

УДК 612.46:612.017.2:577.152.1

В.Г. Хоменко

**ХРОНОПЕРІОДИЧНІСТЬ ЕКСКРЕТОРНОЇ, ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ТА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ НИРОК**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведено дані про хроноритмічні особливості екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок у статевозрілих білих щурів. Встановлено, що функції нирок в інтактних тварин підпорядковані чіткій хроноритмічній організації. Це стосується більшості хроноритмічних показників

екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

**Ключові слова:** хроноритмічність, екскреторна, іонорегулювальна та кислоторегулювальна функції, нирки, білі щури.

**Вступ.** У всіх евкаріотичних істот є злагоджена функціональна система, яка розташована на всіх рівнях організації живого організму. Вона генерує коливання з частотами, які наближені до частот основних геофізичних циклів та синхронізує власну активність із зовнішніми ритмічними змінами. Ця система отримала назву хроноперіодичної [1, 3, 4].

Одним із органів з чіткою циркадіанною організацією функцій є нирки [2, 5, 7]. У процесі онтогенезу структура хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок змінюється [4, 6]. Синхронність ритмів екскреції води, калію, натрію, хлору, кальцію, магнію і титрованих кислот не збігаються. Деякі вчені виявили розходження в амплітуді ритму екскреції різних електролітів і мікроелементів [3, 4]. Інші дослідження не спостерігали паралелізму в ритмах виділення білка, сечовини, креатиніну, амінокислот, альдостерону, іонів водню, титрованих кислот, електролітів, а також відносної густини сечі у здорових дітей. Автори пояснювали це розходженнями в часі внутрішньониркових механізмів діяльності проксимального й дистального відділів нефрону [2, 4, 5].

**Мета дослідження.** З'ясувати циркадіанні особливості екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок в інтактних тварин у нормі.

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проведено на 64 статевозрілих білих щурах-самцях масою 150-180 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі, яких утримували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) протягом семи діб. Сечу збирали впродовж 8-ї доби експерименту. Після закінчення цього етапу дослідження щурам здійснювали декапітацію під легкою ефірною анестезією. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики.

Експериментальні дослідження здійснювали згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Хроноритми екскреторної функції нирок в інтак-

тних тварин мали синусоїдальний характер та циркадіанну періодичність.

Максимальний діурез спостерігали о 14.00 год, мінімальний – о 02.00 год. Середньодобовий рівень склав  $4,04 \pm 0,113$  мл/2 год  $\times 100$  г з амплітудою близько 5% відносно мезору.

У період низького діурезу зростала концентрація креатиніну в плазмі з акрофазою з 02.00 год, потім поступово зменшувалася з мініфазою о 20.00 год (табл. 1). Мезор ритму становив  $54,92 \pm 2,220$  мкмоль/л, а амплітуда коливань – близько 11%. У сечі максимальну концентрацію креатиніну реєстрували о 20.00 год, батифаза припадала на 08.00 год. Середньодобовий рівень склав  $15,75 \pm 0,741$  ммоль/л, а амплітуда не перевищувала 17% мезору. Архітектоніка ритмів діурезу і концентрації креатиніну в сечі мали зворотнوپропорційну залежність: із збільшенням діурезу зменшувалася концентрація креатиніну внаслідок розведення сечі, доказом чого була симетричність ритмів реабсорбції води і концентрації креатиніну в сечі.

Хроноритм екскреції іонів калію носив однофазний характер з акрофазою о 20.00 год та батифазою о 08.00 год і мезором  $36,51 \pm 5,811$  мкмоль/2 год  $\times 100$  г. Характерна висока (більше 50%) амплітуда ритму. Симетрично змінювалася концентрація іонів калію в сечі (табл. 1) з мезором  $9,12 \pm 1,631$  ммоль/л та високою амплітудою.

Динаміка екскреції іонів натрію двофазна. Підвищення екскреції вказаного катіона спостерігали о 14.00 год, а батифаза припадала на 20.00 год, коли змінювалася реабсорбція іонів натрію (рис.). Тенденцію до підвищення екскреції іонів натрію виявляли також у нічний період доби з новим піком о 02.00 год і наступним зниженням. Середньодобовий рівень ритму склав  $2,22 \pm 0,265$  мкмоль/2 год  $\times 100$  г, амплітуда коливань не перевищувала 24%. Подібною виявилася архітектоніка ритму екскреції іонів натрію, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації (табл. 2).

Фільтраційний заряд іонів натрію незначно змінювався впродовж доби: амплітуда коливань не перевищувала 3%, мезор –  $73,13 \pm 1,551$  мкмоль/хв. Оскільки фільтраційний заряд іонів натрію залежить від швидкості клубочкової фільтрації, то ритмам властива істотна симетричність (табл. 2).

Хроноритми показників реабсорбції іонів натрію мали незначну амплітуду коливань. Середньодобовий рівень абсолютної реабсорбції іонів натрію склав  $73,20 \pm 1,509$  мкмоль/хв, а амплітуда коливань – 3,4 %. Мезор відносної реабсорбції становив  $99,96 \pm 0,004$  з акрофазою о 20.00 год, що відповідало батифазі екскреції іонів натрію. Подібну структуру мав ритм проксимального транспорту іонів натрію, тоді як у дистальному відділі нефрону максимальну реабсорбцію спостерігали о 14.00 год, мінімальну – о 08.00 год (табл. 2). Таке циркадіанне співвідношення між проксимальним і дистальним транспортом віддзеркалює фізіологічну взаємоузгодженість між облігатною та факультативною реабсорбцією іонів натрію. Мезор проксимального транспорту іонів натрію ( $12,26 \pm 0,126$  мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату) суттєво перевищував середньодобовий рівень дистального транспорту ( $0,88 \pm 0,021$  мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату), що й узгоджується з даними літератури за звичайних умов. Встановлено взаємозв'язок між ритмами дистального транспорту іонів натрію та кліренсом безнатрієвої води.

Кислотовидільна функція нирок в інтактних тварин також мала циркадіанну періодичність. Впродовж доби рН сечі змінювалася в інтервалі від 6,39 до 6,77 од. з мезором  $6,603 \pm 0,081$  од. Ам-

плітуда коливань не перевищувала 4 %. Максимальну кислотність сечі спостерігали близько 20.00 год, ймовірно, внаслідок високої екскреції активних іонів водню (табл. 3). Низький рівень кислотності реєстрували о 14.00 год.

Хроноритм екскреції титрованих кислот двофазної структури з батифазою о 14.00 год і акрофазою о 20.00 год. Середньодобовий рівень цього показника становив  $34,68 \pm 1,755$  мкмоль/2 год $\times$ 100 г з амплітудою близько 15 %. Високий рівень ниркового кислотовиділення в нічний період доби узгоджувався із змінами кислотності сечі (табл. 3).

Екскреція аміаку мала антифазну структуру відносно ритму екскреції кислот, що титруються. Акрофаза припадала на 20.00 год, батифаза – на 14.00 год. Середньодобовий рівень склав  $73,10 \pm 3,548$  мкмоль/2 год $\times$ 100 г, з амплітудою, яка не перевищувала 10 %.

Підсумовуючи отримані дані відмітимо, що для інтактних шурів характерна чітка циркадіанна організація функції нирок. Навколодобові ритми показників екскреторної функції нирок мають синусоїдальний характер і віддзеркалюють фізіологічну взаємодію ниркових процесів. Так, батифаза ритму діурезу збігається з акрофазою концентрації креатиніну в плазмі крові. Архітектоніка циркадіанних ритмів діурезу і концентрації креа-

Таблиця 1

Хроноритми екскреторної функції нирок в інтактних тварин (M $\pm$ m, n=6)

Показник	Година доби			
	08.00	14.00	20.00	02.00
Діурез, мл/2 год $\times$ 100 г	3,74 $\pm$ 0,256	4,45 $\pm$ 0,237	3,89 $\pm$ 0,359	4,08 $\pm$ 0,236
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,29 $\pm$ 1,035	6,97 $\pm$ 1,462	15,65 $\pm$ 2,985 $p_2 < 0,05$	8,60 $\pm$ 1,557
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год $\times$ 100 г	19,98 $\pm$ 9,272	31,15 $\pm$ 5,653	59,76 $\pm$ 7,831 $p_2 < 0,05$	35,17 $\pm$ 6,590 $p_3 < 0,05$
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	53,64 $\pm$ 5,154	52,40 $\pm$ 7,834	49,84 $\pm$ 3,672	63,80 $\pm$ 12,075
Клубочкова фільтрація, мкл/хв $\times$ 100 г	477,28 $\pm$ 70,289	595,74 $\pm$ 61,052	573,57 $\pm$ 53,892	562,83 $\pm$ 119,501
Відносна реабсорбція води, %	91,96 $\pm$ 0,976	93,28 $\pm$ 0,645	94,03 $\pm$ 1,045	92,74 $\pm$ 1,454
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	12,78 $\pm$ 1,638	16,14 $\pm$ 1,663	18,01 $\pm$ 1,873	16,07 $\pm$ 2,705
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,07 $\pm$ 0,003	0,07 $\pm$ 0,002	0,07 $\pm$ 0,004	0,08 $\pm$ 0,006
Екскреція білка, мг/2 год $\times$ 100 г	0,30 $\pm$ 0,042	0,31 $\pm$ 0,015	0,32 $\pm$ 0,016	0,34 $\pm$ 0,032
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,06 $\pm$ 0,009	0,05 $\pm$ 0,004	0,06 $\pm$ 0,008	0,07 $\pm$ 0,012

Примітка. тут і в наступних таблицях відмічені похибки кожного показника для кожної години; порівнювали показники кожної години між собою в інтактних тварин:  $p_1$  – вірогідність різниці між показниками 08.00 год та 14.00 год;  $p_2$  – вірогідність різниці між показниками 14.00 год та 20.00 год;  $p_3$  – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 02.00 год;  $p_4$  – вірогідність різниці між показниками 02.00 год та 08.00 год; n – кількість тварин

Таблиця 2

Хроноритми ниркового транспорту натрію в інтактних тварин ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Година доби			
	08.00	14.00	20.00	02.00
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,39±0,123	0,71±0,378	0,48±0,106	0,63±0,162
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год×100 г	2,17±0,364	3,01±0,522	1,22±0,175 $p_2 < 0,01$	2,50±0,604
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,38±0,191	0,59±0,167	0,30±0,092	0,56±0,185
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	127,05±1,734	121,50±2,642	123,55±1,163	131,00±1,057 $p_3 < 0,001$
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	70,15±8,116	78,63±8,943	69,92±7,534	73,85±15,702
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	69,54±7,134	78,61±8,951	70,83±7,991	73,83±15,691
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96±0,033	99,96±0,015	99,98±0,024	99,96±0,005
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,003±0,0015	0,005±0,0017	0,002±0,0009	0,005±0,0013
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,12±0,016	0,10±0,018	0,04±0,008 $p_2 < 0,05$	0,08±0,012 $p_3 < 0,05$
Кліренс іонів натрію, мл/2 год×100 г	0,01±0,007	0,01±0,003	0,01±0,005	0,02±0,004
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год×100 г	3,78±0,223	4,42±0,235	3,86±0,272	4,07±0,138
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год×100 г	7,69±0,961	8,85±1,057	7,87±1,037	8,32±1,866
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год×100 г	524,21±28,993	582,96±35,572	467,99±39,549 $p_2 < 0,05$	533,41±29,421
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,77±0,327	12,26±0,301	11,89±0,215	12,15±0,254
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,91±0,159	0,87±0,075	0,81±0,143	0,94±0,182

тиніну в сечі мають антифазну структуру, а хроноритми реабсорбції води і концентрації креатиніну в сечі – синфазні.

Щодо іонорегулювальної функції нирок, то циркадіанна симетричність абсолютної і стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції іонів натрію відображає механізми реалізації клубочково-каналцевого балансу, а інверсія хроноритмів екскреції іонів натрію та проксимальної реабсорбції катіона – реалізацію тубулогломерулярного зворотного зв'язку. Синфазність ритмів дистального транспорту іонів натрію і кліренсу безнатрієвої води свідчить про тонку

організацію циркадіанних фізіологічних коливань осмотичного гомеостазу на рівні дистальних відділів нефрону.

Хроноритми показників кислоторегулювальної функції нирок віддзеркалюють загальновідомий факт інтенсифікації ацидифікації сечі в темновий період доби.

Отже, за фізіологічних умов хроноритми екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок характеризувалися відносно стабільною амплітудою, яка не перевищувала 60% від величин мезору.

Таблиця 3

Хроноритми кислоторегулювальної функції нирок в інтактних тварин ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Показник	Година доби			
	08.00	14.00	20.00	02.00
pH сечі	6,77±0,062 $p_4 < 0,05$	6,76±0,087	6,39±0,057 $p_2 < 0,01$	6,49±0,074 $p_3 < 0,05$
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год×100 г	34,01±3,974	28,33±3,474	39,88±5,765	36,50±6,672
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год×100 г	68,57±6,126	73,83±8,729	62,45±7,222	86,57±12,214
Амонійний коефіцієнт, од.	1,66±0,148 $p_4 < 0,05$	2,63±0,215 $p_1 < 0,01$	1,31±0,124 $p_2 < 0,001$	2,66±0,313 $p_3 < 0,01$
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год×100 г	0,67±0,104 $p_4 < 0,05$	0,85±0,124	1,37±0,093 $p_2 < 0,01$	1,43±0,262
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,18±0,052	0,15±0,015	0,23±0,042	0,29±0,061
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	7,03±1,123	4,91±0,556	7,99±1,856	7,36±1,632
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	13,54±1,364	12,58±0,942	10,96±1,631	17,54±3,077

**Висновок**

Для тварин, які перебували за звичайних фізіологічних умов, характерними ознаками є хроноперіодичність екскреторної, іонарегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, які характеризувалися відносно стабільною амплітудою ритму.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому плануємо досліджувати стресіндуковані морфофункціональні та біохімічні зміни структур хроноперіодичної і гепаторенальної систем у ссавців.

**Література**

1. Алпатов А.М. Циркадний осцилятор / А.М. Алпатов // Хронобіологія і хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 65-81.

- Гоженко А.І. Функціональний стан нирок при хронічній блокаді синтезу оксиду азоту в щурів / А.І. Гоженко // Мед.хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 65-68.
- Комаров Ф.И. Хронобіологія і хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
- Пішак В.П. Механізми участі шишкоподібної залози у забезпеченні циркадній ритмічності фізіологічних функцій / В.П. Пішак, Р.С. Булик // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 5-8.
- Пішак В.П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В.П. Пішак, А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
- Романов Ю.А. От хронобіології к хронопобіології / Ю.А. Романов // Вест. РАМН. – 2000. – № 8. – С. 8-11.
- Рябов С.И. Функціональна нефрологія / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – С. 5-77, 131-147.

**ХРОНОПЕРИОДИЧНОСТЬ ЭКСКРЕТОРНОЙ, ИОНРЕГУЛИРУЮЩЕЙ И КИСЛОТОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК***В.Г. Хоменко*

**Резюме.** В статье приведены данные о хроноперіодичности экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек в половозрелых белых крыс. Установлено, что функции почек у интактных животных подчинены четкой хроноритмической организации. Это касается большинства хроноритмических показателей экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек.

**Ключевые слова:** хроноперіодичность, экскреторная, ионорегулирующая и кислоторегулирующая функции, почки, белые крысы.

**CHRONOPERIODICITY OF EXCRETORY, IONREGULATORY AND ACIDREGULATORY RENAL FUNCTIONS***V.G. Khomenko*

**Abstract.** The article presents data about chronoperiodicity of excretory, ionregulatory and acidregulatory renal functions in adult white rats. It was found that the renal functions in intact animals are subject to a clear chronorhythmic organization. This applies to most indicators of chronorhythmic excretory, ionregulatory and acidregulatory kidney function.

**Key words:** chronoperiodicity, excretory, ionregulatory and acidregulatory functions, kidney, white rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 193-196