

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА МОРФОЛОГІЯ

УДК 616.12-008-02:616.153.857-091.8]-092.9

Гладій О. І., Боднар Я. Я.

СВІТЛООПТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГІПЕРУРИКЕМІЇ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Ендотеліальна дисфункція відіграє значну роль у розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, гострого коронарного синдрому, атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та їх ускладнень. Окрім цього прояви ендотеліальної дисфункції відмічено при хронічних запальних захворюваннях, а зокрема і при подагрі. Однак у наш час увагу дослідників все більше привертає роль сечової кислоти у патогенезі ряду захворювань за відсутності клінічних проявів подагри. Метою роботи було з'ясувати морфологічні зміни ендотеліоцитів у щурів дорепродуктивного та зрілого віку при експериментальній гіперурикемії. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях двох вікових категорій, яких утримували на гіперурикемічній дієті впродовж 15, 30 та 45 діб. Визначали рівень сечової кислоти та кількісний аналіз вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові тварин, проводили гістологічне дослідження міокарду. Встановлено, що при експериментальній гіперурикемії спостерігаються пошкодження ендотеліальної вистилки судин, що проявляється в набуханні цитоплазми і пікнозі ендотеліоцитів із осередковою десквамацією та суттєве збільшення рівня циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у крові експериментальних тварин. Вираженість цих явищ нарастає з віком тварин та тривалістю експериментальної моделі.

Ключові слова: міокард, циркулюючі ендотеліоцити, ендотеліальна дисфункція, гіперурикемія, експеримент.

Дослідження виконано у ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в рамках науково-дослідної роботи «Ремоделювання кровоносних русел внутрішніх органів та тканин при різних патологічних станах в експерименті», № держ.реєстрації 0111U008026.

Вступ

На сучасному етапі наукових досліджень відмічено суттєву роль підвищеного рівня сечової кислоти (СК) в крові на розвиток кардіоваскулярних захворювань, зокрема у виникненні гемодинамічних розладів та ендотеліальної дисфункції.

Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції у розвитку таких захворювань як артеріальна гіпертензія, гострий коронарний синдром, атеросклероз, ішемічна хвороба серця на сьогодні не підлягає сумніву. Згідно зі сучасними уявленнями саме дисфункції ендотелію відводиться ініціальна роль у розвитку тромбозу, ішемії та порушенні мікроциркуляції в різних органах тощо [2, 9].

Ендотеліоцити створюють не тільки напівпроникну вистилку, а і безпосередньо впливають на функціональний стан судин різного калібру шляхом продукції багатьох аутокринних і паракринних факторів, таких як: оксид азоту (NO), аденозин, ендотелін, уротензин, молекули адгезії, простагландини та ін. У нормі оксид азоту

NO, який синтезується із амінокислоти аргініну за участю NO-синтази, забезпечує релаксацію лейоміоцитів і вазодилатацію, блокує агрегацію тромбоцитів, адгезію лейкоцитів до стінки судини, а також розвиток гіперплазії і міграції клітин гладких м'язів судинної стінки. За умов порушення гомеостазу продукція NO ендотеліоцитами знижується, і, як свідчать численні дослідження *in vivo* та *in vitro*, є ініціальною фазою розвитку атеросклерозу, судинного спазму і тромбоутворення у пацієнтів з різноманітними факторами ризику, в тому числі і гіперурикемією (ГУ) [3, 7]. В серці фермент ксантинооксидаза, що каталізує перетворення гіпоксантину в СК локалізується переважно в ендотелії капілярів, а отже при патологічних станах гіперсинтез сечової кислоти відбувається насамперед в клітинах ендотелію капілярів, а не в міокарді [9].

Дослідження останніх років стверджують, що морфологічним показником ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології є збільшення кількості циркулюючих ендотеліальних клітин в крові [1]. Окрім цього прояви ендотеліальної дисфункції відмічено при хронічних запа-

льних захворюваннях, зокрема при подагрі [6, 8]. Однак у наш час увагу дослідників все більше привертає роль СК у патогенезі ряду захворювань за відсутності клінічних проявів подагри.

Мета роботи

З'ясувати морфологічні зміни ендотеліоцитів у щурів дорепродуктивного та зрілого віку при експериментальній ГУ.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях двох вікових категорій, яких утримували на гіперурикемічній дієті впродовж 15, 30 та 45 днів (по 8 особин 4 місячного віку масою 150 – 170 г та 12 місячного віку масою 230 – 250 г). Контрольні тварини кількісно і за віковими даними відповідали піддослідним і знаходилися на стандартному вигодовуванні віварію. Експериментально ГУ моделювали за загальноприйнятою методикою у нашій модифікації [5] шляхом утримання тварин на білковій дієті. Склад корму включав суміш кров'янки з дріжджовим аутолізатом, молібденом та інозином. Протокол експерименту в розділах вибірки, утримання тварин, моделювання ГУ і виведення їх із досліду був складений відповідно до принципів біоетики, правил Належної лабораторної практики (GLP), а також відповідав вимогам, що викладені в положеннях «Європейської конвенції про гуманітарне відношення до лабораторних тварин», (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимог комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол 24 від 27 серпня 2014 р.). Рівень вмісту сечової кислоти (СК) в сироватці крові визначали за загальноприйнятим біохімічним методом. Для гістологічного дослідження тканину міокарда фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та ущільнювали у парафіні. Депарафінізовані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Гістологічні препарати вивчали за допомогою мікроскопів SEOSCAN та Люмам Р-8 при різних збільшеннях. Для фотодокументування зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR.

Кількісний аналіз вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові лабораторних щурів проводили за способом Hladovec J. в модифіка-

ції Сівак В. В. та ін. [4], згідно якої кров центрифугують для отримання збагаченої на тромбоцити плазми з подальшим їх осадженням розчином адреналіну. У послідовному проводять механічне струшування та центрифугування для осадження ендотеліальних клітин. Надосадову плазму обережно видаляють, а отриманий осад суспендують з фізіологічним розчином і готовою суспензією заповнюють камеру Горяєва. Кількість клітин ендотелію підраховували в 2 сітках камери методом фазово-контрастної мікроскопії з наступним фотодокументуванням. Кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів визначали за формулою: $E = n \cdot 10^4 / \text{л}$, де n – число десквамованих ендотеліальних клітин, підрахованих в двох сітках камери Горяєва.

Аналіз результатів виконаний у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті «Statsoft Statistica». Достеменною вважали відмінності при $p \leq 0,05$ (95,5 %).

Результати та їх обговорення

При визначенні СК в експериментальних тварин обох вікових груп на різних термінах гіперурикемічної дієти спостерігали неоднозначне підвищення її рівня. Так, у молодих тварин на 15 добу рівень ГУ суттєво зріс до $(195,27 \pm 5,59)$ мкмоль/л, на 30 добу – до $223,09 \pm 7,48$, на 45 добу – до $264,76 \pm 4,36$ проти контрольних $119,17 \pm 3,85$, а у зрілих тварин до $203,52 \pm 3,75$, $237,53 \pm 7,9$ та $273,64 \pm 4,35$ відповідно проти $129,72 \pm 3,82$ у контрольній групі.

На фоні підвищення рівня СК при підрахунку циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів відмітили наростання цих показників у кожній з вікових груп, причому суттєве їх зростання спостерігали у тварин дорепродуктивного віку на 30 та 45 дні експерименту, а в зрілих – вже з 15 доби моделювання гіперурикемії. Вищими показниками були у тварин зрілого віку, що відображено на рис. 1.

Так, на 15 добу експерименту у тварин 4 місячного віку значення переважали контрольні в 1,1 рази, а в тварин зрілого віку – в 1,5 рази, на 30 добу – в 1,8 та 2,4 рази, а на 45 день – у 2,5 та 2,8 рази відповідно.

У молодих тварин ендотеліоцити світлооптично проглядались в полі зору переважно поодинокі, а в зрілих щурів спостерігали чимало їхніх скупчень, що, ймовірно, свідчить про пластовість відшарування ендотеліального шару.

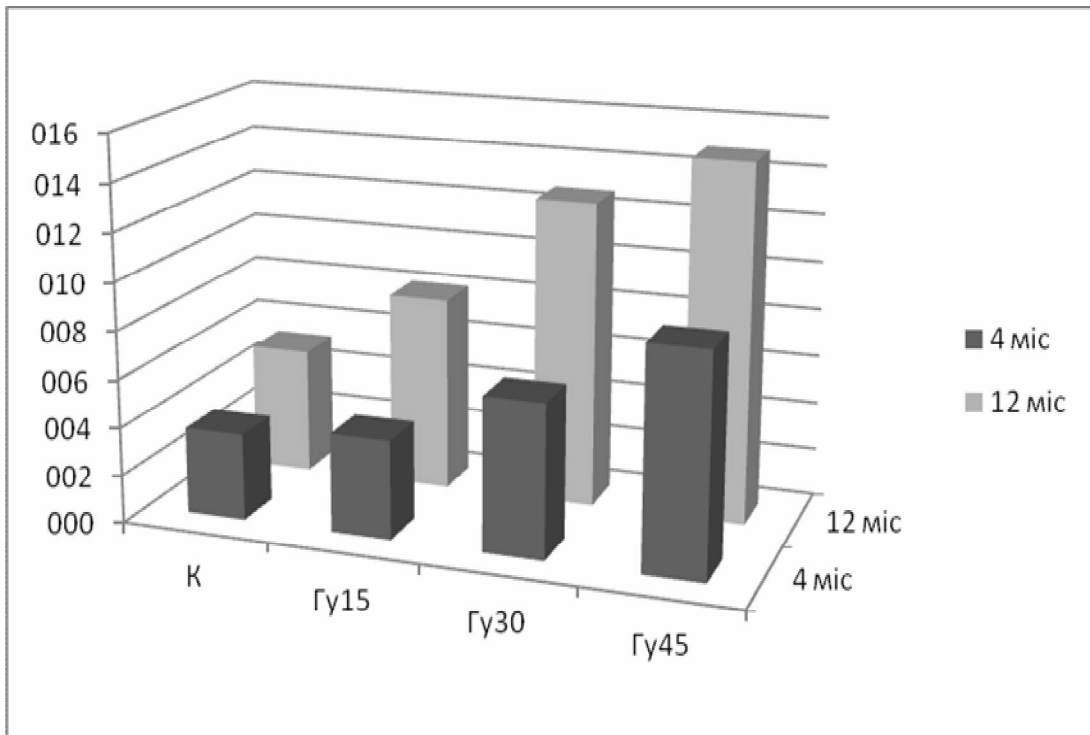


Рисунок 1 - Рівень циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів в крові експериментальних тварин дорепродуктивного та зрілого віку

У міокарді тварин дорепродуктивного віку із змодельованою ГУ спостерігали потовщення судинної стінки за рахунок гіперплазії м'язових клітин, проліферації та набухання ендотеліоцитів та плазматичного просякання. При 15 та 30 денних термінах моделювання ГУ у тварин цієї ж групи спостереження ендотеліальна оболонка зберігала цілісність. На 45 добу експерименту виявляли набухання та неоднорідне забарвлення цитоплазми ендотеліоцитів у поєднанні із пошкодженням цілісності ендотеліального пласту на фоні вираженої гіперплазії лейоміоцитів у середній оболонці та складжування еритроцитів (рис.2).

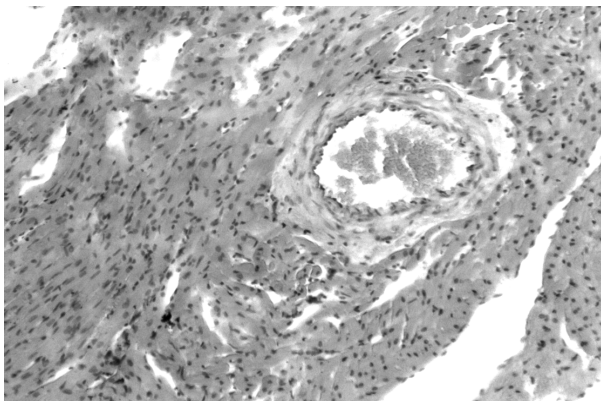


Рисунок 2 – Набухання та десквамація ендотеліоцитів, гіперплазія м'язового шару, складж еритроцитів. Гістологічний зріз міокарда щура дорепродуктивного віку. 45 день експерименту. Заб. гематоксиліном та еозином Зб.: 100.

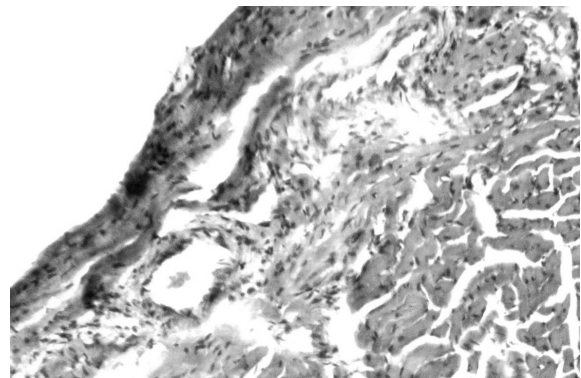


Рисунок 3 – Набухання і десквамація ендотеліоцитів, периваскулярний набряк та лімфоцитарна інфільтрація. Гістологічний зріз міокарда щура зрілого віку. 15 день експерименту. Заб. гематоксиліном та еозином. Зб.: 100.

У тварин зрілого віку переважали прояви склеро-дегенеративних змін: гіпереластозу, гіалінозу та склерозу. За таких умов стан ендотеліальної вистилки зазнавав змін вже в початкові терміни експерименту. Так, на 15-у добу в зрілих тварин ендотелій набряклий, їх вистилка хвилеподібна. На 30-у добу спостерігалось значні прояви їх десквамації (рис.3). Зі збільшенням тривалості гіперурикемічної дієти у цих тварин ендотеліальна вистилка втрачала суцільність через наявність ділянок десквамації ендотеліоцитів. Набряклі ендотеліоцити з пікнотично зміненими ядрами формують випинання в просвіті судини. Аналогічні деструктивні зміни ендотеліоцитів спостерігали і у венах. Характерно, що у тварин цієї групи спостереження поряд із периваскулярним набряком відмічено суттєву лімфоцитарну реакцію.

Висновки

1. При експериментальній гіперурикемії спостерігаються пошкодження ендотеліальної вистилки судин, що проявляється в набуханні цитоплазми і пікнозі ендотеліоцитів із осередковою десквамацією. Вираженість цих явищ наростає з віком тварин та тривалістю експериментальної моделі.

2. Суттєве збільшення рівня циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у крові експериментальних тварин спостерігається переважно у тварин зрілого віку.

3. Морфологічні прояви пошкодження ендотелію та високий рівень циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів в крові можна розглядати як маркери ендотеліальної дисфункції при експериментальній гіперурикемії.

Література

1. Гребеник М.В. Влияние L-аргинаина на количество циркулирующих эндотелиоцитов крови у больных с острым инфарктом / М.В. Гребеник, В.Р. Микуляк. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – №3. – С. 62 – 64.
2. Левицький В.А. Біохімічні та морфологічні прояви ендотеліальної дисфункції ендокарда і судин міокарда при емоційно-больовому стресі у поєднанні з гіперхолестеринемією / В.А. Левицький, І.М. Лучко. // Фізіологічний журнал. – 2008. –Т. 54, № 5 – С. 75–80.
3. Мізюк В.М. Ендотеліальна дисфункція та шляхи її корекції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою серцевою недостатністю / В.М. Мізюк. // Буковинський медичний вісник. – 2014. – №2. – С. 66–68.
4. Патент України № 25012 UA, G01N33/50 Спосіб визначення вільноциркулюючих ендотеліальних клітин в крові / В. В. Сівак, Н. В. Тимофієва, О. Б. Динник та ін. ; Опубл. 25. 07. 2007 ; Бюл. № 11.
5. Патент України № 97949 UA, G09B23/28, A61K35/14 Спосіб моделювання гіперурикемії / Я. Я. Боднар, О. І. Кріпка, І. І. Юрик / ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України" ; Опубл. 10.04.2015 ; Бюл. № 7.

Реферат

СВЕТООПТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Гладий Е. И., Боднар Я.Я.

Ключевые слова: миокард, циркулирующие эндотелиоциты, эндотелиальная дисфункция, гиперурикемия, эксперимент.

Эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии, острого коронарного синдрома, атеросклероза, ишемической болезни сердца и их осложнений. Кроме этого проявления эндотелиальной дисфункции отмечено при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе и при подагре. Однако, в наше время внимание исследователей все больше привлекает роль мочевой кислоты в патогенезе ряда заболеваний при отсутствии клинических проявлений подагры. Целью работы было выяснить морфологические изменения эндотелиоцитов у крыс дорепродуктивного и зрелого возраста при экспериментальной гиперурикемии. Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах двух возрастных категорий, которых удерживали на гиперурикемической диете в течение 15, 30 и 45 суток. Определяли уровень мочевой кислоты и циркулирующих эндотелиальных клеток в крови животных, проводили гистологическое исследование миокарда. Установлено, что при экспериментальной гиперурикемии наблюдаются повреждение эндотелиальной вистилки сосудов, проявляется набуханием цитоплазмы и пикнозом эндотелиоцитов с очаговой десквамацией и существенное увеличение уровня циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови экспериментальных животных. Выраженность этих явлений нарастает с возрастом животных и продолжительностью экспериментальной модели.

Summary

ANALYSIS OF LIGHT OPTICAL MICROSCOPY FINDINGS OF ENDOTHELIAL CELLS IN MODELED HYPERURICEMIA

Hladii O. I., Bodnar Ya. Ya.

Key words: endothelial dysfunction, experimental hyperuricemia, male rats.

Endothelial dysfunction plays a significant role in the development of cardiovascular diseases, and, particularly, of arterial hypertension, acute coronary syndrome, atherosclerosis, ischemic heart disease and their complications. Moreover, manifestations of endothelial dysfunction were observed in cases of chronic in-

6. Синяченко О.В. Эндотелиальная дисфункция сосудов и лечение больных подагрой / О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, Е.А. Субботина. // Украинський терапевтичний журнал. – 2007. – №4. – С. 18–23.
7. Esper R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, A. Paragano [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 23. – P. 45–49.
8. Steyers C. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases [Electronic resource] / C. Steyers, F. Miller // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Mode of access: www.mdpi.com/journal/ijms.
9. Savoiu G. The role of hyperuricemia in endothelial dysfunction induced by hypertension [Electronic resource] / G. Savoiu, C. Serban, L. Noveanu et al. // Romanian J. Biophys. – 2008. – Mode of access: http://www.rjb.ro/articles/225/gsav.pdf.

References

1. Grebenik M.V. Vlijanie L-arginina na kolichestvo cirkulirujushih jendoteliocitov krovi u bol'nih s ostrym infarktom / M.V. Grebenik, V.R. Mikuljak. // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2013. – №3. – С. 62 – 64.
2. Levic'kij V.A. Biohimichni ta morfologichni прояви endotelial'noj disfunkcii endokarda i sudin miokarda pri emocijno-bol'ovomu stressi u poednanni z giperholesterinemieju / V.A. Levic'kij, I.M. Luchko. // Fiziologichnij zhurnal. – 2008. –Т. 54, № 5 – С. 75–80.
3. Mizjuk V.M. Endotelial'na disfunkcija ta shljahi її korekcii u hvorih na arterial'nu gipertenziju iz suputn'uju sercevoju nedostatnistju / V.M. Mizjuk. // Bukovins'kij medichnij visnik. – 2014. – №2. – С. 66–68.
4. Патент України № 25012 UA, G01N33/50 Sposib viznachennja vil'nocirkuljujuchih endotelial'nih klitin v krovi / V. V. Sivak, N. V. Timofieva, O. B. Dinnik ta in. ; Opubl. 25. 07. 2007 ; Bjul. № 11.
5. Патент України № 97949 UA, G09B23/28, A61K35/14 Sposib modeljuvannja giperurikemii / Ja. Ja. Bodnar, O. I. Kripka, I. I. Jurik / DVNZ "Ternopil's'kij derzhavnij medichnij universitet imeni I. Ja.Gorbachevs'kogo MOZ Ukraїni" ; Opubl. 10.04.2015 ; Bjul. № 7.
6. Sinjachenko O.V. Jendotelial'naja disfunkcija sosudov i lechenie bol'nih podagroj / O.V. Sinjachenko, G.A. Ignatenko, E.A. Subbotina. // Ukraїns'kij terapevtichnij zhurnal. – 2007. – №4. – С. 18–23.
7. Esper R.J. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R.J. Esper, R.A. Nordaby, A. Paragano [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2006. – Vol. 23. – P. 45–49.
8. Steyers C. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases [Electronic resource] / C. Steyers, F. Miller // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Mode of access: www.mdpi.com/journal/ijms.
9. Savoiu G. The role of hyperuricemia in endothelial dysfunction induced by hypertension [Electronic resource] / G. Savoiu, C. Serban, L. Noveanu et al. // Romanian J. Biophys. – 2008. – Mode of access: http://www.rjb.ro/articles/225/gsav.pdf.

inflammatory diseases, including gout. However, nowadays more and more attention of researchers is paid to the role of uric acid in the pathogenesis of several diseases that have no clinical manifestations similar to that of gout. The objective of the research was to determine the morphological changes of endothelial cells in 4 and 12 month old rats in experimental hyperuricemia. The study involved white male rats of two age categories, which were kept in hyperuricemia diet for 15, 30 and 45 days. We determined uric acid level and carried out quantitative analysis of circulating endothelial cells in the blood of the animals and also conducted histological study of myocardium. It was found experimental hyperuricemia was associated with the damage of endothelial lining of blood vessels that was manifested by swelling of cytoplasm and pyknosis of endothelial cells with focal desquamation. The level of circulating endothelial cells in the blood of experimental animals was significantly increased. Intensity of these phenomena depended on the age of the animals and the duration of the experimental model.

УДК 616-076:616.43-008.6:616.3-055.1

Гнатюк В.В., Кононенко Н.М., Божок Г.А.

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ МЕЛАТОНІН-ПОЗИТИВНО-МІЧЕНИХ КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ПРИ ДЕСИНХРОНОЗІ У ЩУРІВ-САМЦІВ РІЗНОГО ВІКУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків

Відомо, що мелатонінодефіцит призводить до розвитку морфофункціональних змін в тканинах та захворювань внутрішніх органів. Метою нашого дослідження було вивчення стану мелатонін-позитивно-мічених клітин слизової оболонки шлунка у щурів-самців різного віку на тлі десинхронозу. Результати, представлені в роботі, виконані на зразках пілоричного відділу слизової оболонки шлунка щурів-самців віком 9, 15 та 20 міс. методом імуногістохімічного забарвлення. В ході проведеної роботи було встановлено, що мелатонін-позитивно-мічені клітини переважно розташовані в базальних та середніх відділах трубчатих залоз слизової оболонки шлунка та представлені трьома типами клітин. За результатами підрахунку клітин встановлено, що при десинхронозі загальна кількість мелатонін-позитивно-мічених клітин достовірно зменшується у щурів-самців усіх вікових груп. У щурів віком 9 та 15 міс. зменшення кількості МТ-позитивно-мічених клітин відбувається за рахунок зменшення кількості клітин 2 та 3 типу – великі клітини з грануляцією та без неї, а у щурів 20 міс. переважно за рахунок дрібних клітин з незначним підвищенням кількості великих клітин з грануляцією.

Ключові слова: імуногістохімія, мелатонін, шлунок, десинхроноз, вік.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної програми Національного фармацевтичного університету «Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медичній практиці» (№ держ. реєстр. 0103U000478).

Вступ

Відомо, що фотоперіод грає певну роль в синхронізації циркадних, циркадіанних, циркануальних світових ритмів функціонування живих істот, забезпечуючи усім органам та системам умови для проявлення максимальної активності удень та відпочинку вночі [1]. Центральним органом, що забезпечує організм інформацією про зміни світового режиму є пінеальна залоза, яка синтезує унікальний нейропептид – мелатонін [2] з відомими на сьогодні антиоксидантними [3], протипухлинними [4], імуногенними [5] властивостями. Окрім епіфізу, синтез гормону відбувається клітинами дифузної нейроендокринної системи, які присутні в сітківці ока, тимусі, крові, гонадах, шлунково-кишковому тракті [6, 7, 8].

Разом з тим останнім часом, а саме після появи електрики та її повсюдного використання, уклад життя сучасної людини дуже змінився. Зміни викликані, перш за все, штучним збільшенням тривалості світлового дня, що неминуче впливає на спосіб життя усіх верств населення,

починаючи від маленьких дітей та закінчуючи людьми похилого віку. Більш того, деякі особи (переважно репродуктивного віку) значну частину свого життя проводять в умовах цілодобового освітлення. Це відноситься не тільки до тих, хто працює у вечірні та нічні години, але і зайнятих в індустрії нічного відпочинку (нічні клуби, дискотеки та інше), хто регулярно дивиться нічні телепередачі, або хворіють на безсоння [9]. Різноманітні зміни синтезу мелатоніну, що виходять за рамки фізіологічних коливань, здатні призвести до порушення як власних біологічних ритмів організму між собою (внутрішній десинхроноз), так і ритмів організму з навколишнім середовищем (зовнішній десинхроноз). Обидва десинхронози призводять до розвитку морфофункціональних змін в тканинах та захворювань внутрішніх органів [10, 11, 12]. На сьогодні існує багато морфологічних досліджень стану тканин різних органів під впливом мелатонінодефіциту [13, 14, 15, 16]. Значна частина їх присвячена дослідженню стану слизової оболонки шлунка (СОШ) [17, 18, 19, 20] та навіть ентерохромафінних клі-