

зом и единственно функционирующей почкой выявлена зависимость между показателями ИР междолевых артерий и КИ микрососудов, что свидетельствует о тесной взаимосвязи между микроциркуляторными расстройствами, которые появляются очень рано, и нарушениями

почечной гемодинамики, присоединяющимися впоследствии. Это открывает возможности для разработки схем и назначения нефропротективной терапии на более ранних этапах у детей с аномалиями развития ОМС, когда появляются только микрососудистые расстройства.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной терапии). Нефрология и диализ. 2009; 11 (3): 5–20.

2. Молчанова Е.А., Валов А.Л., Кабак М.М. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. Нефрология и диализ. 2004; 5 (1): 64–68.

3. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза. Нефрология и диализ. 2005; 2: 130–135.

4. Волосок Н.И., Степанова Н.А., Малкоц А.В., Коломиец И.Ю. Биомикроскопия конъюнктивы в оценке состояния микроциркуляции при гломерулонефрите у детей. Нефрология и диализ. 1999; 1 (1): 47–51.

5. Фролкова Е.В. Состояние микроциркуляции по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы при гломерулонефрите у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1988.

6. Кольбе О.В., Моисеев А.Б., Труфанова А.В., Зубавина М.Н., Бадяева С.А. Возможности доплерографического исследования почечных сосудов для оптимизации нефропротективной терапии у детей с аномалиями почек и коррегированными обструктивными уропатиями. Педиатрия. 2011; 90 (3): 29–34.

7. Константинов О.Г., Павлов А.Н., Обьденникова Т.Н., Усов В.В. Патент № 58020 Российская Федерация «Устройство для конъюнктивальной микроскопии» ТОИ ДВО РАН. Заявл. 10.01.06; опубл. 10.11.06, бюлл. № 31.

© Коллектив авторов, 2015

Е.И. Слободян, Н.Н. Каладзе, А.Л. Говдальюк

ПИКОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА В МОЧЕ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Республика Крым, РФ

Slobodyan E.I., Kaladze N.N., Govdalyuk A.L.

PEAK VALUES OF URINARY 6-SULFATOXYMELATONIN IN CHILDREN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PYELONEPHRITIS

Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

Целью настоящего исследования явилось изучение пиковых значений мелатонина в моче у детей, страдающих обструктивным хроническим пиелонефритом (ХП), и сопоставление полученных результатов с клинической картиной. Обследованы 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет. У 68,3% детей в состоянии стойкой клинико-лабораторной ремиссии имел место сохраненный циркадный ритм секреции мелатонина. Пациенты в состоянии нестойкой клинико-лабораторной ремиссии (31,7%), преимущественно дети с частыми обострениями ХП, показали снижение ночного и увеличение дневного содержания 6-сульфатоксимелатонина в моче тем

Контактная информация:

Слободян Елена Иркиновна – к.м.н., доц. каф. педиатрии, неонатологии, физиотерапии и курортологии ФПО КГМУ им. С.И. Георгиевского
Адрес: Россия, 295006 Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7
Тел.: (978) 820-18-97, E-mail: elenaslobod@gmail.com
Статья поступила 4.02.15, принята к печати 28.02.15.

Contact information:

Slobodyan Elena Irkinovna – Ph.D., Docent of the Department of Pediatrics, Neonatology, Physiotherapy and Health Resort of the Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky
Address: Russia 295006 Republic of Crimea, Simferopol, Lenina boulevard, 5/7
Tel.: (978) 820-18-97, E-mail: elenaslobod@gmail.com
Received on Feb. 4, 2015; submitted for publication on Feb. 28, 2015.

более выраженные, чем длительнее хронический микробно-воспалительный процесс и ниже скорость клубочковой фильтрации, что свидетельствует о прогрессирующей инверсии ритма секреции мелатонина у этих категорий больных.

Ключевые слова: дети, хронический пиелонефрит, мелатонин, эпифиз.

The purpose of the study was to investigate the peak values of urinary melatonin in children with obstructive chronic pyelonephritis (CP) and to compare the obtained results with the clinical picture. A total of 60 children aged 6 to 16 years old were studied. 68,3% of children within the state of stable clinical and laboratory remission had the secured circadian rhythm of melatonin secretion. Patients within a state of unstable clinical and laboratory remission (31,7%), mainly children with frequent exacerbations of CP, showed a decrease in the night time and an increase in the day time urinary 6-sulfatoxymelatonin, the more pronounced the longer the chronic microbial-inflammatory process and the lower the glomerular filtration rate, which proved the progressive inversion rhythm of melatonin secretion in these categories of patients.

Key words: children, chronic pyelonephritis, melatonin, pineal gland.

Хроническая болезнь почек (ХБП), обусловленная взаимопотенцирующим действием хронического микробно-воспалительного процесса и обструктивной уropатии, приводящих к прогрессирующей гибели и фиброзной перестройке почечной ткани, является актуальной проблемой педиатрической нефрологии. Среди детей и подростков крымской популяции распространенность ХБП в 2013 г. составила 10,4 на 1000 детского населения, хронического пиелонефрита (ХП) – 5,4 на 1000. Удельный вес обструктивного ХП в структуре ХБП составил 47,3%; в структуре всей патологии мочевыделительной системы – 22,8%.

Изучение патогенетических механизмов воздействия модифицируемых факторов риска и возможность ими манипулировать с целью замедления темпов прогрессирования ХБП, несомненно, актуально и перспективно. Благодаря исследованиям последних лет было установлено, что ряд патологических состояний человеческого организма связан со снижением уровня секреции мелатонина в ночные часы. Мелатонин синтезируется в шишковидной железе и координирует множество биологических процессов, являясь одним из важнейших нейроиммуноэндокринных мессенджеров [1]. Кроме общеизвестной биоритмологической регуляции, мелатонин участвует в регуляции полового созревания, в иммуномодуляции, терморегуляции, имеет антистрессорный и антиоксидантный эффекты. Мульти-modalность его действия реализуется в антигипертензивный, антиапоптотический, противовоспалительный и органопротективный эффекты [2–6].

Наличие у пациентов с ХБП сезонной и суточной периодичности клинической симптоматики (весенне-осенние обострения, никтурия, утренняя пастозность, нарушения сна) позволяет предположить участие изменений активности эпифиза в формировании симптоматики ХБП. Причем биоритмика почечных функций коррелирует с развитием в почках патологического процесса – нарушения хроноритмов тем выраженнее, чем глубже патологический процесс. Существует также мнение, что при любом стрессе или заболевании развивается десинхро-

ноз процесса мочеобразования, приводящий к почечной патологии [7–9]. Несоответствие между эколого-социальными сигналами и физиолого-поведенческими паттернами активизирует патофизиологические механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании почечной патологии [9]. С этих позиций, мелатонин, как эндогенный адаптоген, координирует гомеостаз организма соответственно изменениям среды и действию патологических факторов [10, 11].

Использование мелатонина в экспериментальных моделях почечной недостаточности, гипертонии, различных вариантов нефротоксичности, сахарного диабета и пиелонефрита подавляет хроническое воспаление, ограничивает окислительный стресс и апоптоз. Так, в модели экспериментального пиелонефрита мелатонин в сочетании с антибиотиками существенно тормозил инфильтрацию нейтрофилами тубулоинтерстиция, угнетал производство миелопероксидазы и малонового диальдегида, повышал уровень глутатиона, регулировал выработку медиаторов воспаления и предотвращал формирование фиброза по данным патогистологического исследования. Защитное действие мелатонина позволило авторам высказать предположение о возможности использования мелатонина в комплексном лечении пиелонефрита в будущем [12, 13].

В клиническом исследовании, основанном на определении уровня мелатонина у пациентов с различной степенью почечной дисфункции при ХБП, была выявлена достоверная корреляционная связь средней скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с общим уровнем мелатонина. В соответствии с прогрессированием почечной дисфункции снижался уровень мелатонина и нарушался ритм его выработки. Факторами, влияющими на выработку мелатонина при ХБП, авторы считают нарушения β -адренорецепторопосредованной реактивности, метаболический ацидоз, возникающий из-за накопления уремических токсинов, которые приводят к нивелированию ритма сон–бодрствование [14, 15].

В исследованиях, связанных с определением уровня мелатонина у пациентов с ХБП, получавших терапию препаратами эритропоэтина, отмечено восстановление циркадного ритма мелато-

нина и высказана гипотеза о возможной связи дисрегуляции метаболизма мелатонина с дефицитом эндогенного эритропоэтина [16, 17].

Клинические испытания показали, что у пациентов с ХБП, подверженных длительному воспалительному прессингу и высокому уровню окислительного стресса, приводящему к дегенерации почечной ткани и ухудшению ее функционального состояния, эффективен прием экзогенного мелатонина, обладающего мощным антиоксидантным, апоптозрегулирующим и иммуномодулирующим эффектами [18].

В доступной литературе мы не нашли работ, устанавливающих участие мелатонина в патогенезе ХП у детей и его взаимоотношений с другими факторами, влияющими на прогрессирование почечной патологии, поэтому считаем данное исследование своевременным и актуальным.

Целью настоящего исследования явилось изучение пиковых значений мелатонина в моче у детей, страдающих ХБП I–II стадий, прогрессирующей на фоне обструктивного ХП, и сопоставление полученных результатов с клинической симптоматикой.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 60 детей в возрасте от 6 до 16 лет, больных обструктивным ХП, проживающих в Северо-Западном регионе Крыма. Средний возраст пациентов составил $11,3 \pm 2,87$ лет. По гендерному составу преобладали девочки, количество которых составило 51 (85%), мальчиков – 9 (15%). Анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных позволил констатировать у всех детей состояние клинико-лабораторной ремиссии. Указанный диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев в соответствии с МКБ 10.

Группу контроля составили 15 практически здоровых детей аналогичного пола и возраста.

Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение продукции мелатонина на основании экскреции его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в ночной (сбор в 6.00 ч) и дневной (сбор в 18.00 ч) порциях мочи с помощью стандартного набора (тест-система Elisa, Buhlmann, Switzerland). Исследование уровня трансформирующего фактора роста (TGF β 1) сыворотки крови, β_2 -микроглобулина (β_2 МГ) в сыворотке крови и моче проводили с помощью стандартных наборов «DRG int., Inc», USA; интерлейкина 4 (IL4) и интерлейкина 17 (IL17) сыворотки крови – с помощью стандартных наборов «Вектор Бест», Россия. Все исследования проведены методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали полуавтоматический анализатор Stat Fax 2100 производства USA. Хранение пробирок с мочой и сывороткой крови осуществляли в замороженном состоянии при температуре -20 °C.

Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентгеноурологического обследования (экскреторной урографии и

микционной цистоуретрографии) и ультразвукового исследования. В случае необходимости дополнительно проводили нефросцинтиграфию с целью динамической оценки экскреторной функции почек.

Все исследования были проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинкской Декларацией и качественной клинической практикой (GCP) относительно медицинского исследования, которое проводится на людях. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали методом математической статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M) \pm количественное отклонение (m). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все дети находились в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, документированной посредством традиционного нефроурологического обследования: стойкой, со средней продолжительностью $8,5 \pm 2,9$ месяцев – 41 (68,3%) ребенок, и нестойкой, продолжительностью $3,5 \pm 1,2$ месяца – 19 (31,7%) детей. Рецидивирующее течение ХП было у 52 (86,7%) пациентов, латентное – у 8 (13,3%).

У 16 (26,7%) больных был выявлен синдром хронической интоксикации (повышенная утомляемость, дневная сонливость, раздражительность, сниженный аппетит, периодический вечерний субфебрилитет, выраженные суборбитальные тени). Наличие болевого синдрома в виде непродолжительных болей в поясничной области присутствовало у 6 (10%) детей. Утренняя пастозность век имела место у 10 (16,7%) пациентов. Никтурия – признак нарушения ритмологических характеристик функционирования почек – была у 8 (13,3%) детей, жалобы на периодически возникающие эпизоды ночного недержания мочи предъявили 5 (8,3%) человек. 19 (31,6%) детей имели тягостную наследственность по заболеваниям почек у родственников первой степени родства в семьях. В течение беременности 13 (21,7%) матерей перенесли обострение ХП.

В момент обследования показатели СКФ по формуле Schwartz, соответствующие I стадии ХБП, имели 54 (90%) ребенка и II стадии ХБП – 6 (10%) детей.

Данные анамнеза свидетельствовали о длительности заболевания до 5 лет у 18 (30%), более 5 лет – у 42 (70%) детей. Обострения 2 раза в год и чаще имели 30 (50%), 1 раз в год и реже – 30 (50%) больных.

Поскольку 80–90% мелатонина экскретируется с мочой в виде мелатонинсульфата, уровень

которого коррелирует с уровнем мелатонина в крови, то самая низкая концентрация мелатонина, наблюдаемая примерно в 16.00 ч дня и достигающая своего максимального значения в 2.00–4.00 ч ночи, сопровождается на 2–4 ч позднее минимальной и максимальной концентрацией его метаболита 6-СОМТ в моче. Исходя из этого, сбор мочи с целью определения пиковых максимальной и минимальной концентраций уринарного 6-СОМТ производили в 6.00 утра и 18.00 вечера, что было абсолютно комфортно для обследуемых пациентов.

Исследования показали, что у больных ХП изменения экскреции 6-СОМТ неоднородны. У детей, больных ХП в стадии стойкой клинико-лабораторной ремиссии, пиковые уровни 6-СОМТ в моче соответствовали сохранному правильному ритму секреции мелатонина и не отличались от таковых у здоровых детей, что составило $65,27 \pm 2,52$ ng/ml ночью и $5,4 \pm 0,51$ ng/ml днем. Таких пациентов в нашем исследовании большинство – 41 (68,3%) человек.

Однако с увеличением длительности микробно-воспалительного поражения почек, частоты обострений, снижением функциональных показателей наблюдали достоверно значимые нарушения суточной динамики: значительное снижение ночного пикового значения 6-СОМТ и увеличение дневного показателя. У детей, болеющих ХП более 5 лет и имеющих частые обострения, уровень ночного 6-СОМТ был в 2,3 раза ниже ($p < 0,001$) значения пациентов, имеющих обострения реже 2 раз в год, и составил $29,75 \pm 2,64$ ng/ml (42,43% от нормы). Значение дневного 6-СОМТ – $16,06 \pm 1,01$ ng/ml, $p < 0,001$ (304,16% от нормы), напротив, в 2,9 раза превысило одноименный показатель у пациентов с редкими обострениями, не имевшими достоверных отличий от нормы. Повышение пиковой экскреции 6-СОМТ днем, возможно, является показателем повышения продукции мелатонина экстрапинеальными источниками, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции вследствие подавления продукции мелатонина эпифизом.

Болеющие ХП менее 3–5 лет имеют однопавленные, но менее выраженные патологические изменения: у детей с частыми обострениями ХП – соответственно 77,91 и 183,9% от нормы; пациенты с редкими обострениями ХП имели нормальные показатели. Таким образом, у пациентов с обострениями 2 раза в год и чаще имеет место инверсия ритма секреции мелатонина тем более выраженная, чем длительнее хронический микробно-воспалительный процесс (рис. 1).

Возможно, снижение секреции мелатонина и, как следствие, 6-СОМТ в моче ночью и инверсия ритма его выработки являются софактором прогрессирования тубуло-интерстициального процесса за счет иммунологических расстройств. В эксперименте доказано, что иммунокомпетентные клетки имеют высокую аффинность к рецеп-

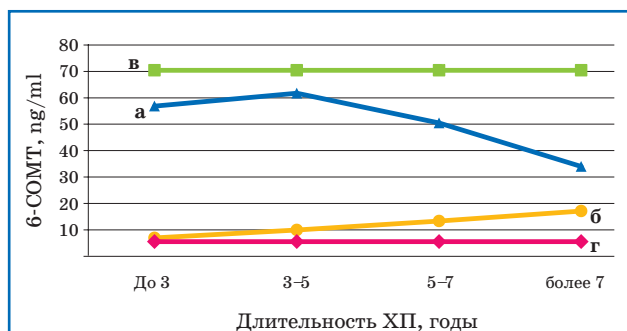


Рис. 1. Динамика 6-СОМТ мочи у больных ХП с частыми обострениями в зависимости от продолжительности заболевания. а – пиковая концентрация 6-СОМТ ночь, б – пиковая концентрация 6-СОМТ день, в – контрольная группа 6-СОМТ ночь, г – контрольная группа 6-СОМТ день.

торам мелатонина [19]. Мелатонин связывается с лимфоидными клетками человека, модулируя пролиферативный ответ. Активация Т-клеток значительно увеличивает связывание мелатонина [20]. Рецепторы мелатонина, главным образом, находятся в Th-клетках. Увеличивая продукцию цитокинов, вырабатываемых Th, мелатонин тем самым усиливает иммунный ответ [21]. Помимо мембранных рецепторов, существуют ядерные рецепторы мелатонина. Мелатонин – лиганд ядерных рецепторов RZR/ROR уменьшает экспрессию *RZR/ROR* гена, кодирующего 5-липоксигеназу – ключевой фермент аллергических и воспалительных процессов [22]. Между количеством лимфоцитов и уровнем мелатонина определяется обратная взаимосвязь [23]. В представленном исследовании данные тезисы подтверждаются определенной взаимосвязью уровня 6-СОМТ с иммунологическими показателями – цитокинами. Так, у больных ХП выявлена обратная корреляционная взаимосвязь ночного 6-СОМТ с IL17 ($r = -0,51$; $p < 0,01$) (рис. 2), обладающим многочисленными воспалительными и гемопоэтическими эффектами на эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты, патогенетически связанными с развитием хронических воспалительных заболеваний [24, 25].

Также обратная зависимость, по нашим данным, была характерна взаимоотношениям ночного 6-СОМТ с основным профибротическим

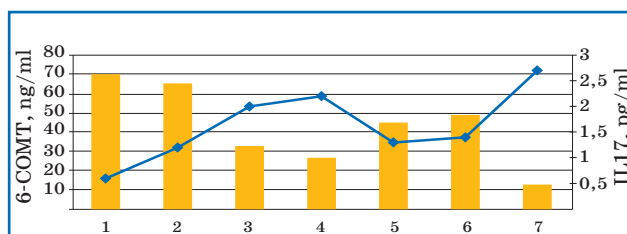


Рис. 2. Пиковые концентрации 6-СОМТ-ночь в моче и IL17 сыворотки крови в зависимости от особенностей течения ХП.

■ – 6-СОМТ, — – IL17; здесь и на рис. 3: 1 – контрольная группа, 2 – стойкая ремиссия, 3 – нестойкая ремиссия, 4 – более 5 лет с частыми обострениями, 5 – менее 3 лет с редкими обострениями, 6 – функции почек сохранены, 7 – функции почек нарушены.

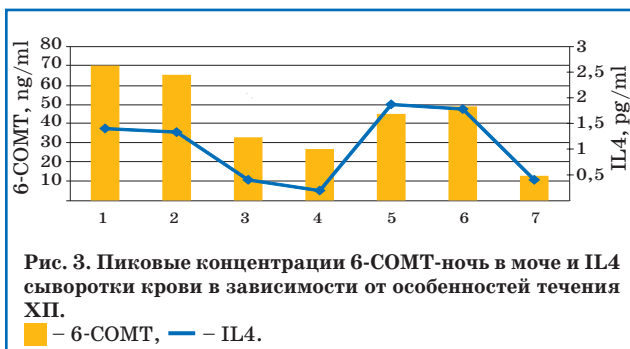


Рис. 3. Пиковые концентрации 6-COMT-ночь в моче и IL4 сыворотки крови в зависимости от особенностей течения ХП. ■ – 6-COMT, — IL4.

цитокином TGFβ1: $r=-0,60$; $p<0,001$. TGFβ1 – фактор роста, усиливающий синтез и угнетающий разрушение почечного соединительнотканного матрикса [26, 27].

С противовоспалительным цитокином IL4, который продуцируется преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Th2, осуществляющим контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, выявлена, напротив, позитивная корреляционная связь: $r=0,45$; $p<0,001$ (рис. 3).

Таким образом, у детей, больных ХП, прослеживается определенная адаптивная направленность влияния мелатонина на иммунную систему.

У большинства здоровых млекопитающих, в т.ч. и у человека, в период сна частота мочеиспусканий реже, чем в активный период. Это модулируется триадой факторов, включающих снижение возбуждения в головном мозге, более низкий уровень мочеобразования в почках и повышение функциональной емкости мочевого пузыря во время сна [28]. Одним из клинических проявлений десинхроноза процесса мочеобразования является никтурия, выявленная у 8 (13,3%) детей, и у 5 (8,3%) эпизоды ночного недержания мочи. Весьма важен тот факт, что эти дети, независимо от состояния клинико-лабораторной ремиссии ХП имели достоверные отличия ночного и дневного 6-COMT от представителей этих же групп без никтурии ($p<0,05$), их показатели составили $14,27\pm 1,01$ ng/ml ночью ($p<0,001$) и $20,99\pm 1,99$ ng/ml днем ($p<0,001$). Практически для всех детей данной группы были характерны повышенная утомляемость в школе, физическая и психоэмоциональная

истощаемость, сонливость. Большинство детей имели дневной сон независимо от возраста. Возможно, хроническая интоксикация оказывает негативное влияние на регулирование ритма сон-бодрствование и приводит к столь явно выраженной инверсии ритма секреции мелатонина, усугубляя клинические проявления ХП. В доступной литературе имеются данные, свидетельствующие о нарушении сна, дневной сонливости и нарушении секреции мелатонина, но они, как правило, касаются пациентов старшей возрастной группы, страдающих ХБП, находящихся на заместительной терапии, поскольку нарушения сна, вызванные как самой патологией, так и особенностями терапии, гораздо более распространены в диализной популяции, чем в общей [15, 29–31].

Как уже говорилось ранее, пациенты ХБП длительно страдают от хронического воспаления и высокого уровня окислительного стресса. Это приводит к деградации почечной ткани и ухудшению ее функционального состояния [18]. В настоящем исследовании пиковые концентрации 6-COMT в моче имели значимые различия у пациентов, уровни СКФ которых, определяемые по формуле Schwartz, соответствовали I и II стадиям ХБП, как ночью ($p<0,001$), так и днем ($p<0,01$) (рис. 4). Выявлена прямая зависимость СКФ и ночного значения 6-COMT: $r=0,52$; $p<0,01$. Полученные данные согласуются с результатами клинического исследования В.С. Koch et al. [14], основанного на определении уровня мелатонина у 28 пациентов старшей возрастной группы с различной степенью почечной дисфункции при ХБП, где была выявлена достоверная корреляционная связь средней СКФ с общим уровнем мелатонина. Уровень мелатонина и ритм его выработки снижался в соответствии с прогрессированием почечной дисфункции и снижением СКФ.

Выявлена обратная корреляционная связь ночного 6-COMT с β₂-микроглобулином (β₂-МГ) у больных с II стадией ХБП: мочи – $r=-0,61$; $p<0,01$ и крови – $r=-0,39$; $p<0,05$.

И только у 3 (5%) пациентов с ХБП II стадии, двое из которых страдали ХП единственной почки (нефрэктомия по поводу кистозной дисплазии с отсутствием функции) и ребенок с обструктивным ХП на фоне рефлюкс-нефропатии, было выявлено достоверное снижение как ночного, так и дневного уровней 6-COMT, что, вероятно, связано с истощением потенциала его продукции как пинеалоцитами, так и экстрапинеальными источниками и косвенно свидетельствует о выраженном снижении суточной продукции мелатонина у этих больных.

Заключение

Таким образом, у детей, больных ХП в стадии клинико-лабораторной ремиссии, пиковые концентрации 6-COMT в моче неоднород-

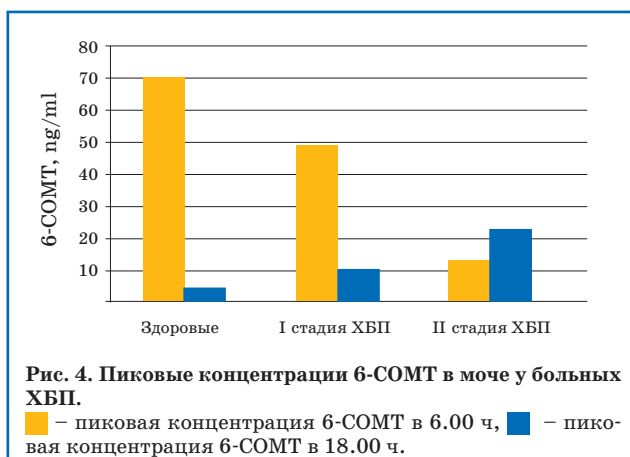


Рис. 4. Пиковые концентрации 6-COMT в моче у больных ХБП. ■ – пиковая концентрация 6-COMT в 6.00 ч, ■ – пиковая концентрация 6-COMT в 18.00 ч.

ны: у пациентов в состоянии стойкой клинико-лабораторной ремиссии они аналогичны группе здоровых детей, что свидетельствует о сохранном циркадианном ритме секреции мелатонина. Пациенты в состоянии нестойкой клинико-лабораторной ремиссии, преимущественно дети с частыми обострениями ХП, показали снижение ночного и увеличение дневного 6-СОМТ, тем более выраженные, чем длительнее хронический микробно-воспалительный процесс и ниже СКФ, что свидетельствует о прогрессирующей инверсии ритма секреции мелатонина у этих категорий больных. Повышение пиковой экскреции 6-СОМТ днем, возможно, является показателем

повышения секреции мелатонина экстрапинеальными источниками, что можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции вследствие подавления продукции мелатонина эпифизом. Частые обострения ХП на фоне снижения объема функционирующей паренхимы почек провоцируют нарушение синтеза мелатонина в организме ребенка, о чем свидетельствует изменение пиковых концентраций 6-СОМТ в моче. Определение пиковых концентраций 6-СОМТ мочи информативно и обосновано в педиатрической практике в силу своей неинвазивности и, что очень важно, не нарушает характерный для каждого ребенка индивидуальный режим сна и бодрствования.

Литература

1. Попович И.Г. 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований. *Успехи геронтологии*. 2008; 21 (2): 342–344.
2. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система, 2007: 40.
3. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75 (4): 44–49.
4. Арушанян Э.Б. Бейер Э.В. Временная организация деятельности иммунной системы и участие в ней эпифиза. *Успехи физиологических наук*. 2006; 37: 3–10.
5. Арушанян Э.Б. Противовоспалительная активность мелатонина и глюкокортикоидные гормоны. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013; 8 (4): 99–104.
6. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Здоровье ребенка*. 2010; 2 (23): 156–166.
7. Булык Р.Е., Заморский И.И., Пишак В.П. Участие пептидов шишковидной железы в обеспечении функций фотопериодической системы головного мозга и почек (обзор литературы и собственные исследования). *Буковинский медицинский вестник*. 2012; 16 (3): 67–71.
8. Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков. Ставрополь: СтГМА, 2005: 575.
9. Bonny O, Vinciguerra M, Gumz ML, Mazzocchi G. Molecular bases of circadian rhythmicity in renal physiology and pathology. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28 (10): 2421–2431.
10. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь: СтГМА, 2006: 400.
11. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека. *Клиническая медицина*. 1998; 76 (10): 15–23.
12. Imatoplu M, Cay A, Cobanoglu U, et al. Effects of melatonin on suppression of renal scarring in experimental model of pyelonephritis. *Urology*. 2006; 67 (6): 1315–1319.
13. Sener G, Tugtepe H, Velioglu-Ogunc A, et al. Melatonin prevents neutrophil-mediated oxidative injury in Escherichia coli-induced pyelonephritis in rats. *J. Pineal. Res.* 2006; 41 (3): 220–227.
14. Koch BC, Putten K, Someren EJW, 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.
15. Aperis G, Prakash P, Paliouras C, et al. The role of melatonin in patients with chronic kidney disease undergoing haemodialysis. *J. Ren. Care*. 2012; 38: 86–92.
16. Vaziri ND, Oveisi F, Reyes GA, et al. Dysregulation of melatonin metabolism in chronic renal insufficiency: role of erythropoietin-deficiency anemia. *Kidney Int.* 1996; 50: 653–656.
17. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, et al. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 1089–1095.
18. Russcher M, Koch B, Nagtegaal E, et al. The role of melatonin treatment in chronic kidney disease. *Front Biosci. (Landmark Ed)*. 2012; 17: 2644–2656.
19. Poon AM, Liu ZM, Pang CS, et al. Evidence for a direct action of melatonin on the immune system. *Biol. Signals*. 1994; 3: 107–117.
20. Konakchieva R, Kyurkchiev S, Kehayov I, et al. Selective effect of methoxyndoles on the lymphocyte proliferation and melatonin binding to activated human lymphoid cells. *J. Neuroimmunol.* 1995; 63: 125–132.
21. Garcia-Maurino S, Gonzales-Haba M, Calvo JR, et al. Melatonin enhances IL2, IL6, and IFN-g production by human circulating CD4+ cells. A possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J. Immunol.* 1997; 159: 574–581.
22. Carlberg C, Wiesenberg I. The orphan receptor family RZR/ROR, melatonin and 5-lipoxygenase: an unexpected relationship. *J. Pineal. Res.* 1995; 18: 171–178.
23. Мальцев С.В., Ишкина Л.А. Физиология и патофизиология мелатонина. *Казанский медицинский журнал*. 1999; 35: 390–393.
24. O'Connor W, Zenewicz LA, Flavell RA. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nature Immunology*. 2010; 11 (6): 471–476.
25. Кологривова И. В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 4: 93–99.
26. Huang WY, Li ZG, Rus H, et al. RC3-32 mediates transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular cells. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (14): 9426–9432.
27. Honda E. Transforming growth factor-beta upregulates the expression of integrin and related proteins in MRC-5 human myofibroblasts. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2010; 220 (4): 319–327.
28. Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O. Chronobiology of Micturition: Putative Role of the Circadian Clock. *J. of Urology*. 2013; 190 (3): 843–849.
29. Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, et al. Different melatonin rhythms and sleep-wake rhythms in patients on peritoneal dialysis, daytime hemodialysis and nocturnal hemodialysis. *Sleep Med.* 2010; 11: 242–246.
30. Koch BC, Hagen EC, Nagtegaal JE, et al. Effects of nocturnal hemodialysis on melatonin rhythm and sleep-wake behavior: an uncontrolled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53: 658–664.
31. Koch BC, Nagtegaal JE, Kerkhof GA, et al. Circadian sleep-wake rhythm disturbances in end-stage renal disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 407–416.