

Характеристика мелатонінутворювальної функції епіфіза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії



В. Є. Кондратюк, А. С. Петрова, О. В. Карпенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) часто асоціюється з погіршенням якості життя (ЯЖ). Як в дебюті лікування, так і при тривалому перебуванні на гемодіалізі (ГД) виникають несприятливі зміни у психологічній, фізичній та соціальній сферах життя пацієнтів [18]. На сьогодні саме виживаність та ЯЖ хворих є критеріями ефективності лікувально-реабілітаційних заходів [16]. Впровадження нових, більш досконалих технологій замісної ниркової терапії (ЗНТ) дало можливість подовжити тривалість життя хворих з термінальною стадією ниркової недостатності [20]. Разом з тим вчені продовжують пошук нових способів лікування, які б могли поліпшити ЯЖ і прогноз пацієнтів з ХХН. Викликають інтерес результати досліджень з визначення ролі мелатоніну в регуляції біологічних функцій у хворих з різною патологією [2, 6].

Мелатонін є гормоном, що виробляє шишкоподібна залоза, переважно у нічний час. Він не тільки регулює біологічний циркадний ритм, але й має низку властивостей: протизапальну, антиоксидантну, імуномодельовальну, антистресову та антигіпертензивну [15, 17].

У клінічних дослідженнях, заснованих на визначенні концентрації мелатоніну у пацієнтів з різним ступенем ниркової дисфункції при ХХН, виявлено кореляційний зв'язок між загальною концентрацією мелатоніну та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), що може свідчити про негативний вплив порушення

функції нирок на функцію епіфіза. Зниження концентрації мелатоніну та порушення ритму його синтезу відбувалося відповідно до прогресування ниркової дисфункції. Чинниками, що впливають на синтез мелатоніну при ХХН, вважають порушення бета-адренорецепторно-опосередкованої реактивності за даної патології, що призводить до пригнічення розщеплення N-acetyltransferase (NAT) і збільшення синтезу мелатоніну. Іншим чинником є метаболічний ацидоз, який виникає через накопичення уремічних токсинів та призводить до формування апное сну. Постійна уремія детермінує розвиток денної сонливості, яка порушує ритм сон — неспання та має несприятливий вплив на синтез мелатоніну [7, 19].

Результати експериментальних і клінічних наукових досліджень довели наявність впливу функціонального стану епіфіза на видільну функцію нирок. В експериментальних моделях на тваринах при формуванні пієлонефриту, ниркової недостатності, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету продемонстровано зменшення вираженості оксидантного стресу, пригнічення хронічного запалення та обмеження апоптозу при підвищенні концентрації мелатоніну. Введення екзогенного мелатоніну сприяє зниженню осмолярності сечі, сечової концентрації іонів натрію і калію, а також збільшенню ШКФ. Усі ці ефекти пов'язані зі зменшенням пошкодження паренхіматозних клітин, фіброзу і зниженням протеїнурії під впли-

вом мелатоніну [1, 3, 10, 13]. Разом з тим існує багато невирішених питань щодо особливостей синтезу мелатоніну в осіб, яким проводять ГД, залежно від часу доби, причини ХХН, тривалості патології, терміну проведення ГД, а також віку пацієнтів.

Мета роботи — дослідити мелатонінутворювальну функцію епіфіза (МФЕ) у пацієнтів з ХХН 5 Д стадії, яким проводять ГД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою клінічної оцінки МФЕ обстежено 130 пацієнтів (чоловіків — 50 %) із ХХН 5 Д стадії, яким проводили лікування ГД у комунальному некомерційному підприємстві «Київський міський центр нефрології та діалізу». Протягом виконання роботи дотримано принципів біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень. Протокол дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О. О. Богомольця.

Роботу виконано в рамках НДР 0116U000125 кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 НМУ імені О. О. Богомольця «Подагра, гіперурікемія та асоційована коморбідність: клініка, діагностика, нові підходи до лікування».

Критерії включення у/виключення з дослідження пацієнтів наведено в табл. 1.

У всіх пацієнтів визначали в крові рівень креатиніну для розрахунку ШКФ, сироваткові рівні загального кальцію (Ca^{2+}), фосфору (P), гемоглобіну, альбуміну, загального білка, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, інтактного паратгормону (іПТГ),

загального заліза, феритину, трансферину, %TSAT, вміст натрію, калію (K), сечової кислоти, С-реактивного білка (СРБ). Концентрацію мелатоніну визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Забір крові проводили в денний та нічний час при мінімальному освітленні 30 lx. Використовували нестимульовану слину, котру збирали в капсулу типу Епіндорфа в об'ємі 1 мл, яку негайно заморожували та зберігали за температури $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Офісне вимірювання рівня АТ проводили до, впродовж та після сеансу ГД з аналізом систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і пульсового АТ.

Усім пацієнтам з ХХН проводили НЗТ тричі на тиждень в один і той самий час і стандартну антигіпертензивну терапію.

Демографічні дані та клінічна характеристика включених у дослідження хворих представлено в табл. 2.

Статистичну обробку отриманих даних проведено з допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22. Неперервні дані представлено медіаною та міжквартильним розмахом (Me [Q25—Q75]), категоріальні — виражено у відсотках (%). Для порівняння нормально розподілених даних використано критерій Стюдента, за невідповідності закону нормального розподілу застосовано непараметричний (U-критерій) Манна—Уїтні. Кореляційний зв'язок визначено за методами Пірсона (r) та Спірмена залежно від розподілу показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під час проведення дослідження виявлено, що серед причин розвитку ХХН у хворих домінували

Таблиця 1

Критерії включення пацієнтів у та виключення з дослідження

| Критерії включення | Критерії виключення |
|--|--|
| Вік старше 18 років | Гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу в анамнезі |
| Артеріальна гіпертензія в анамнезі | Хронічна серцева недостатність III—IV функціонального класу (за класифікацією NYHA) |
| Тривалість ЗНТ ≥ 3 міс | Рівень гемоглобіну < 70 г/л |
| Проведення ГД | Гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані упродовж останніх 3 міс |
| Показник адекватності ГД за $\text{eKt} / \text{v} \geq 1,2$ | Онкологічні захворювання |
| Потік крові на рівні 200—300 мл/хв | Трансплантація нирки в анамнезі |
| Час проведення ГД не менше 12 год на тиждень | Гостра та хронічна печінкова недостатність |
| Добровільна інформована письмова згода на участь у дослідженні | Незгода пацієнта на участь у дослідженні |
| | Порушення психічного стану |

Таблиця 2

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів

| Показник | Пацієнти (n = 130) |
|--------------------------------------|--------------------|
| Стать ч., абс. (%) | 65 (50 %) |
| Вік, роки | 58,5 [43; 66] |
| Тривалість лікування ГД, роки | 11 [6; 13] |
| eKt/V | 1,28 [1,24; 1,32] |
| ІМТ, кг/м ² | 21,3 [20,1; 22,3] |
| Об'єм талії, см | 88 [79; 92] |
| «Суха» маса тіла, кг | 65 [56; 75] |
| Міждіалізне збільшення маси тіла, кг | 3 [2,7; 3,2] |
| Середній САТ, мм рт. ст. | 150 [140; 160] |
| Середній ДАТ, мм рт. ст. | 90 [80; 92] |
| Гемоглобін, г/л | 85 [77; 92] |
| Сатурація трансферину, % | 32,6 [22,8; 36,9] |
| Холестерин, ммоль/л | 4,64 [4,08; 5,51] |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,37 [1,05; 2,04] |
| СРБ, г/л | 19 [12; 26] |
| Сечова кислота, ммоль/л | 398 [381; 423] |
| Загальний білок, г/л | 64 [60; 66] |
| Альбумін, г/л | 35 [32; 36] |
| iПТГ, пг/мл | 530 [313; 614] |
| P, ммоль/л | 1,88 [1,55; 2,03] |
| Ca ²⁺ , ммоль/л | 2,12 [1,98; 2,25] |
| K до діалізу, ммоль/л | 5,1 [4,8; 5,4] |

Скорочення: ІМТ — індекс маси тіла.

гломерулонефрит та гіпертензивна нефропатія (у кожного третього), а найменшою мірою — сечокам'яна хвороба та полікістоз нирок (у 5 разів рідше). Загальний розподіл усіх обстежених за нозологіями представлено на рис. 1.

Під час проведення дослідження порушення МФЕ виявлено у 84,6 % обстежених. За цим показником хворих, яким проводили ГД, розділили на дві групи: I склали 110 пацієнтів з ХХН 5 Д стадії з порушеною МФЕ, II — 20 пацієнтів з ХХН 5 Д стадії з непорушеною МФЕ.

За добовим профілем мелатоніну виявлено, що у хворих I групи порівняно з II концентрація мелатоніну в слині була достовірно нижчою, більш вираженою в нічний час (на 82,2%), ніж у денний (на 41,9 %).

У хворих I групи порівняно з II були достовірно більший ІМТ (на 7%) і об'єм талії (на 10 %), хоча ці показники знаходились у межах нормальних значень. У хворих групи з порушеною функцією епіфіза

була більшою тривалість лікування ГД (на 32 %), вищий рівень САТ (на 15,2 %) і ДАТ (на 11 %) та нижче вміст альбуміну (на 6 %) (табл. 4). Останнє може свідчити про зв'язок між порушенням білкового обміну та дисфункцією епіфіза.

За даними порівняльного аналізу значень показників eKt/V, сатурації трансферину, ліпідного спектра крові та пуринового обміну у двох групах достовірних розбіжностей не виявлено.

Наступним етапом роботи був аналіз МФЕ у хворих різного віку. Розподіл хворих за віком проводили згідно з класифікацією Американської асоціації геронтологів. Серед обстежених переважали пацієнти середнього та похилого віку (табл. 5).

Аналіз взаємозв'язку концентрації мелатоніну в слині з віком пацієнтів, яким проводили ГД, продемонстрував наявність від'ємної кореляції ($r = -0,20$; $p = 0,03$), що свідчить про вікзалежний характер МФЕ. Зв'язок з віком має саме концентрація мелатоніну вночі ($r = -0,21$; $p = 0,02$) (рис. 2).

Виявлено, що хворі похилого віку порівняно з пацієнтами молодого віку мають нижчі показники концентрації мелатоніну як у нічний час (на 38,3 %), так і в денний (на 38,4 %) порівняно з показниками у пацієнтів середнього віку (37,5 та 23,8% відповідно) (табл. 6). Це свідчить про те, що найбільш виражені порушення МФЕ виявлено у хворих раннього періоду старості.

Встановлено, що тривалість проведення ГД має зворотний кореляційний зв'язок з концентрацією мелатоніну в нічний і більш тісний — у денний час (рис. 3, 4). Отже, збільшення тривалості ГД у хворих асоціюється з погіршенням МФЕ.

Кореляційний аналіз показав, що збільшення ІМТ та об'єму талії у хворих, яким проводять ГД, поєднується зі зниженням концентрації мелатоніну в ден-



Рис. 1. Розподіл обстежених з ХХН 5 Д стадії за нозологіями

Таблиця 3

Циркадні ритми мелатоніну в групах обстежених

| Час доби | Референтне значення | Одиниця виміру | II група | I група | p |
|----------|---------------------|----------------|--------------------|------------------|---------|
| Денний | < 4,9 | пг/мл | 3,1 [2,6;3,5] | 1,8 [1,5;2,5] | < 0,001 |
| Нічний | 52,3—149 | пг/мл | 109,3 [91,4;130,1] | 19,5 [17,8;29,7] | < 0,001 |

Таблиця 4

Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів за групами

| Показник | II група | I група | p |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Стать ч., n/% | 8 (40 %) | 57 (52%) | 0,40 |
| Вік, роки | 54 [48,5; 61,5] | 59 [43; 67] | 0,14 |
| Тривалість лікування ГД, роки | 7,5 [4,5; 11] | 11 [6; 14] | 0,01 |
| eKt/V | 1,26 [1,24; 1,32] | 1,28 [1,24; 1,32] | 0,27 |
| ІМТ, кг/м ² | 20 [19,8; 21,2] | 21,4 [20,3; 22,8] | 0,01 |
| Об'єм талії, см | 80 [77,5; 90] | 89 [80; 93] | 0,04 |
| «Суха» маса тіла, кг | 57 [53,5; 68,5] | 66,5 [58; 75] | 0,04 |
| Міждіалізне збільшення маси тіла, кг | 3,1 [2,85; 3,25] | 3 [2,7; 3,2] | 0,19 |
| САТ, мм рт. ст. | 134 [130; 137] | 158 [142; 162] | < 0,001 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 80 [70; 87] | 90 [90; 96] | < 0,001 |
| Гемоглобін, г/л | 85,5 [80,5; 94] | 85 [76; 92] | 0,28 |
| Сатурація трансферину, % | 32,34 [27,94; 36,05] | 32,56 [22,8; 37,03] | 0,99 |
| Загальний холестерин, ммоль/л | 4,39 [4,22; 5,32] | 4,67 [4,03; 5,53] | 0,99 |
| Тригліцериди, ммоль/л | 1,25 [0,88; 1,72] | 1,46 [1,15; 2,05] | 0,28 |
| Сечова кислота, ммоль/л | 399 [388; 434] | 398 [381; 421] | 0,73 |
| Загальний білок, г/л | 65 [61; 67] | 64 [60; 66] | 0,20 |
| Альбумін, г/л | 36 [35; 36,5] | 34 [32; 36] | 0,01 |

ний ($r = -0,3$; $p = 0,0003$) та нічний ($r = -0,27$; $p = 0,002$) час, що може бути пов'язано із впливом мелатоніну на цикл сон — неспанья з подальшим збільшенням ІМТ на тлі зменшення тривалості сну. Цьому можна знайти пояснення у метааналізі 2008 р. щодо оцінки впливу тривалості сну на розвиток ожиріння, що включив дані 634 511 осіб, які брали участь у 30 дослідженнях (з них 12 досліджень проведені за участі дітей, 18 — дорослих). Ризик ожиріння за короткої тривалості сну у дітей становив 1,89 (95 % ДІ 1,46—2,43); $p < 0,0001$), у дорослих — 1,55 (95 % ДІ 1,43—1,68); $p < 0,0001$). Регресійний аналіз підтвердив, що у дорослих скорочення тривалості сну

на 1 год на добу призводить до збільшення ІМТ на 0,35 кг/м² [11, 14].

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між показником центральної гемодинаміки — рівнем САТ та концентрацією мелатоніну в денний та сильніший — у нічний час (рис. 5 і 6). Це знаходить своє підтвердження у сучасній науковій літературі. В експериментах на тваринах виявлено, що пінеалектомія призводить до стійкого підвищення АТ, рівень якого знижується до нормальних цифр завдяки екзогенному введенню мелатоніну [4]. Результати низки досліджень демонструють, що за недостатнього синтезу мелатоніну відбувається активація

Таблиця 5

Розподіл пацієнтів з ХХН 5 Д стадії за віком

| Кількість хворих | Вікова група | | | | Разом |
|------------------|------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------|
| | 15—24 роки (юні) | 25—44 роки (молодий вік) | 45—59 роки (середній вік) | 60—74 роки (похилий вік) | |
| Абс. (%) | 0 | 38 (29) | 51 (39) | 41 (32) | 130 (100) |

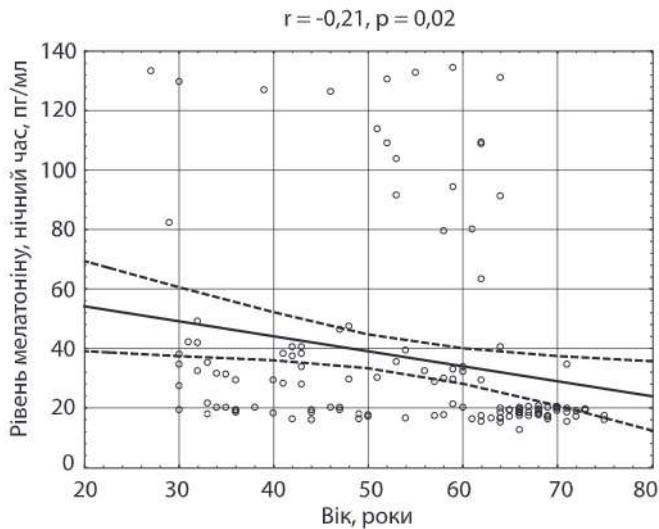


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між концентрацією мелатоніну в сні у нічний час та віком хворих

ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), знижується барорефлекторна активність, підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів, знижується фібринолітична активність крові, підвищується судинний тонус, що зумовлює несприятливий перебіг АГ і прогноз розвитку кардіоваскулярних ускладнень [12].

Схожі результати отримані при аналізі кореляційних зв'язків між рівнем ДАТ і показниками концентрації мелатоніну в денний ($r = -0,28; p = 0,0015$) та нічний ($r = -0,44; p < 0,001$) час, проте сила цих зв'язків менш тісна, ніж із САТ, оскільки саме рівень

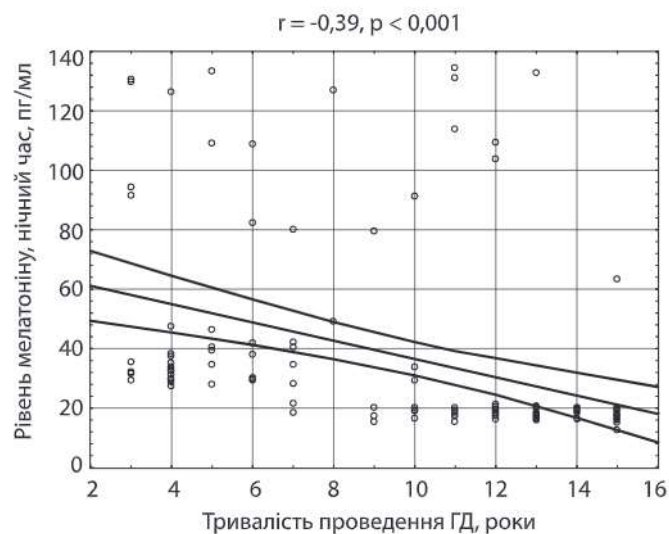


Рис. 3. Кореляція між концентрацією мелатоніну в нічний час та тривалістю ГД

МФЕ за віковими групами

| Вікова група | Концентрація мелатоніну в денний час | Концентрація мелатоніну в нічний час |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Молодий вік | 2,6 [1,7;3,3] | 30,3 [19,3;38,3] |
| Середній вік | 2,1 [1,7;3,1] | 29,9 [17,7;91,7] |
| Похилий вік | 1,6 [1,3;1,9] | 18,7 [17,4;19,5] |

останнього є вагомим прогностичним чинником розвитку інсульту та інфаркту міокарда.

Виявлено зв'язок між концентрацією мелатоніну в нічний час та рівнем загального білка ($r = 0,2; p = 0,02$) і гемоглобіну ($r = 0,19; p = 0,03$) вдень. Дослідники висловили гіпотезу, згідно з якою дисрегуляція метаболізму мелатоніну, можливо, пов'язана з дефіцитом ендogenous еритропоетину.

Цікавим виявився зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією мелатоніну в денний час і рівнем урикемії ($r = -0,23; p = 0,008$), що можна пояснити результатами інших досліджень, в яких визначено негативний вплив гіперурикемії на оксидантний стрес, ліпідний спектр крові, м'язову систему та протекторну властивість саме мелатоніну [8].

Результати нашого дослідження демонструють наявність порушення МФЕ у переважній більшості пацієнтів з ХХН 5 Д стадії. Визначено зв'язки між концентрацією мелатоніну та показниками САТ і ДАТ, ІМТ, віком пацієнтів, тривалістю проведення ЗНТ, рівнем альбуміну та гемоглобіну.

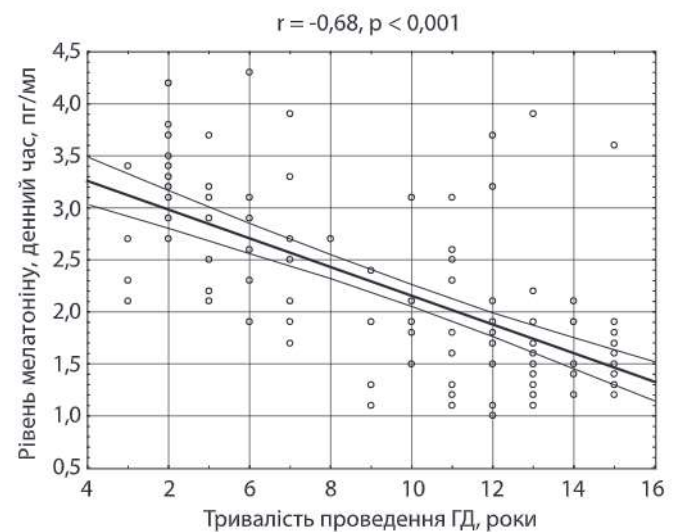


Рис. 4. Кореляція між концентрацією мелатоніну в денний час та тривалістю ГД

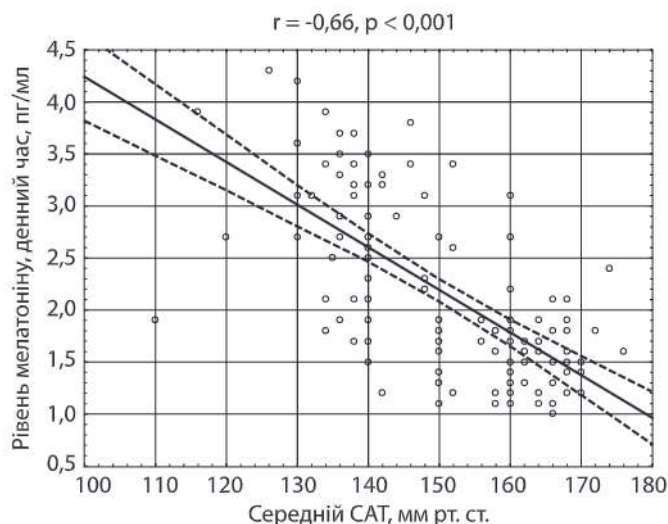


Рис. 5. Кореляція між концентрацією мелатоніну в денний час та рівнем САТ

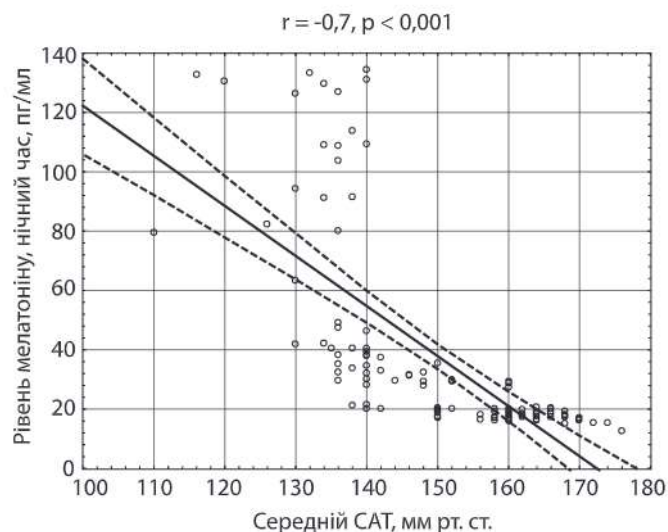


Рис. 6. Кореляція між концентрацією мелатоніну в нічний час та рівнем САТ

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з ХХН, яким проводять НЗТ ГД, часто виявляють порушення МФЕ (84,6 %), більш виражене в нічний час.

У хворих, що отримують ГД, мелатонінотворювальна дисфункція має вікзалежний характер: найбільш виражене зниження синтезу мелатоніну як вдень, так і переважно вночі характерне для осіб похилого віку.

У пацієнтів з ХХН 5 Д стадії порушення МФЕ детермінується тривалістю ГД, рівнем САТ і ДАТ, масою тіла, вмістом гемоглобіну та ступенем порушення білкового і пуринового обміну.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Участь авторів: науковий керівник проекту, розробка наукової ідеї, дизайн дослідження, редагування статті — В. Є. Кондратюк; основний виконавець, пошук літератури, збір матеріалу, відбір хворих, статистична обробка даних, написання статті — А. С. Петрова; аналіз даних — О. В. Карпенко.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Koch VCP, Van der Putten K, K Van Someren K et al. Impairment of endogenous melatonin rhythm is related to the degree of chronic kidney disease (CREAM study). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):513-519. DOI: 10.1093/ndt/gfp493.
2. Vujean A, Boutin. How Can Molecular Pharmacology Help Understand the Multiple Actions of Melatonin: 20

- Years of Research and Trends. November 21st 2018: 13–21. DOI: 10.5772/intechopen.79524.
3. Fernanda Gaspar Do Amaral ORCID Icon, Jessica Andrade-Silva ORCID Icon, Wilson M. T. Kuwabara & Jose Cipolla-Neto. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2019:293–300.
4. Girouard H. Inhibitory effect of melatonin on alpha1 adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2004;17(4):339-346. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.12.013.
5. Jermaine G Johnston, David M Pollock. Circadian regulation of renal function. *Free Radical Biology and Medicine*. 2018;119(1):93-107. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.018>.
6. Jihwan Myung, Mei-Yi Wu, Chun-Ya Lee et al. The Kidney Clock Contributes to Timekeeping by the Master Circadian Clock. *Nt J Mol Sci*. 2019;20(11):2765. <https://doi.org/10.3390/ijms20112765>.
7. Jose Cipolla-Neto, Fernanda Gaspar do Amaral. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocrine Reviews*. 2018;39,(Issue 6):990–1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
8. Maarman GJ, Andrew BM, Blackhurst DM, Ojuka EO. Melatonin protects against uric acid-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and triglyceride accumulation in C2C12 myotubes. *American Physiological Society*. 2017;122(4):1003-1010. DOI: 10.1152/japplphysiol.00873.2016.

9. Marije Russcher, Inks Chaves, Karolina Lech et al. An observational study on disturbed peripheral circadian rhythms in hemodialysis patients *Journal Chronobiology International. The Journal of Biological and Medical Rhythm Research*. 2015:848-857. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1048868>.
10. Maung SC, El Sara A, Chapman C et al. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2016;5(3):224-232. URL: <https://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v5/i3/224.htm>. DOI: <https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v5.i3.224>.
11. Mohsen Mohammadi-Sartang, Mohammad Ghorbani, Zohreh Mazloom. Meta-analyses: Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2017:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003>.
12. Reiter RJ, Tan DX, Paredes SD, Fuentes-Broto L. Beneficial effects of melatonin in cardiovascular disease. *Annals of medicine*. 2010;42(4):276-285. DOI: [10.3109/07853890903485748](https://doi.org/10.3109/07853890903485748).
13. Russcher M, Nagtegaal JE, Nurmohamed SA. Transplantation on Sleep, Melatonin, Circadian Rhythm and Quality of Life in Kidney Transplant Recipients and Living Donors. *Nephron*. 2015;129:6-15. <https://doi.org/10.1159/000369308>.
14. Saba Loloiea, Mahdi Sepidarkishb, Azadeh Heydarianc. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome. Clinical Research & Reviews*. 2019;13(Issue 3):1901-1910.
15. Sayaka Ishigaki, Naro Ohashi, Takashi Matsuyama et al. Melatonin ameliorates intrarenal renin-angiotensin system in a 5/6 nephrectomy rat model. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2017;22(3):539-549. DOI: [10.1007/s10157-017-1505-7](https://doi.org/10.1007/s10157-017-1505-7).
16. The World Health Report 2008 – primary health care (Now more than ever) <http://www.who.int/whr/2008>.
17. Wei Peng, Mengtong Lei, Jun Zhang, Yong Zhang. The protective effect of melatonin on the in vitro development of yak embryos against hydrogen peroxide-induced oxidative injury. Cambridge University Press. 2019:118-125. d Yong Zhang (a1) DOI: <https://doi.org/10.1017/S0967199418000412>.
18. Васильева ИА, Петрова НН. Современные подходы к психологической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью: Пособие для врачей. СПб, 2010:92-94.
19. Каладзе НН, Слободян ЕИ, Говдалюк АЛ. Эпифизарный гормон мелатонин и хроническая болезнь почек (обзор литературы и собственные исследования). *Здоровье ребенка*. 2015;2(61):1836-188.
20. Смирнов АВ. Заместительная почечная терапия. *Нефрология*. 2011. Приложение 1:33-46.

РЕЗЮМЕ

Характеристика мелатонінутворювальної функції епіфіза у пацієнтів з хронічною хворобою нирок у термінальній стадії

В. Є. Кондратюк, А. С. Петрова, О. В. Карпенко

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

За результатами низки наукових досліджень доведено наявність зв'язку між функціональним станом епіфіза та видільною функцією нирок. Проте існують невирішені питання щодо особливостей мелатонінутворювальної функції епіфіза (МФЕ) у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), яким проводять гемодіаліз (ГД), залежно від причини ХХН, тривалості патології, терміну проведення ГД та віку пацієнтів.

Мета роботи — дослідити МФЕ у пацієнтів з ХХН 5 Д стадії, яким проводять ГД.

Матеріали та методи. Обстежено 130 пацієнтів (50 % чоловіків) із ХХН 5 Д стадії, яким проводили ГД. Середній вік хворих становив ($54,5 \pm 13,6$) року, середня тривалість терапії ГД — ($11,1 \pm 3,5$) року. Залежно від концентрації мелатоніну в слині хворих розділили на дві групи: I — з порушеною МФЕ ($n = 110$) і II — з непорушеною МФЕ ($n = 20$). У всіх обстежених визначали в крові рівень креатиніну, гемоглобін, альбуміну, загального білка, загального холестерину, тригліцеридів, сечової кислоти, денну та нічну концентрацію мелатоніну в слині з допомогою методу імуноферментного аналізу, а також вимірювали рівень офісного артеріального тиску (АТ).

Результати та обговорення. У хворих I групи порівняно з II була достовірно нижча концентрація мелатоніну в слині в нічний і денний час (на 82,2 і 41,9 % відповідно). За даними кореляційного аналізу у хворих I групи порівняно з II були більші індекс маси тіла (на 7 %), об'єм талії (на 10 %), тривалість проведення ГД (на 32 %), вищий рівень систолічного (САТ, на 15,2 %) і діастолічного (ДАТ, на 11 %) АТ та нижча альбумінемія (на 6 %). У хворих похилого віку порівняно з пацієнтами молодого та середнього віку концентрація мелатоніну була нижчою в нічний час (на 38,3 і 37,5 % відповідно).

Висновки. У пацієнтів з ХХН, яким проводять нирково-замісну терапію шляхом ГД, здебільшого порушена МФЕ (84,6 %), більш виражена в нічний час. У обстежених мелатонінутворювальна дисфункція має вікзалежний характер: для осіб похилого віку характерне найбільш виражене зниження синтезу мелатоніну як вдень, так і переважно вночі. У пацієнтів з ХХН 5 Д стадії порушення МФЕ детермінується тривалістю ГД, рівнем САТ і ДАТ, масою тіла, вмістом гемоглобіну та ступенем порушення білкового і пуринового обміну.

Ключові слова: мелатонін, гемодіаліз, мелатонінутворювальна функція епіфіза, хронічна хвороба нирок, артеріальний тиск.

РЕЗЮМЕ

Характеристика мелатонінообразующей функции эпифиза у пациентов с хронической болезнью почек в терминальной стадии

В. Е. Кондратиук, А. С. Петрова, Е. В. Карпенко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

По результатам ряда исследований доказано наличие связи между функциональным состоянием эпифиза и выделительной функцией почек. Однако до сих пор не определены особенности мелатонинобразующей функции эпифиза (МФЭ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которым проводят гемодиализ (ГД), в зависимости от причины ХБП, продолжительности патологии, длительности ГД, а также возраста пациентов.

Цель работы — исследовать МФЭ у пациентов с ХБП 5 Д стадии, которым проводят ГД.

Материалы и методы. Обследованы 130 (50 % мужчин) пациентов с ХБП 5 Д стадии, которым проводят ГД. Средний возраст больных составил ($54,5 \pm 13,6$) года, средняя продолжительность ГД — ($11,1 \pm 3,5$) года. В зависимости от концентрации мелатонина в слюне больных разделили на две группы. У всех обследованных определяли в крови содержание креатинина, гемоглобина, альбумина, общего белка, общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, дневную и ночную концентрацию мелатонина в слюне с помощью метода иммуноферментного анализа, а также измеряли уровень офисного артериального давления (АД).

Результаты и обсуждение. У больных I группы в сравнении со II была достоверно более низкая концентрация мелатонина в слюне в ночное и днев-

ное время (на 82,2 и на 41,9 % соответственно). По данным корреляционного анализа у больных I группы в сравнении со II были больше индекс массы тела (на 7 %), объем талии (на 10 %) и продолжительность проведения ГД (на 32 %), выше уровень систолического (САД, на 15,2 %) и диастолического (ДАД, на 11 %) АД и более низкая альбуминемия (на 6 %). У больных пожилого возраста в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста концентрация мелатонина была ниже в ночное время (на 38,3 и 37,5 % соответственно).

Выводы. У пациентов с ХБП, которым проводят почечно-заместительную терапию путем ГД, зачастую нарушена МФЭ (84,6 %), более выраженная в ночное время. У обследованных мелатонинобразующая дисфункция имеет возрастзависимый характер: для пожилых людей характерно наиболее выраженное снижение синтеза мелатонина как днем, так и преимущественно ночью. У пациентов с ХБП 5 Д стадии нарушение МФЭ детерминируется продолжительностью ГД, уровнем САД и ДАД, массой тела, содержанием гемоглобина и степенью нарушения белкового и пуринового обмена.

Ключевые слова: мелатонин, гемодиализ, мелатонинобразующая функция эпифиза, хроническая болезнь почек, артериальное давление.

SUMMARY

Characterization of melatonin-forming function of pineal gland in patients with end-stage chronic kidney disease

V. E. Kondratiuk, A. S. Petrova, O. V. Karpenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Series of studies have proved the relationship between functional state of pineal gland and renal excretory function. However, there are unresolved questions about the features of melatonin-forming function of pineal gland (MFF) in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis (HD), depending on cause of CKD, duration of the pathology and HD, and patients' age.

Objective — to investigate the MFF in patients with CKD stage 5D who are treated with HD.

Materials and methods. The study involved 130 patients (50 % of men) with CKD 5D treated with HD. The average age is 54.5 ± 13.6 years. The average duration of HD therapy is 11.1 ± 3.5 years. Based on melatonin level, patients treated with HD were divided into two groups: I — with impaired MFF ($n = 110$) and II — with normal

MFP (n = 20). Levels of creatinine, blood hemoglobin, albumin, total protein, total cholesterol, triglycerides, uric acid, day and night salivary melatonin levels by enzyme-linked immunosorbent assay, and office blood pressure (BP) were determined for all patients.

Results and discussion. Compared with patients of group II, patients of group I had a significantly lower level of melatonin in saliva during night and day (82.2 % and 41.9 %, respectively). Compared with patients of group II, patients with impaired MFF had a higher body mass index (by 7 %) and waist circumference (by 10 %), a longer duration of HD treatment (by 32 %), higher systolic (by 15.2 %) and diastolic blood pressure (11 %) and lower albumin level (6 %), which was confirmed by correlation analysis. Elderly patients, compared with a group of patients of young and middle age, had lower levels of melatonin at night (by 38.3 % and 37.5 %, respectively).

Conclusions. For patients with chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy with hemodialysis, frequent impairment of the melatonin-forming function of the pineal gland (84.6 %) is inherent and more pronounced at night. In the examined patients, melatonin-forming dysfunction is age-dependent in nature — the most pronounced decrease in melatonin synthesis, both during the day and mainly at night, is typical for older people. In patients with chronic kidney disease of stage 5D, impairment of melatonin-forming function of pineal gland is determined by the duration of hemodialysis, levels of systolic and diastolic blood pressure, body weight, hemoglobin level and the degree of disturbance of protein and purine metabolism.

Key words: melatonin, hemodialysis, melatonin-forming function of the pineal gland, chronic kidney disease, blood pressure.

Дата надходження до редакції 23.11.2019 р.