

Ocena wydzielania melatoniny u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *Helicobacter pylori* lub bez zakażenia

The assessment of melatonin secretion in children and youth with chronic gastritis and/or duodenitis and associated or without *Helicobacter pylori* infection

Rafał Czarnecki¹, Mieczysława Czerwionka-Szaflarska¹, Józef Kędziora², Sylwia Murawska¹

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Biochemii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (2): 102–107

Słowa kluczowe: melatonina, zakażenie *Helicobacter pylori*, dzieci, młodzież.

Key words: melatonin, *Helicobacter pylori* infection, children, youth.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, e-mail: klped@cm.umk.pl

Streszczenie

Wstęp: Melatonina jest hormonem (związkiem indolowym, pochodną tryptofanu) produkowanym głównie przez komórki gruczołowe szyszynki – pinealocyty. W ciągu dnia stężenie tego hormonu w surowicy jest małe (10–20 pg/ml), natomiast w nocy wyraźnie zwiększa się, aby osiągnąć najwyższe wartości (80–150–200 pg/ml) między godziną 24.00 a 3.00. Podstawowym regulatorem wydzielania melatoniny jest cykl światło-ciemność. Związek ten jest jednym z najbardziej efektywnych zmiataaczy wolnych rodników. Oprócz właściwości antyoksydacyjnych melatonina ma również właściwości onkostatyczne, co oznacza, że hamuje wzrost niektórych nowotworów. W populacji zakażonej *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ryzyko rozwoju raka żołądka jest średnio 3,8 razy większe niż w populacji niezakażonej.

Cel: Oznaczenie stężenia melatoniny we krwi obwodowej u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia 2-krotnie – o godz. 2.00 oraz 8.00.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 114 pacjentów w wieku 10–18 lat (średnia 14,8 roku), których podzielono na grupy, tj. I – osoby z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy i współistniejącym zakażeniem *H. pylori* (n=23), II – chorzy na przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy bez współistniejącego zakażenia *H. pylori* (n=24), III – grupę porównawczą

Abstract

Introduction: Melatonin is a hormone produced mainly by the pineal glands, which are able to metabolize tryptophan. Daily concentrations of this hormone are low (10–20 pg/ml), whereas nocturnal concentrations are higher, the highest being between 12 noon and 3 a.m. (80–150–200 pg/ml). The basic regulator of melatonin secretion is the light-dark cycle. Melatonin is one of the most effective free radical scavengers. Melatonin also has oncostatic activity. It leads to growth suppression of some cancers. In the population with *H. pylori* infection the development of stomach cancer is 3.8 times more frequent than in the population without associated *H. pylori* infection.

Aim: The aim of the study was to assess melatonin concentrations in the blood (two times, at 2 a.m. and 8 a.m.) in patients with *H. pylori* infection.

Material and methods: 114 patients between 10 and 18 years of age (mean age 14.8 years) were divided into 4 groups: I patients between with chronic gastritis and/or duodenitis and associated *H. pylori* infection (n=23), II patients with chronic gastritis and/or duodenitis and without associated *H. pylori* infection (n=24), III control group, patients in whom mentioned diseases and other chronic dysfunctions such as acute inflammation were excluded (n=67). Results were statistically analyzed.

– osoby, u których wykluczono powyższe stany chorobowe oraz inne choroby przewlekłe, bez cech ostrego stanu zapalnego (n=67). Wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki: Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic między badanymi grupami a grupą porównawczą w zakresie stężeń melatoniny. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice między stężeniami melatoniny oznaczanej w godzinach nocnych i rannych w grupie I, II oraz III.

Wnioski: U pacjentów z zakażeniem *H. pylori* zachowany jest prawidłowy rytm wydzielania melatoniny szyszynkowej. W związku z prawidłowymi wartościami stężeń melatoniny u osób z grup badanych, na obecnym etapie badań nie ma potrzeby suplementacji melatoniną.

Wstęp

Melatonina jest hormonem produkowanym głównie przez komórki gruczołowe szyszynki – pinealocyty – które mają zdolność wychwytywania z krążenia tryptofanu [1].

Melatonina szyszynkowa u człowieka wykazuje charakterystyczny dobowy rytm syntezy i wydzielania zależny od fazy światło-ciemność [1]. W ciągu dnia stężenie tego hormonu w surowicy jest małe (10–20 pg/ml), natomiast w ciągu nocy wyraźnie zwiększa się, aby osiągnąć najwyższe wartości (80–150–200 pg/ml) między godziną 24.00 a 3.00. Charakterystyczne jest także postępujące wraz z wiekiem stopniowe zmniejszanie się amplitudy dobowego rytmu wydzielania melatoniny aż do zatarcia okołodobowego rytmu wydzielania melatoniny w podeszłym wieku [2].

Oprócz szyszynki, źródłem syntezy i wydzielania melatoniny jest także przewód pokarmowy. Stężenie melatoniny w tkankach przewodu pokarmowego jest 10–100 razy wyższe niż stężenie melatoniny we krwi, natomiast jej produkcja oraz wydzielanie okazuje się niezależne od stężenia melatoniny szyszynkowej i nie wykazuje okołodobowego rytmu wydzielania związanego z fazami światła i ciemności. Prawdopodobnie produkcja i wydzielanie tego hormonu w przewodzie pokarmowym zależy od spożycia pokarmu i wzrasta po jego przyjęciu [3].

Melatonina jest jednym z najbardziej efektywnych zmiataaczy wolnych rodników. Bezpośrednio neutralizuje wolne rodniki tlenowe (rodnik wodorotlenkowy, rodniki nadtlenkowe). Ponadto stymuluje ekspresję genów lub zwiększa aktywność głównych enzymów antyoksydacyjnych, tj. dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy [4–6]. Oprócz właściwości antyoksydacyjnych hormon ten charakteryzuje się również właściwościami onkostatycznymi.

W piśmiennictwie dostępne są opracowania, w których wykazano, że melatonina stosunkowo dobrze hamuje wzrost niektórych nowotworów. W przypadku zaawansowanego raka płuca jej podawanie w dawkach 10–50 mg/dobę powodowało zwiększenie odsetka jed-

Results: No statistically significant differences between study groups and the control group in terms of melatonin concentrations were found. Statistically significant differences between nocturnal and daily melatonin concentrations in groups I, II and III were found.

Conclusions: In patients with *H. pylori* infection the rhythm of pineal melatonin secretion is correct. Due to correct melatonin secretion there is no need for melatonin supplementation in these patients.

norocznego czasu przeżycia u tych pacjentów [7]. Podobne efekty obserwowano w nieresekcyjnych nowotworach mózgu (łac. *glioblastoma*) [8], pierwotnym raku piersi z przerzutami [9] oraz czerniaku złośliwym [10]. Jeszcze lepsze efekty odnotowano podczas skojarzonego leczenia melatoniną i interleukiną 2 (IL-2) różnych guzów litych oraz przerzutów nowotworowych tych guzów [11, 12].

W populacji zakażonej *H. pylori* ryzyko rozwoju raka żołądka jest średnio 3,8 razy większe niż w populacji niezakażonej. Względne ryzyko rozwoju raka żołądka u tych pacjentów w stosunku do populacji niezakażonej *H. pylori* wzrasta z 2 do ok. 9 razy, jeżeli czas zakażenia przedłuża się z 5 do 15 lat [13].

Według Correa i wsp. [14] rak żołądka typu jelitowego rozpoczyna się przewlekłym powierzchownym zapaleniem błony śluzowej żołądka w okolicy antrum wywołanym przez zakażenie *H. pylori*. Następnie dochodzi do wieloogniskowego, zanikowego procesu zapalnego oraz metaplazji i dysplazji, która jest początkiem rozwoju raka. Metaplazja jelitowa stanowi fazę pośrednią między zapaleniem błony śluzowej jelita a nowotworem i uważana jest za stan przedrakowy [13]. Szczególnie metaplazja typu III silnie wiąże się z ryzykiem wystąpienia raka jelitowego żołądka, rzadziej żołądka rozlanego. Typ I i II metaplazji koreluje z niewielkim ryzykiem rozwoju raka [15].

Szczepy *H. pylori* CagA(+) i VacA(+) częściej indukują zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka oraz częściej prowadzą do metaplazji jelitowej, a co się z tym wiąże, powodują większe ryzyko przemiany nowotworowej [16, 17].

Zakażenie *H. pylori* najprawdopodobniej indukuje także powstawanie chłoniaka żołądka typu MALT o mniejszej złośliwości [18]. Wykazano wzrost ryzyka rozwoju chłoniaka u osób zakażonych *H. pylori* w przeciwieństwie do niezakażonych, a także stwierdzono, że zakażenie *H. pylori* bezpośrednio poprzedza rozwój chłoniaka MALT [19]. Istnieją prace naukowe, w których udowodniono regresję chłoniaka żołądka MALT po eradykacji *H. pylori* [20–22].

Uwzględniając to, że pacjenci z zakażeniem *H. pylori* są obarczeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego żołądka oraz fakt zmniejszonego wydzielania melatoniny u chorych na nowotwór żołądka [23], istotne wydało się oznaczenie stężenia melatoniny u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori*. Jeżeli byłoby one obniżone, należy podjąć dalsze badania mające na celu suplementację melatoniną oraz ocenę efektywności tego działania zakażenia.

Cel pracy

Celem pracy było oznaczenie stężenia melatoniny we krwi obwodowej u dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori* lub bez zakażenia.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 114 pacjentów w wieku 10–18 lat (średnia 14,8 roku) diagnozowanych i leczonych w Katedrze i Klinice Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.

Badanych podzielono na następujące grupy:

- I – pacjenci z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy oraz współistniejącym zakażeniem *H. pylori* (n=23, średnia wieku 14,9 roku),
- II – osoby z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy bez współistniejącego zakażenia *H. pylori* (n=24, średnia wieku 14,8 roku),
- III – grupa porównawcza, tj. badani, u których wykluczono powyższe stany chorobowe oraz inne choroby przewlekłe, bez cech ostrego stanu zapalnego [w badaniach laboratoryjnych prawidłowe wykładniki stanu zapalnego – leukocyty (WBC), białka C-reaktywne (CRP), n=67, średnia wieku 14,8 roku].

Rozpoznanie chorób oraz kwalifikację do grup badanych przeprowadzono zgodnie z przyjętymi kryteriami diagnostycznymi. Każdemu pacjentowi pobierano krew pełną w czasie szczytu wydzielania melatoniny o godz. 2.00 oraz 8.00.

Oznaczono 2-krotnie stężenia melatoniny we krwi pełnej oraz w osoczu metodą immunoenzymatyczną przy użyciu zestawów Melatonin ELISA firmy IBL Hamburg z próbki krwi pobranej o godz. 2.00 (melatonina *nocna*) oraz 8.00 (melatonina *dzienna*). Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej.

Wyniki

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic średnich stężeń melatoniny *nocnej* w grupie I w stosunku do grupy porównawczej. Podobnie nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic średnich stężeń melatoniny *nocnej* w grupie II w stosunku do grupy porównawczej. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic stężeń melatoniny *dziennej* w grupie I w stosunku do grupy porównawczej oraz w grupie II w stosunku do grupy porównawczej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie średnich stężeń melatoniny *nocnej* między pacjentami z grupy I i II oraz melatoniny *dziennej* między osobami z grupy I i II. Dokładne dane tej analizy przedstawiono w tab. I.

Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie różnicę między średnimi wartościami stężeń melatoniny *nocnej* i *dziennej* w każdej z grup, w tym porównawczej. Średnie stężenie melatoniny *dziennej* było istotnie statystycznie niższe niż stężenie melatoniny *nocnej* we wszystkich 3 grupach. Dokładne dane tej analizy zilustrowano na ryc. 1.

Omówienie

Melatonina wykazuje działanie protekcyjne w stosunku do błony śluzowej przewodu pokarmowego, chroniąc ją przed powstaniem wrzodów i przyspieszając gojenie się obecnych już zmian [24–26]. Uważa się, że zapobiega ona powstawaniu wrzodów żołądka indukowanych etanolem, stresem, kwasem acetylosalicylowym, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi oraz ischemią/reperfuzją. Działanie gastroprotecyjne hormonu wiąże się z kilkoma mechanizmami. Oprócz bezpośredniego zmiatania wolnych rodników tlenowych melatonina stymuluje działanie enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa czy peroksydaza glutationowa, co chroni śluzówkę żołądka przed uszkodzeniem spowodowanym przez ischemię/reperfuzję [27–29]. Możliwe jest ochronne działanie związku przez zwiększenie wydzielania wodorowęglanów przez przewód pokarmowy za pośrednictwem receptorów melatoninowych MT2 zlokalizowanych w enterocytach. Mechanizm ten jest szczególnie aktywny w dwunastnicy [30]. Wykazano, że melatonina podana dożołądkowo hamuje wydzielanie jonów wodorowych [31]. Związane z tym obniżenie kwasowości treści żołądkowej zwiększa stężenie gastryny i cholecystokininy we krwi [31]. Oprócz powyższych mechanizmów hormon działa ochronnie na śluzówkę żołądka, aktywując cyklooksygenazę, zwiększając syntezę prostaglandyn i pobudzając uwalnianie tlenku azotu (NO) [25, 32]. Naczyniorozszerzające działanie NO powoduje zwiększenie śluzówkowego przepływu krwi, ułatwiając gojenie się

Tabela I. Porównanie stężeń melatoniny *nocnej* i *dziennej* w grupach badanych w stosunku do grupy porównawczej
Table I. *Night and day melatonin concentration in study groups compared to control group*

Porównanie grupy	Test F Snedecora			Test Cochran-Coxa			Test U Manna-Whitneya ($u_{kr}=1,96$)		Istotność statystyczna
	F	F_{kr}	p	C	C_{kr}	p	u	p	
I-III noc	2,18	1,89	<0,03	1,56	2,04	0,12	–	–	NS
I-III dzień	–	–	–	–	–	–	0,19	0,85	NS
II-III noc	1,99	1,86	<0,04	0,24	2,04	0,78	–	–	NS
II-III dzień	–	–	–	–	–	–	0,33	0,74	NS

NS – nieistotnie statystycznie

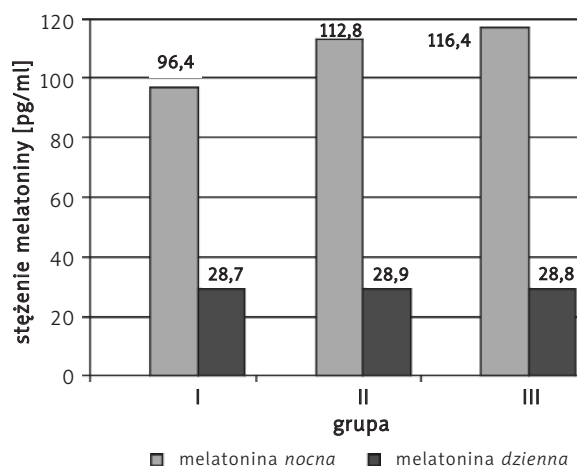
wrzodów [26]. Na działanie gastroprotecyjne melatoniny składa się zarówno komponenta centralna, jak i obwodowa. Stwierdzono, że dawka melatoniny zapobiegająca uszkodzeniu żołądka podana do komór mózgu jest 10 tys. razy mniejsza od dawki melatoniny, jaką należy podać dootrzewnowo, by uzyskać takie samo działanie gastroprotecyjne [25].

W 2002 r. Bandyopadhyay i wsp. [24] badali gastroprotecyjne działanie melatoniny przy jednoczesnym stosowaniu ranitydyny lub omeprazolu u szczurów i wykazali, że hormon ten zależnie od dawki chroni śluzówkę żołądka przed powstaniem wrzodu stresowego. Działanie melatoniny porównywano z działaniem ranitydyny i omeprazolu. Obydwa leki zmniejszają rozległość owrzodzenia stresowego zależnie od dawki. Okazało się, że w małych dawkach melatonina działa gastroprotekcynie lepiej niż ranitydyna, natomiast działanie omeprazolu jest najbardziej efektywne.

Gorąca i Cieśla [33] wykazali, że melatonina zwiększa aktywność antyoksydacyjną osocza i ogranicza proces peroksydacji lipidów. Badania prowadzono w grupie zdrowych osób dorosłych, którym podawano przez 14 dni doustnie preparat melatoniny. Badano stężenie MDA oraz aktywność antyoksydacyjną osocza przed podaniem melatoniny w 7., 14. dniu suplementacji oraz 10 dni po zakończeniu jej podawania. Obserwowano wzrost aktywności antyoksydacyjnej osocza w czasie suplementacji melatoniną oraz po jej zaprzestaniu. Stężenie MDA w czasie podaży melatoniny oraz po jej zaprzestaniu było znamienne niższe niż przed suplementacją.

Stwierdzono także [34], iż melatonina skutecznie chroni komórki błony śluzowej żołądka oraz limfocyty krwi obwodowej przed uszkodzeniami ich DNA u osób bez zakażenia *H. pylori*, a także u pacjentów zakażonych *H. pylori*.

Jak wspomniano wcześniej, melatonina wykazuje działanie protekcyjne w stosunku do błony śluzowej przewodu pokarmowego. Zapobiega i chroni żołądek oraz dwunastnicę przed tworzeniem się owrzodzeń,



Ryc. 1. Porównanie stężeń melatoniny *nocnej* i *dziennej* w badanych grupach

Fig. 1. *Comparison of concentration of night melatonin and day melatonin in study groups*

zmniejsza skutki stanu zapalnego błony śluzowej przewodu pokarmowego.

Wiadomo, że zakażenie *H. pylori* odgrywa kluczową rolę w patogenezie przewlekłego zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy oraz raka żołądka. Bakteria ta działa mutagennie, powoduje wzrost produkcji reaktywnych form tlenu (RFT) przez granulocyty obojętnochłonne, co nasila peroksydację błon komórkowych oraz wywołuje uszkodzenia DNA komórek gospodarza. Melatonina działa ochronnie zarówno jako bezpośredni zmiatacz RFT, stymulator enzymów antyoksydacyjnych oraz glutationu (istotnego wewnątrzkomórkowego antyoksydantu), zwiększając na tej drodze aktywność antyoksydacyjną osocza, jak i protektor przed uszkodzeniami DNA komórki [35].

Klupińska i wsp. [36] oceniali nocne stężenie melatoniny u osób dorosłych z czynnym wrzodem dwunastnicy i współistniejącym zakażeniem *H. pylori*

u pacjentów z czynnościową dyspepsją wrzodopodobną i współistniejącym zakażeniem *H. pylori* oraz u badanych z zakażeniem *H. pylori* bez objawów klinicznych. Uzyskane wyniki odnoszono do wyników otrzymanych w grupie porównawczej (osoby klinicznie zdrowe, bez zakażenia *H. pylori*). Wykazano obniżone stężenie *nocnej* melatoniny u pacjentów z czynnym wrzodem dwunastnicy ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori*. Stężenie *nocnej* melatoniny u osób z dyspepsją wrzodopodobną ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori* oraz pacjentów z zakażeniem *H. pylori* bez współistniejących objawów klinicznych zakażenia *H. pylori* było większe niż u osób z grupy porównawczej. Po leczeniu eradykacyjnym *H. pylori* obserwowano poprawę kliniczną, natomiast *nocne* wydzielanie melatoniny we wszystkich grupach wykazywało tendencję do obniżania, jednak wyniki nie różniły się statystycznie.

Podobne wyniki badań otrzymali Komarov i wsp. [37], którzy stwierdzili, że wydzielanie melatoniny u pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy było mniejsze (szczególnie w porze *nocnej*) niż u osób z grupy porównawczej.

Mimo że nie podjęto zbyt wielu prób oceny wydzielania melatoniny w przebiegu zakażenia *H. pylori*, na podstawie przedstawionych doniesień można założyć, że stężenie *nocnej* melatoniny u pacjentów z zakażeniem *H. pylori* (bez objawów klinicznych lub z objawami) jest wyższe niż u osób bez zakażenia. Ciekawym odkryciem jest fakt, iż u pacjentów z zakażeniem *H. pylori* i chorobą wrzodową dwunastnicy wydzielanie *nocnej* melatoniny jest mniejsze niż u osób zdrowych.

W badaniach własnych nie wykazano statystycznie istotnych różnic między średnimi stężeniami melatoniny oznaczanej w godzinach *nocnych* w poszczególnych grupach badanych w odniesieniu do grupy porównawczej. Podobny, statystyczny brak zależności obserwowano w stosunku do wydzielania melatoniny w godzinach *rannych*. U dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z współistniejącym zakażeniem *H. pylori* lub bez tego zakażenia, stężenia melatoniny wydzielanej przez ustrój w godzinach *nocnych* oraz w ciągu dnia nie różniły się od stężeń melatoniny wydzielanej przez osoby zdrowe.

Wyniki badań własnych w zakresie wydzielania melatoniny u osób zakażonych *H. pylori* nie wiążą się z wynikami innych badań.

Niezgodność tę można tłumaczyć faktem, że badania, w których wykazano zwiększenie wydzielania melatoniny, były prowadzone u ludzi dorosłych zakażonych *H. pylori* – dlatego otrzymano odmienne wyniki. Możliwe jest, że inny jest stosunek poszczególnych mechanizmów obronnych u dojrzewającego,

dynamicznie zmieniającego się organizmu niż u osoby dojrzałej. Być może melatonina nie odgrywa u dzieci tak znaczącej roli, jak u osób dorosłych. W końcu nie bez znaczenia może być fakt, iż istnieje różnica w wielkości podstawowego wydzielania melatoniny u osoby dorosłej i dziecka. Podejmując próbę wytłumaczenia wzrostu stężenia melatoniny u pacjentów z izolowanym zakażeniem *H. pylori* [36, 37], można założyć, że jeżeli melatonina jest integralnym elementem mechanizmów obronnych, to w stanach zapalnych, takich jak zakażenie *H. pylori*, dochodzi do aktywacji tych mechanizmów – stąd też podwyższone jej stężenie.

Obserwując obniżone stężenie wydzielania melatoniny *nocnej* w czynnej chorobie wrzodowej dwunastnicy ze współistniejącym zakażeniem *H. pylori* [36], można założyć możliwą modyfikację wydzielania tego hormonu w zależności od innych czynników, nakładających się ewentualnie na zakażenie *H. pylori* (w tym przypadku takim czynnikiem jest czynna choroba wrzodowa dwunastnicy). Możliwe jest także założenie, iż rozwój choroby wrzodowej jest m.in. skutkiem niedostatecznego wydzielania melatoniny. W tym przypadku choroba wrzodowa nie jest czynnikiem zakłócającym wydzielanie hormonu, ale efektem jego zaburzonego wydzielania.

Wnioski

U dzieci i młodzieży z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy z zakażeniem *H. pylori* lub bez zachowany jest prawidłowy rytm wydzielania melatoniny szyszynkowej. W związku z prawidłowymi wartościami stężeń melatoniny u pacjentów z grup badanych, na obecnym etapie badań nie ma potrzeby suplementacji melatoniną.

Piśmiennictwo

1. Słowińska-Klencka D, Lewiński A. Rola melatoniny w fizjologii i patologii człowieka. *Post Hig Med Dośw* 1993; 47: 209-20.
2. Waldhauser F, Kovacs J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 1998; 33: 759-72.
3. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2336-48.
4. Królikowska A, Kędziora-Kornatowska K, Kornatowski T i wsp. Znaczenie melatoniny w procesie starzenia się i onkogenezy. *Post Med Klin Wojsk* 2005; 10: 17-20.
5. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progr Neurobiol* 1998; 56: 359-84.
6. Reiter RJ, Tan DX, Osuna C i wsp. Actions of melatonin in reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000; 7: 444-58.
7. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A i wsp. Randomized study with the pineal hormone melatonin versus supportive care alone in advanced nonsmall cell lung cancer resistant to a first-line chemotherapy containing cisplatin. *Oncology* 1992; 49: 336-9.

8. Lissoni P, Meregalli S, Nosetto L i wsp. Increased survival time in brain glioblastomas by a radioneuroendocrine strategy with radiotherapy plus melatonin compared to radiotherapy alone. *Oncology* 1996; 53: 43-6.
9. Karasek M, Kuzdak K, Cywiński J i wsp. Effects of melatonin administration in advanced breast cancer patients – preliminary report. *Neuroendocrinol Lett* 1998; 19: 15-9.
10. Lissoni P, Brivio O, Brivio F i wsp. Adjuvant therapy with the pineal hormone melatonin in patients with lymph node relapse due to malignant melanoma. *J Pineal Res* 1996; 21: 239-42.
11. Lissoni P, Barni S, Fossati V i wsp. A randomized study of neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin compared to supportive care alone in patients with untreatable metastatic solid tumour. *Support Care Cancer* 1995; 3: 194-7.
12. Lissoni P, Meregalli S, Fossati V i wsp. A randomized study of immunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin vs chemotherapy with cisplatin and etoposide as first-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *Tumori* 1994; 80: 464-7.
13. Korzonek M, Poziomkowska-Gęsicka I, Ciechanowski K. Udział zakażenia *Helicobacter pylori* w patogenezie raka żołądka. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 2: 195-200.
14. Correa P, Haenszel W, Cuello C i wsp. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
15. Wu MS, Shun CT, Chen CJ i wsp. Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* 1998; 78: 125-8.
16. Harris RA, Owens DK, Witherell H, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: What are the benefits of screening only for the CagA phenotype of *Helicobacter pylori*. *Research Supp US Govt* 1999; 4: 69-76.
17. Genta MR, Gasbarrini G. Nowotwory złośliwe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 1: 8-12.
18. Gil M. Rola *Helicobacter pylori* w patogenezie chłoniaka MALT w żołądku. *Gastroenterol Pol* 1997; 4: 75-8.
19. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L i wsp. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
20. Bayerdorfer DA, Neubauer A, Rudolph B i wsp. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
21. Montalban C, Manzanal A, Boixeda D i wsp. Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma with *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet* 1995; 345: 798-9.
22. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC i wsp. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
23. Kvetnaia TV, Kvetnoy IM, Bartsch H i wsp. Melatonin in cancer with extrareproductive location. Berlin Springer 2001; 177-96.
24. Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay A, Pratap KD, Reiter RJ. Melatonin protects against gastric ulceration and increases the efficacy of ranitidine and omeprazole in reducing gastric damage. *J Pineal Res* 2002; 33: 1-7.
25. Bandyopadhyay D, Biswas K, Bandyopadhyay U. Melatonin protects stress induced gastric lesions by scavenging the hydroxyl radical. *J Pineal Res* 2000; 29: 14-51.
26. Brzozowski T, Konturek J, Sliwowski Z i wsp. Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in gastroprotection against acid independent and acid dependent ulcerogens. *Digestion* 1996; 57: 424-32.
27. Chen Z, Chua CC, Gao J i wsp. Protective effect of melatonin on myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 28: 1618-24.
28. Pawlak WZ, Kędziora J, Kowalski J. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie niewydolności mięśnia sercowego. *Kardiolog Pol* 2000; 53: 66-9.
29. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM i wsp. Regulation of oxidative enzymes; a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1-9.
30. Sjöblom M, Flemström G. Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion. *J Pineal Res* 2003; 34: 288-93.
31. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ i wsp. Involvement of cyclooxygenase COX2-products in acceleration of ulcer healing by gastrin and hepacyte growth factor. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 751-73.
32. Gilad E, Wong HR, Zingarelli B i wsp. Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NFκB activation. *FASEB* 1998; 12: 685-93.
33. Gorąca A, Cieśla W. Udział melatoniny w procesie peroksydacji lipidów u zdrowych ochotników. *Pol Merk Lek* 2006; 21: 59-61.
34. Klupińska G, Arabski M, Wiśniewska-Jarosińska M i wsp. Protective action of melatonin and quercetin against DNA damage induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in normal and *Helicobacter pylori* – infected gastric mucosa cells. *Gastroenterol Pol* 2006; 13: 247-51.
35. Urata Y, Honma S, Goto S i wsp. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 838-47.
36. Klupińska G, Chojnacki J, Harasiuk A i wsp. Nocne wydzielanie melatoniny u pacjentów z bezobjawowym i objawowym zakażeniem *H. pylori*. *Pol Merk Lek* 2006; 21: 239-42.
37. Komarov FI, Rapoport SI, Malinowska NK i wsp. Melatonin production in patients with duodenal ulcer at different stages of disease. *Klin Med* 1998; 76: 15-8.