

УДК 616-083(075.8)

**АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ДІЯ МЕЛАТОНІНУ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК**

В. Є. Кондратюк, А. С. Петрова

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

Резюме: Однією з найпоширеніших захворювань у світі та в Україні залишається артеріальна гіпертензія, поширеність якої при хронічній хворобі нирок у 2-3 рази вище, ніж у загальній популяції. Особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції належить мелатоніну – нейропептиду, що синтезується епіфізом, який знижує активність пресорних механізмів нейроендокринної регуляції, регулює тонус судин через специфічні М-рецептори ендотелію, обмежує судинозвужувальні ефекти норадреналіну, вазопресину, ендотеліну-І, покращує стан барорефлекторної регуляції та проявляє потужні антиоксидантні властивості. Унікальні механізми дії мелатоніна відкривають додаткові можливості оптимізації антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: мелатонін, хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, лікування.

Останніми роками все більшу увагу дослідників привертають відомості про важливу регуляторну роль епіфіза (шишкоподібної залози) і його основного гормону мелатоніну (МТ) в різних фізіологічних функціях організму людини. Ключова роль МТ визначається підпорядкованістю всіх ендогенних ритмів організму ритмам його продукції. Єдиним джерелом МТ у людей є епіфіз [13]. Секреція МТ регулюється супрахізматичним ядром гіпоталамуса, що генерує ендогенний циркадний ритм з періодом 23-25 години, та зовнішнім ритмом світло-темрява, які мають

період 24 години та коригують ендогенні ритми щодо ритмів зовнішнього середовища [5].

Циркадна ритміка артеріального і центрального венозного тиску у людей свідчить про участь гормону МТ в регуляції функцій серцево-судинної системи (ССС) [1]. На користь цього говорить також наявність рецепторів до МТ в м'язовому шарі і ендотелії судин [16]. В експериментах на тваринах виявлено, що пінеалектомія призводить до стійкого підвищення артеріального тиску (АТ), рівень якого знижується до нормальних цифр при екзогенному введенні МТ [6].

Одним з найпоширеніших захворювань ССС в світі є гіпертонічна хвороба (ГХ). Частота ГХ серед дорослого населення коливається від 30 до 50% і є основною причиною високої смертності та інвалідизації людей. Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) при хронічній хворобі нирок (ХХН) у 2-3 рази вище, ніж у загальній популяції. Пряма залежність прогресування АГ від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) продемонстрована у низці популяційних досліджень [14, 15]. На 1-2 стадіях ХХН частота АГ становить 40%, що близько до частоти АГ у загальній популяції. У разі ХХН нижче 2 стадії частота АГ різко збільшується і при ШКФ нижче 30 мл/хв./ 1,73м² сягає 75 %, а у хворих з термінальною нирковою недостатністю (ТНН) до початку проведення замісної ниркової терапії перевищує 90 %. Порушення концентраційної здатності нирок та здатності їх до розведення сечі поєднується з формуванням дисбалансу ниркових пресорних і депресорних гормональних впливів і розвитком нових додаткових причин підвищення АТ, характерних для термінальних стадій ХХН (атеросклероз артерій, ендотеліальна дисфункція, гіпертрофія лівого шлуночка), що на тлі зростання рівня запалення та швидкості апоптозу асоціюється з порушеннями ліпідного, білкового і пуринового обмінів [18]. Між АГ та ХХН існує тісний взаємозв'язок: з одного боку, розвиток і

прогресування ХХН призводять до підвищення АТ, з іншого боку, наявність АГ пов'язана зі значним погіршенням прогнозу пацієнтів з ХХН через підвищений ризик ТНН і серцево-судинних ускладнень. Це має своє підтвердження у використанні в клінічній практиці Фремінгемської шкали та шкали KDIGO щодо стратифікації хворих на ризик кардіоваскулярних подій.

У патогенезі розвитку АГ значне місце посідає порушення рівноваги між пресорними та депресорними механізмами нейрогуморальної регуляції діяльності ССС [13, 16]. Особливе місце в складній системі механізмів нейрогуморальної регуляції належить МТ, який знижує активність пресорних механізмів нейроендокринної регуляції, регулює тонус судин через специфічні М-рецептори ендотелію, обмежує судинозвужувальні ефекти норадреналіну, вазопресину, ендотеліну-І та інших біологічно активних субстанцій, покращує стан барорефлекторної регуляції та проявляє виражені антиоксидантні властивості [2, 9].

Відомо, що у фізіологічних умовах синтез та секреція МТ нейроендокринними клітинами епіфізу відбувається переважно вночі під час сну, співпадаючи із закономірним нічним зниженням АТ [1]. Недостатнє зниження (менше 10 %) або підвищення АТ вночі (несприятливий добовий профіль артеріального тиску) асоціюється з більш високим ризиком розвитку серцево-судинних подій і ХХН. У таких хворих вночі та рано вранці на фоні недостатньої продукції МТ епіфізом та низької концентрації гормону в крові відбувається надмірна активація симпато-адреналової та ренін-ангіотензинової систем, підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів, зменшується фібринолітична активність крові, підвищується судинний тонус, що сприяє розвитку кардіоваскулярних ускладнень [3, 4].

Ефективність і доцільність застосування МТ доведена в експериментальних роботах. В роботах, що проведені на щурах, продемонстровані антигіпертензивні ефекти МТ, що пов'язано з

його прооксидантною і антиоксидантною активністю. При тривалому (протягом 6 тижнів) введенні МТ в дозі 10 мг на 100 мл питної води щурам зі спонтанною гіпертонією доведено, що антигіпертензивний ефект МТ обумовлений також його здатністю знижувати на 40-60 % інфільтрацію ниркової тканини лімфоцитами, макрофагами і ангіотензин II-позитивними клітинами. У тварин, які отримували МТ, в порівнянні зі щурами контрольної групи, достовірно знижувався вміст в нирковій тканині супероксида і малонового діальдегіду [11]. Разом з цим, виявлений стимулюючий вплив МТ на продукцію NO-синтази клітинами ендотелію судин з подальшим збільшенням продукції оксиду азоту та покращенням ендотеліальної функції.

За результатами інших експериментальних досліджень встановлено, що видалення епіфіза спричиняє розвиток АГ [8]. Підвищення АТ спостерігали у щурів зі збереженим епіфізом, але з порушеною мелатонінутворювальною функцією внаслідок цілодобового освітлення, тоді як уведення екзогенного мелатоніну нормалізує підвищений АТ у експериментальних тварин [17].

Авторами розглянуто декілька можливих механізмів зниження АТ, обумовлених призначенням МТ. З одного боку, МТ завдяки його скавенджер та антиоксидантним властивостям здатний покращувати ендотеліальну функцію через підвищення біодоступності оксиду азоту, що призводить до вазодилатації. З іншого боку, додатковий вплив МТ на периферичну та центральну нервову системи сприяє зниженню тonusу адренергічної та стимуляції холінергічної систем, що зумовлює зменшення загально-периферичного судинного опору. Здатність МТ впливати на регуляцію тonusу судин головного мозку може сприяти зменшенню ризику розвитку ішемічного інсульту.

Питання доцільності застосування мелатоніну при лікуванні АГ вже не дискутується. Так, у ряді досліджень була доведена ефективність застосування МТ у хворих на ГХ II стадії у

комбінації з іншими антигіпертензивними лікарськими препаратами як першої, так і другої лінії (раміприлом, лізиноприлом, каптоприлом, агоністами імідазолінових рецепторів) [12]. Лікування лозартаном у дозі 50 мг вранці у поєднанні з мелатоніном у дозі 3 мг перед сном у пацієнтів з ГХ II стадії виявилось більш ефективним, ніж монотерапія лозартаном. Вже через 10 діб відзначали не тільки більш значне зниження рівнів офісного систолічного і діастолічного АТ, але й зменшення частоти серцевих скорочень [10]. Сприятливі гемодинамічні зміни, що справляє МТ, можуть поліпшити прогноз хворих.

Отже, мелатонін, маючи унікальні властивості як гормону, так і як препарату, найбільшою мірою реалізує свій потенціал через фізіологічну регуляцію і нормалізацію артеріального тиску людини. Пряма та опосередкована антигіпертензивна дія мелатоніна відкриває нові перспективні можливості проведення адекватного лікування у хворих на АГ, зокрема і ниркового походження, як в умовах моно-, так і, переважно, комбінованої антигіпертензивної терапії, оскільки даний контингент пацієнтів відноситься до високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ackermann K., Stehle J. H. Melatonin synthesis in human pineal gland: Advantages, implications, and difficulties // *Chronobiol. Intern.* – 2006. – 23, № 1—2. – P. 369—379.
2. Alonso M. Melatonin inhibits the expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase and nuclear factor kappa B activation in rat skeletal muscle / M. Alonso, P.S. Collado, J. GonzalezGallego // *J. Pineal. Res.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 8—14.
3. Cicconetti P., Donadio C., Pazzaglia M. et al. Circadian rhythm of blood pressure: non-dipping pattern and cardiovascular risk // *RecentiProg. Med.* – 2007. – Vol. 98, № 7-8. – P. 401—406.

4. Edinger J. D., Bonnet M. H., Bootzin R. R. et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group // *Sleep*. – 2004. – 27, № 8. – P. 1567—1596.
5. Engel B.T., Talan M.I. Diurnal variations in central venous pressure// *Acta. Physiol. Scand.* – 1991. – Vol.141. – P.273–278.
6. Girouard H. Inhibitory effect of melatonin on alpha1 adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17, N 4. – P. 339–346.
7. Girouard H., Chulak C., Lejossec M., Lamontagne D., de Champlain J. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats// *J. Hypertens.* – 2001. – V.19. – P.1369–77.
8. Holmes S.W. The effect of melatonin on pinealectomy induced hypertension in the rat / S.W. Holmes, D. Sugden // *Brit. J. Pharmacol.* – 1976. – Vol. 56. – P. 360–364.
9. Melatonin and nitric oxide: Two required antagonists for mitochondrial homeostasis / D. Acuna Castroviejo, G. Escames, L.C. Lopez [et al.] // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – № 2. – P. 159–168.
10. Nagai M. Sleep disorder and hypertension / M. Nagai, K. Kario // *Nihon Rinsho* — 2012. — Vol. 70 (7). — P. 1188-1194.
11. Nava M., Quiroz Y., Vaziri N., Rodriguez-Iturbe B. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats. // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 447–454.
12. Pickering T.G. Could hypertension be a consequence of the 24/7 Society? The effects of sleep deprivation and shift work / T.G. Pickering // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* — 2006. — P. 819-822.
13. Portaluppi F., Montanari L., Bagni B. et al. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, blood pressure and heart rate in normal

- subjects. // *Cardiology*. – 1989. – Vol. 76. – P.428–432.
14. Rao M. V, Qiu Y., Wang C., Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)//. *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. - Vol. 51 (Suppl. 2). – S 30–S 37.
15. Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J.* – 2013. - Vol. 35 (19). – P. 1245–1254.
16. Stankov B., Capsoni S., Lucini V. et al. Autoradiographic localization of putative receptors in the brains of two old world primates: cercopithecusaethiops and papioursinus. // *Neuroscience*. – 1993.– Vol. 52. – P. 459–468.
17. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, C. Chulak, M. Lejossec [et al.] // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 21. – P. 179–188.
18. Wadei H.M., Textor S.C. The role of the kidney in regulating arterial blood pressure// *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. - Vol. 8 (10). – P. 602–609.

SUMMARY

ANTIHYPERTENSIVE PERFORMANCE MELATONIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Kondratiuk V. E., Petrova A. S.

(Kyiv)

One of the most common diseases of cardiovascular system (CAS) in the world and in particular in Ukraine have essential hypertension (EH), whose prevalence in chronic kidney disease (CKD) is 2-3 times higher than in the general population. A special place in a complex system of mechanisms neurohumoral regulation belongs melatonin (MT), which reduces the activity of pressor mechanisms of neuroendocrine regulation, a key factor in the pathogenesis of hypertension (HT) and regulates vascular tone through specific M-

receptors endothelium and limits vasoconstrictor effects of norepinephrine, vasopressin, endothelin-I and other biologically active substances, improves baroreflex regulation and exhibits pronounced antioxidant properties. Direct antihypertensive action opens additional opportunities and perspectives in the course of patients with hypertension as monotherapy MT and MT treatment in combination with antihypertensive drugs.

Key words: melatonin, chronic kidney disease, arterial hypertension, treatment.

РЕЗЮМЕ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЛАТОНИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кондратюк В. Е., Петрова А. С.

(Киев)

Одним из самых распространенных заболеваний в мире и в Украине остается артериальная гипертензия, распространенность которой при хронической болезни почек в 2-3 раза выше, чем в общей популяции. Особое место в сложной системе механизмов нейрогуморальной регуляции принадлежит мелатонину – нейропептида, который синтезируется эпифизом, снижает активность прессорных механизмов нейроэндокринной регуляции, регулирует тонус сосудов через специфические М-рецепторы эндотелия, ограничивает сосудосуживающие эффекты норадреналина, вазопрессина, эндотелина-I, улучшает состояние барорефлекторной регуляции и проявляет мощные антиоксидантные свойства. Уникальные механизмы действия мелатонина открывают дополнительные возможности оптимизации АД.

Ключевые слова: мелатонин, хроническое заболевание почек, артериальная гипертензия, лечение.