

# ПРОДУКЦІЯ МЕЛАТОНІНУ В ДІТЕЙ ІЗ ДИФУЗНИМ НЕТОКСИЧНИМ ЗОБОМ ТА ЇЇ ПОТЕНЦІАЛЬНИЙ ВПЛИВ НА ФОРМУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ

М.Є. Маменко, О.А. Бугаєнко

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна

**Мета:** вивчити значення порушень продукції мелатоніну в генезі функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із дифузним нетоксичним зобом.

**Пацієнти та методи.** Скринінгове дослідження на базі молодших класів загальноосвітніх шкіл (695 дітей віком 5–11 років), що включало анкетування сімей, антропометрію та огляд дітей, визначення йодурії, пальпацію щитовидної залози. Поглиблене обстеження дітей із зобом (n=88): ультрасонографія щитовидної залози та органів травлення, визначення рівнів тиреотропного гормону гіпофізу, вільного тироксину, антитіл до тиреопероксидази, мелатоніну.

**Результати.** Діти шкільного віку мають високу частоту зоба (25,8±1,6%), який супроводжується зниженням функціональної активності щитовидної залози до мінімальної тиреоїдної дисфункції (42,0±5,3%) та субклінічного гіпотиреозу (10,2±3,2%). Наявність зоба підвищує ризик розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів (p<0,001). У цих дітей спостерігається підвищення концентрації мелатоніну із максимальним його рівнем при мінімальній тиреоїдній дисфункції (35,12±10,09 пмоль/л) та при наявності гіпермоторних (27,32±3,08 пмоль/л) і гіперсекреторних (31,38±3,94 пмоль/л) змін у шлунково-кишковому тракті.

**Висновки.** Порушення продукції мелатоніну може розглядатися як один із можливих механізмів розвитку функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із захворюваннями щитовидної залози.

**Ключові слова:** зоб, гіпофізарно-тиреоїдна система, функціональні гастроінтестинальні розлади, мелатонін, діти.

## Вступ

Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР) останнім часом знаходяться у центрі особливої уваги дослідників, оскільки являють собою групу захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), клінічні прояви яких не можна пояснити навіть після ретельного обстеження хворого, а це обмежує можливості проведення ефективної терапії. Вважається, що розвиток ФГР є наслідком порушень регуляції функціональної активності органів травлення. Найбільш дослідженим є вплив порушень вегетативної нервової системи на виникнення різноманітних клінічних проявів дисфункції ШКТ. Поряд із цим негативно впливають на органи травлення захворювання ендокринної системи, у структурі яких домінує тиреоїдна патологія, насамперед дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ) [12, 14].

Крім того, важливу роль у гуморальній регуляції органів ШКТ відіграють пептидні гормони та біогенні аміни, які синтезуються й виділяються клітинами APUD-системи [10]. Більшість апудоцитів знаходиться в гастроінтестинальному тракті, що дає підстави розглядати ШКТ взагалі та дванадцятипалу кишку особливо як ендокринний орган. Існують пропозиції називати ендокринну систему ШКТ ентериновою, а її клітини — ентерохроматинними (ЕС-клітинами). ЕС-клітини зустрічаються в усіх відділах ШКТ. В них ідентифіковані серотонін, мелатонін, мотилін, субстанція Р. Секретом гранул ЕС-клітин є серотонін, який у процесі метаболізму частково перетворюється в мелатонін [2].

Мелатонін як біогенний амін, що синтезується в епіфізі та ЕС-клітинах ШКТ, має широкий спектр фізіологічних властивостей: посилює обмінні процеси, контролює пігментний обмін, впливає на регуляцію добових і сезонних ритмів, має антигонадотропний ефект, седативну дію, знижує проліферацію клітин, продукцію соматотропного гормону та інсуліну [2, 7, 9]. За даними Тяжкої О.В. із співавт. (2011), порушення ритму кількісної продукції мелатоніну є пусковим моментом, що приводить на початкових етапах до виникнення десинхронозу, а відтак — до органічної патології [10].

На підставі експериментальних досліджень можна вважати, що мелатонін відіграє істотну роль у фізіології ШКТ, впливаючи на моторну і секреторну активність, а його ефекти мають дозозалежний характер. Зокрема, у великих

дозах мелатонін підсилює перистальтику кишечника, а в помірних і невеликих дозах — знижує [5, 12]. В експериментах на щурах продемонстровано, що пінеалектомія приводить до зникнення міжшлункових ритмічних скорочень товстого і тонкого кишечника тварин, а введення мелатоніну відновлює ритміку міоелектричних комплексів [7]. Існують дані, що мелатонін підсилює скорочення нижнього стравохідного сфінктера і таким чином бере участь у профілактиці гастроєзофагальної рефлюксної хвороби [8]. Все це дає змогу вважати мелатонін одним із основних регуляторів моторної активності органів ШКТ.

Не існує єдиної точки зору щодо впливу мелатоніну на кислотоутворюючу функцію шлунка. Так, Фадєєнко Г.Д., Гапонова О.Г. (2008) продемонстрували його пригнічуючий вплив на кислотопродукцію за рахунок блоку гастрину та підвищення секреції бікарбонатів у дванадцятипалій кишці. Водночас, у роботах Тяжкої О.В. із співавт. (2011) встановлено високий рівень мелатоніну в крові дітей з клінічними проявами диспепсії при нормальній кислотоутворюючій функції шлунка та його зниження при гіпоацидному стані [10].

Існують дані щодо наявності прямих і зворотних зв'язків у системі епіфіз — щитовидна залоза (ЩЗ). Вважають, що мелатонін інгібує інтратиреоїдний гормоногенез, тоді як Т3 та Т4, навпаки, стимулюють формування нічного піку мелатоніну в пінеалоцитах та викид його у кров. У проведених експериментах на молодих статевозрілих кролях в умовах цілодобового освітлення показано, що у гіпофізарно-тиреоїдній системі (ГТС) спостерігалася спочатку посилення, а потім зниження гормональної активності. Одночасно у тварин розвивалися патологічні зміни структури ЩЗ, аналогічні тим, що відбуваються в осіб вторинним і третинним гіпотиреозом [3].

Отже, наявність змін продукції мелатоніну в дітей із проявами тиреоїдної патології може бути одним з потенціальних механізмів формування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із ДНЗ.

**Мета роботи** — вивчити значення порушень продукції мелатоніну в генезі функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей із ДНЗ.

## Матеріал і методи дослідження

Робота є частиною скринінгового дослідження, яке проводилося у 2010–2012 рр. на базі молодших класів 7 загаль-

ноосвітніх шкіл м. Краснодон Луганської області. Загалом обстежено 695 дітей віком 5–11 років (суцільна вибірка). Дослідження здійснювалося після одержання висновку етичної комісії при ДЗ «Луганський державний медичний університет», згоди органів місцевої влади, вчителів і батьків дітей. Воно передбачало анкетування родини, антропометрію та огляд дітей, визначення йодурії в разових порціях сечі з подальшим розрахунком медіани, пальпацію ЩЗ. При визначенні розмірів ЩЗ методом пальпації користувалися класифікацією ВООЗ/ЮНІСЕФ/МРКЙДЗ (2001) [7].

У частини дітей (n=88), батьки яких дали інформовану згоду на поглиблене обстеження, вивчали функціональний стан ГТС і ШКТ. Визначення розмірів ЩЗ та її структури проводили за допомогою ультрасонографії (апарат Aloka SSD-1400 із лінійним датчиком з частотою 7,5 мГц). Результати співвідносилися з нормативними даними ВООЗ 2001 і 2007 рр. [3, 7, 9]. Функціональний стан ГТС оцінювали за рівнем тиреотропного гормону гіпофізу (ТТГ), вільного тироксину (вл.Т4). Для виключення аутоімунного характеру збільшення ЩЗ визначали рівень антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Дослідження проводили методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-наборів Immulite 1000 Rapid TSN, Immulite 1000, на автоматичному аналізаторі Diagnostik Products Corporation (Лос-Анджелес, США) на базі Луганської діагностичної лабораторії. Результати співвідносилися з нині діючими стандартами надання допомоги дітям із захворюваннями ендокринної системи. Рівень ТТГ у межах 0,4–2,0 мОд/л при нормальних показниках вл. Т4 вважали за оптимальний функціональний стан ГТС; рівень ТТГ 2,0–4,0 мОд/л — за мінімальну тиреоїдну недостатність; субклінічний гіпотиреоз (СГ) діагностували при підвищенні рівня ТТГ від 4,0 до 10,0 мОд/л та зниженні значень вл.Т4 до нижньої межі нормальних [7].

Для верифікації гастроентерологічної патології додатково проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, ФЕГДС, копрограму, іригографію за стандартними методиками. Діагноз ФГР встановлювали відповідно до нині діючих протоколів надання допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» із використанням Римських критеріїв II та III (1999, 2006) [1, 8, 14].

Кількісне визначення мелатоніну в сироватці крові проводили методом конкурентного твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу за допомогою діагностичних тест-систем Melatonin ELISA (Німеччина) та набору фірми EURO-Diagnostika (Швеція). Для мінімізації впливу сезонних і добових коливань продукції мелатоніну на результати дослідження, забір крові здійснювали у всіх пацієнтів та в дітей групи порівняння у стандартизованих умовах: у зимовий період уранці.

Для групи порівняння обрали 39 дітей аналогічного віку та статі без ознак тиреоїдної патології, гострих та хронічних інфекційних і соматичних захворювань.

Математичну обробку даних здійснювали методом варіаційної статистики з розрахунком середніх величин, їх стандартних похибок, стандартних відхилень і довірчих інтервалів. Перед порівнянням середніх величин проводили перевірку відповідності даних закону нормального розподілу Гауса та дисперсійний аналіз. Для встановлення рівня значущості відмінностей застосовували параметричний t-критерій Стьюдента для рівних і нерівних дисперсій та непараметричний критерій Манна–Уїтні. При проведенні статистичної обробки якісних змінних для порівняння рівності часток використовували критерій  $\chi^2$

для чотирипільної таблиці спряженості з корекцією на безперервність по Йетсу. За рівень значущості ( $\alpha$ ) при порівнянні статистичних гіпотез приймали ймовірність відхилити нульову гіпотезу при її правильності у 5% ( $\alpha=0,05$ ). При порівнянні двох величин різницю між ними вважали достовірною при досягнутому рівні  $p<0,05$ . При обробці результатів використовували стандартні засоби Microsoft Excel 2007.

## Результати досліджень та їх обговорення

Проведене скринінгове дослідження дало змогу встановити наявність зоба за даними пальпації у  $25,8\pm 1,6\%$  (179/695) обстежених учнів молодших класів, що відповідає середньому ступеню тяжкості йододефіцитних захворювань (ЙДЗ). За даними анкетування, скарги на періодичні болі в животі були у  $77,0\pm 1,6\%$  (535/695) обстежених. Диспептичний синдром різного ступеня виразності спостерігався у  $60,1\pm 1,9\%$  (418/695) школярів і проявлявся у вигляді нудоти, блювання, відрижки, підвищеного газоутворення, болю та важкості у правому підребер'ї. Закрепи відмічалися у  $22,2\pm 1,6\%$  (154/695) школярів. Об'єктивне обстеження дало змогу встановити симптоми ураження ШКТ загалом у  $62,3\pm 1,8\%$  (433/695) обстежених дітей.

Під час поглибленого обстеження дітей зі збільшеною ЩЗ (n=88) підтверджено наявність зоба у 100% випадків за даними УЗД згідно з нормативами ВООЗ 2007 р. У  $96,6\pm 1,9\%$  (85/88) дітей структура залози була однорідною, в  $3,4\pm 1,9\%$  (3/88) — неоднорідною, але без вузлових утворень. Рівень ТТГ у межах оптимальних значень фіксувався у  $47,7\pm 5,5\%$  (42/88) дітей із зобом, у  $42,2\pm 5,3\%$  (37/88) встановлено ознаки мінімальної тиреоїдної дисфункції, а  $10,2\pm 3,2\%$  (9/88) дітей знаходилися в стані СГ.

Серед дітей, що взяли участь у поглибленому обстеженні, гастроінтестинальні скарги мали місце у  $92,0\pm 2,9\%$  (81/88) випадків, а у дітей із субклінічним гіпотиреозом — у 100,0% (9/9). В останніх частіше біль носив ниючий характер (8/9,  $88,9\pm 10,5\%$ ,  $p=0,001$ ), був більш тривалим анамнез скарг (понад 1 рік у 8/9,  $88,9\pm 10,5\%$ ,  $p=0,001$ ). В усіх дітей із СГ (100,0%, 9/9) та з мінімальною тиреоїдною дисфункцією ( $54,1\pm 8,2\%$ , 20/37) спостерігалися закрепи, що достовірно частіше, ніж у дітей з оптимальним тиреоїдним статусом.

За результатами поглибленого обстеження дітей із зобом, функціональну гастроінтестинальну патологію встановлено у  $92,0\pm 2,9\%$  (81/88) випадків. Симптоми функціональної диспепсії (ФД) виявлено у  $44,3\pm 5,3\%$  (39/88) обстежених, у тому числі за дискінетичним варіантом згідно з Римськими критеріями II — у  $61,5\pm 7,8\%$  (24/39) дітей, за виразкоподібним — у  $38,5\pm 7,8\%$  (15/39). Діагноз «синдром подразненого кишечника» (СПК) встановлено у  $25,0\pm 4,6\%$  (22/88) обстежених. В абсолютній більшості випадків СПК поєднувався із закрепамі ( $86,4\pm 7,3\%$ , 19/22). Функціональні розлади біліарного тракту (ФРБТ) спостерігалися у  $68,2\pm 5,0\%$  (60/88) дітей: із них симптоми функціонального розладу жовчного міхура (ФРЖМ) за гіпокінетичним типом були у  $65,0\pm 6,2\%$  (39/60) обстежених, ФРЖМ за гіперкінетичним типом — у  $35,0\pm 6,2\%$  (21/60).

Характер ФГР в обстежених дітей залежав від функціональної активності ГТС. Так, дискінетичний варіант функціональної диспепсії достовірно частіше спостерігався у дітей із мінімальною тиреоїдною дисфункцією —  $43,2\pm 8,1\%$  (16/37), ніж в обстежених із нормальним функціональним станом ГТС —  $16,7\pm 5,8\%$  (7/42,  $p=0,019$ ). СПК із закрепамі достовірно частіше спостерігався у

**Функціональний стан гіпофізарно-тиреοїдної системи та продукція мелатоніну в дітей із зобом залежно від характеру функціональних гастроїнестинальних розладів**

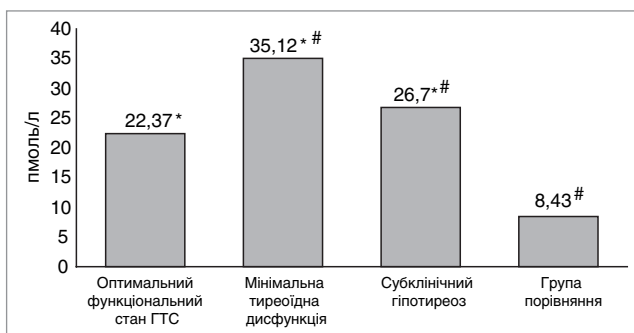
Показник	ФД за виразкоподібним варіантом (n=15)	ФД за дискінетичним варіантом (n=24)		ФРЖМ за гіпокінетичним типом (n=39)		ФРЖМ за гіперкінетичним типом (n=21)		СПК із закрепами (n=19)		Група порівняння (n=39)	
	M±m [95 % ДІ]	M±m [95 % ДІ]	p	M±m [95 % ДІ]	P	M±m [95 % ДІ]	P	M±m [95 % ДІ]	P	M±m [95 % ДІ]	P
ТТГ, мОд/л	1,20±0,09 [1,02; 1,31]	2,48±1,31 [2,29; 2,70]	p <sub>1</sub> =0,019	2,77±0,23 [2,36; 3,19]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,10±0,18 [1,68; 2,38]	p <sub>1</sub> =0,002 p <sub>2</sub> =0,130 p <sub>3</sub> =0,005	3,77±0,30 [3,18; 4,37]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =0,377 p <sub>4</sub> =0,020	2,09±0,11 [1,87; 2,30]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,279 p <sub>3</sub> =0,009 p <sub>4</sub> =0,194 p <sub>5</sub> <0,001
віл. Т4, пмоль/л	16,29±0,74 [14,97; 17,81]	14,76±0,36 [13,97; 15,42]	p <sub>1</sub> =0,020	16,02±0,40 [15,25; 16,79]	p <sub>1</sub> =0,236 p <sub>2</sub> =0,044	15,74±0,58 [14,60; 16,88]	p <sub>1</sub> =0,368 p <sub>2</sub> =0,032 p <sub>3</sub> =0,353	16,33±0,56 [15,23; 17,42]	p <sub>1</sub> =0,246 p <sub>2</sub> =0,079 p <sub>3</sub> =0,467 p <sub>4</sub> =0,348	15,84±0,34 [15,21; 16,53]	p <sub>1</sub> =0,083 p <sub>2</sub> =0,193 p <sub>3</sub> =0,158 p <sub>4</sub> =0,109 p <sub>5</sub> =0,233
Мелатонін, пмоль/л	31,38±3,94 [23,66; 39,09]	23,61±3,16 [17,42; 29,79]	p <sub>1</sub> =0,493	24,26±2,94 [18,50; 30,02]	p <sub>1</sub> =0,231 p <sub>2</sub> =0,194	27,32±3,08 [21,27; 33,36]	p <sub>1</sub> =0,369 p <sub>2</sub> =0,345 p <sub>3</sub> =0,107	24,98±5,18 [14,83; 35,13]	p <sub>1</sub> =0,071 p <sub>2</sub> =0,044 p <sub>3</sub> =0,139 p <sub>4</sub> =0,023	8,43±2,02 [4,47; 12,40]	p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001 p <sub>5</sub> <0,007

*Примітки:* p<sub>1</sub> – достовірність різниці з показниками дітей із ФД за виразкоподібним варіантом;  
p<sub>2</sub> – достовірність різниці з показниками дітей із ФД за дискінетичним варіантом;  
p<sub>3</sub> – достовірність різниці з показниками дітей із ФРЖМ за гіпокінетичним типом;  
p<sub>4</sub> – достовірність різниці з показниками дітей із ФРЖМ за гіперкінетичним типом;  
p<sub>5</sub> – достовірність різниці з показниками дітей із СПК із закрепами.

дітей із СГ (88,9±10,5%, 8/9, p<0,001) та у пацієнтів із високо-нормальними показниками ТТГ (27,0±7,3%, 10/37, p=0,005). Серед клінічних варіантів ФРБТ переважали ФРЖМ за гіпокінетичним типом. У дітей із СГ останній мав місце у 88,9±10,5% (8/9) випадків проти 28,6±7,0% (12/42) серед дітей з нормальним рівнем ТТГ (p=0,003) та 51,4±8,2% (19/37) – серед пацієнтів із мінімальною тиреоїдною дисфункцією (p=0,094).

Проведене дослідження продемонструвало, що наявність зоба збільшує ризик розвитку порушень з боку гастроїнестинального тракту в дітей (відношення шансів (ВШ) 2,33, p<0,001). Крім того, зниження функціональної активності ЩЗ у дітей із зобом підвищує шанси на розвиток ФРБТ (ВШ 2,64, p=0,066) переважно за рахунок ФРЖМ за гіпокінетичним типом (ВШ 3,55, p=0,009), СПК із закрепами (ВШ 26,36, p<0,001).

Ранковий рівень продукції мелатоніну був достовірно вищим у дітей із ДНЗ – 28,17±4,43 пмоль/л, ніж у дітей



*Примітки:*\* – достовірність різниці з показниками у групі порівняння; # – достовірність різниці з показниками в дітей з оптимальним функціональним станом ГТС.

**Рис.** Рівні мелатоніну в дітей із дифузним нетоксичним зобом залежно від функціонального стану гіпофізарно-тиреοїдної системи

групи порівняння (8,43±2,02 пмоль/л, p<0,001). Найвищі рівні мелатоніну спостерігалися при клінічних проявах дисфункції ШКТ. Так, при наявності скарг на нудоту середні значення мелатоніну дорівнювали 32,20±7,48 пмоль/л (p<0,001), при періодичних нападах блювання – 41,35±19,29 пмоль/л (p<0,05), при скаргах на відрижку – 31,21±6,29 пмоль/л (p<0,001), при закрепах – 34,58±11,54 пмоль/л (p<0,05) проти аналогічних показників у школярів без вищевказаних розладів (24,44±1,99 пмоль/л).

Рівні продукції мелатоніну варіювали залежно від функціонального стану ГТС (рис.). Середня концентрація мелатоніну в групі дітей з оптимальним рівнем ТТГ становила 22,37±2,11 пмоль/л проти 35,12±10,09 пмоль/л у пацієнтів із мінімальною тиреоїдною дисфункцією (p<0,001) та 26,70±6,91 пмоль/л у школярів із СГ (p=0,039).

За результатами проведеного дослідження, продукція мелатоніну сягала максимальних значень у дітей із ФД за виразкоподібним перебігом (31,38±3,94 пмоль/л) та при ФРЖМ за гіперкінетичним типом – (27,32±3,08 пмоль/л) (табл.). При ФД за дискінетичним варіантом ранковий вміст мелатоніну в сироватці крові становив 23,61±3,16 пмоль/л, що хоча й перевищувало рівень групи порівняння (p<0,001), все ж було нижчим за показник дітей із ФД за виразкоподібним варіантом. Середній вміст мелатоніну при СПК із закрепами склав 24,98±5,18 пмоль/л, знаходячись на рівні аналогічного показника дітей, що мали ФД за дискінетичним варіантом і ФРЖМ за гіпокінетичним типом (24,26±2,94 пмоль/л). Отже, рівень мелатоніну в дітей із ДНЗ був найвищим при наявності гіпермоторних і гіперсекреторних змін у ШКТ, тоді як при зниженні моторики гастроїнестинального тракту його підвищення було менш виразним.

Продукція мелатоніну в обстежених дітей відповідає загальноновизнаним віковим і гендерним тенденціям. Так, середня концентрація мелатоніну була достовірно

вищою у дітей віком 6–8 років ( $32,30 \pm 8,18$  пмоль/л) за аналогічний показник в обстежених віком 9–11 років ( $23,65 \pm 2,40$  пмоль/л,  $p < 0,001$ ). Рівні мелатоніну в здорових дітей різної статі, за даними проведеного дослідження, не мали суттєвих відмінностей ( $9,20 \pm 4,06$  пмоль/л проти  $8,26 \pm 2,28$  пмоль/л,  $p = 0,479$ ). Однак продукція мелатоніну в хлопчиків із ДНЗ зростала до достовірно вищих показників порівняно з дівчатками —  $33,43 \pm 10,13$  пмоль/л та  $24,35 \pm 2,13$  пмоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ). Причому в дітей з оптимальним функціональним станом ГТС ранкова продукція мелатоніну збільшувалася, але гендерних відмінностей, як і в групі порівняння, не спостерігалось ( $22,15 \pm 2,71$  пмоль/л у дівчаток проти  $22,75 \pm 3,44$  пмоль/л у хлопчиків). Однак вже при мінімальній тиреоїдній дисфункції концентрація мелатоніну в сироватці крові у хлопчиків майже вдвічі перевищувала таку в дівчаток ( $46,35 \pm 20,43$  пмоль/л проти  $24,51 \pm 3,27$  пмоль/л відповідно). А у пацієнтів жіночої статі даний показник сягав максимуму при наявності субклінічного гіпотиреозу —  $33,50 \pm 9,12$  пмоль/л.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.В. Функциональные заболевания пищеварительной системы у детей / Ю.В. Белоусов, О.Ю. Белоусова. — Харьков: Инжек, 2005. — 252 с.
2. Дорогой А.П. Мелатонін і його біологічне та клінічне значення у клінічній практиці / А.П. Дорогой // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2. — С. 84–88.
3. Изменение структуры и функции щитовидной железы в условиях экспериментального гипопинеализма / Л.А. Бондаренко, Л.Ю. Сергиенко, Н.Н. Сотник, А.Н. Черевко // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 2. — С. 32–35.
4. Малиновская Н.К. Мелатонин и функции желудочно-кишечного тракта / Н.К. Малиновская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — № 5. — С. 73–79.
5. Плехова Е.И. О роли мелатонина в формировании хронического гастродуоденита у потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС / Е.И. Плехова, В.Л. Кашина, Н.В. Калмыкова // Проблемы эндокринной патологии. — 2008. — № 2. — С. 13–17.
6. Плехова Е.Н. Мелатонин и его возможное участие в функционировании щитовидной железы в пубертатном периоде / Е.Н. Плехова, С.И. Турчина // Проблемы эндокринной патологии. — 2011. — № 2. — С. 29–34.
7. Протокол надання допомоги дітям хворим на зоб простий нетоксичний (ендемичний і спорадичний): наказ МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
8. Протоколи лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія»: додаток до наказу МОЗ України від 29.01.2013 р. № 59 [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрана.
9. Рапорт С.И. 9 Мелатонин: теория и практика / С.И. Рапорт, В.А. Голиченков. — М.: Медпрактика, 2009. — 100 с.
10. Тяжка О.В. Клініко-функціональне значення мелатоніну при хронічному гастродуоденіті у дітей / О.В. Тяжка, В.І. Боброва, З.Б. Хомінська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 2. — С. 7–11.
11. Фадеєнко Г.Д. Роль мелатоніну у патогенезі функціональних розладів травного каналу / Г.Д. Фадеєнко, О.Г. Гапонова // Ліки України. — 2008. — № 4 (120). — С. 98–100.
12. Functional gastroduodenal disorders // J. Tack, N.J. Talley, M. Camilleri [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1466–1479.
13. Melatonin: nature's most versatile biological signal? / S.R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, G.J.M. Maestroni [et al.] // FEBS Journal. — 2006. — Vol. 273. — P. 2813–2838.
14. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S.J. Konturek, I. Brzozowski, P.C. Konturek, G.A. Bubenik // J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 58 (suppl. 6). — P. 23–52.

## ПРОДУКЦИЯ МЕЛАТОНИНА У ДЕТЕЙ С ДИФFUЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ И ЕЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

**М.Е. Маменко, О.А. Бугаенко**

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

**Цель:** изучить значение нарушений продукции мелатонина в генезе функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с диффузным нетоксичным зобом.

**Пациенты и методы.** Скрининговое исследование на базе младших классов общеобразовательных школ (695 детей в возрасте 5–11 лет), включавшее анкетирование семей, антропометрию и осмотр детей, определение йодурии, пальпацию щитовидной железы. Углубленное обследование детей с зобом ( $n=88$ ): ультрасонография щитовидной железы и органов пищеварения, определение уровней тиреотропного гормона гипофиза, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе, мелатонина.

**Результаты.** Дети школьного возраста имеют высокую частоту зоба ( $25,8 \pm 1,6\%$ ), который сопровождается снижением функциональной активности щитовидной железы до минимальной тиреоидной дисфункции ( $42,0 \pm 5,3\%$ ) и субклинического гипотиреоза ( $10,2 \pm 3,2\%$ ). Наличие зоба повышает риск развития функциональных гастроинтестинальных расстройств ( $p < 0,001$ ). У этих детей наблюдается повышение концентрации мелатонина с максимальным его уровнем при минимальной тиреоидной дисфункции ( $35,12 \pm 10,09$  пмоль/л) и при наличии гипермоторных ( $27,32 \pm 3,08$  пмоль/л) и гиперсекреторных ( $31,38 \pm 3,94$  пмоль/л) изменений в желудочно-кишечном тракте.

**Выводы.** Нарушение продукции мелатонина может рассматриваться как один из возможных механизмов развития функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей с заболеваниями щитовидной железы.

**Ключевые слова:** зоб, гипотизарно-тиреоидная система, функциональные гастроинтестинальные расстройства, мелатонин, дети.

## MELATONIN PRODUCTION IN CHILDREN WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER AND ITS POSSIBLE IMPACT ON FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS OCCURRENCE

**M. Ye. Mamenko, O. A. Bugayenko**

SU «Lugansk State Medical University», Ukraine

**Objectives.** To evaluate the effects of variation in melatonin production at the genesis of functional gastrointestinal disorders in children with diffuse nontoxic goiter.

**Patients and Methods.** School-based survey (695 children 5–11-y-old) included questioning of families, children's anthropometry and examination, urinary iodine estimation, thyroid size measuring by palpation. Thyroid size measuring and gastrointestinal tract imagine by ultrasonography, determination of TSH, fT4, ATPO, melatonin was performed in 88 children with goiter.

**Results.** The high rate of goiter in the school children (25.8±1.6%) was demonstrated. It was found out that most children with goiter have the impaired thyroid functional activity. The minimal thyroid dysfunction was detected in 42.0±5.3% cases in children with goiter. Subclinical hypothyroidism was evaluated in 10.2±3.2% of cases. It was demonstrated that the presence of goiter increases the risk of gastrointestinal tract dysfunction occurrence in children ( $p<0.001$ ). These children have higher concentrations of melatonin with its maximum level at the patients with minimal thyroid dysfunction (35.12±10.09 pmol/l), with hyperkinetic (27.32±3.08 pmol/l) and hypersecretory (31.38±3.94 pmol/L) disorders in the gastro-intestinal tract.

**Conclusions.** Impaired production of melatonin can be considered as one of the possible mechanisms of the functional gastrointestinal disorders occurrence in children with goiter.

**Key words:** goiter, pituitary-thyroid system, functional gastrointestinal disorders, melatonin, children.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ Правила подачи материала для публикации:

- Структура материала: введение (состояние проблемы по данным литературы не более 5–7-летней давности); цель, основные задания и методы исследования; основная часть (освещение статистически обработанных результатов исследования); выводы; перспективы дальнейшего развития в данном направлении; список литературы, рефераты на русском, украинском и английском языках.
- Материал должен сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором он был выполнен, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности в открытой печати.
- На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, **фамилия, имя и отчество (полностью)**, почтовый адрес, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет общаться.
- Авторский текстовый оригинал должен состоять из двух экземпляров на украинском или русском языке:
  - текста (объем оригинальных статей, в том числе рисунков, литературы, рефератов, не более 8 страниц, обзоров литературы, лекций, проблемных статей – не более 12 страниц, кратких сообщений, рецензий – не более 7 страниц);
  - списка литературы (если в статье есть ссылки, не более 20 литературных источников, в обзорах – не более 50),
  - таблиц;
  - рисунков (не более 4) и подписей к ним;
  - рефератов на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках, объемом не более 1/3–1/2 страниц.
- Статьи набираются на компьютере в программе Word и подаются распечатанными с CD-диском (дискеты приниматься не будут).
- На первой странице указываются: индекс УДК слева, инициалы и фамилии авторов, город в скобках, название статьи, название учреждения, где работают авторы.
- Список литературы подается сразу же за текстом. Авторы упоминаются по алфавиту – сначала работы отечественных авторов, а также иностранных, опубликованных на русском или украинском языках, далее иностранных авторов, а также отечественных, опубликованных на иностранных языках. Все источники должны быть пронумерованы и иметь не более 5–7-летнюю давность.
- Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках, должны отвечать нумерации в списке литературы. В библиографическом описании книги нужно указать фамилии и инициалы авторов, ее название (если четыре и более авторов – название книги, а потом за косой чертой инициалы и фамилии всех авторов или, если более четырех, трех авторов и слова «и др.»), город, издательство, год издания, общее количество страниц; статьи – фамилии и инициалы авторов, название периодического издания (журнала, сборника научных работ), год, номер (том, выпуск) и страницы (начальная и последняя); автореферата диссертации – фамилия и инициалы автора, название автореферата, далее с заглавной буквы после двоеточия указывают, на соискание какой степени защищается диссертация и в какой отрасли науки, когда и где защищалась (в каком научном учреждении), город и год издания, общее количество страниц.
- Количество иллюстраций (рисунки, схемы, диаграммы) должно быть минимальным. Таблицы и рисунки помещают в текст статьи сразу после первого упоминания их. В подписи к рисунку приводят его название, пояснение всех условных обозначений (цифр, букв, кривых и т.д.). Таблицы должны быть компактными, пронумерованными, иметь название. Номера таблиц, их заголовки и цифровые данные, обработанные статистически, должны точно отвечать приведенным в тексте.
- Сокращения в тексте слов, имен, терминов (кроме общеизвестных) не допускается. Аббревиатура расшифровывается после первого упоминания и остается неизменной во всем тексте.
- В рефератах необходимо указать название статьи, инициалы и фамилию автора (авторов), город в скобках, лаконично изложить содержание статьи.
- Ответственность за достоверность и оригинальность поданных материалов (фактов, цитат, фамилий, имен, результатов исследований и т.д.) полагается на авторов. Статьи, оформленные без соблюдения правил, не рассматриваются и не возвращаются авторам.
- Редакция обеспечивает рецензирование статей, выполняет специальное и литературное редактирование, оставляет за собой право сокращать объем статей. Отказ авторам в публикации статей может осуществляться без объяснения его причины и не считается негативным заключением относительно научной и практической значимости работы.

*Редакционный совет*