



# Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

## Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

## Research Article

V. Kondratiuk, A. Petrova

doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.06

## Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Citation:

Kondratiuk V, Petrova A. Characteristics of melatonin-forming disorders of the epiphysis in hemodialysis patients depending on clinical and demographic parameters. Ukr J Nephrol Dial. 2020;1(65):36-47. doi: 10.31450/ukrjnd.1(65).2020.06

**Abstract.** Current scientific studies' results have shown the relationship between the epiphysis functional state and the kidneys function. However, the impaired of the epiphysis melatonin-forming function (MFE) in patients with chronic kidney disease (CKD) undergoing hemodialysis (HD) is a poorly understood issue.

**Methods.** 130 HD patients (50% of men) were examined in this study. Based on the melatonin level, the patients were allocated into 2 groups: group I included 110 HD patients with impaired MFE and group II consisted of 20 HD patients with preserved MFE. 20 healthy individuals were included in the control group.

**Results.** The melatonin level was significantly lower in HD patients compared to the control group at daytime and night ( $p < 0.001$ ). MFE disorder were diagnosed in 84.6% HD patients. The group I patients had significantly higher BMI ( $p = 0.01$ ), waist volume ( $p = 0.04$ ), duration of HD treatment ( $p = 0.01$ ) and arterial pressure ( $p < 0.001$ ) compared with the second group. Moreover, the increased level of C-reactive protein ( $p < 0.001$ ), total cholesterol ( $p < 0.05$ ), triglycerides ( $p < 0.05$ ) and a lower serum albumin level ( $p < 0.01$ ) were observed in the patients of group I compared with the second one. The melatonin levels at daytime and night were significantly correlated with the patients' age ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.001$  and  $r = -0.40$ ;  $p < 0.001$ ), HD treatment duration ( $r = -0.64$ ;  $p < 0.001$  and  $r = -0.65$ ;  $p < 0.001$ ), BMI ( $r = -0.22$ ;  $p = 0.006$  and  $r = -0.33$ ;  $p < 0.001$ ) and arterial pressure ( $r = -0.66$ ;  $p < 0.001$  and  $r = -0.84$ ;  $p < 0.001$ ). In addition, albumin, hemoglobin and serum uric acid concentration were associated with the melatonin level.

**Conclusions.** The violation of MFE was diagnosed in 84.6% of HD patients and determined by the duration of the dialysis treatment, the blood pressure, body weight, hemoglobin level, the degree of impaired protein and purine metabolism.

**Key words:** melatonin, melatonin-forming function, chronic kidney disease, hemodialysis.

**Conflict of interest statement:** the authors declared no competing interests.

© Kondratiuk V., Petrova A., 2020.

Correspondence should be addressed to Anna Petrova: [anna2311doc@ukr.net](mailto:anna2311doc@ukr.net)

### Article history:

Received December 23, 2019

Received in revised form/

January 17, 2020

Accepted January 24, 2020



© Кондратюк В. Є., Петрова А. С., 2020

УДК: 616.61–085.38–073.27–053–037

В.Є. Кондратюк, А.С. Петрова

## Характеристика порушень мелатонінутворювальної функції епіфізу у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються методом гемодіалізу залежно від клініко-демографічних показників

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Результати наукових досліджень демонструють наявність взаємозв'язку між функціональним станом епіфізу та функцією нирок. Проте, порушення мелатонінутворювальної функції епіфізу (МФЕ) у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), які лікуються методом гемодіалізу (ГД) є маловивченим питанням.

**Мета:** дослідити МФЕ у хворих на ХХН V Д стадії: ГД залежно від клініко – демографічних показників.

**Методи.** Обстежено 130 ГД пацієнтів (50 % чоловіків). На підставі концентрації мелатоніну у слині, пацієнти були розподілені на дві групи: група I – 110 хворих з порушеною МФЕ, група II – 20 пацієнтів з нормальною МФЕ. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

**Результати.** У ГД пацієнтів, у порівнянні з групою контролю, рівень мелатоніну був достовірно нижчим як у денний, так і більш значно у нічний періоду ( $p < 0,001$ ). Порушення МФЕ виявлено у 84,6% ГД пацієнтів. У пацієнтів I групи діагностовано статистично значущо вищі ІМТ ( $p < 0,01$ ), об'єм талії ( $p = 0,04$ ), тривалість лікування ГД ( $p < 0,01$ ), та артеріальний тиск ( $p < 0,001$ ). В результатах лабораторних досліджень пацієнтів з порушеною МФЕ звертає увагу підвищена концентрація С-реактивного білку крові ( $p < 0,001$ ), загального холестерину ( $p < 0,05$ ), тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) та нижчий рівень альбуміну ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з хворими без порушення МФЕ.

Встановлено кореляційний зв'язок денного та нічного рівня мелатоніну з віком пацієнтів ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,001$  та  $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ ), тривалістю лікування ГД ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,001$  та  $r = -0,65$ ;  $p < 0,001$ , ІМТ ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,006$  та  $r = -0,33$ ;  $p < 0,001$ ) та артеріальним тиском ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,001$  та  $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ ). Крім того, рівень мелатоніну асоціювався з альбуміном, гемоглобіном та сечовою кислотою сироватки.

**Висновки.** Для ГД пацієнтів притаманне часте порушення МФЕ (84,6 %), яке є більш вираженим у нічний час та детермінується тривалістю ГД, рівнем артеріального тиску, масою тіла, рівнем гемоглобіну, ступенем порушення білкового та пуринового обміну.

**Ключові слова:** мелатонін, мелатонінутворювальна функція епіфізу, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз.

**Вступ.** За останні 10 років у світі спостерігається збільшення кількості хворих, які лікуються методами нирково-замісної терапії (НЗТ) на 70% [1]. Розвиток та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) часто асоціюється з погіршенням якості життя (ЯЖ) та супроводжується несприятливими змінами у психологічній, фізичній та соціальній сферах життя пацієнтів. Залучення більш досконалих технологій НЗТ дає можливість подовжити тривалість життя хворих з термінальною стадією ХХН [2]. Проте пошук нових способів лікування, поліпшення ЯЖ і прогнозу хворих на ХХН залишається актуальним питанням сучасної нефрології.

Сьогодні все більшу увагу науковців привертають дослідження присвячені регуляторній ролі мелатоніну (МТ) у біологічних функціях хворих із різною патологією [3, 4]. Ключова роль МТ визначається тим, що ритмам його продукції підпорядковані всі ендogenous ритми організму. Єдиним

джерелом МТ у людей, що виконує роль фоторегулятора циркадних біоритмів усього організму, є епіфіз [5, 6]. МТ є гормоном епіфізу, що виконує нейроендокринно-імунну координацію сигналів біологічних процесів в організмі на молекулярному рівні. Доведено, що фізіологічними властивостями МТ є антиоксидантний, імуномодельючий, антистресорний та антигіпертензивний ефекти [7, 8].

У пацієнтів на ХХН, так як і у інших хронічних пацієнтів спостерігається сезонна та добова періодичність клінічної симптоматики, що представлено порушенням сну, більш частим сечовипусканням в ранішні години, ніктурією. Все вище перераховане може свідчити про взаємозв'язок функціональних змін епіфізу з формуванням та прогресуванням ХХН. Біоритми ренальних функцій є відображенням етапів розвитку патологічних процесів в нирках, чим глибші порушення хроноритмів, тим сильніший прояв патологічних процесів [9].

Факторами, що впливають на синтез МТ при ХХН, вважають порушення бета-адренорецепторноопосередкованої реактивності, що інгібує розщеплення N-acetyltransferase (NAT) та призводить до збільшення синтезу МТ. Постійна уремія хворих з термінальною нирковою недостатністю детермінує розвиток денної сонливості, що призводить до по-

Петрова Анна  
anna2311doc@ukr.net

рушення ритму сон– неспання, та має несприятливий вплив на синтез МТ [10, 11]. Результати експериментальних і клінічних наукових досліджень довели, що введення екзогенного МТ призводить до зниження осмолярності сечі, концентрації іонів натрію, калію, збільшенню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Адаже під впливом МТ відбувається зменшення пошкодження паренхіматозних клітин та фіброзу, простежується зниження рівня протеїнурії [12-15].

Проте на сьогодні існує багато невирішених питань щодо особливостей синтезу МТ у хворих на гемодіалізі (ГД) залежно від часу доби, причини ХХН, тривалості гемодіалізу, віку та статі пацієнтів, що безсумнівно, потребує подальшого дослідження та обговорення.

**Мета роботи:** дослідити мелатонінутворювальну функцію епіфізу (МФЕ) у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються методом гемодіалізу залежно від клініко-демографічних показників.

**Матеріал та методи.** З метою клінічної оцінки МФЕ обстежено 130 ГД пацієнтів (чоловіків – 65, жінок – 65), які знаходилися на лікуванні в умовах комунального некомерційного підприємства «Київський міський центр нефрології та діалізу». Середня тривалість діалітичного лікування становила 11 [6; 13] років. Швидкість потоку крові становила 250-300 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500 мл/хв. Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження 25-50 МО/кг, підтримувальна 10-25 МО/кг/год.) Усі сеанси гемодіалізу виконано на артеріовенозній фістулі, діалітичний час складав 12 год/тиждень.

20 практично здорових осіб (10 чоловіків та 10 жінок) склали контрольну групу.

Критеріями виключення з дослідження були: вік молодше 18 років, тривалість НЗТ менше 3 місяців, гострі порушення мозкового та коронарного кровообігу в анамнезі, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), рівень гемоглобіну < 70 г/л, гострі інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані упродовж останніх 3 місяців, онкологічні захворювання, трансплантація нирки в анамнезі, гостра та хронічна печінкова недостатність, незгода пацієнта на участь в дослідженні, порушення психічного стану.

Усім пацієнтам визначали рівень креатиніну для розрахунку ШКФ, сироваткові рівні загального

кальцію, фосфору, гемоглобіну крові, альбуміну, загального білка, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, паратгормону, загального заліза, феритину, трансферину, %TSAT, рівень натрію, калію, сечової кислоти, С-реактивного білку та денний і нічний рівні МТ.

Концентрацію МТ визначали імуноферментним методом з використанням набору Human MS (Melatonin Sulfate) ELISA Kit, Elabscience. Забір проводили у денний та нічний час, переважно у весняно-літній період, з мінімальним освітленням 30 lx. Використовували нестимульовану слину, яку збирали у капсулу типу Епіндорф у об'ємі 1 мл, що негайно заморожувалась та зберігалась за температури -20 °С.

Офісне вимірювання артеріального тиску (АТ) проводили, до, впродовж та після сеансу ГД з аналізом систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), пульсового АТ (ПАТ). За цільовий рівень артеріального тиску приймали середній АТ ≤135/85 мм. рт. ст. вранці і ввечері протягом 6 недіалітичних днів у двотижневий період.

Кожному пацієнту визначали двохпульсовий Kt/V за Daugirdas (DPV V Kt/V), що складав 1,44 [1,42; 1,46].

Усі хворі отримували стандартну антигіпертензивну терапію.

Протягом виконання роботи дотримані принципи біоетики та законодавчих норм і вимог щодо проведення біомедичних досліджень. Протокол дослідження схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми Microsoft Office Excel 2010 та IBM Statistics Spss 22. Неперервні дані представлені медіаною та міжквартильним розмахом (Me [Q25 - Q75]), категоріальні – виражені у відсотках (%). Для порівняння нормально розподілених даних використовували критерій Ст'юдента, за невідповідності закону нормального розподілу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок визначали за методами Пірсона (r) та Спірмена залежно від розподілу показників.

Демографічні дані та клінічна характеристика включених у дослідження хворих продемонстровані у таблиці 1.

Таблиця 1

## Клінічна та демографічна характеристика ГД пацієнтів

Показник	Пацієнти (n=130)
Вік, роки	58,5 [43; 66]
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,3 [20,1; 22,3]
Об'єм талії, см	88 [79; 92]
Офісний середній САТ, мм рт ст	150 [140; 160]

Продовження таблиці 1

Показник	Пацієнти (n=130)
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [80; 92]
Гемоглобін, г/л	85 [77; 92]
Феритин, нг/мл	311,4 [172,6; 505,4]
Сатурація трансферину, %	32 [22,8; 36,3]
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]
СРБ (г/л)	17 [8; 23]
Сечова кислота, ммоль/л	399 [372; 428]
Альбумін (г/л)	35 [32; 37]
іПТГ (пг/мл)	530 [313; 614]
Р (ммоль/л)	1,88 [1,55; 2,03]
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,25]

**Скорочення:** ІМТ-індекс маси тіла, САТ-систолический артеріальний тиск, ДАТ-діастолічний артеріальний тиск, ЗХ – загальний холестерин, СРБ - С-реактивний білок, Р – фосфор, Ca<sup>2+</sup> – кальцій, іПТГ-інтактний паратгормон.

Серед обстежених пацієнтів, превалювали (39%) пацієнти середнього віку (44-60 роки), частка пацієнтів раннього періоду старості або похилого віку (60-75 роки) склала 32%, найменшу чисельність склали пацієнти активного або молодого віку (25-44 роки) 29%.

**Результати.** У ГД пацієнтів, у порівнянні з практично здоровими особами, виявлено статистично значуще зниження МФЕ, що представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

## Циркадні ритми мелатоніну обстежених груп

Рівень мелатоніну, пг/мл	Хворі на ХХН 5 ГД ст. (n=130)	Практично здорові особи (n=20)	p
Денний час	1,9 [1,5; 2,9]	3,85 [3,55; 4,15]	<0,001
Нічний час	20,1 [18,2; 37,5]	126,85 [102,15; 135,85]	<0,001

Отримані дані співпадають з результатами інших клінічних досліджень, в яких продемонстровано негативний вплив порушення нирок на МФЕ [16, 17].

Окрім МФЕ пацієнти обох груп достовірно відрізнялися за середніми значеннями САТ, ДАТ, гемоглобіну, феритину, сатурації трансферину, ТГ, СРБ, сечової кислоти, альбуміну, іПТГ, фосфору та іонізованого кальцію крові (табл. 3).

Таблиця 3

## Клініко-демографічна характеристика включених у дослідження осіб

Показник	ГД пацієнти (n=130)	Група контролю (n=20)	p
Вік, роки	58,5 [43; 66]	56 [45; 63]	0,6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,3 [20,1; 22,3]	22,5 [20,42; 23,86]	0,1
Об'єм талії, см	88 [79; 92]	80 [77,5; 88]	0,02
Офісний САТ, мм рт. ст.	150 [140; 160]	120 [116; 128]	<0,001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	90 [80; 92]	80 [73; 80]	<0,001
Гемоглобін, г/л	85 [77; 92]	134 [129; 136]	<0,001
Феритин	311,4 [172,6; 505,4]	73,25 [62,85; 112,4]	<0,001
Сатурація трансферину, %	32 [22,8; 36,3]	38,92 [34,6; 44,1]	<0,001
ЗХ, ммоль/л	4,31 [2,93; 5,62]	4,25 [3,85; 4,65]	0,9
ТГ, ммоль/л	1,52 [1,24; 1,77]	1,16 [0,89; 1,25]	<0,001
СРБ (г/л)	17 [8; 23]	5 [3; 6,5]	<0,001
Сечова кислота, ммоль/л	399 [372; 428]	282,5 [246; 298]	<0,001
Альбумін (г/л)	35 [32; 37]	40 [38,5; 42,5]	<0,001

Продовження таблиці 3

Показник	ГД пацієнти (n=130)	Група контролю (n=20)	p
iПТГ (пг/мл)	530 [313; 614]	32,5 [21; 44]	<0,001
P (ммоль/л)	1,88 [1,55; 2,03]	1,03 [0,93; 1,14]	<0,001
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,25]	2,4 [2,3; 2,4]	<0,001

Незважаючи на менш виражені порушення МФЕ, рівень МТ у контрольній групі мав зворотній кореляційний зв'язок з віком ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ), що свідчить про вік-залежний характер порушень МФЕ. Аналіз нічного рівня МТ виявив його зворотній кореляційний зв'язок з рівнем сечової кислоти ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ) та прямий – з рівнем

гемоглобіном ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує наукові дані щодо властивостей МТ.

Серед нозологічної основи ХХН домінували гломерулонефрит та гіпертензивна нефропатія. Загальний нозологічний розподіл усіх обстежених пацієнтів представлений на рис. 1.

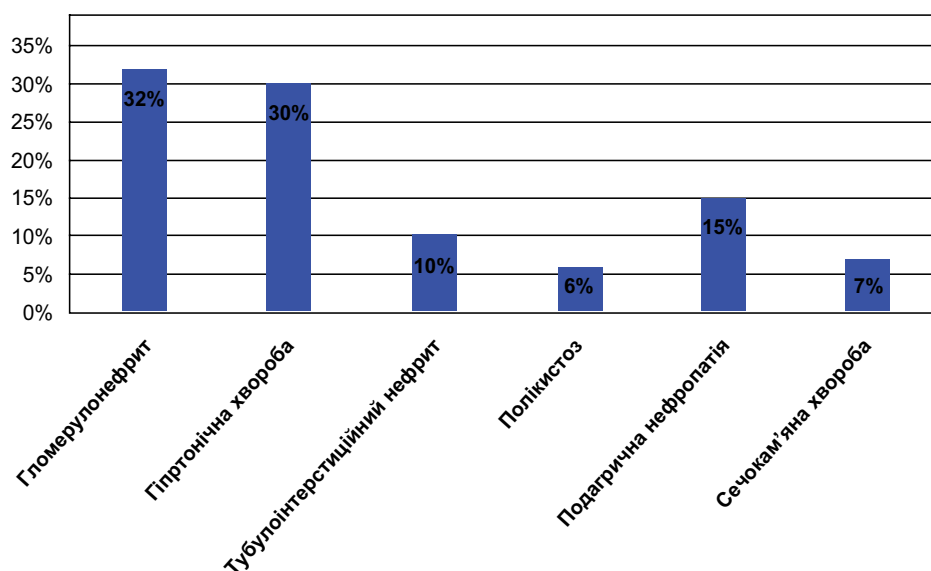


Рис. 1. Розподіл обстежених пацієнтів за нозологічною основою ХХН.

Розподіл хворих на НЗТ за віком проводився згідно з класифікацією Американської асоціації геронтологів. Серед пацієнтів переважали пацієнти

середнього та похилого (або ранній період старості) віку (рис. 2. ).

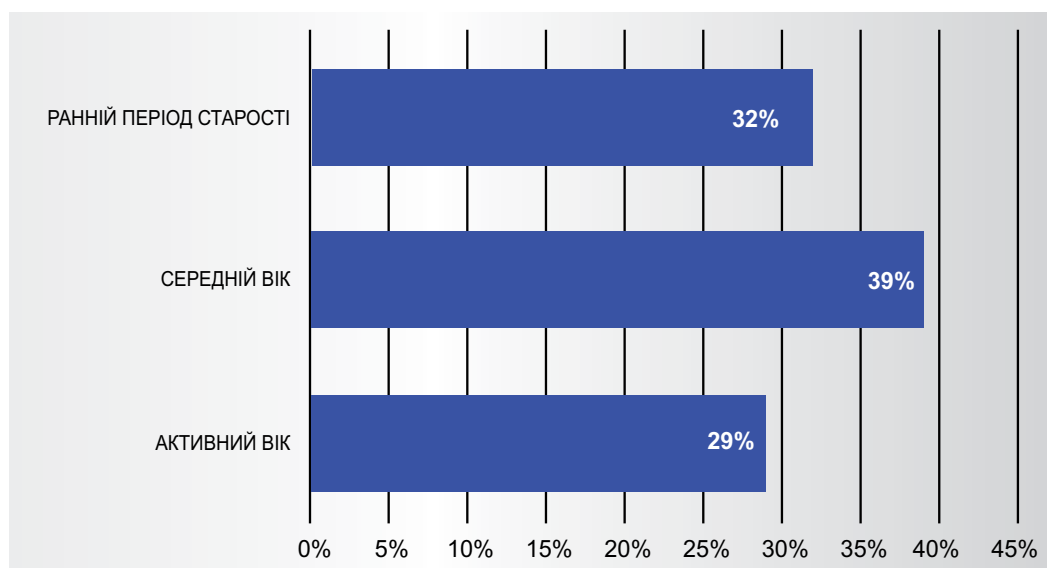


Рис. 2. Розподіл ГД хворих за віком

За добовим профілем мелатоніну виявлено, що хворі основної групи порівняно з хворими групи II мали достовірно нижчий рівень МТ у сні: більш виражений у нічний період (на 82,4%), ніж у денний (на 41,9 %), що наведено у таблиці 4.

Таблиця 4

## Циркадні ритми мелатоніну у обстежених групах хворих

Рівень МТ	Референтні значення	Одиниці виміру	II група (n = 20)	I група, (n=110)	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	111,0 [97,3;130]	19,5 [17,8;29,7]	<0,001

Хворі з порушеною МФЕ порівняно з хворими II групи мали достовірно більший ІМТ (p < 0,01) і об'єм талії (p = 0,04), хоча ці показники знаходились у межах нормальних значень. Хворі I групи з мали більшу тривалість лікування ГД (p < 0,01) та вищий рівень САТ (p < 0,001) і ДАТ (p < 0,001). Результати лабораторного обстеження засвідчили вищий рівень СРБ (p < 0,001), ЗХ (p < 0,05), ТГ (p < 0,05) та нижчий рівень альбуміну (p < 0,01) у пацієнтів I групи (табл. 5).

Таблиця 5

## Клініко-демографічна характеристика ГД пацієнтів а

Показник	I група, (n=110)	II група (n = 20)	p
Стать ч, абс., (%)	57 (52%)	8 (40%)	0,04
Вік, роки	59 [43; 67]	54 [48,5; 61,5]	0,13
Тривалість лікування ГД, роки	11,5 [6; 14]	7,5 [4,5; 11]	0,01
Стаж АГ	14,5 [8; 17]	10 [6; 14]	0,04
eKt/V	1,44 [1,42; 1,46]	1,42 [1,42; 1,44]	0,04
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,43 [20,3; 22,8]	20 [19,84; 21,21]	0,01
Об'єм талії, см	89 [80; 93]	80 [77,5; 90]	0,04
«Суха» вага, кг	66,5 [58; 75]	57 [53,5; 68,5]	0,04
Міждіалізна прибавка ваги, кг	3 [2,7; 3,2]	3,1 [2,85; 3,25]	0,19
Офісний середній САТ, мм рт ст	158 [142; 162]	134 [130; 137]	<0,001
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [80; 96]	80 [70; 87]	<0,001
Гемоглобін, г/л	85 [76; 92]	85,5 [80,5; 94]	0,3
Сатурація трансферину, %	32 [22,6; 36,3]	32,35 [27,94; 36,05]	0,9
Загальний холестерин, ммоль/л	4,4 [3,11; 5,7]	3,37 [2,37; 5,26]	0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,56 [1,25; 1,78]	1,3 [1,2; 1,4]	0,05
СРБ (г/л)	18 [12; 24]	5,5 [4,5; 8]	<0,001
Сечова кислота, ммоль/л	400 [357; 427]	399 [388; 434]	0,96
Альбумін (г/л)	34 [32; 37]	36 [35; 37]	0,006
iПТГ (пг/мл)	550 [325; 621]	510 [243; 581]	0,26
P (ммоль/л)	1,88 [1,57; 2,03]	1,78 [1,46; 2,11]	0,46
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	2,12 [1,98; 2,23]	2,17 [2,04; 2,29]	0,4
Калій до діалізу (ммоль/л)	5,1 [4,8; 5,4]	5,05 [4,85; 5,25]	0,55

Порівняльний аналіз показників калію, кальцію, фосфору, паратгормону, сатурації трансферину та пуринового обміну у двох групах достовірних розбіжностей не виявив.

Серед етіологічних причин ХХН пацієнтів I групи превалювали гіпертензивна нефропатія та гломерулонефрит, у меншій мірі полікістоз та сечокам'яна хвороба, що представлено на рис. 3.



Рис. 3. Розподіл хворих I групи за нозологічною основою ХХН.

Найвищі рівні нічного МТ спостерігалися у пацієнтів на гломерулонефрит (табл. 6).

Таблиця 6

## Циркадні ритми МТ пацієнтів основної групи залежно від нозології

Нозологія ХХН	Рівень МТ	
	Денний рівень, пг/мл	Нічний рівень, пг/мл
Гіпертензивна нефропатія	1,6 [1,3; 1,8] *#	17,95 [17,1; 19,4] #
Гломерулонефрит	2,7 [1,9; 3,2] \$&	29,8 [19,3; 37,5] \$
Подагрична нефропатія	1,65 [1,3; 2,4]	20,1 [19,3; 30,8]
Полікістоз	1,9 [1,6; 2,1]	19,2 [19,2; 32,2]
Сечокам'яна хвороба	1,3 [1,2; 1,7]	18,4 [17,3; 20,6]
Тубулоінтерстиційний нефрит	1,9 [1,8; 2,5]	19,5 [17,3; 29,7]

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими на тубулоінтерстиційний нефрит;  
 2. # –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими на гломерулонефрит;  
 3. \$ –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими на сечокам'яну хворобу;  
 4. & –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими на подагричну нефропатію.

Під час аналізу порушень МФЕ залежно від статі виявлені найнижчі рівні денного та тенденція до зниження нічного рівня МТ у жінок, у порівнянні з чоловіками ( $p < 0,05$  та  $p = 0,06$  відповідно) (табл. 7).

Таблиця 7

## Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від статі

Показник	Чоловіки (n=57)	Жінки (n=53)	p
Денний рівень, пг/мл	1,9 [1,5; 2,9]	1,7 [1,4; 2,1]	0,03
Нічний рівень, пг/мл	20,1 [18,4; 32,8]	19,3 [17,3; 21,3]	0,06

Наступним етапом роботи є аналіз порушення МФЕ у хворих основної групи залежно від віку. Виявлено, що хворі похилого віку порівняно з групою пацієнтів активного віку мають вірогідно нижчі показники рівня МТ, як у нічний, так і в денний час (табл. 8).

Таблиця 8

## Циркадні ритми мелатоніну основної групи залежно від віку

Рівні мелатоніну	Активний вік, (n=34)	Середній вік, (n=36)	Ранній період старості, (n=40)
Денний, пг/мл	2,25 [1,7; 3,2]	1,85 [1,55; 2,9] *	1,55 [1,3; 1,9] * #
Нічний, пг/мл	28,75 [19,3; 37,5]	20,1 [17,1; 31,2] *	18,7 [17,4; 19,5] * #

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими активного віку;  
 2. # –  $p < 0,01$  у порівнянні з хворими середнього віку.

Для подальшого аналізу залежно від стажу діалізного лікування, пацієнтів було розподілено на 3 групи:

- 1 група (n = 24) - лікування ГД від 1 до 5 р.,
- 2 група (n = 20) - лікування ГД від 5 до 10 р.,
- 3 група (n = 66) - лікування ГД більше 10 р.

Слід зазначити, що у пацієнтів 3 групи рівень денного МТ у слині нижчий за його рівень у інших групах. Порівняльний аналіз результатів рівнів МТ між I та II групами продемонстрував достовірно вищі рівні гормону 1-ї групи, як у денний так і у нічний час, що представлено у таблиці 9.

Таблиця 9

#### Циркадні ритми МТ основної групи залежно від тривалості ГД лікування

Рівні мелатоніну	1 група (n = 24)	2 група (n = 20)	3 група (n = 66)
Денний рівень, пг/мл	3,15 [2,8; 3,45]	2,1 [1,8; 2,65] *	1,55 [1,3; 1,8] * #
Нічний рівень, пг/мл	33,35 [30,6; 38,2]	28,75 [19,15; 36,2] *	18,4 [17,2; 19,5] * #

Примітки (тут і в табл. 10) :

1. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими I групи;
2. # –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими II групи;

Крім того, аналіз залежно від тривалості ГД визначив достовірну різницю між групами за стажем АГ до початку ГД лікування, рівнями офісно-

го САТ, гемоглобіну, ЗХ, ТГ, сечовою кислотою та фосфором, що представлено у таблиці 10.

Таблиця 10

#### Клінічна характеристика хворих залежно від тривалості НЗТ

Показник	I група, (n = 24)	II група, (n = 20)	III група, (n = 66)
Стаж АГ, роки	6 [5; 6]	9,5 [8; 11] *	16 [15; 17] * #
eKt/V	1,43 [1,42; 1,46]	1,44 [1,42; 1,46]	1,44 [1,42; 1,46]
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,3 [20,42; 21,79]	20,8 [19,9; 22,4]	21,52 [20,48; 25,39]
Офісний середній САТ, мм рт ст	141 [138; 148]	140 [139; 160]	160 [158; 166] * #
Офісний середній ДАТ, мм рт ст	90 [89; 90]	90 [80; 90]	90 [90; 98]
Гемоглобін, г/л	89 [79,5; 92]	87 [77,5; 93,5]	82,5 [75; 89] *
Сатурація трансферину, %	28,84 [23,3; 35,77]	33,2 [27,8; 37,2]	31,96 [21,7; 36,23]
ЗХ, ммоль/л	3,65 [2,86; 5,55]	3,32 [2,86; 5,12] *	4,88 [3,38; 5,8] * #
ТГ, ммоль/л	1,47 [1,16; 1,7]	1,35 [1,2; 1,58] *	1,58 [1,35; 1,93] #
СРБ (г/л)	15 [7; 21,5]	17,5 [10,5; 21]	19 [14; 24]
Сечова кислота, ммоль/л	393,5 [344,5; 403,5]	398 [330; 408,5]	408,5 [381; 472] *
Альбумін (г/л)	35 [33,3; 38]	34 [31,5; 36,5]	34 [31; 36]
iPTH (пг/мл)	568,2 [285,6; 756,6]	545,5 [414; 704,6]	532,5 [290,8; 593]
P (ммоль/л)	2 [1,85; 2,33]	1,85 [1,52; 2,07] *	1,87 [1,53; 1,98] *
Ca <sup>2+</sup> (ммоль/л)	2,12 [1,72; 2,33]	2,15 [1,99; 2,34]	2,12 [2; 2,21]
Калій до діалізу (ммоль/л)	5,25 [5,05; 5,63]	5,1 [4,65; 5,41]	5,1 [4,6; 5,4]

З метою більш детального розгляду механізмів порушення МФЕ у ГД хворих, нами проведений аналіз взаємозв'язку рівня МТ слини з клініко-демографічними показниками. Визначено, що рівень

МТ у слині знижується з віком пацієнтів, як у нічний ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,001$ ), так і денний період доби ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4.).

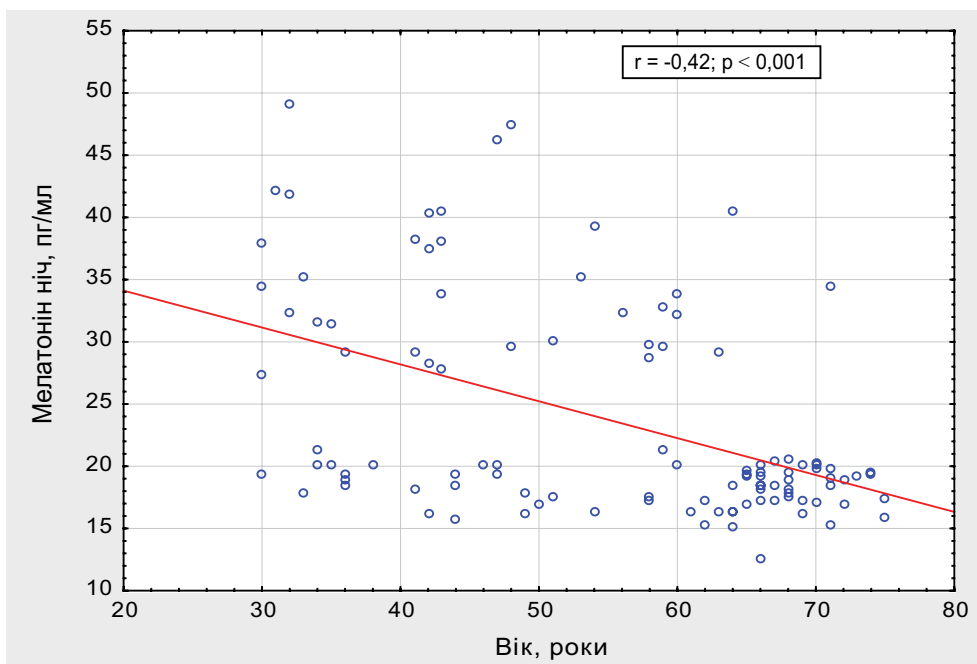


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між МТ слини у нічний період та віком хворих.

Встановлено, що тривалість лікування ГД має зворотній кореляційний зв'язок з рівнями МТ у денний ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,001$ ) та у нічний пе-

ріод ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,001$ ), що відображає погіршення МФЕ зі збільшенням «стажу» ГД хворих (рис. 5.).

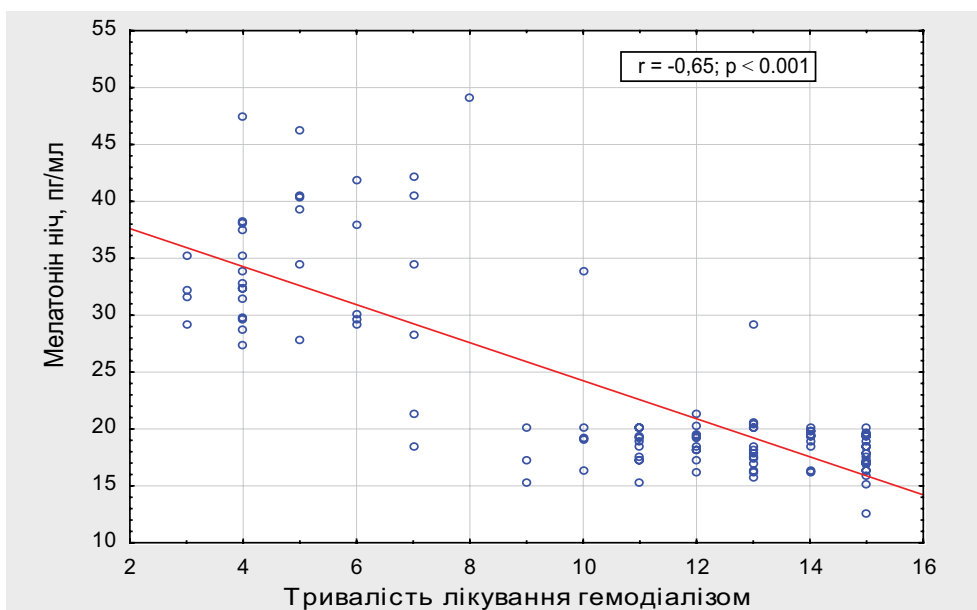


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнем МТ у нічний період та стажем ГД.

Кореляційний аналіз підтверджує, що збільшення ІМТ та об'єм талії у ГД хворих поєднується зі зменшенням рівня МТ у нічний ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,001$ ) та денний час ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,006$ ). Це може бути пов'язано з впливом МТ на цикл сон-неспанання з подальшим збільшенням маси тіла на тлі зменшення тривалості сну. Крім того, визна-

чено прямий кореляційний зв'язок МТ слини у денний та нічний періоди з альбуміном сироватки ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,02$  та  $r = 0,30$ ;  $p = 0,02$ ), гемоглобіном крові ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,02$  та  $r = 0,28$ ;  $p = 0,02$ ) та зворотній кореляційний зв'язок з рівнем САТ у денний ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,001$ ) та нічний період ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ ), що подано на рис. 6.

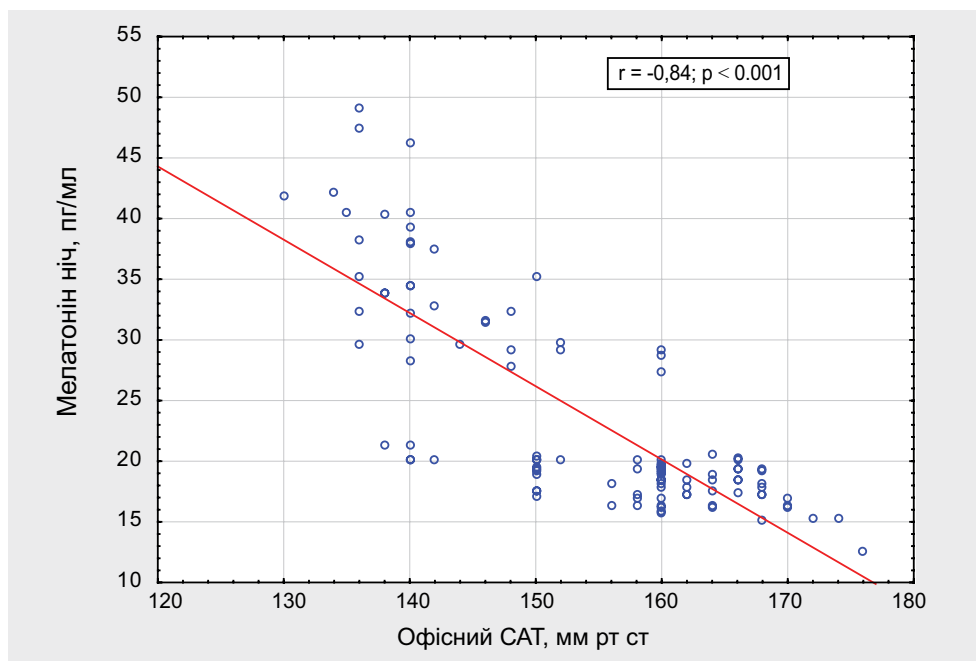


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнем мелатоніну у нічний період та САТ ГД пацієнтів.

Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між рівнем МТ та сечовою кислотою сироватки (день  $r = -0,18$ ;  $p = 0,005$ ; ніч  $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ) можна пояснити негативним впливом гіперурикемії на окислювальний стрес і протекторну властивість МТ [7].

**Обговорення.** Результати проведеного дослідження демонструють наявність порушення МФЕ у переважної більшості ГД хворих, які досягають свого максимуму зі зростанням тривалості лікування НЗТ. Нами визначені зв'язки між рівнем МТ та ІМТ, віком пацієнтів, тривалістю лікування НЗТ і артеріальною гіпертензією, рівнем сечової кислоти, альбуміну та гемоглобіну.

Виявлений взаємозв'язок МТ з ІМТ ГД пацієнтів знаходить своє відображення в результатах інших клінічних досліджень, що демонструють негативний вплив зменшення тривалості сну на розвиток ожиріння [18, 19]. Результати включали дані 30 досліджень в яких брало участь 634 511 осіб. Ризик ожиріння під час короткої тривалості сну склав 1,55 (95% ДІ 1,43-1,68);  $p < 0,0001$ ). Регресійний аналіз підтвердив, що скорочення тривалості сну у дорослих на 1 годину призводить до збільшення ІМТ на 0,35  $\text{kg/m}^2$  [18, 19].

Встановлений нами зворотній кореляційний зв'язок між МТ та рівнем САТ підтверджується експериментальними дослідженнями, у яких пінеалектомія призводить до стійкого підвищення АТ, рівень якого знижується до нормальних цифр після екзогенного введення МТ [19]. Результати низки досліджень демонструють, що недостатність синтезу МТ супроводжується активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зменшенням фібринолітичної активності крові, підвищенням

судинного тону, що сприяє формуванню кардіо-васкулярних ускладнень [17].

Плейотропна фізіологічна дія МТ впливає на численні патофізіологічні механізми пов'язані з ХХН [16]. Протягом останніх років була запропонована гіпотеза щодо взаємозв'язку дисрегуляції метаболізму МТ з дефіцитом ендogenous еритропоетину, що може пояснювати зв'язок порушення МФЕ зі зниженням рівню гемоглобіну та розвитком анемії у хворих на НЗТ. Доведено, що МТ володіє антигіпертензивними, протизапальними та антиапоптичними властивостями. У експериментальних дослідженнях продемонстрований вплив МТ на зменшення окислювального навантаження, зменшення хронічного запалення та швидкості апоптозу клітин [7, 20-23]. Ці ефекти тісно пов'язані зі зниженням протеїнуриї та пошкодженням паренхіматозних клітин. У хворих на ХХН хронічнобіологічна дія МТ знижує окислювальне навантаження та покращує метаболізм заліза. В інших роботах продемонстрований регулюючий вплив МТ на ШКФ [20, 21].

Оцінюючи взаємозв'язки клініко-демографічних показників із рівнем МТ в організмі, можна припустити, що його корекція може впливати на покращення ЯЖ ГД пацієнтів та вимагає більш детального подальшого вивчення й окремого аналізу.

**Висновки.** Для ГД хворих притаманне часте порушення мелатонінотворювальної функції епіфізу (84,6%), яке є більш вираженим у нічний час та детермінується тривалістю лікування гемодіалізом, рівнем артеріального тиску, масою тіла, рівнем гемоглобіну, ступенем порушення білкового та пуринового обміну.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про внесок кожного учасника.**

**В. Є. Кондратюк:** концепція та дизайн дослідження.

**А. С. Петрова:** пошук літератури, збір матеріалу, відбір хворих, статистична обробка даних, написання статті.

### Література (References):

1. Dudar I.O., Palamar B.I., Krasiuk E.K., Petrova A.S. Poshyrenist KhKhN VD stadii u sviti ta v Ukraini. *Zdorovia Ukrainy*. 2015; 3–4: 10-12 [In Ukrainian].
2. Smirnov A.V. Zamestitel'naja pochechnaja terapija. *Nefrologija*. 2011; 1: 33-46. [In Russian].
3. Byjean 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. Amaral FGD, Andrade-Silva J, Kuwabara WMT, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14(4):293-300. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158.
4. Jihwan Myung, Mei-Yi Wu, Chun-Ya Lee, Amalia Ridla Rahim, Vuong Hung Truong, Dean Wu, et al. Contributes to Timekeeping by the Master Circadian Clock. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(11): 2765. doi: 10.3390/ijms20112765.
5. Takeuchi S, Nawashiro H. Circadian rhythms of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir*. 2011;153(5):1153. doi: 10.1007/s00701-011-0951-3.
6. Vasil'eva I. A., Petrova N. N. Sovremennye podhody k psihologicheskoj rehabilitacii bol'nyh s hronicheskoy pochechnoj nedostatochnost'ju: Posobie dlja vrachej. – SPb., 2010; 92-94 [In Russian].
7. Ishigaki S, Ohashi N, Matsuyama T. 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.
8. Peng W., Lei M., Zhang J., Zhang Y. The protective effect of melatonin on the in vitro development of yak embryos against hydrogen peroxide-induced oxidative injury. *Cambridge University Press*. 2019; 27(3): 118-125. doi: https://doi.org/10.1017/S0967199418000412.
9. Bulyk R. E. Uchastie peptidov shishkovidnoj zhelezy v obespechenii funkcij fotoperiodicheskoj sistemy golovno mozga i pochek (obzor literatury i sobstvennye issledovanija). *Bukovins'kij medicynij vicnik*. 2012; 16(3):67-71 [In Russian].
10. Jos Cipolla-Neto, Fernanda Gaspar do Amaral. Melatonin as a Hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018; 39(6): 990–1028. doi: 10.1210/er.2018-00084.
11. Kaladze NN., Slobodjan EI., Govdajluk AL. Jepifizarnyj gormon melatonin i hronicheskaja bolezn' pochek (obzor literatury i sobstvennye issledovanija). *Zhurnal Zdorov'e rebenka*. 2015; 2 (61): 183-188. [In Russian].
12. Amaral FGD, Andrade-Silva J, Kuwabara WMT, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14(4):293-300. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158.
13. Koch B.C.P., van der Putten K., Van Someren J. W. 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.
14. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016; 5(3): 224-232. doi: https://dx.doi.org/10.5527/wjn.v5.i3.224.
15. Russcher M, Nagtegaal JE, Nurmohamed SA, Koch BC, van der Westerlaken MM, van Someren EJ, et al. The effects of kidney transplantation on sleep, melatonin, circadian rhythm and quality of life in kidney transplant recipients and living donors. *Nephron* 2015;129: 6-15. doi: 10.1159/000369308.
16. Hrenak J, Paulis L, Repova K, Aziriova S, Nagtegaal EJ, Reiter RJ et al. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). *Curr Pharm Des*. 2015; 21(7):936-49. doi: 10.2174/1381612820666140929092929.
17. 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.
18. Loloie S, Sepidarkish M, Heydarian A, Tahvilian N, Khazdouz M, Heshmati J, et al. 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(3):1901-1910. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.043.
19. Mohammadi-Sartang M., Ghorbani M., Mazloom Z. Meta-analyses: Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*. 2018;37:1943-1954. doi: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.003.

20. *Zisapel N.* New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018; 175(16): 3190-3199. doi: 10.1111/bph.14116.
21. *Jermaine G. Johnston, David M. Pollock.* Circadian regulation of renal function. *Free Radical Biology and Medicine.* 2018; 119: 93-107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.018.
22. *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.
23. *Marije Russcher, Inks Chaves, Karolina Lech, Birgit C. P. Koch, J. Elsbeth Nagtegaal, Kira F. Dorsman, et al.* An observational study on disturbed peripheral circadian rhythms in hemodialysis patients *Journal Chronobiology International. The Journal of Biological and Medical Rhythm.* 2015; 32(6): 848-857. doi: 10.3109/07420528.2015.1048868.