



О. М. Кульчицька

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

## Зв'язок між змінами продукції мелатоніну та наявністю патологічної симптоматики у хворих із синдромом подразненого кишечника

**Мета** — дослідити, чи пов'язані зміни продукції мелатоніну з наявністю патологічної симптоматики у хворих із синдромом подразненого кишечника (СПК).

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 54 хворих із СПК та 32 здорових осіб групи контролю. Діагноз СПК встановлювали згідно з Римськими критеріями III. Вміст 6-сульфоксимелатоніну (6-SMT) у сечі визначали імуноферментним методом з використанням набору 6-Sulfatoxymelatonin ELISA. Екскрецію 6-SMT оцінювали за величиною відношення 6-SMT/креатинін у сечі. Для оцінки клінічної картини у хворих на СПК використано Gastrointestinal Symptom Rating Scale та візуально-аналогову шкалу.

**Результати.** Установлено, що вміст 6-SMT більше ніж у 2,5 разу вищий у здорових осіб порівняно з хворими із СПК. Виявлено обернений значущий кореляційний зв'язок між рівнем 6-SMT і виявами диспепсичного, діарейного, констипаційного та больового синдрому.

**Висновки.** Отримані результати підтверджують патогенетичну роль мелатоніну у розвитку СПК, що дає підстави припустити позитивний лікувальний ефект мелатоніну у цієї категорії хворих.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, мелатонін, 6-сульфоксимелатонін.

Синдром подразненого кишечника (СПК) належить до функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і є актуальною проблемою [10]. За даними різних авторів, кількість хворих із СПК становить від 15,0 до 20,0 % населення в різних країнах [1, 5]. Більшість дослідників вважають СПК поліетіологічним захворюванням зі складним патогенезом. Загально-визнано роль у розвитку СПК психологічних чинників, вісцеральної гіперчутливості та порушень моторики кишечника, які виникають унаслідок порушень взаємодії в системі «головний мозок — кишечник» [10]. Також існують інші гіпотези. Деякі автори вважають, що важливу роль у розвитку функціональної патології ШКТ, зокрема СПК, відіграє порушення синтезу гормону мелатоніну [4, 6].

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) синтезується з незамінної амінокислоти трипто-

фану в епіфізі, звідки потрапляє в кров'яне русло. Ритм продукції мелатоніну має циркадний характер [2]. Мелатонін синтезується і виділяється лише під час темної фази доби, його концентрація надзвичайно низька вдень, починає зростати ввечері і лише у темряві досягає максимального рівня. Провідним регулятором синтезу цього гормону є фотоперіод, який чинить значний вплив на сезонні перебудови організму. Мелатонін відіграє роль «внутрішнього годинника» організму, бере участь у регуляції сну та настрою, репродуктивної поведінки, імунних реакціях, старінні організму, пухлинному рості, має антиоксидантні властивості та впливає на психологічний стан людини [10]. Будь-які зміни продукції мелатоніну, які виходять за межі нормальних фізіологічних коливань, здатні призвести до розбалансування як власне біологічних ритмів організму, так і їх відповідності ритмам навколишнього середовища. І внутрішній, і зовнішній десинхроз може стати причиною різ-

них патологічних станів та захворювань внутрішніх органів [2, 8].

Крім епіфіза, синтез цього гормону здійснюється також органами ШКТ [9]. Місцем синтезу мелатоніну в ШКТ є ентерохроматофільні клітини (ЕС-клітини), завдяки чому концентрація мелатоніну в ШКТ у 10–100 разів вища, ніж у крові, і в 400 разів вища, ніж в епіфізі [2]. Специфічні рецептори мелатоніну виявлено у структурах нервової системи, які відповідають за ноноцепцію, що підтверджує роль мелатоніну у сприйнятті больових відчуттів [4], а також у ШКТ, проте характеру впливу на регуляцію кишкової моторики остаточно не встановлено [9].

Із досліджень деяких авторів [2] відомо, що мелатонін здатен впливати на гастроінтестинальну моторику, діючи на гладеньку мускулатуру ШКТ, стимулюючи (у високих дозах) або інгібуючи (у низьких дозах) перистальтику кишечника, та нівелює спричинене серотоніном скорочення гладенької мускулатури, тобто протидіє порушенням моторики ШКТ, зумовленим дією стресових чинників [7, 12]. Аналогічним чином він впливає на гладеньку мускулатуру кровоносних судин, змінюючи їх проникність [2, 3]. Мелатонін також регулює процеси всмоктування в кишечнику, транспорт води, електролітів, діє на Са-, К-, Na-канали. Функція мелатоніну, який продукується в ШКТ, тісно пов'язана з діяльністю нервової системи, зокрема він інгібує постсинаптичний сигнал [3]. Мелатонін підвищує місцевий імунітет слизової оболонки шляхом прямої дії на імунну систему ШКТ та пригнічує ріст патогенних мікроорганізмів шляхом інгібування клітинної проліферації, що запобігає надмірній колонізації ШКТ. Мелатонін і його попередник — L-триптофан зменшують запальну реакцію, пов'язану з контактною гіперчутливістю та пригнічує асоційовану з T-хелперами 1-го типу імунну відповідь шляхом зниження продукції інтерферону- $\gamma$  та інтерлейкіну-12 клітинами лімфатичних вузлів [2]. Мелатонін також бере участь у регуляції процесів апоптозу, має потужний антиоксидантний вплив, що дає змогу запобігти пошкодженню слизової оболонки, стимулює вивільнення індукованого гіпоксією фактора росту-1, що сприяє швидкій репарації та регенерації слизової оболонки після ушкодження [2]. Наведені дані дають підставу припустити, що мелатонін відіграє важливу роль у розвитку захворювань кишечника.

Мета роботи — дослідити, чи пов'язані зміни секреції мелатоніну з наявністю патологічної симптоматики у хворих із СПК.

## Матеріали та методи

Проведено визначення рівня 6-сульфоксимелатоніну (6-SMT), який є метаболітом мелатоніну, у 54 хворих із СПК віком від 21 до 60 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова, а також у 32 здорових осіб (контрольна група). Групи були порівнянними за віком та розподілом статей. Діагноз СПК та форму захворювання встановлювали згідно з Римськими критеріями III. У всіх хворих виключено органічну патологію кишечника та «симптоми тривоги».

Вміст 6-SMT у сечі визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann, Швеція) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Для дослідження збирали ранкову (7:00) порцію сечі у стерильні пластикові контейнери. Проби сечі центрифугували впродовж 5 хв при 2000 g, супернатант відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведення дослідження.

Екскрецію 6-SMT оцінювали за величиною відношення 6-SMT/креатинін сечі згідно з [7, 12]. Вміст креатиніну в сечі визначали уніфікованим методом за допомогою стандартного набору «Креатинін» («Філісіт-Діагностика», Україна).

**Методика ІФА.** В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовано антитіла до 6-SMT, додавали по 50 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями 6-SMT), контрольних проб та проб сечі (попередньо розведених у співвідношенні 1:200), 50 мкл біотинильованих антитіл. Інкубували впродовж 3 год за температури  $2-8^{\circ}\text{C}$ . Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензиму (стрептавідин-пероксидазу) та інкубували впродовж 30 хв за температури  $2-8^{\circ}\text{C}$  для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Потім лунки знову відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл ТМВ-субстрату (хромоген, який реагує зі зв'язаним на твердій фазі ензимом з утворенням забарвленої речовини). Інкубували впродовж 15 хв за температури  $18-25^{\circ}\text{C}$ . Реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували за довжини хвилі 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus.

Для оцінки клінічної картини у хворих на СПК було використано Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), яку застосовують для об'єктивізації ступеня інтенсивності симптоматики у хворих на захворювання ШКТ. GSRS є

одновимірною шкалою з доведеною інформативністю, яка безпосередньо оцінює гастроінтестинальні синдроми, такі як синдром абдомінального болю, рефлюксний, диспепсичний, діарейний та констипаційний, а також якість життя хворих і ефективність лікування. Вона містить запитання з варіантами відповіді, ранговані за шкалою Лікерта від 0 до 7. Оцінку симптомів здійснюють за інтенсивністю, частотою, тривалістю, впливом на соціальну активність.

Для детальнішої характеристики больового синдрому додатково було використано візуально-аналогову шкалу (ВАШ), яка являє собою відрізок, початок якого визначено як «відсутність болю», а кінець — як «вкрай сильний, нестерпний біль». Обстежувані відзначали на лінії точку, яка, на їх думку, відповідає стану та ступеню больового синдрому в даний момент. Результат оцінювали в балах від 1 до 10.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Міжгруповий аналіз розбіжностей у показниках виконували за допомогою непараметричних методів (тест Манна—Уїтні), аналіз міри співв'язності ознак — за допомогою методу рангової кореляції Спірмена.

### Результати та обговорення

Установлено, що рівень 6-SMT більше ніж у 2,5 разу вищий у здорових осіб порівняно з хворими на СПК (табл. 1). При аналізі отриманих даних виявлено статистично значущі розбіжності високого ступеня ( $p < 0,001$ ) між рівнями 6-SMT у здорових осіб та хворих на СПК. Зниження вмісту 6-SMT свідчить про порушення синтезу мелатоніну у хворих на СПК та можливу патогенетичну роль цього гормону у формуванні захворювання.

Було також проаналізовано рівень 6-SMT у хворих на різні форми СПК (табл. 2). Установлено різні рівні метаболіту мелатоніну, проте при аналізі розбіжностей за допомогою непараметричного тесту Манна—Уїтні статистично значущих розбіжностей не виявлено.

При аналізі рівня 6-SMT та клінічних виявів СПК установлено низку значущих зв'язків. Зокрема значущий кореляційний зв'язок ( $p < 0,05$ ) помірного ступеня встановлено між рівнем 6-сульфоксимелатоніну та урчанням у животі, здуттям живота, відрижкою, метеоризмом, діареєю, рідким випорожненням, раптовою потребою у дефекації, закрепом, твердим випорожненням та відчуттям не повного спорожнення кишечника, тобто для диспепсичного, діарейного та констипаційного синдромів за GSRS.

Таблиця 1. Статистичні показники вмісту 6-сульфоксимелатоніну в сечі хворих із СПК та здорових осіб, нг/мг

Показник	Здорові	Хворі із СПК	
Середнє значення	55,3	20,1	
Медіана	53,4	17,3	
Мода	M*	12,4	
Частота моди	2	3	
Мінімум	22,1	7,6	
Максимум	95,9	45,9	
Квартиль	Нижній	43,0	12,6
	Верхній	67,8	25,4
Процентиль	10,0	35,4	11,3
	90,0	72,6	35,5
СКВ	17,0	9,7	
Коефіцієнт варіації	30,705	48,077	
Стандартна похибка	3,001	1,316	

Примітка. \* Множинна мода. Так само в табл. 2.

Таблиця 2. Статистичні показники вмісту 6-сульфоксимелатоніну в сечі хворих на різні форми СПК

Показник	Із закрепамми	З діареєю	Змішана	Недиференційована	
Середнє значення	23,7	17,2	17,6	26,9	
Медіана	20,8	14,6	18,1	25,4	
Мода	M*	12,4	M*	M*	
Частота моди	1	2	1	1	
Мінімум	10,2	9,4	11,3	7,6	
Максимум	43,5	38,9	26,9	45,9	
Квартиль	Нижній	14,4	12,3	14,8	13,5
	Верхній	33,0	18,6	19,5	42,1
Процентиль	10,0	11,6	10,4	12,3	7,6
	90,0	35,5	31,6	22,8	45,9
СКВ	10,4	8,1	4,6	16,9	
Коефіцієнт варіації	43,946	47,016	26,091	62,932	
Стандартна похибка	2,604	1,805	1,275	7,571	

Таблиця 3. Результати аналізу кореляційних зв'язків між рівнем 6-сульфоксимелатоніну та клінічними виявами СПК

Показник	Коефіцієнт кореляції Спірмена	P
Діарейний синдром (GSRS)	-0,53	< 0,05
Диспепсичний синдром (GSRS)	-0,60	< 0,05
Констипаційний синдром (GSRS)	-0,52	< 0,05
Больовий синдром (ВАШ)	-0,29	< 0,05

Значущий кореляційний зв'язок виявлено між вмістом 6-SMT та інтенсивністю больового синдрому за даними ВАШ болю (табл. 3). У всіх випадках зв'язок був обернено пропорційним, тобто при зниженні рівня мелатоніну інтенсивність симптому збільшується. Отже, що більшим є де-

фіцит мелатоніну у хворих на СПК, то інтенсивніше виражена клінічна картина захворювання.

### Висновки

Установлено, що пацієнти із синдромом подразненого кишечника мають достовірно нижчий вміст 6-сульфоксимелатоніну порівняно з особами групи контролю. Також було виявлено наявність достовірного оберненого зв'язку між рівнем 6-сульфоксимелатоніну та наявністю патологічної симптоматики у хворих на синдром подразненого кишечника, тобто зі зменшенням продукції мелатоніну підвищується інтенсивність виявів основних синдромів захворювання, зокрема диспепсичного, діарейного, констипаційного синдрому та синдрому абдомінального болю. Отримані результати засвідчують, що порушення секреції та метаболізму мелатоніну відіграє важливу роль у патогенезі синдрому подразненого кишечника, що дає підставу припустити позитивний лікувальний ефект мелатоніну у цієї категорії хворих.

### Список літератури

- Вдовиченко В.І., Пасічна І.О. Синдром подразненого кишечника після перенесеної гострої інфекції та його лікування // Сучасна гастроентерол. — 2011. — № 5 (61). — С. 108—115.
- Опарин А.А. и др. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта // Междунар. мед. журн. — 2010. — № 4. — С. 68—72.
- Al-Ghoul W. et al. Melatonin plays a protective role in post-burn rodent gut pathophysiology [Електронний ресурс] // Int. J. Biol. Sci. — 2010. — Vol. 6, N 3. — P. 282—293. — Режим доступу: <http://www.ijbs.com/v06p0282.pdf>.
- Ambriz-Tututi M. et al. Melatonin: A hormone that modulates pain [Електронний ресурс] // Life Sci. — 2009. — N 84. — P. 489—498. — Режим доступу: [http://biblioteca.cinvestav.mx/indicadores/texto completo/cinvestav/2009/158712\\_1.pdf](http://biblioteca.cinvestav.mx/indicadores/texto completo/cinvestav/2009/158712_1.pdf).
- Ammoury R. et al. Functional gastrointestinal disorders: past and present [Електронний ресурс] // World J. Pediatr. — 2009. — Vol. 5, N 2. — P. 103—110. — Режим доступу: <http://www.wjpc.com/UploadFile/08-161.pdf>.
- Chen C. et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut [Електронний ресурс] // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, N 34. — P. 3888—3898. — Режим доступу: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v17/i34/3888.pdf>.
- Konturek P.C., Brozozowski T., Konturek S.J. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract [Електронний ресурс] // J. Physiol. Pharmacol. — 2011. — Vol. 62, N 2. — P. 139—150. — Режим доступу: [http://jpp.krakow.pl/journal/archive/04\\_11/pdf/139\\_04\\_11\\_article.pdf](http://jpp.krakow.pl/journal/archive/04_11/pdf/139_04_11_article.pdf).
- Kripke D. et al. Polymorphisms in melatonin synthesis pathways: possible influences on depression [Електронний ресурс] // J. Circad. Rhythms. — 2011. — Vol. 9, N 8. — Режим доступу: <http://www.jcircadianrhythms.com/content/pdf/1740-3391-9-8.pdf>.
- Mohd F. et al. Clinical aspects of melatonin hormone [Електронний ресурс] // Int. J. Res. Pharm. Sci. — 2011. — N 1 (3). — P. 1—15. — Режим доступу: <http://www.ijrpsonline.com/pdf/211.pdf>.
- Radwan P. et al. Is melatonin involved in the Irritable Bowel Syndrome? [Електронний ресурс] // J. Physiol. Pharmacol. — 2009. — Vol. 60, N 3. — P. 67—70. — Режим доступу: [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10\\_09\\_s3/pdf/67\\_10\\_09\\_s3\\_article.pdf](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10_09_s3/pdf/67_10_09_s3_article.pdf).
- Schernhammer E.S., Kroenke C.H., Dowsett M. et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels // J. Pineal Res. — 2006. — Vol. 40, N 2. — P. 116—124.
- Ulbricht C. et al. An evidence-based systematic review of melatonin interactions by the natural standard research collaboration [Електронний ресурс] // Nat. Med. J. — 2009. — Vol. 1, N 3. — P. 1—7. — Режим доступу: [http://naturalmedicinejournal.net/pdf/nmj\\_nov09int.pdf](http://naturalmedicinejournal.net/pdf/nmj_nov09int.pdf).

Е. Н. Кульчицкая

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## Связь между изменениями продукции мелатонина и наличием патологической симптоматики у больных с синдромом раздраженного кишечника

**Цель** — исследовать, связаны ли изменения продукции мелатонина с наличием патологической симптоматики у больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 54 больных с СРК и 32 здоровых лица группы контроля. Диагноз СРК устанавливали в соответствии с Римскими критериями III. Уровень 6-сульфоксимелатонина (6-SMT) в моче определяли иммуноферментным методом с использованием набора 6-Sulfatoxymelatonin ELISA. Экскрецию 6-SMT оценивали по величине соотношения 6-SMT/креатинин в моче. Для оценки клинической картины у больных с СРК использовали Gastrointestinal Symptom Rating Scale и визуально-аналоговую шкалу.

**Результаты.** Установлено, что уровень 6-SMT более чем в 2,5 раза выше у здоровых лиц группы контроля по сравнению с больными с СРК. При анализе уровня 6-SMT и клинических проявлений СРК выявлена обратная существенная корреляционная связь между уровнем 6-SMT и проявлениями диспепсического, диарейного, констипационного и болевого синдромов.

**Выводы.** Полученные результаты подтверждают патогенетическую роль мелатонина в развитии СРК, что дает основания предположить позитивный лечебный эффект мелатонина у данной категории больных.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, мелатонин, 6-сульфоксимелатонин.

О. М. Kulchytska

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

## Relationship between the changes in melatonin production and presence of the pathological symptoms in patients with the irritable bowel syndrome

**Objective** — to investigate, whether the changes in melatonin production have association with the presence of the pathological symptoms in patients with the irritable bowel syndrome (IBS).

**Materials and methods.** The study involved 54 patients with IBS and 32 healthy subjects (control group). The patients were diagnosed according to Rome Criteria III. The urine levels 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) were defined with ELISA immunoassay (6-Sulfatoxymelatonin ELISA). 6-SMT excretion was assessed based on the 6-SMT/urine creatinine ratio. To evaluate the clinical course in IBS patients, the Gastrointestinal Symptom Rating Scale and Visual Analogue Scale (VAS) were used.

**Results.** It has been established that 6-SMT level was more than 2.5 times higher in healthy persons of control group, than at patients with IBS. The analysis of 6-SMT level and IBS clinical manifestations showed the reverse significant correlation between the 6-SMT level and manifestations dyspeptic syndrome, diarrhea, constipation and abdominal pain.

**Conclusions.** The obtained results confirm the pathogenetic role of melatonin in IBS development, which suggests the positive medical melatonin effects for this category of patients.

**Key words:** irritable bowel syndrome, melatonin, 6-sulfatoxymelatonin.

---

### Контактна інформація

Кульчицька Олена Миколаївна, аспірант  
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56  
E-mail: elena\_270384@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 29 серпня 2013 р.