© CC Коллектив авторов, 2020
УДК 616.342-002.44-036.12-06-036.8:615.357.814
DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-17-21

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЫ МЕТОДОМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СООТНОШЕНИЯ РЕЦЕПТОРОВ МЕЛАТОНИНА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

З. Х. Османов[1], Д. Ю. Семенов[2], А. П. Богданов[2]*, Л. Е. Колоскова[3], А. В. Соколов[4], В. Б. Васильев[4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва, Россия
[3] Общество с ограниченной ответственностью «Медицинская лаборатория СПб», Санкт-Петербург, Россия
[4] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 03.05.20 г.; принята к печати 05.08.20 г.

ВВЕДЕНИЕ. Лечение осложнений язвенной болезни является актуальной проблемой в абдоминальной хирургии, что связано с высокой частотой кровотечений (19–57) и перфораций (3–14 случаев на 100 000 населения).

ЦЕЛЬ. Оценить возможность прогнозирования развития осложнений язвенной болезни на основании соотношения уровня мелатониновых рецепторов (МТ1/МТ2) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. Были обследованы 56 пациентов с различным течением язвенной болезни. Всем выполнена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой бульбарной зоны. Биоптаты анализировали на проточном цитометре. Результаты обрабатывали статистически.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Соотношение рецепторов мелатонина (МТ1/МТ2) значимо отличалось в группе пациентов с кровотечением и в группе с перфорацией. При проведении статистического анализа было выявлено, что при значении МТ1/МТ2≥1,7 можно предполагать развитие у пациента осложнения в виде перфорации язвы или кровотечения из нее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метод определения соотношения уровня рецепторов мелатонина (МТ1/МТ2) у пациентов с язвенной болезнью может быть использован для прогнозирования риска осложнений.

Ключевые слова: *проточная цитометрия, рецепторы мелатонина, язвенная болезнь, осложнения язвенной болезни, прогнозирование*

Для цитирования: Османов З. Х., Семенов Д. Ю., Богданов А. П., Колоскова Л. Е., Соколов А. В., Васильев В. Б. Прогнозирование осложнений хронической дуоденальной язвы методом определения соотношения рецепторов мелатонина в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2020; 179(4):17–21. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-17-21.

* **Автор для связи:** Антон Павлович Богданов, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. E-mail: anton_bogdanov@mail.ru.

PREDICTION OF COMPLICATIONS OF CHRONIC DUODENAL ULCER USING THE METHOD OF DETERMINING THE RATIO OF THE LEVEL OF MELATONIN RECEPTORS IN THE MUCOSA

Zeynur Kh. Osmanov[1], Dmitriy Yu. Semenov[2], Anton P. Bogdanov[2]*, Ludmila E. Koloscova[3], Alexey V. Sokolov[4], Vadim B. Vasilyev[4]

[1] Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
[2] Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia
[3] MedLabSpb, Saint Petersburg, Russia
[4] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Received 03.05.20; accepted 05.08.20

Treatment of complications of peptic ulcer disease is an urgent problem in abdominal surgery due to the high prevalence of bleeding (19-57) and perforations (3–14 cases per 100,000 population).

The OBJECTIVE of the study was to assess the possibility of predicting the development of ulcerative disease complications determining the ratio of the level of melatonin receptors (MT1/MT2) in the duodenal mucosa.

METHODS AND MATERIALS. 56 patients with different course of peptic ulcer disease were examined. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the bulb duodenum. Biopsies were analyzed on a flow cytometer. The results were statistically processed.

RESULTS. The ratio of melatonin receptors MT1/MT2 significantly differed in the group of patients with bleeding and in the group with perforation. During the statistical analysis, it was found that at a value of MT1/MT2≥1,7, it is possible to assume the development of complications in the patient in the form of perforation or bleeding.

CONCLUSION. The method of determining the ratio of melatonin receptors (MT1/MT2) in patients with complicated peptic ulcer disease can be used for prediction the risk of complications.

Keywords: *flow cytometry, melatonin receptors, peptic ulcer disease, complications of peptic ulcer disease, prediction*

For citation: Osmanov Z. Kh., Semenov D. Yu., Bogdanov A. P., Koloscova L. E., Sokolov A. V., Vasilyev V. B. Prediction of complications of chronic duodenal ulcer using the method of determining the ratio of the level of melatonin receptors in the mucosa. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):17–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-17-21.

* **Corresponding author:** Anton P. Bogdanov, Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), 61/2, building 1, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia. E-mail: anton_bogdanov@mail.ru.

Введение. В последние годы отмечается умеренное снижение заболеваемости язвенной болезнью, однако число осложнений в виде кровотечений и перфораций остается на высоком уровне: 19,4–57,0 и 3,8–14 на 100 000 человек соответственно [1–3].

Мелатонин в клетках эпифиза выявлен Лернером в 1958 г. [4]. Позднее определены высокие концентрации этого гормона в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [5]. В последующем установлены различные эффекты мелатонина: например, влияние на моторику [6], секрецию инсулина, защиту слизистой, секрецию бикарбонатов в двенадцатиперстной кишке [7], торможение прогрессирования различных видов рака [8–11].

Изучено положительное влияние мелатонина на течение экспериментальных язв, индуцированных стрессовыми факторами, воздействием ишемии, действием этанола, аспирина [12–17]. Назначение мелатонина пациентам с язвенной болезнью ускоряет заживление язв, уменьшает болевой синдром [18–21]. Известны два типа рецепторов мелатонина – MT1 и MT2. Они являются рецепторами, ассоциированными с G-белками [22]. Роль рецепторов мелатонина при язвенной болезни связана с активацией MT2, поскольку экспериментальная блокада MT2 препаратом Luzindole® существенно снижает защитные свойства мелатонина [23].

Для определения MT-рецепторов используют различные методы: полимеразную цепную реакцию [24], иммуногистохимический метод [25], вестерн-блоттинг и метод иммунофлюоресценции при проточной цитометрии [26]. На сегодняшний день нет единого подхода к определению уровня рецепторов: каждый метод обладает своими преимуществами и недостатками. К общим недостаткам можно отнести необходимость большого количества материала, полученного интраоперационно. В нашей работе мы использовали метод проточной цитометрии, который положительно

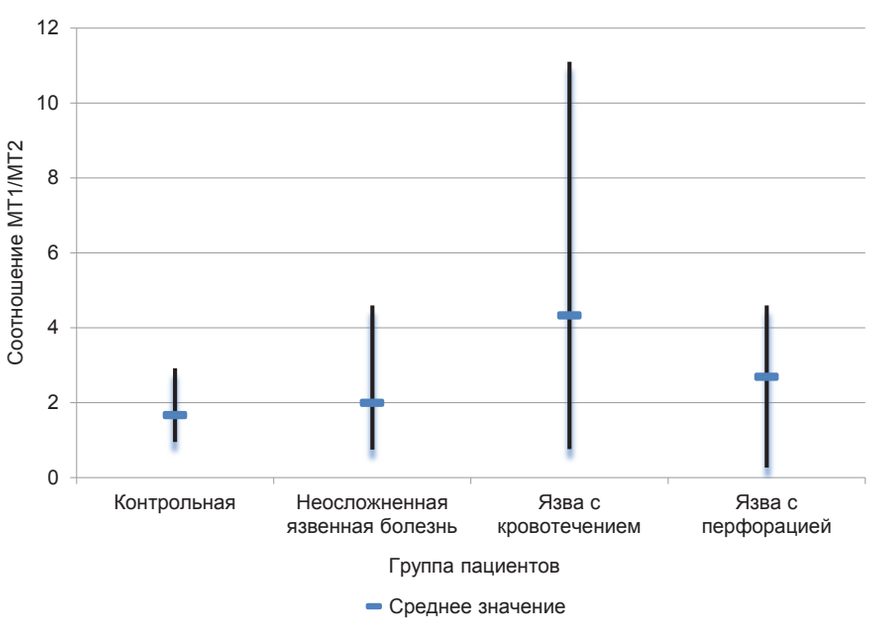

Рис. 1. Соотношение MT1/MT
Fig. 1. Ratio of MT1/MT2

зарекомендовал себя в предыдущих исследованиях [27–29]. На данную методику в 2013 г. получен патент Российской Федерации № 2487354 «Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язв» [30].

Поскольку прогнозирование осложнений язвенной болезни позволит улучшить результаты ее лечения, то представляется актуальной гипотеза о том, что развитие осложнений язвенной болезни связано с нарушением баланса рецепторов мелатонина в пользу преобладания MT1. В литературе нам не встретились исследования, посвященные определению рецепторов мелатонина у пациентов с осложненной язвенной болезнью.

Цель работы – оценка прогностической значимости соотношения мелатониновых рецепторов (MT1/MT2) у пациентов с осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Методы и материалы. Обследованы 56 пациентов (31 мужчина и 25 женщин), которые были разделены на группы в зависимости от тяжести течения язвенной болезни. Контрольную группу из 10 человек (4 мужчины и 6 женщин) составили здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 72 лет. Группа пациентов с неосложненной язвенной болезнью включала в себя 16 человек (7 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 21 до 75 лет. У 16 пациентов (9 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 23 до 77 лет язвенная болезнь осложнилась перфорацией дуоденальной язвы. Группу пациентов с язвенным кровотечением составили 14 больных (11 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 30 до 81 года. Всем пациентам была выполнена гастродуоденоскопия с забором биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки для определения уровня рецепторов мелатонина. Материал направляли в иммунологическую лабораторию при температуре –70°С.

Для определения рецепторов на поверхности клеток были использованы первичные специфические антитела к МТ-рецепторам и коммерческие вторичные антитела, меченные флуоресцеинизотиоцианатом (goat antirabbit FITC Ig G+M производства *Becton Dickinson*).

В ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (Санкт-Петербург) получены синтетические пептиды, аминокислотная последовательность которых повторяет активные центры MT1- и MT2-рецепторов млекопитающих. Полученные пептиды были конъюгированы с гемоцианином осьминога. На следующем этапе в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург) были получены первичные специфичные антитела к MT1 и MT2 путем иммунизации лабораторных кроликов.

Из полученных биоптатов готовили взвесь клеток механическим измельчением в буферном растворе. Затем проводили реакцию со специфическими антителами к рецепторам мелатонина MT1 и MT2. После центрифугирования и отмывки производили окрашивание коммерческими моноклональными антителами с FITC (goat antirabbit FITC Ig G+M производства *Becton Dickinson*). Готовые пробы анализировали на проточном цитометре. Для оценки результатов нами было выбрано соотношение рецепторов мелатонина: MT1/MT2.

Критерий Манна – Уитни был использован для статистической обработки выборок, не соответствующих закону нормального распределения. Для нормальной выборки описательная статистика приводилась в виде: среднее (стандартное отклонение); для негауссовских выборок – медиана (25-й процентиль, 75-й процентиль). Различия признавались статистически значимыми, если Р-значение было меньше 0,05.

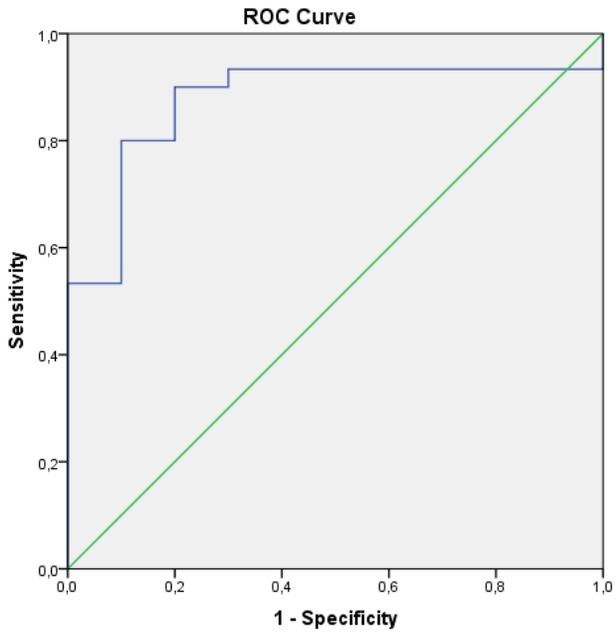

Рис. 2. ROC-анализ
Fig. 2. ROC-analysis

Результаты. Уровень рецепторов мелатонина, как MT1, так и MT2, у всех пациентов различен. Для диагностики имеют значение не абсолютные величины, а их соотношение: MT1/MT2. Именно дисбаланс рецепторов в слизистой может являться одним из факторов развития осложнений. При статистическом анализе было выявлено, что в группах пациентов с перфорацией и кровотечением распределение соотношения MT1/MT2 соответствует закону нормального распределения. Соотношение MT1/MT2 показано на *рис. 1*.

Значение MT1/MT2 в группе больных с перфоративной язвой – 2,68 (1,3) – статистически значимо больше соответствующего значения в контрольной группе – 1,17 (1,02; 1,34), p=0,001. Значение MT1/MT2 в группе больных язвой, осложненной кровотечением, – 4,33 (2,76) – статистически значимо больше, чем в контрольной группе – 1,17 (1,02; 1,34), p=0,002. Несмотря на отличающиеся значения показателя MT1/MT2 в группе пациентов с кровотечениями – 4,33 (2,76) – от таковых в группе с перфорацией – 2,68 (1,3), эти отличия являются статистически незначимыми (p=0,056), что позволяет объединить эти группы – с осложнениями язв вместе и провести ROC-анализ для определения чувствительности и специфичности прогностической системы.

По данным ROC-анализа (AUC=0,877), чувствительность метода составляет 80 %, а специфичность – 90 % при значении MT1/MT1=1,7. Таким образом, соотношение MT1/MT2≥1,7 может свидетельствовать о высокой вероятности развития у данного пациента осложнений язвенной болезни.

Обсуждение. В контрольной группе был выявлен 1 пациент, у которого соотношение рецепторов мелатонина MT1/MT2 составило 2,9. Данный

показатель позволяет отнести этого пациента в группу риска развития осложнений. В процессе наблюдения за данным пациентом установлено, что у него развилось осложнение – кровотечение из язвы луковицы двенадцатиперстной кишки. Это подтверждает правильность выбранного метода и теоретических основ прогнозирования осложнений на основании определения уровня рецепторов мелатонина. Планируется продолжение исследования, в том числе проспективного, с выделением группы пациентов, у которых в момент выполнения эзофагогастродуоденоскопии не было осложнений, и эти больные будут находиться под динамическим наблюдением.

Выводы. 1. Используемый нами метод позволяет определить соотношение типов рецепторов мелатонина: MT1/MT2.

2. При выявлении соотношения MT1/MT2≥1,7 можно прогнозировать развитие у данного пациента осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в виде кровотечения или перфорации.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lau J. Y. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease : incidence, recurrence, risk factors and mortality // Digestion. 2011. Vol. 84. P. 102–113.
2. Ширинская Н. В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации. Заболеваемость и смертность // Дальневост. мед. журн. 2016. № 3. С. 105–109.
3. Wang Y. R, Richter J. E., Dempsey D. T. Trends and Outcomes of Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in the United States, 1993 to 2006 // Annals of Surgery. 2010. Vol. 251, № 1. P. 51–58.
4. Mori W., Lerner A. B. A microscopic bioassay for melatonin // Endocrinology. 1960. Vol. 67. P. 443–450.
5. Рахлин Н. Т., Кветной И. М. [5-Метокси-N-ацетилтриптамин] Мелатонин в энтерохроматофинных клетках // Цитология. 1975. Т. 17, № 9. С. 1047–1050.
6. Konturek S. J. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT) // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 58, № 3. С. 381–405.
7. Sjoblom M., Flemstrom G. Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion // J. Pineal Res. 2003. Vol. 34. P. 288–293.
8. Di Bella G. et al. Melatonin anticancer effects : review // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14, № 2. P. 2410–2430.
9. Cucina A. et al. Evidence for a biphasic apoptotic pathway induced by melatonin in MCF-7 breast cancer cells // J. Pineal Res. 2009. Vol. 46, № 2. P. 172–180.
10. Liu L., Xu Y., Reiter R. J. Melatonin inhibits the proliferation of human osteosarcoma cell line MG-63 // Bone. 2013. Vol. 55, № 2. P. 432–438.
11. Martin-Renedo J. et al. Melatonin induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocarcinoma HepG2 cell line // J. Pineal Res. 2008. Vol. 45, № 4. P. 532–540.
12. Konturek S. J., Konturek P. C., Brozozowska I. et al. Locolization and biological activities of melatonin in intact and diedeased gastrointestinal tract (GIT) // Journal of Physiology and Pharmacology. 2007. Vol. 58, № 3. P. 381–405.
13. Konturek P. C., Konturek S. J., Brzozowski T. et al. Gastroprotective activity of melatonin and its precursor, L-tryptophan, against stress-induced and ischemia-induced lesions is mediated by scavenge of oxygen radicals // Scand. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 32. P. 433–438.
14. Brzozowski T., Konturek P. C., Konturek S. J. et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia and aspirin // J. Pineal Res. 1997. Vol. 23. P. 79–89.
15. Modulating action of melatonin on serotonin-induced aggravation of ethanol ulceration and changes of mucosal blood flow in rat stomachs / Ch. H. Cho, S. F. Pang, B. W. Chen, C. J. Pfeifer // J. Pineal Res. 1989. Vol. 6. P. 89–97.
16. Konturek P. C., Konturek S. J., Majka J. et al. Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects // Eur. J. Pharmacol. 1997. Vol. 332. P. 73–77.
17. Kato K., Murai I., Asai S. et al. Protective role of melatonin and pineal gland in modulating water immersion restraint stress ulcer in rats // J. Clin. Gastroenterol. 1998. Vol. 27, № 1. P. 110–115.
18. Celinski K., Konturek S. J., Konturek P. C. et al. Melatonin or l-tryptophan accelerates healing of gastroduodenal ulcers in patients treated with omeprazole // J. Pineal Res. 2011. Vol. 50. P. 389–394.
19. Малиновская Н. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. и др. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина. 2006. Т. 84, № 1. С. 5–11.
20. Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Клин. медицина. 1999. Т. 77, № 8. С. 4–7.
21. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. М. Осадчук, М. А. Осадчук, Е. А. Исламова, И. М. Кветной // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009. Т. 19, № 4. С. 19–34.
22. Dubocovich M. L., Delagrange P., Krause D. N. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors // Pharmacol. Rev. 2010. Vol. 62, № 3. P. 343–380.
23. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D. et al. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease // Curr. Pharm. Des. 2014. Vol. 20, № 30. P. 4807–4815.
24. Scher J. et al. MT(1) melatonin receptor in the human retina: expression and localization // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. Vol. 43, № 3. P. 889–897.
25. Nemeth C. et al. Decreased expression of the melatonin receptor 1 in human colorectal adenocarcinomas // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. 2011;25(4):531–542.
26. Gilad E. et al. Functional melatonin receptors in human prostate epithelial cells // Endocrinology. 1996. Vol. 137, № 4. P. 1412–1417.
27. Семенов Д. Ю., Тоноян А. Г., Степнов И. А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование возможности определения рецепторов мелатонина в мононуклеарных клетках крови человека // Клин. и лаб. диагностика. 2009. № 1. С. 18–20.
28. Шапкина Л. Г., Семенов Д. Ю., Османов З. Х. Связь экспрессии рецепторов мелатонина с тяжестью острого панкреатита // Анналы хирург. гепатологии. 2014. Т. 19, № 2. С. 79–82.
29. Семенов Д. Ю., Османов З. Х., Тоноян А. Г. и др. Результаты динамической оценки экспрессии рецепторов мелатонина в лимфоцитах крови у пациентов с острым панкреатитом нетяжелого и тяжелого течения // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. 2014. Т. 173, № 1. С. 44–46.
30. Патент 2487354 Российская Федерация. Способ прогнозирования развития осложнений гастродуоденальных язх / Семенов Д. Ю., Османов З. Х., Колоскова Л. Е., Резван Т. А.; заявл. 04.05.2012; опубл. 10.07.2013. Бюл. № 19.

REFERENCES

1. Lau J. Y. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion. 2011;84:102–113.
2. Shirinskaya N. V. Stomach and duodenum peptic ulcer of Russian Federation. Mortality and incidence. Dalnevostochny medical journal. 2016;3:105–109. (In Russ.).
3. Wang Y. R, Richter J. E., Dempsey D. T. Trends and Outcomes of Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in the United States, 1993 to 2006. Annals of Surgery. 2010;251(1):51–58.
4. Mori W., Lerner A. B. A microscopic bioassay for melatonin. Endocrinology. 1960;67:443–450.
5. Raikhlin N. T., Kvetnoi I. M. [5-Methoxy-N-acetyltryptamine] Melatonin in enterochromaffin cells. Tsitologiia. 1975;17(9):1047–1050. (In Russ.).
6. Konturek S. J. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT). J. Physiol. Pharmacol. 2007;58(3):381–405.
7. Sjoblom M., Flemstrom G. Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion. J. Pineal Res. 2003;34:288–293.
8. Di Bella G. et al. Melatonin anticancer effects: review. Int J Mol Sci. 2013;14(2):2410–2430.
9. Cucina A. et al. Evidence for a biphasic apoptotic pathway induced by melatonin in MCF-7 breast cancer cells. J Pineal Res. 2009;46(2):172–180.
10. Liu L., Xu Y., Reiter R. J. Melatonin inhibits the proliferation of human osteosarcoma cell line MG-63. Bone. 2013;55(2):432–438.
11. Martin-Renedo J. et al. Melatonin induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocarcinoma HepG2 cell line. J Pineal Res. 2008;45(4): 532–540.
12. Konturek S. J., Konturek P. C., Brozozowska I., Pawlik M., Sliwowski Z., Cze snikiewicz-Guzik M., Kwiecien S., Brozozowski T., Bubenik G. A., Pawlik W. W. Locolization and biological activities of melatonin in intact and diedeased gastrointestinal tract (GIT). Journal of Physiology and Pharmacology. 2007;58(3):381–405.
13. Konturek P. C., Konturek S. J., Brzozowski T. et al. Gastroprotective activity of melatonin and its precursor, L-tryptophan, against stress-induced and ischemia-induced lesions is mediated by scavenge of oxygen radicals. Scand J Gastroenterol. 1997;32:433–438.
14. Brzozowski T., Konturek P. C., Konturek S. J. et al. The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia and aspirin. J Pineal Res. 1997;23:79–89.
15. Cho Ch. H., Pang S. F., Chen B. W., Pfeifer C. J. Modulating action of melatonin on serotonin-induced aggravation of ethanol ulceration and changes of mucosal blood flow in rat stomachs. J Pineal Res. 1989; 6:89–97.
16. Konturek P. C., Konturek S. J., Majka J. et al. Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects. Eur J Pharmacol. 1997;332:73–77.
17. Kato K., Murai I., Asai S. et al. Protective role of melatonin and pineal gland in modulating water immersion restraint stress ulcer in rats. J Clin Gastroenterol. 1998;27(1):110–115.
18. Celinski K., Konturek S. J., Konturek P. C.,Brzozowski T., Cichoz-Lach H., Slomka M., Malgorzata P., Bielanski W., Reiter R. J. Melatonin or l-tryptophan accelerates healing of gastroduodenal ulcers in patients treated with omeprazole. J. Pineal Res. 2011;50:389–394.
19. Malinovskaya N. K., Komarov F. I., Rapoport S. I. et al. Melatonin in the treatment of duodenal ulcer. Klin. Med. 2006;84(1):5–11. (In Russ.).
20. Malinovskaya N. K., Rapoport S. I. The role of melatonin in the regulation of the gastrointestinal tract. Klin. Med. 1999;77(8):4–7. (In Russ.).
21. Osadchuk A. M., Osadchuk M. A., Islamova E. A., Kvetnoi I. M. Role of deffuse endocrine system and cellular homeostasis of epithelial cells of the stomach mucosa in development and progression of peptic ulcer of duodenum // Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009. Vol. 19, № 4. P. 19–34. (In Russ.).
22. Dubocovich M. L., Delagrange P., Krause D. N., Sugden D., Cardinali D. P., Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. Pharmacol Rev. 2010;62(3):343–380.
23. Brzozowska I., Strzalka M., Drozdowicz D., Konturek S. J., Brzozowski T. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. Curr Pharm Des. 2014;20(30):4807–4815.
24. Scher J. et al. MT(1) melatonin receptor in the human retina: expression and localization. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43(3):889–897.
25. Nemeth C. et al. Decreased expression of the melatonin receptor 1 in human colorectal adenocarcinomas. J Biol Regul Homeost Agents. 2011;25(4):531–542.
26. Gilad E. et al. Functional melatonin receptors in human prostate epithelial cells. Endocrinology. 1996;137(4):1412–1417.
27. Semenov D. Yu., Tonoyan A. G., Stepnov I. A., Shapkina L. G., Sokolov A. V., Zuyeva Ye. Ye., Gorchakova M. V., Rezvan T. A Determination of melatonin receptors in human blood mononuclear cells: Clinical and experimental rationale. Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika. 2009;1:18–20. (In Russ.).
28. Shapkina L. G., Semenov D. Yu., Osmanov Z. Kh. Correlation between Melatonin Receptor Expression and Severity of Acute Pancreatitis. Annals of Surgical Hepatology. 2014;19(2)79–82. (In Russ.).
29. Semenov D. Yu., Osmanov Z. Kh., Tonoyan A. G., Shapkina L. G., Sokolov A. V., Gorchakova M. V. Results of dynamic assessment of melatonin receptor expression in limphocytes in acute mild and severe pancreatitis. Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2014;173(1)44–46. (In Russ.).
30. Patent 2487354 Russian Federation «Method for predicting the development of gastroduodenal ulcers» / Semenov D. Ju., Osmanov Z. Kh., Koloskova L. E., Rezvan T. A.; zayavl. 04.05.2012; opubl. 10.07.2013. Byull. № 19.

Информация об авторах:

Османов Зейнур Худдусович, доцент кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9671-0394; **Семенов Дмитрий Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор, зав. кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2845-1703; **Богданов Антон Павлович**, зав. эндоскопическим отделением, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва, Россия), ORCID:000-0002-3592-8891; **Колоскова Людмила Евгеньевна**, зав. лабораторией, «МедЛабСПб» (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5221-8832; **Соколов Алексей Викторович**, доктор биологических наук, зав. лабораторией биохимической генетики Отдела молекулярной генетики, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9033-0537; **Васильев Вадим Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела молекулярной генетики, Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9707-262X.

Information about authors:

Osmanov Zeynur. Kh., associate Professor of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9671-0394; **Semenov Dmitriy Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Department of Surgery of the Faculty of Continuing Medical Education, Moscow Regional Research and Clinical Institute, (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2845-1703; **Bogdanov Anton P.**, Head of the Endoscopic Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute, (Moscow, Russia), ORCID: 000-0002-3592-8891; **Koloscova Ludmila E.**, Head of the Laboratory, MedLabSpb (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5221-8832; **Sokolov Alexey V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Biochemical Genetics of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9033-0537; **Vasilyev Vadim B.,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9707-262X.