

УДК 616.33+616.342]-002:616.12-008.331.1]-053.2-036

**Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, А.С. Злобинець<sup>2</sup>, О.В. Долинна<sup>1</sup>, Т.В. Гищак<sup>1</sup>**  
**Мелатонін- і кортизол-продукуюча функція  
у дітей із хронічним гастродуоденітом та  
первинною артеріальною гіпертензією**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2020.2(106):33-37; doi 10.15574/SP.2020.106.33

**For citation:** Marushko Yu.V, Zlobynets AS, Dolylna OV, Hyshchak TV. (2020). Melatonin- and cortisol-producing function in children with chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(106): 33-37. doi 10.15574/SP.2020.106.33**Мета:** дати характеристику обміну мелатоніну та кортизолу у дітей з поєднанням хронічного гастродуоденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ).**Матеріали і методи.** Обстежено 101 дитину віком 14–17 років. Першу групу склали 30 дітей з поєднанням ХГД та ПАГ, другу — 33 дитини з ХГД та нормальним АТ, третю — 38 здорових дітей. Оцінювалися рівні «вільного» кортизолу (ВК) та 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у денній і нічній сечі.**Результати.** Порівняно із здоровими дітьми концентрації ВК і 6-COMT вдень були вищими у пацієнтів обох клінічних груп. Вночі ВК був вищим порівняно зі здоровими дітьми тільки в першій групі ( $p < 0.05$ ). Нічний рівень 6-COMT достовірно не відрізнявся від здорових дітей. Разом з тим порівняно з другою групою пацієнти першої групи мали вищий рівень денного ВК ( $p = 0.03$ ) і тенденцію до зниження нічної екскреції 6-COMT ( $p = 0.05$ ).

Найбільш виразні циркадні порушення екскреції 6-COMT і ВК формувалися при ерозивних змінах слизової оболонки шлунка і ДПК, особливо при поєднанні з ПАГ.

**Висновки.** У дітей з поєднаним перебігом ПАГ та ХГД значно змінені показники вмісту 6-COMT і ВК в сечі, ніж у здорових дітей та хворих на ХГД. Такі зміни більш виразні при ерозивному ураженні слизової оболонки шлунка.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

**Ключові слова:** хронічний гастродуоденіт, артеріальна гіпертензія, поєднана патологія, мелатонін, кортизол.**Melatonin- and cortisol-producing function in children with chronic gastroduodenitis and primary arterial hypertension***Yu.V. Marushko<sup>1</sup>, A.S. Zlobynets<sup>2</sup>, O.V. Dolylna<sup>1</sup>, T.V. Hyshchak<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>Private Higher Educational Institution «Kyiv Medical University», Ukraine**Research aim:** to characterize the exchange of melatonin and cortisol in children with concomitant chronic gastroduodenitis (CGD) and primary arterial hypertension (PAH).**Materials and methods.** We examined 101 children aged 14 to 17 years. first group consisted of 30 children with a combination of CGD and PAH, the second group — 33 children with CGD and normal blood pressure (BP), the third group — 38 healthy children. The levels of «free» cortisol (FC) and 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) were evaluated in daytime and nighttime urine.**Results.** Compared with healthy children, the concentrations of FC and 6-SOMT during the day were higher in patients of both clinical groups. At night FC was higher in comparison with healthy children only in the first group ( $p < 0.05$ ). The nighttime level of 6-SOMT did not significantly differ from healthy children. However, in comparison with the second group, patients of the first group had a higher level of daytime FC ( $p = 0.03$ ) and a tendency to a decrease in nighttime excretion of 6-SOMT ( $p = 0.05$ ).

The most pronounced circadian disorders of 6-SOMT and FC excretion were formed during erosive changes in the gastric mucosa and duodenum, especially when combined with PAH.

**Conclusions.** In children with combined course of PAH and CGD significantly changed in the urine indicators of 6-COMT and FC, than in healthy and patients with CGD. Such changes are more pronounced with erosive lesions of the gastric mucosa.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** chronicgastro duodenitis, arterial hypertension, combined pathology, melatonin, cortisol.**Мелатонин- и кортизол-продуцирующая функция у детей с хроническим гастродуоденитом и первичной артериальной гипертензией***Ю.В. Марушко<sup>1</sup>, А.С. Злобинець<sup>2</sup>, О.В. Долинна<sup>1</sup>, Т.В. Гищак<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна<sup>2</sup>ЧВУЗ «Київський медичний університет», Україна**Цель:** предоставить характеристику обмена мелатонина и кортизола у детей с сочетанием хронического гастродуоденита (ХГД) и первичной артериальной гипертензии (ПАГ).**Материалы и методы.** Обследован 101 ребенок в возрасте 14–17 лет. Первую группу составили 30 детей с сочетанием ХГД и ПАГ, вторую — 33 ребенка с ХГД и нормальным АД, третью — 38 здоровых детей. Оценивались уровни «свободного» кортизола (СК) и 6-сульфатоксимелатонину (6-COMT) в дневной и ночной моче.**Результаты.** По сравнению со здоровыми детьми концентрации СК и 6-COMT днем были выше у пациентов обеих клинических групп. Ночью СК был выше по сравнению со здоровыми детьми только в первой группе ( $p < 0.05$ ). Ночной уровень 6-COMT достоверно не отличался от здоровых детей. В то же время пациенты первой группы по сравнению со второй имели более высокий уровень дневного СК ( $p = 0.03$ ) и тенденцию к снижению ночной экскреции 6-COMT ( $p = 0.05$ ).

Наиболее выраженные циркадные нарушения экскреции 6-COMT и СК формировались при эрозивных изменениях слизистой оболочки желудка и ДПК, особенно при сочетании с ПАГ.

**Выводы.** У детей с сочетанным течением ПАГ и ХГД значительно изменены показатели содержания 6-COMT и СК в моче, чем у здоровых детей и больных ХГД. Такие изменения более выражены при эрозивном поражении слизистой оболочки желудка.**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит, артериальная гипертензия, сочетанная патология, мелатонин, кортизол.

### Вступ

Циркадні ритми — це регулярні, щоденні фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі людини, і їх порушення можуть призводити до ураження органів-мішеней, а також багатьох ускладнень, у тому числі з боку травної та серцево-судинної системи. Циркадні зміни тісно пов'язані з діяльністю епіфіза, основним гормоном якого є мелатонін (N-ацетил-5-метоксітриптамін), та супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса, які координують виділення мелатоніну. Крім епіфіза, синтез мелатоніну здійснюється сітківкою, целіарним тілом ока, а також ентерохромафільними клітинами (ЕС-клітини), що знаходяться в слизовому, підслизовому та м'язовому шарах органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Рівень мелатоніну залежить від дії багатьох факторів: фізичних (температура навколишнього середовища, світло), фізіологічних процесів в організмі (сон, активність, настрої) статі та віку [11].

Гіпотензивний ефект мелатоніну опосередковується переважно через мембранопов'язані рецептори мелатоніну 1 та 2 типів, а також дією на вегетативну нервову систему (порушує баланс між симпатичною і парасимпатичною системами на користь парасимпатичної системи). У дорослих хворих на ПАГ прийом мелатоніну в дозі 2–3 мг протягом 3–4 тижнів знижує систолічний артеріальний тиск (АТ) на 6 мм рт. ст., а діастолічний АТ — на 3–4 мм рт. ст. [10].

Доведено, що мелатонін бере участь у регуляції процесів всмоктування в кишечнику, транспорті води, електролітів, відновлює кровопостачання в слизовій оболонці (СО) гастроуденальної зони (ГДЗ), регулює активність каналів клітинних мембран —  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  канал, а також активність гормонів та біогенних амінів, що виробляються в ШКТ [12]. Мелатонін має цитопротективний, протизапальний ефекти, а також стимулює репарацію СО шлунка [13]. Екзогенне введення мелатоніну запобігає розвитку виразок шлунка у тварин, що зумовлено його антиоксидантною дією та поліпшенням мікроциркуляції СО шлунка [15].

Більшість фізіологічних та біохімічних процесів, особливо під час стресу, координуються глюкокортикоїдними гормонами, до яких належить кортизол. Синтез кортизолу, як і мелатоніну, має циркадний характер. Як катаболічний гормон, він бере участь в обмінних процесах

(білковому, вуглеводному, ліпідному та інших), регуляції АТ та має протизапальну дію. Довготривала дія стресу на організм може призводити до надмірної активації гіпоталамогіпофізарно-наднирничкової системи з підвищенням секреції кортизолу та зміною його нормальних добових ритмів. З іншого боку, відомо, що кортизол, як основний гормон стрес-реалізуючої системи, бере активну участь у патогенезі формування артеріальної гіпертензії [6,14].

Підвищений рівень кортизолу призводить до посилення катаболічних процесів, що активує фактори агресії ГДЗ [2].

Синтез мелатоніну та кортизолу — взаємопов'язані процеси. Доведено, що рівень кортизолу має пряму залежність від рівня АТ і зворотний зв'язок з рівнем мелатоніну [3].

Незважаючи на активне вивчення циркадних змін в організмі людини, робіт, присвячених вивченню особливостей мелатонін- і кортизол-продукуючої функції у дітей з поєднаними перебігом хронічного гастроуденіту (ХГД) та первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) обмаль, що робить наукові дослідження в цьому напрямку актуальними та своєчасними.

**Мета** роботи: надати характеристику обміну мелатоніну та кортизолу у дітей з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ.

### Матеріал і методи дослідження

Нами була обстежена 101 дитина віком 14–17 років. З них 63 пацієнти (I і II групи) знаходились на лікуванні в ДКЛ №5 м. Києва в осінне-зимовий період. У I групу увійшло 30 дітей з поєднаним перебігом ХГД та ПАГ. У II групу — 33 дитини з ХГД та нормальним АТ. Третю групу склали 38 здорових дітей. Залежно від морфологічної картини шлунка і наявності хелікобактерної інфекції дітей I і II групи було розподілено на декілька підгруп (табл. 2).

Основними критеріями включення дітей у дослідження були клінічні прояви ХГД та ПАГ з урахуванням скарг, анамнезу, проведення діагностичної фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС), добовий моніторинг АТ (ДМАТ) та інформаційна згода батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення: прийом протимікробних препаратів і колоїдних препаратів вісмуту протягом останніх двох місяців перед дослідженням.

Матеріали клінічного дослідження розглянуті та затверджені комісією з питань етики ПВНЗ «Київський медичний університет» (протокол №2 від 02.12.2014 р.).

Таблиця 1

Концентрація ВК та 6-COMT у денній і нічній сечі (нг/мл)

Показник	Група дітей			p I-II
	I. ХГД+ПАГ (n=30)	II. ХГД (n=33)	Здорові діти (n=38)	
кортизол день	169,8±10,3 <sup>***</sup>	133,4±13,1 <sup>#</sup>	102,6±5,4	0,03
кортизол ніч	123,3±12,2 <sup>#</sup>	104,4±11,0	86,9±7,4	0,25
6-COMT день	25,1±2,2 <sup>***</sup>	23,8±2,3 <sup>***</sup>	14,1±1,7	0,68
6-COMT ніч	40,1±2,4	47,5±2,9	43,4±3,1	0,05

Примітка: різниця достовірна порівняно із здоровими дітьми: # – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001.

Верифікація діагнозу здійснювалась відповідно до протоколу діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей (наказ МОЗ України від 29.01.2013 №59).

Клініко-патогенетична форма ПАГ визначалася за ДМАТ з використанням апарату Mediatech АВРМ-04 (Угорщина). АТ вимірювався за стандартним протоколом кожні 15 хвилин удень та кожні 30 хвилин вночі [7].

Визначення рівня «вільного» кортизолу (ВК) у денній та нічній сечі було виконано за допомогою методу твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА) із застосуванням тест-системи фірми DiaMetra (Італія). Визначення рівня основного метаболіту мелатоніну – 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у денній та нічній сечі проводилось за допомогою методу ІФА (ELISA) із застосуванням тест-систем фірми BUHLMANN (Швейцарія).

Результати обробляли комплексом ліцензійного програмного забезпечення для статистичної обробки даних SPSS та Microsoft Excel-2003 з обчисленням середнього значення (M), помилки стандартного відхилення (+SD), похибка середньої величини (m). Оцінку достовірності відмінностей проводили стандартними параметричними методами за допомогою критеріїв Стьюдента. Відмінності вважалися значущими при вірогідності помилки ( $\alpha$ ) нульової гіпотези не більше 5% (p<0,05).

Результати дослідження

Результати дослідження денної та нічної концентрації мелатоніну та кортизолу в сечі обстежених дітей наведено у табл. 1. Як видно з таблиці, порівняно із здоровими дітьми концентрація ВК вдень була вищою у пацієнтів обох груп дослідження. Вночі кортизол був

Таблиця 2

Концентрація ВК та 6-COMT у сечі (нг/мл) дітей з різними морфологічними формами гастриту і/або гастродуоденіту

Показник	Підгрупа дітей		p I-II
	ерозивний ХГД+ПАГ (n=10)	ерозивний ХГД (n=7)	
кортизол день	175,5±10,1	144,2±10,5	0,049
кортизол ніч	129,7±11,4	116,6±12,2	0,45
6-COMT день	22,3±2,1	20,8±2,4	0,65
6-COMT ніч	39,4±2,2	46,2±2,1	0,04
	еритематозний ХГД+ПАГ (n=16)		
кортизол день	153,3±10,3	132,8±11,1	0,19
кортизол ніч	115,7±11,3	98,4±11,8	0,3
6-COMT день	27,3±2,3	19,8±2,4	0,03
6-COMT ніч	50,2±2,2	55,64±2,3	0,1
	Нр <sup>+</sup> ХГД+ПАГ (n=21)		
кортизол день	169,6±12,9	132,6±11,7	0,04
кортизол ніч	125,6±12,9	119,5±13,4	0,74
6-COMT день	27,0±2,7	24,2±2,5	0,45
6-COMT ніч	43,7±3,2	52,9±3,02	0,04
	Нр <sup>-</sup> ХГД+ПАГ (n=9)		
кортизол день	160,7±15,3	125,4±11,5	0,08
кортизол ніч	111,2±9,4	99,6±11,6	0,45
6-COMT день	23,6±4,99	21,12±4,4	0,71
6-COMT ніч	42,3±2,8	45,03±2,7	0,49

Примітка: Нр<sup>+</sup> – хелікобактерпозитивні пацієнти; Нр<sup>-</sup> – хелікобактернегативні пацієнти.

вищим порівняно зі здоровими дітьми тільки в I групі. Вищі рівні 6-СОМТ вдень порівняно із здоровими дітьми спостерігались в обох групах, в той час як концентрація 6-СОМТ вночі достовірно не відрізнялась від здорових дітей. Разом з тим пацієнти I групи мали вищі показники денної концентрації кортизолу ( $p=0,03$ ) і тенденцію до зниження нічної екскреції 6-СОМТ ( $p=0,05$ ) порівняно з дітьми II групи.

Детальний аналіз показав, що найбільш виразні циркадні порушення екскреції 6-СОМТ і кортизолу формувалися при ерозивних змінах слизової оболонки шлунка і ДПК, особливо при поєднанні з ПАГ (табл. 2). Серед дітей з поєднаною патологією достовірно вищими порівняно з ізольованим ерозивним гастродуоденітом були значення денної екскреції кортизолу і достовірно нижчими – нічної екскреції 6-СОМТ.

У дітей з еритематозним ХГД, хоча і були досить високими рівні денного і нічного кортизолу, проте нічна концентрація 6-СОМТ значно перевищувала значення, отримані у дітей з ерозивними змінами СО ( $p=0,001$ ), що може свідчити про патогенетичну роль низького рівня нічної екскреції мелатоніну у формуванні ерозій. Крім того, у дітей з ізольованим еритематозним ХГД денна екскреція 6-СОМТ виявилась найнижчою серед усіх підгруп (табл. 2) і достовірно не відрізнялась від даних у здорових дітей ( $19,8 \pm 2,4$  нг/мл при еритематозному ізольованому ХГД і  $14,1 \pm 1,7$  нг/мл у здорових дітей ( $p > 0,05$ )). При субатрофічному і гіпертрофічному гастродуоденіті, а також при різному рівні кислотності шлункового вмісту достовірної різниці між I та II групами не виявлено.

Хелікобактерна інфекція не мала суттєвого впливу на рівень екскреції кортизолу і мелатоніну у дітей обох груп, проте за її наявності відмінності у рівні екскреції гормонів були більш виразними, ніж за відсутності інфекції. Ця різниця полягала у достовірно вищих показниках кортизолу вдень і нижчих значеннях екскреції 6-СОМТ вночі у дітей з поєднаною патологією (I група). Це вказує на те, що *Helicobacter pylori* може слугувати додатковим стресовим фактором у випадку поєднання ХГД та ПАГ.

### Обговорення

Проведені нами дослідження показали, що дітям з ПАГ і ХГД притаманні вищі рівні кортизолу і мелатоніну порівняно зі здоровими дітьми, що загалом узгоджується з даними інших авторів. Так, у дослідженнях Е.В. Поп-

лавця [9], Я.М. Іонова [4], І.В. Панової та співавт. [8] також виявлено, що особи молодого віку із гастродуоденальною патологією мають вищий рівень кортизолу порівняно із здоровими пацієнтами, а ерозивні зміни СО супроводжуються вищим рівнем гормону. Проте у роботі Е.В. Поплавця стверджується, що наявність хелікобактерної інфекції знижує цей рівень, а в роботі І.В. Панової та співавт. – що підвищує, чого не було виявлено у нашому дослідженні. Також ці автори, не вказуючи в критеріях виключення артеріальну гіпертензію, не проводили рандомізацію пацієнтів за рівнем АТ і не досліджували рівень мелатоніну. На нашу думку, поєднання ГДЗ і ПАГ призводить до значних порушень в обміні кортизолу і мелатоніну, адже саме в групі дітей із коморбідним перебігом цих захворювань спостерігався найбільш виразний дисбаланс вироблення мелатоніну і кортизолу.

Інші дослідження, навпаки, були націлені на визначення рівня мелатоніну без урахування вироблення кортизолу. Подібно до наших даних у роботах інших авторів [1] було виявлено менші рівні мелатоніну в організмі дітей з ерозивними змінами СО шлунка і дванадцятипалої кишки і вищі при еритематозному ХГД.

Вплив хелікобактерної інфекції на рівень мелатоніну у дітей з гастродуоденальною патологією досліджено у роботі М.М. Коренева та співавт. [5], проте автори, стверджуючи, що інфікування знижує рівень мелатоніну, обмежуються тільки категорією дітей із функціональною диспепсією, що не дозволяє порівнювати їхні дані з нашими.

Таким чином, поєднаний перебіг ХГД та ПАГ призводить до більш значних змін продукції мелатоніну і кортизолу в організмі, ніж кожне захворювання окремо, що, з одного боку, є пристосувальною реакцією до порушень гомеостазу, а з іншого – може призводити до більш вірогідних зривів адаптації.

Отримані дані відкривають перспективу до подальших досліджень коморбідності ХГД і ПАГ і розробки лікувальних схем щодо впливу на рівень кортизолу і мелатоніну у дітей з поєднаним перебігом ХГД і ПАГ.

### Висновки

1. Діти з ХГД і ПАГ характеризуються зміненими показниками екскреції кортизолу та 6-СОМТ порівняно із здоровими дітьми. Разом з тим пацієнти I групи (поєднана патоло-

гія) мали гірші показники денної концентрації кортизолу ( $p=0,03$ ) і тенденцію до зниження нічної екскреції 6-СОМТ ( $p=0,05$ ) порівняно з дітьми II групи, що мали тільки ХГД.

2. Найбільш значущі циркадні порушення обміну кортизолу і мелатоніну, а саме високий денний рівень кортизолу і низький нічний рівень мелатоніну, притаманні поєднаному перебігу ХГД і ПАГ та ерозивних змін СО.

3. Хелікобактерна інфекція поглиблює патологічні зміни циркадної секреції мелатоніну і кортизолу переважно у дітей з поєднаним перебігом ХГД і ПАГ, менше впливаючи на секрецію цих гормонів при ізольованому ХГД.

Перспективи подальших досліджень. Зважаючи на суперечливі літературні дані щодо змін вмісту кортизолу та мелатоніну у дітей з коморбідною патологією ХГД та ПАГ, перспективним є подальше вивчення вмісту вказаних гормонів з метою розробки лікувальних заходів.

**Фінансування.** Ці дослідження не отримали конкретного гранту від жодного фінансового агентства у державному, комерційному чи некомерційному секторах.

*Автори заявляють, що конфлікту інтересів немає.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Vapaev KB, Irnazarov ShO. (2019). Rol melatonina v regulyacii funkcii zheludочно-kishechnogo trakta. *Sovremennye innovacii*. 1(29): 32—39 [Вапаев КБ, Ирнazarov ШО. (2019). Роль мелатонина в регуляции функции желудочно-кишечного тракта. *Современные инновации*. 1(29): 32—39].
- Vahrushev YaM, Busygina MS, Danilova OV. (2016). Opyt lecheniya bolnyh yazvennoj boleznyu s soputstvuyushej hronicheskoj duodenalnoj nedostatochnostyu. *Arhiv vnutrennej medicyny*. 7(6): 455—61 [Вахрушев ЯМ, Бусыгина МС, Данилова ОВ. (2017). Опыт лечения больных язвенной болезнью с сопутствующей хронической дуоденальной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 7(6): 455—461].
- Hyshchak TV. (2014). Patohenetichna rol melatoninu i kortyzolu u formuvanni pervynnoi arterialnoj hipertenzii u dytiachomu vitsi. *Aktualni pytannya pediatrii, akusherstva i hinekologhii*. 1: 67—69 [Гишак ТВ. (2014). Патогенетична роль мелатоніну і кортизолу у формуванні первинної артеріальної гіпертензії у дитячому віці. *Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології*. 1: 67—69].
- Ionov YaM. (2016). Mehanizmy erozivnogo porazheniya zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej. *Nacionalnaya asociaciya uchenyh (NAU)*. 5(21): 97—8 [Ионов ЯМ. (2016). Механизмы эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Национальная ассоциация ученых (НАУ)*. 5(21): 97—98].
- Koreniev MM, Kamarchuk LV, Kvaratskhelia TM. (2014). Vmist melatoninu v pidlitkiv zi shlunkovoiu dyspepsiieiu, asotsiiiovanoiu z CagA Helicobacter pylori infektsiieiu. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynologhii*. 1: 22—6 [Коренев ММ, Камарчук ЛВ, Кварацхелия ТМ. (2014). Вміст мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA Helicobacter pylori інфекцією. *Український журнал дитячої ендокринології*. 1: 22—26].
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2014). Systemni mekhanizmy adaptatsii. *Stres u ditei*. Kyiv-Khmelnytskyi: Pryvatna drukarnia FO-P Storozhuk OV: 140 [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2014). Системні механізми адаптації. *Стрес у дітей*. Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФО-П Сторожук ОВ: 140].
- Marushko YuV, Marushko TV, Artemenko YeO, Volosovets OP et al. (2018). Kardiolohiia dytiachoho viku. *Kyiv-Khmelnytskyi: Pryvatna drukarnia FO-P Storozhuk OV: 528* [Марушко ЮВ, Марушко ТВ, Артеменко ЄО, Волосовець ОП і др. (2018). Кардіологія дитячого віку. Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФО-П Сторожук ОВ: 528].
- Panova IV, Afonina TA, Dombayan SH. (2014). Izmenenij kortizola i somatotroponogo gormona u detej s helicobacter pylori-associirovannym hronicheskim gastroduodenitom v sochetanii s gastroezofagealnoj reflukusnoy boleznyu. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 4: 347—352 [Панова ІВ, Афоніна ТА, Домбаян СХ. (2014). Измененный кортизола и соматотропного гормона у детей с helicobacter pylori-ассоциированным хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Современные проблемы науки и образования*. 4: 5].
- Poplavets EV. (2017). Ocenka pokazatelej transformiruyushogo faktora rosta beta 1 i kortizola v syvorotke krvi u unoshej i molodyh muzhchin pri gastroduodenalnoj patologii. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 16(1): 33—43 [Поплавец ЕВ. (2017). Оценка показателей трансформирующего фактора роста бета 1 и кортизола в сыворотке крови юношей и молодых мужчин при гастродуоденальной патологии. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 6(1): 33—43].
- Baker J, Kimpinski K. (2018). Role of melatonin in blood pressure regulation: An adjunct to hypertensive agent. *Clinical and Experimental Pharmacology*. 45(8): 7557—66.
- Cipolla-Neto J, Amaral FGD. (2018). Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev*. 39(6): 990—1028.
- de Talamoni NT, Areco V, Rodriguez V, Marchionatti A, Perez A. (2017). Melatonin, Gastrointestinal Protection, and Oxidative Stress. *Gastrointestinal Tissue Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*: 317—325.
- Luo J, Song J, Zhang H, Zhang F et al. (2018). Melatonin mediated Foxp3-downregulation decreases cytokines production via the TLR2 and TLR4 pathways in H. Pylori infected mice. *International Immunopharmacology*. 64: 116—122.
- Mazgelyte E, Karciuskaite D, Linkeviciute A, Mazeikiene A et al. (2019). Cortisol Concentration with Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Allostatic Load. *MedSciMonit*. 25: 3573—3582.
- Pal P, Bhattacharjee B, Chattopadhyay A, Bandyopadhyay D. (2019). Melatonin as an armament against non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastric injury: An overview. *Melatonin Research*. (2): 115—137.

## Відомості про авторів:

**Марушко Юрій Володимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

**Злобинець Антоніна Сергіївна** — асистент каф. дитячих хвороб ВПНЗ «Київський медичний університет». Адреса: м. Київ, вул. Бориспільська, 2. <https://orcid.org/0000-0003-3817-1684>

**Долинина О.В.** — каф. педіатрії післядипломної освіти, НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13.

**Гишак Тетяна Віталіївна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>

Стаття надійшла до редакції 16.12.2019 р.; прийнята до друку 17.03.2020 р.