1

### Організаційна структура дослідження

№ груп	Тривалість експерименту				Модель
	10 діб	30 діб	10 діб	30 діб	
	Серія 1	Серія 2	Серія 3	Серія 4	
1	Інтактні тварини	Інтактні тварини	Інтактні тварини	Інтактні тварини	
2	Здорові тварини + гіпофункція епіфізу	Здорові тварини + гіпофункція епіфізу	Здорові тварини + гіпофункція епіфізу	Здорові тварини + гіпофункція епіфізу	
3	Здорові тварини + гіперфункція епіфізу	Здорові тварини + гіперфункція епіфізу	Здорові тварини + гіперфункція епіфізу	Здорові тварини + гіперфункція епіфізу	
4	Імобілізаційний стрес	Імобілізаційний стрес	Хімічний гастрит	Хімічний гастрит	
5	Гіпофункція епіфізу + іммобілізаційний стрес	Гіпофункція епіфізу + іммобілізаційний стрес	Гіпофункція епіфізу + хімічний гастрит	Гіпофункція епіфізу + хімічний гастрит	
6	Гіперфункція епіфізу + іммобілізаційний стрес	Гіперфункція епіфізу + іммобілізаційний стрес	Гіперфункція епіфізу + хімічний гастрит	Гіперфункція епіфізу + хімічний гастрит	
К-ть тварин	n = 8	n = 5	n = 7	n = 7	
Методи	Біохімічні, фізико-хімічні, морфологічні, гістологічні				

У кінці експериментів тваринам проводили евтаназію кровопусканням під легким ефірним наркозом. Робили відбір шлунків для подальшої роботи. Шлунки вилучали та розкривали по малій кривизні, визначали рН, промивали фізіологічним розчином та макроскопічно за допомогою текстильної лупи при яскравому освітленні визначали число деструкцій на СОШ. Деструкції диференціювали на точкові (менше 1 мм), великі (більше 1 мм) та лінійні. На слизовій оболонці шлунка обчислювали кількість виразок, середнє число деструкцій на одну тварину в групі, процент тварин з виразками в групі та підраховували індекс Паулса (Pauls F., Wick A.M., Mac. Key E.M., 1947). Також розраховували противиразкову активність (відношення індексу Паулса контролю до індексу Паулса дослідної групи), ступінь ураження (площу виразок на 1 щура) та важкість ураження (процент зменшення



ступеня ураження дослідної групи тварин по відношенню до цього показника контрольної групи).

Для морфологічних досліджень шматочки шлунків щурів усіх груп фіксували у 10 % розчині формаліну, а потім заливали в парафін. Депарафінізовані зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином. Проводили дослідження на мікроскопі Leitz DiAPLAN.

Рівень продукції активних форм кисню оцінювали за утворенням супероксидного аніон-радикалу за реакцією з нітросинім тетразолієм (Цебржинський О.І., 2001). Для оцінки прооксидантно-антиоксидантної системи в гомогенаті шлунка визначали концентрації дієнових кон'югатів – ДК (Стальная И.Д., 1977) та ТБК-активних продуктів (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Ефективність ферментної ланки оцінювали за активністю каталази (Королюк М.А. та співавт., 1988) супероксиддисмутази (СОД) (Чевари С., 1989), глутатіонпероксидази (ГПО) (Пахомова В.О., 1982). Проводили оцінку змін прооксидантно-антиоксидантного статусу тканин шлунків, розраховуючи коефіцієнт окисного стресу (Колеснікова Л.І., 2016). Також досліджували загальну протеолітичну активність (ЗПА) нейтральних протеаз тканин шлунка як пошкоджувальний фактор за методикою Kunitz'а, за ступенем гідролізу 2 % розчину казеїну (Левицкий А.П., 1974).

Результати досліджень аналізували шляхом статистичної обробки даних, використовуючи такі методи: перевірка нормальності розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка, достовірність різниці між середніми величинами кожного з біохімічних параметрів у групах визначали за допомогою t-критерію Стюдента. При порівнюванні двох груп з вільним розподілом ознак використовували непараметричний U-критерій Уїлкоксона (Манна-Уїтні). Статистичний аналіз проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2007. Відмінність між середніми арифметичними вважали вірогідною при значенні  $p < 0,05$ .

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

*1. Вплив гіпо- та гіперфункції епіфіза на стан шлунка при моделюванні нейрогенних пошкоджень шляхом іммобілізації тварин.* Встановлено, що гіпо- та гіперфункція епіфіза не призводять до збільшення концентрації супероксидного аніон-радикалу. При гіпофункції епіфіза основним джерелом супероксидного аніон-радикалу в тканинах шлунка щурів є не мітохондріальний, а мікросомальний електронотранспортний ланцюг. Результати наших біохімічних досліджень вказують на те, що при стресі концентрація дієнових кон'югатів у гомогенатах тканин шлунку зросла в 1,7 рази порівняно з інтактною групою ( $p < 0,001$ ), так само і концентрація ТБК-активних продуктів – у 2,5 рази ( $p < 0,01$ ).

Зміни стану ПАС при іммобілізаційному стресі на фоні тривалої гіпомелатоніемії були менш вираженими, ніж при короткотривалій нестачі мелатоніну: концентрація ДК зросла на 12 % ( $p < 0,001$ ), концентрація МДА зросла в 2,5 рази ( $p < 0,001$ ). Це відбулося на тлі виражених змін антиоксидантної ланки: активність СОД підвищилася на 53,65 % ( $p < 0,001$ ), на відміну від зниження

активності цього ферменту при 10-добовій нестачі мелатоніну, зросла активність каталази на 42,57 % ( $p < 0,01$ ), активність ГПО знизилася на 25 % ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Біохімічні показники прооксидантно-антиоксидантної системи тканин шлунка в нормі, при нестачі та надлишку мелатоніну та при моделюванні на цьому тлі нейрогенних пошкоджень шлунка ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма		Гіпофункція епіфіза		Гіперфункція епіфіза		Термін
	Інтактні тварини (n=8)	Стресс (n=8)	Контроль (n=8)	Стресс (n=8)	Контроль (n=8)	Стресс (n=8)	
ДК, ммоль/кг	6,44±0,36	11,01±0,51 *	6,75± 0,57	9,26±0,37 *°#	4,43±0,58 *	8,70±0,5 *°#	10 діб
	6,61±0,06	10,17±0,35 *	8,15±0,14 *	7,43±0,21 *°#	7,93±0,11 *	7,14±0,06 *°#	30 діб
ТБК-АП, мкмоль/кг	7,82±0,26	19,81±2,68 *	8,01±0,34	13,51±1,66 *#	9,23±1,54 *	13,4±2,35 *	10 діб
	12,60±0,46	28,42±1,35 *	25,97±1,25 *	31,78±1,12 *#	32,02±1,72 *	34,66±1,89 *°	30 діб
СОД, ум. од.	0,29±0,05	0,21± 0,05	0,14±0,03 *	0,18± 0,02	0,22± 0,03	0,17±0,03	10 діб
	0,576±0,03	0,737±0,01 *	0,276±0,02 *	0,885±0,05 *°#	0,204±0,02 *	0,605±0,05 °#	30 діб
Активність КТ, мкат/кг	2,56± 0,07	2,09± 0,09 *	2,11± 0,11 *	2,12± 0,08 *	2,90± 0,13 *	2,20±0,04 *#	10 діб
	2,27±0,148	2,50±0,177	1,98±0,061	3,24±0,223 *°#	3,03±0,042 *	2,21±0,171 #	30 діб
Активність ГПО, мкат/кг	5,46±0,31	5,07±0,29	4,64±0,31	4,93± 0,44	4,11± 0,30 *	4,41±0,28 *	10 діб
	5,83±0,164	5,58±0,117	4,50±0,101 *	4,37±0,126 *°	3,93± 0,09 *	4,02±0,162 *°	30 діб

Примітка. \* – вірогідність відмінностей показників порівняно з інтактними тваринами, ° – вірогідність відмінностей показників порівняно із стресованою групою, # – вірогідність відмінностей показників порівняно з відповідним гіпо- чи гіперконтролем.

Коефіцієнт окисного стресу (КОС) у короткотривалому експерименті досяг 6,65 ум. од., що доводить порушення балансу в ПАС, а при довготривалому – 2,09, що в 2 рази більше за значення інтактної групи, але менше, ніж у стрес-контролі, на 34 % (рис. 1).

При моделюванні стресу на тлі короткотривалої гіперфункції епіфіза спостерігалось накопичення первинних – ДК на 35 % ( $p < 0,01$ ) та вторинних – ТБК-активних продуктів на 71 % ( $p < 0,05$ ) пероксидації ліпідів на фоні послаблення роботи ферментів антиоксидантної системи: активність СОД мала тенденцію до зниження (на 41 %); активність каталази знизилася на 14 % ( $p < 0,001$ ); активність ГПО знизилася на 19 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами (табл. 2). У шлунку тварин, стресованих на фоні тривалої гіпермелатоніемії, змінився баланс показників прооксидантно-антиоксидантної системи: ми встановили зростання рівня

первинних продуктів (на 8 %,  $p < 0,01$ ) та значне зростання рівня вторинних продуктів перекисного окиснення (у 2,75 рази,  $p < 0,001$ ) порівняно з показниками інтактної групи, що на фоні зниження активності ГПО (на 31 %,  $p < 0,001$ ) та збереження активності СОД та КТ на рівні інтактної групи, свідчить про зсув рівноваги прооксидантно-антиоксидантної системи в бік ВРПО та прооксидантів.

Такий зсув рівноваги свідчить про оксидативний стрес у тканинах шлунка, що підтвердилося розрахунками: КОС при іммобілізаційному стресі на тлі 10-добової гіперфункції епіфіза досяг 9,16 ум. од., КОС при іммобілізаційному стресі на тлі 30-добової гіперфункції епіфіза досяг 9,36 ум. од. (рис. 1).

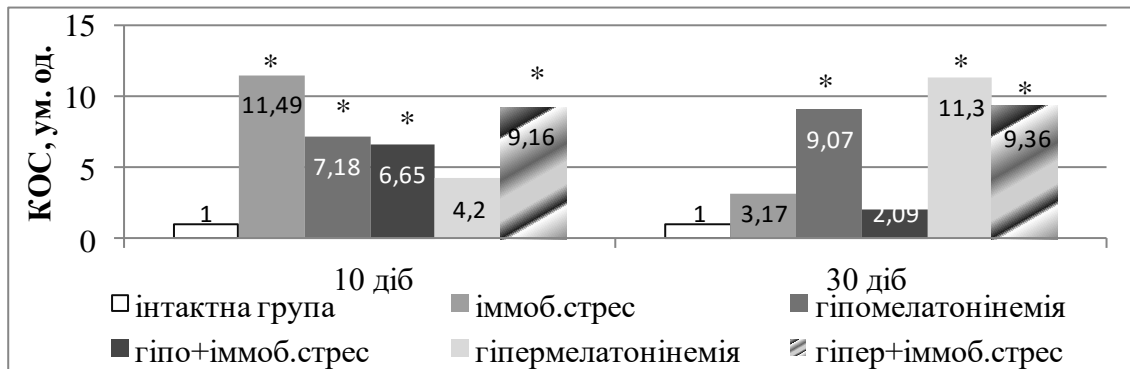


Рис. 1. Коефіцієнт окисного стресу тканин шлунка при моделюванні іммобілізаційного стресу на тлі нестачі та надлишку мелатоніну різної тривалості.  
\* – вірогідність відмінностей показників порівняно з інтактними тваринами

Моделювання експериментальної стресової виразки шляхом іммобілізації тварин на тлі короткотривалої гіпофункції епіфізу супроводжувалося морфологічними змінами у вигляді нерівномірного потоншення слизової оболонки шлунка. На нашу думку, це пов'язано зі зменшенням кровотоку в стінці шлунка, пов'язаного з нестачею мелатоніну і, як наслідок, зниження захисної бар'єрної функції. Спостерігалися ознаки активного ерозивного гастриту з атрофією залоз, тоді як при довготривалій нестачі мелатоніну спостерігалися ознаки хронічного активного ерозивного гастриту з атрофією залоз та потоншенням слизового шару.

При дослідженні морфологічного стану тканин шлунка за умов іммобілізаційного стресу на тлі короткотривалої гіперфункції епіфіза встановлено, що порівняно з групою з іммобілізаційним стресом індекс Паулса зменшується в 4 рази, важкість ураження СОШ зменшується на 33 %. У гістологічних препаратах спостерігаються ознаки слабо вираженого хронічного гастриту без виразок при збереженій функціональній активності залозистого епітелію. Моделювання гастропатії на фоні гіпермелатоніємії призвело до зростання масового індексу шлунка на 38,8 %, що може бути пов'язано з більшим кровонаповненням органу та незначною гіпертрофією шлункових залоз. У групі з моделлю іммобілізаційного стресу на фоні тривалої гіпермелатоніємії спостерігали зростання середньої кількості деструкцій на одного щура та зростання індексу Паулса. Ріст цих показників свідчить про відсутність антиульцерового ефекту мелатоніну при його тривалому застосуванні.

Отже, у тканинах шлунка щурів, які піддавалися іммобілізаційному стресу на тлі короткотривалої гіперфункції епіфізу, мелатонін проявляє антистресовий ефект,

його противиразкова активність за Паулсом дорівнює 3,99. Важкість ураження за цих умов зменшується на 33 %.

2. *Вплив гіпо- та гіперфункції епіфіза на стан шлунка при моделюванні хімічного гастриту.* Встановлено, що при хімічному гастриті на тлі короткотривалого гіпопінеалізму відбулися зміни прооксидантної ланки: концентрація ДК зросла в 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою і в 3 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою з хімічним гастритом; вміст ТБК-активних продуктів – у 2,2 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою і на 74 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою з хімічним гастритом (табл. 3).

Таблиця 3

**Біохімічні показники прооксидантно-антиоксидантної системи тканин шлунка в нормі, при нестачі та надлишку мелатоніну та при моделюванні на цьому тлі хімічного гастриту ( $M \pm m$ )**

Показники	Норма		Гіпофункція епіфіза		Гіперфункція епіфіза		Термін
	Інтактні тварини (n=8)	Хімічний гастрит (n=8)	Контроль (n=8)	Хімічний гастрит (n=8)	Контроль (n=8)	Хімічний гастрит (n=8)	
ДК, ммоль/кг	6,31±0,10	4,62±0,21 *	7,81±0,31 *	14,42±1,31 *°	7,76±0,18 *°	10,33±0,36 *°	10 діб
	6,81±0,23	7,09±0,19	8,44±0,41 *	7,38±0,33	8,01±0,42 *	7,53±0,37	30 діб
ТБК- АП, мкмоль/кг	5,77±0,23	7,36±0,42 *	19,5±1,27 *	12,82±0,76 *°#	95,88±0,82 *	100,6±1,06 *°#	10 діб
	9,83±0,11	9,78±0,84	11,72±0,88	14,58±0,83 *°#	13,42±0,15 *	13,99±0,69 *°	30 діб
СОД, ум. од.	0,64±0,03	0,37±0,10 *	0,56±0,07	0,26±0,05 *#	1,16±0,03 *	1,15±0,04 *°	10 діб
	0,46±0,06	0,35±0,06	0,30±0,03 *	0,25±0,09 *	0,28±0,07	0,19±0,02 *°	30 діб
Активність КТ, мкат/кг	2,1±0,09	2,17±0,08	1,54±0,21 *	1,42±0,16 *°	1,93±0,02	1,79±0,09 *°	10 діб
	4,04±0,09	3,57±0,2 *	3,56±0,18 *	3,01±0,15 *°#	3,79±0,12	3,15±0,14 *#	30 діб
Активність ГПО, мкат/кг	5,69±0,17	7,88±0,25 *	7,32±0,26 *	8,14±0,09 *	7,31±0,09 *	7,98±0,15 *	10 діб
	4,108±0,4	2,61±0,22 *	2,38±0,25 *	2,17±0,35 *	1,76±0,14 *	2,70±0,24 *#	30 діб

Примітка. \* – вірогідність відмінностей показників порівняно з інтактними тваринами, ° – вірогідність порівняно із групою з хімічним гастритом, # – вірогідність відмінностей показників порівняно з відповідним гіпо- чи гіперконтролем.

Ці зміни відбулися на тлі зниження активності ферментної антиоксидантної ланки: СОД на 59 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою, каталази на 32 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактною групою. Активність ГПО зросла на 43 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою і не змінилася порівняно з активністю в групі, де моделювали гастропатію.

Отримані результати свідчать про зрушення балансу прооксидантно-антиоксидантної системи в бік утворення прооксидантів при моделюванні хімічного гастриту на тлі гіпофункції епіфіза. Наслідком такого диспропорціонування є виникнення оксидативного стресу в тканинах шлунка, що підтверджується розрахунком КОС, який досяг 17,47 ум. од. (рис. 2).

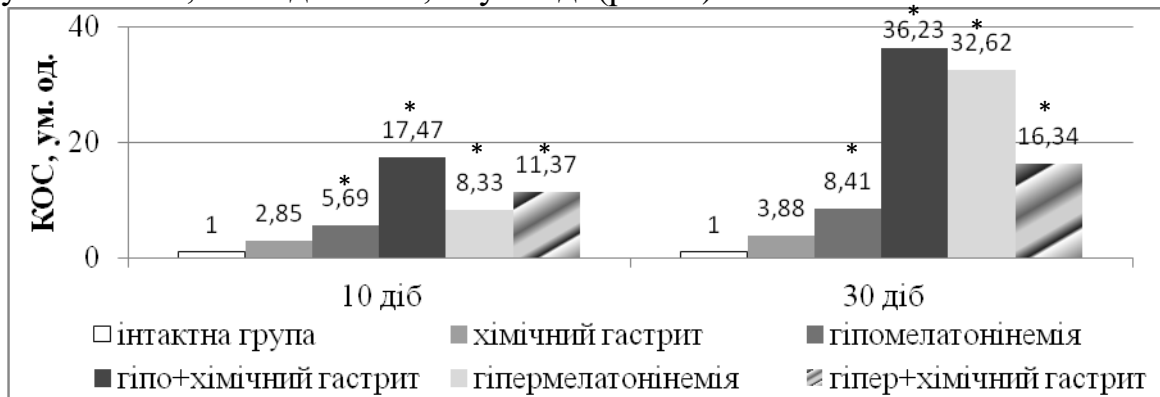


Рис. 2. Коефіцієнт окисного стресу тканин шлунка при моделюванні хімічного гастриту на тлі нестачі та надлишку мелатоніну різної тривалості. \* – вірогідність відмінностей показників порівняно з інтактними тваринами

У довготривалому експерименті при хімічному гастриті на тлі гіпопінеалізму рівень ДК не змінився порівняно з інтактною групою і контрольною групою з хімічним гастритом, проте значно підвищилася концентрація вторинних ТБК-активних продуктів ПОЛ на 48 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою, на 49 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою з хімічним гастритом (табл. 3). Накопичення продуктів перексидного окиснення відбувалося на тлі зниження активності ферментної антиоксидантної ланки.

Нами були встановлені деякі особливості стану прооксидантно-антиоксидантної системи при моделюванні хімічного гастриту на тлі гіперфункції епіфіза. Так у короткотривалому експерименті різко зросли концентрації первинних (на 63 %,  $p < 0,001$ ) та вторинних продуктів (у 17 разів,  $p < 0,001$ ) пероксидації ліпідів на тлі зростання активності СОД ( $p < 0,001$ ) та ГПО ( $p < 0,001$ ), при зниженні активності каталази ( $p < 0,05$ ). При довготривалому експерименті концентрація ДК мало відрізнялася від показників інтактної групи, концентрація ТБК-активних продуктів зросла на 42 % ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження активності СОД ( $p < 0,001$ ), каталази ( $p < 0,001$ ) та ГПО ( $p < 0,01$ ) порівняно з інтактними тваринами (табл. 3).

При надлишку АФК існує небезпека надмірної активації системи протеолізу та вільнорадикальних процесів. Наші дослідження показали, що короткотривала нестача мелатоніну, який є прямим та непрямим антиоксидантом, при моделюванні хімічного гастриту призводить до зростання ЗПА у 9,6 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою, у 2 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з групою з хімічним гастритом. Це доводить, що навіть нетривала нестача мелатоніну призводить до посилення ВРПО. Наші дослідження показали, що тривала нестача мелатоніну при моделюванні хімічного гастриту призводить до зростання ЗПА у 2,3 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактною групою, що майже в 4 рази менше, ніж у короткотривалому експерименті. Було встановлено, що у тварин з хімічним гастритом на тлі короткотривалої

гіперфункції епіфіза ЗПА зростає у 2,5 рази, а на тлі довготривалої гіперфункції – у 2,2 рази порівняно з показниками інтактних груп.

Високий рівень ПОЛ, висока активність протеолітичних ферментів та нестача мелатоніну в тканинах шлунка можуть призвести до порушення цілісності як окремих клітин, так і вплинути на стан органа в цілому, що й підтвердили наші морфологічні дослідження. Нами було встановлено, що морфологічні зміни СОШ при моделюванні хімічного гастриту на тлі 30-добової гіпофункції епіфіза були не такими суттєвими, як при короткотривалому експерименті: середня кількість деструкцій складала 3,29; середній ступінь деструкцій – 1,43, індекс Паулса склав 2,8, що в 2,5 рази менше, ніж при 10-добовому експерименті. Встановлено, що морфологічні зміни є більш вираженими при короткотривалій гіпермелатоніемії: середня кількість деструкцій у 4 рази більша, середній ступінь деструкцій – у 1,8 рази більший, індекс Паулса майже в 5 разів більший, ніж відповідні показники в довготривалому експерименті.

При дослідженні гістологічних препаратів шлунків щурів, у яких моделювали хімічний гастрит на тлі короткотривалої гіпофункції епіфіза, нами було виявлено потоншення слизової оболонки, на поверхні СОШ – поверхневі та глибокі ерозії. У тканинах шлунка спостерігалися ознаки вираженого хронічного активного ерозивного гастриту з атрофією залоз. При тривалому гіпопінєалізмі і хімічному гастриті нами були виявлені поверхневі ерозії СОШ, але типовою ознакою цієї групи стала наявність дрібних шлункових залоз неправильної форми, з осередками кістозного розширення та атрофічними змінами.

У гістологічних препаратах тканин шлунка, де моделювали хімічний гастрит на тлі короткотривалої гіпермелатоніемії встановлено такі особливості: потовщення СОШ, гіперемія, збереження функціональної активності залозистого епітелію. В експерименті на тлі довготривалої гіпермелатоніемії також виявлено ознаки слабо вираженого хронічного гастриту із збереженням ознак функціональної активності залозистого епітелію. При довготривалому експерименті ми отримали дані, що не збігаються із загальноприйнятими: противиражкова активність мелатоніну за Паулсом менше ніж 2 одиниці – відсутній антиульцеровий ефект, а важкість ураження не змінюється порівняно зі стрес-контролем. Мелатонін проявляє свою активність лише в моделі іммобілізаційного стресу в короткотривалому експерименті, виступаючи як стресорпротектор і антиульцеровий.

Підсумовуючи результати досліджень, можна констатувати, що нестача мелатоніну, викликана зниженням функціональної активності епіфіза, призводить до порушення балансу ПАС та зростання КОС у тканинах шлунка експериментальних тварин з хімічним гастритом. Надлишок мелатоніну при гіперфункції епіфіза викликав неоднозначні зміни показників прооксидантно-антиоксидантної системи. На основі узагальнення літератури та отриманих експериментальних даних нами запропоновані схеми механізмів впливу нестачі та надлишку мелатоніну на тлі гастропатій на прооксидантно-антиоксидантний стан тканин шлунка (рис. 3 та рис. 4).

Таким чином, у результаті проведеного експериментального дослідження виявлено певні особливості функціонування прооксидантно-антиоксидантної

системи в тканинах шлунка на тлі гастропатій за умов нестачі та надлишку мелатоніну.

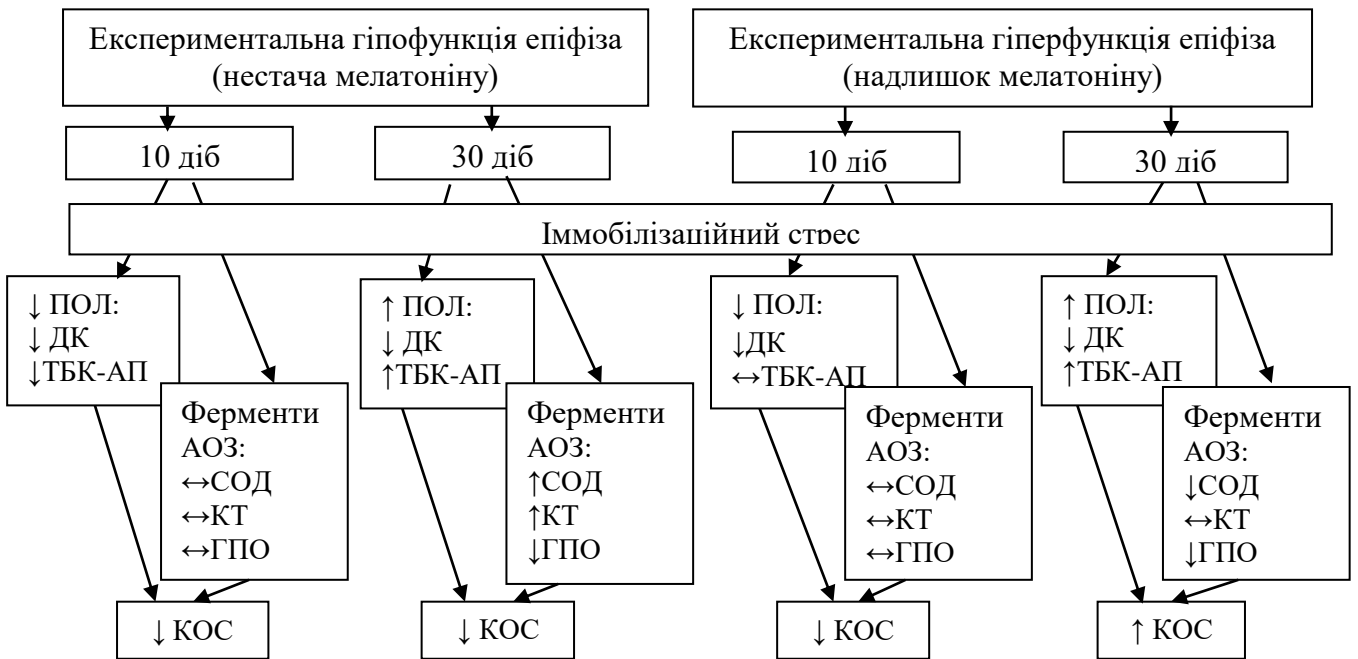


Рис. 3. Механізми впливу коротко- та довготривалої нестачі та надлишку мелатоніну на тлі іммобілізаційного стресу на прооксидантно-антиоксидантний баланс тканин шлунка (порівняно з тваринами з іммобілізаційний стресом): КОС – коефіцієнт окисного стресу, ↑ – достовірне зростання показника, ↓ – достовірне зниження показника, ↔ – змін немає

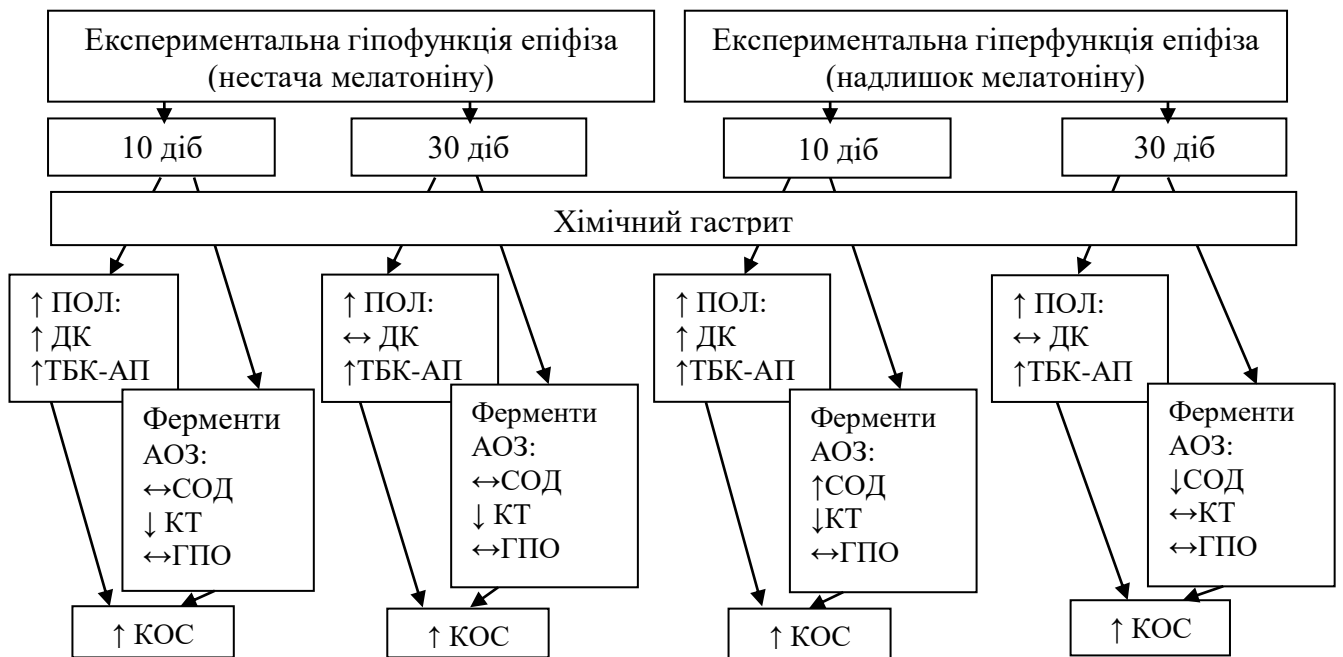


Рис. 4. Механізми впливу коротко- та довготривалої нестачі та надлишку мелатоніну на тлі хімічного гастриту на прооксидантно-антиоксидантний баланс тканин шлунка (порівняно з тваринами з хімічним гастритом): КОС – коефіцієнт окисного стресу, ↑ – достовірне зростання показника, ↓ – достовірне зниження показника, ↔ – змін немає

Доведено гастропротекторну роль мелатоніну при стресі на тлі 10-добового введення мелатоніну.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у встановленні змін показників прооксидантно-антиоксидантної системи та гістологічної структури тканин шлунка при експериментальній гастропатії на тлі нестачі та надлишку мелатоніну.

1. Встановлено, що нестача мелатоніну в коротко- та довготривалих експериментах призводить до дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі тканин шлунка: зростання продуктів перекисного окиснення ліпідів у щурів на фоні зниження активності антиоксидантних ферментів. Надлишок мелатоніну внаслідок уведення екзогенного мелатоніну 1 мг/кг/добу та перебування тварин у темряві проявляє антиоксидантний ефект у короткотривалому експерименті: призводить до вірогідного зниження концентрації дієнових кон'югатів на 31 % ( $p < 0,05$ ). Зміни активності антиоксидантних ферментів мають різнонаправлений характер.

2. Встановлено, що при стресі на фоні короткотривалої 10-добової гіпофункції епіфіза рівень дієнових кон'югатів менший на 16 % ( $p < 0,05$ ) порівняно зі стрес-контрольною групою. За цих умов антиоксидантна система характеризується депресією активності ферментної ланки: активність каталази знижується на 17 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з інтактними тваринами, але залишається незмінною порівняно зі стрес-контролем, а активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази залишається на рівні інтактної та стрес-контрольної груп. Мелатонін у дозі 1 мг/кг/добу за умов моделювання іммобілізаційного стресу забезпечує зниження активності перекисного окиснення ліпідів: вміст дієнових кон'югатів зменшується на 16 % ( $p < 0,05$ ) порівняно зі стрес-контролем. Коефіцієнт окисного стресу зменшується порівняно зі стрес-контролем на 20 %.

3. Встановлено, що за умов моделювання експериментальних стресових виразок на тлі хронічної 30-добової гіпофункції епіфізу активність процесів перекисного окиснення порівняно зі стрес-контролем знижується: концентрація дієнових кон'югатів – на 27 % ( $p < 0,001$ ). Активність супероксиддисмутази зростає на 20 % ( $p < 0,01$ ), каталази – на 30 % ( $p < 0,05$ ), активність глутатіонпероксидази зменшується на 22 % ( $p < 0,001$ ) порівняно зі стрес-контролем. Коефіцієнт окисного стресу у 2 рази більший за значення інтактної групи, але менший, ніж у стрес-контролі на 34 %. За умов моделювання експериментальних стресових виразок на тлі 30-добової гіперфункції епіфізу відбувається посилення окисного стресу: вміст ТБК-активних продуктів зростає на 22 % ( $p < 0,05$ ), хоча вміст дієнових кон'югатів у тканинах шлунка знижується на 30 % ( $p < 0,001$ ), це відбувається на тлі зниження активності ферментів: супероксиддисмутази – на 18 % ( $p < 0,05$ ); глутатіонпероксидази – на 28 % ( $p < 0,001$ ) порівняно зі стрес-контролем.

4. Встановлено, що моделювання хімічного гастриту на тлі короткотривалої гіпофункції епіфіза призводить до: активації процесів перекисного окиснення ліпідів: вміст дієнових кон'югатів зростає в 3 рази ( $p < 0,001$ ), вміст ТБК-активних продуктів – на 74 % ( $p < 0,001$ ); депресії роботи ферментної ланки системи антиоксидантного захисту: активність супероксиддисмутази знижується на 29 %,



активність каталази – на 34 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контрольною групою з хімічним гастритом. Коефіцієнт окисного стресу зростає в 17 разів порівняно з групою з хімічним гастритом. Моделювання хімічного гастриту на тлі короткотривалої гіперфункції епіфіза призводить до збільшення концентрацій первинних та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у тканинах шлунка порівняно з групою з хімічним гастритом: дієнових кон'югатів – у 2 рази ( $p < 0,001$ ), ТБК-активних продуктів – у 14 разів ( $p < 0,001$ ). Активність супероксиддисмутази зростає у 3 рази ( $p < 0,001$ ) на тлі зниження активності каталази на 17,5 % ( $p < 0,01$ ). У групі з гастропатією на тлі гіперфункції коефіцієнт окисного стресу зростає в 11 разів порівняно з групою з хімічним гастритом.

5. Встановлено, що моделювання хімічного гастриту на тлі довготривалої гіпофункції епіфіза призводить до активації перекисного окиснення ліпідів: вміст ТБК-реактивних продуктів зростає на 50 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з групою з хімічним гастритом. Активність антиоксидантних ензимів знижується: супероксиддисмутаза майже в 2 рази ( $p < 0,05$ ), каталаза – на 16 % ( $p < 0,05$ ) від активності у групі, де моделювали хімічний гастрит. Встановлено, що моделювання хімічного гастриту на тлі довготривалої гіперфункції епіфіза активує пероксидне окиснення: концентрація ТБК-активних продуктів зростає на 43 % ( $p < 0,01$ ) на фоні зниження активності супероксиддисмутази на 47 % ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про зміщення балансу в прооксидантно-антиоксидантній системі в бік прооксидантів та виникнення оксидативного стресу.

6. Розбалансування прооксидантно-антиоксидантної системи при короткотривалій гіпомелатоніемії супроводжується морфологічними змінами у вигляді нерівномірного потоншення слизової оболонки шлунка з ознаками активного ерозивного гастриту та атрофією залоз, тоді як при довготривалій нестачі мелатоніну спостерігаються ознаки хронічного активного ерозивного гастриту з атрофією залоз та потоншенням слизового шару. У шлунку щурів при гіперфункції епіфізу тривалістю 10 діб та 30 діб виявляються ознаки підвищеної функціональної активності епітелію шлункових залоз.

7. Встановлено, що в короткотривалому експерименті з моделлю іммобілізаційного стресу противиражова активність мелатоніну за Паулсом дорівнює 3,99. Важкість ураження слизової оболонки шлунка за цих умов зменшується на 33 %. Виявлено, що при іммобілізації тварин на тлі довготривалої гіперфункції епіфіза спостерігається зростання середньої кількості деструкцій на одного щура та зростання індексу Паулса, що може свідчити про відсутність антиульцерового ефекту мелатоніну при його тривалому застосуванні.

8. Встановлено, що моделювання хімічного гастриту на тлі короткотривалої гіперфункції епіфіза призвело до зростання індексу Паулса в 4 рази порівняно з групою з хімічним гастритом, що може свідчити про відсутність антиульцерового ефекту. При цьому зберігаються ознаки підвищеної функціональної активності епітелію шлункових залоз. Встановлено, що морфологічні зміни при хімічному гастриті на тлі хронічної гіперфункції епіфіза є менш вираженими, ніж у короткотривалому експерименті: середня кількість

деструкцій менша в 4 рази, індекс Паулса менший у 5 разів. Важкість ураження за цих умов знижується на 9 %.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Цвях О.О. Зміни стану прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів при стресі на фоні тривалого застосування мелатоніну / О.О. Цвях, В.С. Черно // Укр. біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 5 (46). – С. 53–57. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, інтерпретації результатів та написанні статті).*
2. Цвях О.О. Зміни прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка білих щурів при моделюванні хімічного гастриту на тлі короткотривалої та довготривалої гіпомелатоніемії / О.О. Цвях // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 63–68.
3. Цвях О.О. Вплив стресу на стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів при нестачі та надлишку мелатоніну / О.О. Цвях // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Випуск 3. – Т. 1 (102). – С. 254–258.
4. Цвях О.О. Вплив стресу на показники прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів та їх корекція мелатоніном / О.О. Цвях // Світ медицини та біології. – 2010. – № 1. – С. 70–72.
5. Tsvyakh O.A., Chebotar L.D. Oxidative stresses in rats gastric tissues when simulating gastropathy at lack and excess of melatonin / O.A. Tsvyakh, L.D. Chebotar // Deutscher Wissenschaftsherold, German Science Herald. – 2016. – № 2. – P. 64–71. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, інтерпретації результатів та написанні статті).*
6. Цвях О.О. Стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка білих щурів при моделюванні пептичної виразки на тлі короткотривалої гіпомелатоніемії / О.О. Цвях // Науковий вісник МНУ ім. В.О. Сухомлинського: збірник наук. праць. – Випуск 6.3 (113). – Серія «Біологічні науки». – Миколаїв: МНУ ім. В.О. Сухомлинського, 2014. – С. 109–114.
7. Цвях О.О. Вплив іммобілізаційного стресу на стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів на тлі короткотривалої та довготривалої гіпомелатоніемії / О.О. Цвях // Наук. вісник МНУ ім. В.О. Сухомлинського: збірник наук. праць. – Випуск 6.2 (107). – Серія «Біологічні науки». – Миколаїв: МНУ ім. В.О. Сухомлинського, 2014. – С. 79–84.
8. Цвях О.О., Цебржинський О.І. Ефекти одночасної дії стресу та нестачі мелатоніну на показники ПАС шлунка щурів / О.О. Цвях, О.І. Цебржинський // Вісник Черкаського університету. – Серія «Біологічні науки». – 2009. – № 156. – С. 107–110. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, інтерпретації результатів та написанні статті).*
9. Цвях О.О. Особливості прооксидантно-антиоксидантного статусу тканин шлунка білих щурів при моделюванні гіпермелатоніемії в короткотривалому та довготривалому експерименті / О.О. Цвях, В.С. Черно // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали ІХ наук.-практ. конф. (Тернопіль, 29–30 вересня 2016 р.). – Тернопіль, 2016. – С. 75–76. *(Особиста участь*

*дисертанта – в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, інтерпретації результатів та написанні статті).*

10. Влияние недостатка мелатонина на прооксидантно-антиоксидантный статус органов / Л.Д. Чеботарь, Е.И. Антонова, Я.Н. Анасевич, М.Ш. Гильмутдинова, Н.А. Дмитренко, О.М. Ларичева, С.В. Семенчук, Ю.Д. Френкель, О.О. Цвях, О.И. Цебржинский // Активные формы кислорода, оксида азота, антиоксиданты и здоровье человека: материалы VIII нац. науч.-практ. конф. с международным участием (Смоленск, 25–29 мая 2016 г.). – Смоленск, 2014. – С. 222–223. *(Здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в шлунку).*

11. Tsvyakh O.A. The influence of immobilization stress on the prooxidant-antioxidant system in the stomach of rats under short- and long-term hypomelatoninemy / O.O. Tsvyakh, E.N. Laricheva // Ukr. Biochem. J.: матеріали XI Українського біохім. конгресу. – 2014. – Vol. 86, № 5 (Suppl. 1). – P. 219. *(Особиста участь дисертанта – в аналізі літературних даних, проведенні досліджень, інтерпретації результатів та написанні статті).*

12. Влияние избытка мелатонина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у крыс / О.И. Цебржинский, А.Л. Гаркович, О.М. Ларичева, С.В. Семенчук, О.О. Цвях, Л.Д. Чеботарь // Modern trends in medicine, veterinary sciens and pharmacology development: V Міжнародна наук.-практ. конф. «Сучасні тенденції розвитку медицини, ветеринарії і фармакології». – К., 2011. – С. 72–75. *(Здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в шлунку за умов надлишку мелатоніну).*

13. Цвях О.О. Вплив стресу при нестачі та надлишку мелатоніну на стан прооксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів / О.О. Цвях // Фальцфейнівські читання: Міжнародна наук. конф. (Херсон, 25–27 травня 2011 р.). – Херсон, 2011. – С. 146–147.

14. Влияние недостатка и избытка мелатонина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крыс / О.И. Цебржинский, О.М. Ларичева, С.В. Семенчук, О.О. Цвях, Л.Д. Чеботарь, В.С. Янишевская // Укр. біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 4 (додаток 1). – С. 254–255. *(Здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в шлунку за умов нестачі та надлишку мелатоніну).*

15. Влияние недостатка и избытка мелатонина на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы / С.В. Семенчук, Е.Н. Ларичева, О.А. Цвях, Л.Д. Чеботар, Ю.Д. Френкель, Н.А. Дмитренко, Е.И. Антонова, О.И. Цебржинский // Вісник стоматології. – Спецвипуск: матеріали III симпозіуму «Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність організму» (Одеса, 1–2 жовтня 2010 р.). – Одеса, 2010. – № 5 (73). – С. 40. *(Здобувачу належать дані щодо стану прооксидантно-антиоксидантної системи в шлунку).*

## АНОТАЦІЯ

**Цвях О.О. Особливості прооксидантно-антиоксидантного стану тканин шлунка при нестачі та надлишку мелатоніну. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. Державний вищий навчальний заклад

«Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2017.

Дисертація присвячена вивченню змін прооксидантно-антиоксидантної системи тканин шлунка щурів при нестачі та надлишку мелатоніну тривалістю 10 і 30 діб.

Нестача мелатоніну внаслідок світлового впливу при моделюванні гастропатій призводила до дисбалансу в прооксидантно-антиоксидантній системі, що виражалось зростанням продуктів пероксидного окиснення та зменшенням активності ферментної ланки антиоксидантного захисту і супроводжувалося розвитком ерозивних гастритів.

Екзогенний мелатонін за умов моделювання іммобілізаційного стресу в короткотривалому експерименті забезпечив гастропротекцію шляхом зменшення ступеня активації пероксидного окиснення ліпідів. При моделюванні гастропатій на тлі довготривалої гіперфункції епіфіза спостерігалось зрушення балансу прооксидантно-антиоксидантної системи в бік прооксидантів, але супроводжувалося менш суттєвими морфологічними змінами зі збереженням функціональної активності залозистого епітелію.

**Ключові слова:** прооксидантно-антиоксидантна система, гіпофункція епіфіза, гіперфункція епіфіза, мелатонін, шлунок, стрес, хімічний гастрит.

## АННОТАЦІЯ

**Цвях О.А. Особенности прооксидантно-антиоксидантного состояния тканей желудка при недостатке и избытке мелатонина.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 – биохимия. Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Тернополь, 2017.

Диссертация посвящается изучению особенностей прооксидантно-антиоксидантной системы тканей желудка при недостатке и избытке мелатонина продолжительностью 10 и 30 суток.

В результате экспериментальных исследований, выполненных на 162 половозрелых самцах белых крыс линии *Wistar*, были получены данные об изменении прооксидантно-антиоксидантной системы и гистологических характеристик тканей желудка при моделировании нейрогенных стрессовых язв и химического гастрита на фоне недостатка и избытка мелатонина, смоделированного гипо- и гиперфункцией эпифиза, продолжительностью 10 и 30 суток. Гипофункцию моделировали путем содержания животных в условиях круглосуточного освещения лампами мощностью 1500 лк, гиперфункцию – пероральным введением раствора мелатонина в дозе 1 мг/кг/сутки. Нейрогенные стрессовые язвы желудка моделировали путем иммобилизации животных на 5 часов на 9-ый или 29-ый день эксперимента, а химический гастрит – зондовым введением 0,5 мл раствора 5 % уксусной кислоты на 9-ый или 29-ый день эксперимента.

Было установлено, что недостаток мелатонина в организме крыс, в результате сниженной функциональной активности эпифиза при воздействии постоянного освещения, приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов в

тканях желудка: увеличения концентраций диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов; и снижению активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутаза, каталаза в кратковременном и глутатионпероксидаза в длительном эксперименте, что приводит к росту коэффициента окислительного стресса и созданию условий для развития оксидативного стресса. Изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы сопровождаются морфологическими изменениями в виде неравномерного истончения слизистой оболочки желудка и проявлением признаков активного эрозивного гастрита с атрофией желез. Избыток мелатонина при экзогенном введении вызывал неоднозначные изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы в зависимости от длительности введения. Гиперфункция эпифиза сопровождалась морфологическими изменениями: неравномерное утолщение слизистой оболочки за счет слабовыраженной гипертрофии желез, признаки повышенной функциональной активности эпителия желудочных желез, полнокровье сосудов, а при длительном эксперименте гиперемия слизистой оболочки желудка.

Моделирование гастропатий на фоне недостатка мелатонина приводило к дисбалансу прооксидантно-антиоксидантной системы, который проявлялся ростом первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и уменьшением активности ферментов антиоксидантной защиты. Изменение состояния прооксидантно-антиоксидантной системы сопровождалось отклонением морфологических показателей – развитием эрозивных гастритов, которые были более выраженными у животных с моделью стрессовых язв на фоне длительной нехватки мелатонина и с моделью химического гастрита на фоне кратковременной нехватки мелатонина.

Введение экзогенного мелатонина длительностью 10 дней при моделировании стрессовых язв обеспечило антиоксидантный эффект путем уменьшения степени перекисного окисления липидов, что выражалось в снижении уровня диеновых конъюгатов. Тогда как при моделировании иммобилизационного стресса на фоне длительной и моделировании химического гастрита на фоне кратковременной и длительной гиперфункции эпифиза наблюдалось смещение баланса прооксидантно-антиоксидантной системы в сторону прооксидантов с изменениями активности ферментов, которые имели разнонаправленный характер. Моделирование гастропатий на фоне введения избыточного мелатонина приводило к менее существенным морфологическим изменениям с сохранением функциональной активности железистого эпителия. При стрессе на фоне кратковременного избытка мелатонина он проявлял антиязвенный эффект, снижая среднее количество повреждений и тяжесть поражения слизистой оболочки желудка, при длительном избытке мелатонина такие эффекты отсутствовали. Было также установлено, что кратковременное введение экзогенного мелатонина при моделировании химического гастрита приводит к увеличению тяжести поражения слизистой оболочки, при длительном введении мелатонина тяжесть поражения слизистой оболочки желудка снижается.

**Ключевые слова:** прооксидантно-антиоксидантная система, гипофункция эпифиза, гиперфункция эпифиза, мелатонин, желудок, стресс, химический гастрит.

## ANNOTATION

**Tsvyakh O.O. The features of the prooxidant-antioxidant state of the stomach tissues with the deficiency and excess of melatonin.** – Manuscript.

Thesis for a Candidate's Degree in Biology, Specialty 03.00.04 – Biochemistry. – The State Higher Education Institution «I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2017

The thesis deals with the changes in the prooxidant-antioxidant system of the stomach tissues of rats with the deficiency and excess of melatonin. The deficiency of melatonin due to light influence when simulating gastropathy led to a disbalance in the prooxidant-antioxidant system, which can be seen in the growth of primary and secondary products of peroxide oxidation and the decrease in the antioxidant protection enzyme activity.

The introduction of the exogenous melatonin under conditions of modeling the immobilization stress in the short-term experiment provided gastroprotection by reducing the degree of activation of lipid peroxidation. While in the long-term experiment under conditions of immobilization stress modeling and chemical gastritis modeling against the background of short and long-term hyperfunction of the epiphysis the shift in the balance of the prooxidant-antioxidant system in the direction of pro-oxidants. The gastropathy modeling against the background of the introduction of the exogenous melatonin led to less significant morphological changes while preserving the functional activity of the glandular epithelium.

**Key words:** prooxidant-antioxidant system, epiphysis hypofunction, epiphysis hyperfunction, melatonin, stomach, stress, chemical gastritis.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню

ВРПО – вільно радикальне перекисне окиснення

ГПО – глутатіонпероксидаза

ДК – дієнові кон'югати

ЗПА – загальна протеолітична активність

КОС – коефіцієнт окисного стресу

КТ – каталаза

ПАС – прооксидантно-антиоксидантна система

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

СОД – супероксиддисмутаза

СОШ – слизова оболонка шлунка

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТБК-АП – тіобарбітурова кислота – активні продукти

Підп. до друку 19.05.2017. Формат 60×84/16.  
Обл.-вид. арк. 0,9. Ум. друк. арк. 0,9.  
Тираж 120 прим. Зам. 1905-1.

---

Поліграфічне підприємство СПД Румянцева Г. В.  
54038, м. Миколаїв, вул. Бузника, 5/1.  
Свідоцтво МК № 11 від 26.01.2007 р.