

Безрук В.В.¹ , Іванов Д.Д.² , Шкробанець І.Д.³ 

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

Хронобіологічні аспекти діяльності видільної системи (огляд літератури)

For citation: *Роски. 2022;11(3):170-174. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.377*

Резюме. У статті розглядаються питання функціонування циркадних ритмів і їх значення в регуляції фізіологічних процесів у видільній системі. Приділяється увага питанням десинхронозу, його причинам і впливу на фізіологічні процеси діяльності видільної системи в дітей. Показана практична значимість хронобіологічних аспектів, залежність їх від індивідуальних і популяційних факторів, динамічність таких порушень і їх актуальність у віковому аспекті. Підкреслено значущість хронобіологічних аспектів діяльності видільної системи й доцільність продовження науково-практичних досліджень у цьому напрямку медичної науки.

Ключові слова: циркадні ритми; десинхроноз; видільна система; діти

Життєдіяльність організму людини можлива лише за умови підтримання постійного складу внутрішнього його середовища — гомеостазу. Упродовж останнього десятиріччя зростає увага клініцистів до патології нирок, що пов'язується зі зростанням патології видільної системи (нирок), а також вагомою роллю нирок у гомеостатичних реакціях людського організму (рис. 1). Не менш важлива роль нирок щодо виведення з організму продуктів азотистого обміну, токсичних речовин: порушення основних гомеостатичних констант екскреції речовин — один з основних проявів розвитку ниркової недостатності в разі їх безпосереднього пошкодження або внаслідок дії позаниркових чинників. Нирки — не лише екскреторний, але й важливий інкреторний орган, який бере участь у регуляції судинного тону, еритропоезу, згортання крові тощо [1–7].

Хронобіологія — науковий напрямок, що вивчає біологічні ритми (загальні властивості, механізми, еволюцію, можливості практичного застосування) на всіх рівнях ієрархічної організації живої матерії (від молекулярно-субклітинного до біогеоценотичного). У наукових дослідженнях і клінічній медичній практиці аналізуються близько 300 функцій організму людини з добовою періодичністю [8–12], серед яких циркад-

ний ритм є найпотужнішим добовим коливанням усіх ендокринних і гематологічних показників, обмінних процесів, показників функціональної активності нервової, серцево-судинної, дихальної, видільної і травної систем; цьому ж ритму підпорядкована й рецепторна чутливість даних органів і систем організму до різноманітних гуморальних факторів [9, 13–16]. Значення добових ритмів у багатьох випадках важливе і для підбору доз і часу прийому лікарських препаратів — хронотерапії [17–20].

Видільна система (нирки) характеризуються чіткою часовою збалансованістю функцій, і на сьогодні особливості циркадної організації і механізми біоритмічної регуляції ниркових функцій викликають жваву наукову зацікавленість [21–26]. Як відомо, у групу захворювань із високим ризиком ураження серцево-судинної системи (ССС) входять різні нозологічні форми патології нирок [27–31].

Вторинна артеріальна гіпертензія (АГ) у дітей у переважній більшості випадків має нефрологічне походження, а підвищений артеріальний тиск (АТ) є одним із симптомів хвороби нирок, переважно гломерулонефриту (ГН). Якщо на початковому етапі ГН — це імунзапальне захворювання нирок з ураженням клу-

бочків, каналців та інтерстицію, то в подальшому досить швидко розвиваються порушення механізмів регуляції кровотоку, які призводять до системного ураження органів, і в першу чергу ССС [32–35]. АГ часто супроводжує хронічну хворобу нирок (ХХН) або нефропатії при інших захворюваннях; поряд із забезпеченням контролю позаклітинного об'єму рідини в організмі нирки продукують вазоконстрикторні речовини (ренін, ендотелін, простагландин Е) і вазодилатори (оксид азоту, простагландин F1 α і кініні) і є відповідальними за стан периферичного судинного опору [36, 37].

Для центральної і периферичної гемодинаміки у хворих на ГН з АГ є характерним прогресивне зменшення ударного об'єму й ударного індексу і, як наслідок, низькі показники хвилинного об'єму кровотоку й об'ємної швидкості викиду крові; найбільш значущих змін зазнає загальний периферичний опір, що обумовлює швидкий розвиток ремоделювання й дилатації міокарда в пацієнта [32, 37]. У той же час для АГ при

нефропатіях характерною є мала амплітуда між систолічним і діастолічним тиском, менш виражені прояви гіпертрофії серцевого м'яза й порушення його скорочувальної функції, що виникає значно пізніше [38, 39].

АГ при ХХН супроводжується вищим АТ із порушенням його циркадних коливань і вірогідно меншим значенням величини ранкового підйому, що прискорює виникнення структурно-функціональних змін із боку органів-мішеней. Рівень АТ і його добова крива при АГ, обумовленій ХХН, залежать від зниження ролі вегетативної нервової системи й переважання гуморальних факторів, у тому числі ренін-ангіотензинової системи; у більшості хворих показники, що характеризують навантаження на ниркові судини і ССС загалом впродовж доби, суттєво вищі за середні значення при недостатньому ступені зниження АТ у нічний час [34, 36, 37]. Саме тому призначення антигіпертензивних препаратів при захворюваннях нирок передбачає застосування більшої дози на ніч, а при одноразовому прийомі — також увечері [45].

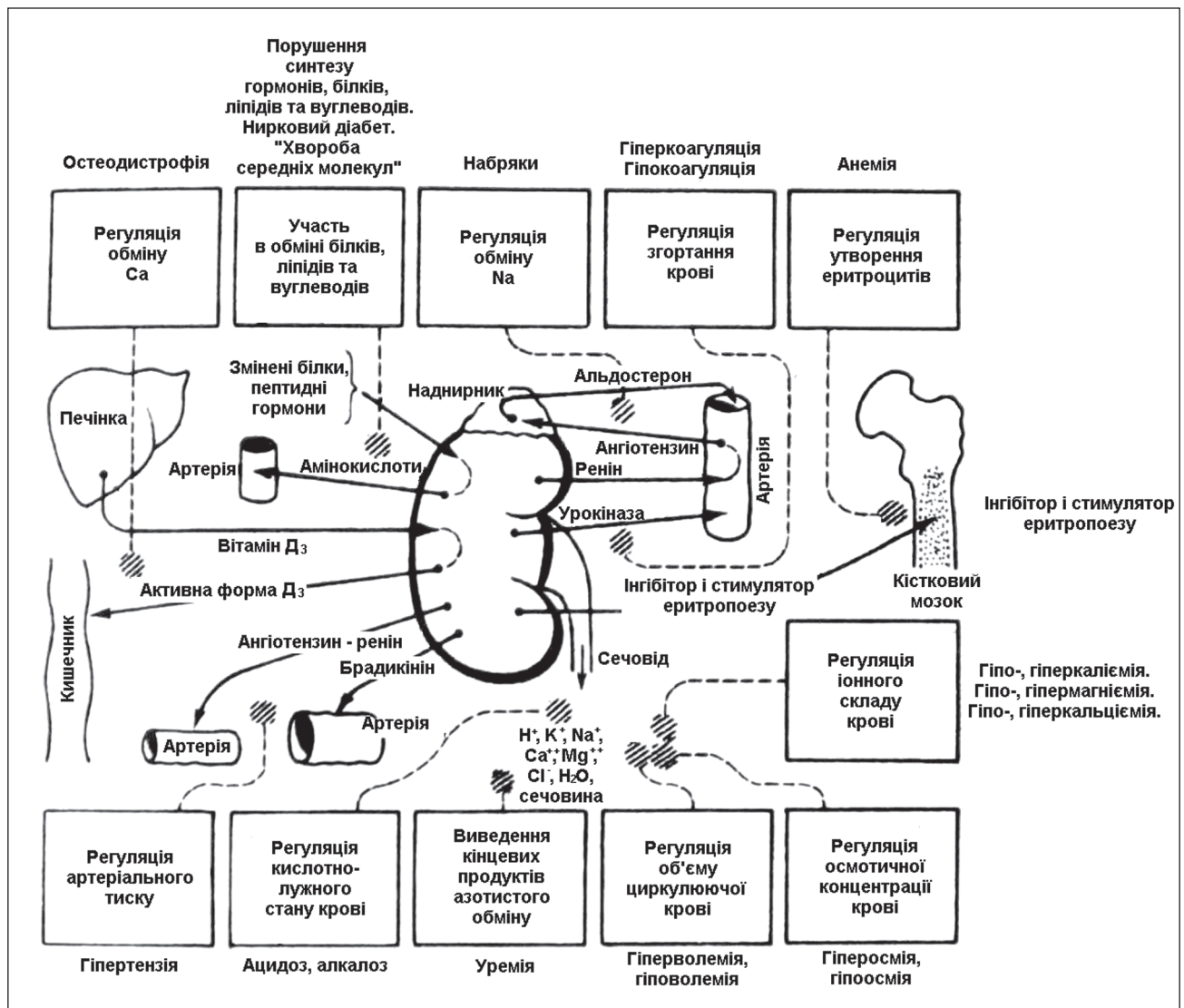


Рисунок 1. Нирки як ефективний гомеостатичний орган

Симптоматична АГ при ГН характеризується задовільною суб'єктивною переносимістю; для неї характерні високий рівень АТ упродовж доби і порушення добового ритму з недостатнім зниженням його вночі й нічною гіпертензією. Порушення добового ритму посилюється зі збільшенням ступеня АГ [40]. Результати дослідження О.Я. Підмурняк (2021) [41], присвяченого особливостям циркадіанних ритмів діяльності ССС, свідчать, що в школярів із нефрологічною патологією відсутні вірогідні зв'язки частоти серцевих скорочень з показниками АТ і наявна значна залежність діастолічного артеріального тиску (ДАТ) від парасимпатичної регуляції з найвищим корелятивним коефіцієнтом між ними — $R = -0,74$; $p < 0,05$. Також встановлено, що в дітей із нефрологічною патологією спектр корелятивних зв'язків між показниками добового моніторингування артеріального тиску містить значно меншу кількість вірогідних асоціацій, ніж у дітей з іншими причинами АГ. Денний систолічний артеріальний тиск (САТ) мав вірогідні кореляції із нічною варіабельністю САТ і ДАТ ($R = 0,84$ і $R = 0,81$ відповідно, $p < 0,05$). Привертає увагу показник нічного зниження АТ, що корелює тільки з варіабельністю денного ДАТ ($R = 0,81$; $p < 0,05$).

Кожній системі організму людини притаманні як свої особливості біоритмів, так і умови їх порушення — десинхроноз (часова дискоординація функцій і ослаблення процесів із певним неузгодженням біоритмологічних проявів). Десинхроноз — це вид хронопатології, він є патофізіологічною основою певних хворобливих станів, провісником цілої низки функціональних розладів і супроводжує перебіг багатьох захворювань [40, 42–44], зокрема, у видільній системі (нирок), що регулює велику кількість циркадних процесів, спостерігається висока частота десинхронозів. Так, звичне сечоутворення залежить від часу доби, концентрації в крові гормонів тощо; максимальна активність сечового міхура спостерігається о 15–17-й годині, а нирок — пізніше, о 17–19 год виділення з організму фосфатних солей і білка помітно зменшується в ранкові й денні години; концентрація іонів калію в сечі максимальна вранці й прогресивно знижується у вечірній час, тоді як екскреція іонів натрію досягає пікового значення ополудні. Акрофаза діурезу, екскреції іонів натрію припадає на проміжок від 15-ї до 23-ї години, а клубочкової фільтрації — на більш ранній час, близько 11-ї год. Отже, практично будь-яке захворювання нирок виникає в результаті десинхронозу з порушенням добового ритму сечоутворення, при якому зсувається акрофаза [13]. Можливим практичним засобом для збереження наявних функцій та їх профілактики є нормалізація/відновлення кровопостачання нефрону, що виконується за допомогою інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та, останнім часом, інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу.

Висновки

Переважає більшість наукових досліджень зосереджена на вивченні первинної артеріальної гіпертензії, у той час як ранні зміни в біоритмах діяльності видільної

системи (нирки) лежать в основі вторинної артеріальної гіпертензії.

Наявні результати клінічних досліджень вказують на суттєвий вплив хронобіологічних факторів і хронотипів людини на формування порушень з боку видільної системи (нирки) та наявність взаємообтяжуючих патофізіологічних чинників з боку ССС та ендокринної системи. У той же час немає достатньо переконливих даних щодо ефективних методів діагностики десинхронозів видільної системи (нирки), встановлення їх особливостей в осіб різних вікових категорій, особливо дитячого віку, і застосування засобів корекції на стадії виявлення ранніх порушень з боку видільної системи. Єдиним практичним заходом на сьогодні є призначення більшої дози антигіпертензивних препаратів на ніч для запобігання реалізації кардіоваскулярних ризиків при хворобах нирок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів у роботу над статтею. Безрук В.В. — концепція та дизайн роботи, пошук й обробка матеріалів, написання тексту; Іванов Д.Д. — пошук й обробка матеріалів, написання тексту; Шкробанець І.Д. — пошук й обробка матеріалів, написання тексту.

References

1. Krishtal NV, Gozhenko AI, authors; Krishtal NV, Mikhnev VA, editors. *Pathophysiology of The Kidneys Pathophysiology: textbook*. Kyiv: AUS Medicine Publishing; 2017. pp 508–565.
2. Ivanov DD. When should we start using angiotensin converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers in diabetic kidney disease? *Pochki*. 2017;6(1):12–16. doi: 10.22141/2307-1257.6.1.2017.93781.
3. Woolf AS. Growing a new human kidney. *Kidney Int*. 2019 Oct;96(4):871–882. doi: 10.1016/j.kint.2019.04.040.
4. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol*. 2019 Feb 10;81:309–333. doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114605.
5. Haffner D, Grund A, Leifheit-Nestler M. Renal effects of growth hormone in health and in kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2021 Aug;36(8):2511–2530. doi: 10.1007/s00467-021-05097-6.
6. Legrand M, Bell S, Forni L, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Nov;17(11):751–764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0.
7. Imenez Silva PH, Mohebbi N. Kidney metabolism and acid-base control: back to the basics. *Pflugers Arch*. 2022 Aug;474(8):919–934. doi: 10.1007/s00424-022-02696-6.
8. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Sep 4;10(9):a033613. doi: 10.1101/cshperspect.a033613.
9. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev*. 2017 Apr;69(2):161–199. doi: 10.1124/pr.116.013441.
10. Buijs FN, León-Mercado L, Guzmán-Ruiz M, Guerrero-Vargas NN, Romo-Nava F, Buijs RM. The Circadian System: A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. *Physiology (Bethesda)*. 2016 May;31(3):170–81. doi: 10.1152/physiol.00037.2015.

11. Chang AM, Bjornes AC, Aeschbach D, et al R. Circadian gene variants influence sleep and the sleep electroencephalogram in humans. *Chronobiol Int.* 2016;33(5):561-73. doi: 10.3109/07420528.2016.1167078.
12. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med.* 2016 May;22(5):430-445. doi: 10.1016/j.molmed.2016.03.004.
13. Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. Circadian clocks and metabolism. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;(217):127-55. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_6.
14. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry.* 2014 Apr;26(2):139-54. doi: 10.3109/09540261.2014.911149.
15. Burgess HJ, Emens JS. Circadian-Based Therapies for Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Curr Sleep Med Rep.* 2016 Sep;2(3):158-165. doi: 10.1007/s40675-016-0052-1.
16. Zhou D, Wang Y, Chen L, et al. Evolving roles of circadian rhythms in liver homeostasis and pathology. *Oncotarget.* 2016 Feb 23;7(8):8625-39. doi: 10.18632/oncotarget.7065.
17. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol Ther.* 2019 Oct;202:72-90. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.05.018.
18. Dong D, Yang D, Lin L, Wang S, Wu B. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochem Pharmacol.* 2020 Aug;178:114045. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114045.
19. Ohdo S. Chrono-Drug Discovery and Development Based on Circadian Rhythm of Molecular, Cellular and Organ Level. *Biol Pharm Bull.* 2021;44(6):747-761. doi: 10.1248/bpb.b21-00277.
20. Ayyar VS, Sukumaran S. Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2021 Jun;48(3):321-338. doi: 10.1007/s10928-021-09751-2.
21. Zhang D, Pollock DM. Circadian regulation of kidney function: finding a role for Bmal1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018 May 1;314(5):F675-F678. doi: 10.1152/ajprenal.00580.2017.
22. Johnston JG, Pollock DM. Circadian regulation of renal function. *Free Radic Biol Med.* 2018 May 1;119:93-107. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.018.
23. Dan H, Ruan T, Sampogna RV. Circadian Clock Regulation of Developmental Time in the Kidney. *Cell Rep.* 2020 May 19;31(7):107661. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107661.
24. Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 20;21(22):8810. doi: 10.3390/ijms21228810.
25. Egstrand S, Mace ML, Olgaard K, Lewin E. The Vascular Circadian Clock in Chronic Kidney Disease. *Cells.* 2021 Jul 13;10(7):1769. doi: 10.3390/cells10071769.
26. Costello HM, Johnston JG, Juffre A, Crislip GR, Gumz ML. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1;102(4):1669-1701. doi: 10.1152/physrev.00045.2021.
27. Costello HM, Gumz ML. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension.* 2021 Nov;78(5):1185-1196. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14519.
28. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med.* 2018 May 1;119:108-114. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024.
29. Soliman RH, Pollock DM. Circadian Control of Sodium and Blood Pressure Regulation. *Am J Hypertens.* 2021 Jun 24;hpab100. doi: 10.1093/ajh/hpab100.
30. Soliman RH, Jin C, Taylor CM, Moura Coelho da Silva E, Pollock DM. Sex Differences in Diurnal Sodium Handling During Diet-Induced Obesity in Rats. *Hypertension.* 2022 Jul;79(7):1395-1408. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18690.
31. Douma LG, Costello HM, Crislip GR, et al. Kidney-specific KO of the circadian clock protein PER1 alters renal Na⁺ handling, aldosterone levels, and kidney/adrenal gene expression. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2022 Apr 1;322(4):F449-F459. doi: 10.1152/ajprenal.00385.2021.
32. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, et al; CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):137-44. doi: 10.1681/ASN.2009060609.
33. VanDeVoorde RG 3rd, Mitsnefes MM. Hypertension in chronic kidney disease: role of ambulatory blood pressure monitoring. *Prog Pediatr Cardiol.* 2016 Jun;41:67-73. doi: 10.1016/j.ppedcard.2015.12.001.
34. Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017 Jul 26;10:205-213. doi: 10.2147/IJNRD.S100891.
35. Nickel NP, O'Leary JM, Brittain EL, et al. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2017 Mar 13;7(1):38-54. doi: 10.1086/690018.
36. Samuels J, Ng D, Flynn JT, et al; Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension.* 2012 Jul;60(1):43-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189266.
37. Gupta D, Chaturvedi S, Chandy S, Agarwal I. Role of 24-h ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2015 Nov-Dec;25(6):355-61. doi: 10.4103/0971-4065.148305.
38. Ješić M, Sajić S, Ješić M, et al. Microalbuminuria in relation to metabolic control and blood pressure in adolescents with type 1 diabetes. *Arch Med Sci.* 2011 Dec 31;7(6):1037-41. doi: 10.5114/aoms.2011.26617.
39. Tankeu AT, Kaze FF, Noubiap JJ, Chelo D, Dehayem MY, Sobngwi E. Exercise-induced albuminuria and circadian blood pressure abnormalities in type 2 diabetes. *World J Nephrol.* 2017 Jul 6;6(4):209-216. doi: 10.5527/wjn.v6.i4.209.
40. Rahman A, Hasan AU, Nishiyama A, Kobori H. Altered Circadian Timing System-Mediated Non-Dipping Pattern of Blood Pressure and Associated Cardiovascular Disorders in Metabolic and Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 30;19(2):400. doi: 10.3390/ijms19020400.
41. Pidmurnyak OY. The features of circadian rhythms of cardiovascular activity in children with its pathology in the pathogenesis of diseases. *Dokt diss. Chernivitsi: Bukovinian State Medical University;* 2021.
42. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Gozal D. Infant-feeding methods and childhood sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2007 Nov;120(5):1030-5. doi: 10.1542/peds.2007-0722.
43. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Mar 8;113(10):E1402-E1411. doi: 10.1073/pnas.1516953113.

44. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG. Use of actigraphy for the evaluation of sleep disorders and circadian rhythm sleep-wake disorders: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jul 15;14(7):1209-1230. doi: 10.5664/jcsm.7228.

45. Ivanov DD, Kuryata OV, Garmysh IP Renin angiotensin-aldosterone system blockers: chronic kidney disease and car-

diovascular risk. *Pochki.* 2018;7(2):81-90. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.

Отримано/Received 18.07.2022

Рецензовано/Revised 25.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 01.08.2022 ■

Information about authors

Volodymyr V. Bezruk, MD, PhD, Associated Professor Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8366-9572>

Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of nephrology and renal replacement therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Igor D. Shkrobanets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Medical and Organizational Management, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2778-2463>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

The authors' contribution. Bezruk V.V. — conception and design of the work, search and processing of the material, writing the text; Ivanov D.D. — search and processing of the material, writing the text; Shkrobanets I.D. — search and processing of the material, writing the text.

V.V. Bezruk¹, D.D. Ivanov², I.D. Shkrobanets³

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Chronobiological aspects of the excretory system (review)

Abstract. The paper examines the issues of circadian rhythms functioning and their significance in the regulation of physiological processes of the excretory system. The article deals with the issue of desynchronization, its causes and effects on the physiological processes of the excretory system in children. The practical significance of chronobiological aspects, their dependence on both individual and population factors, the dynamism of such

disturbances and their relevance in the age aspect are shown. The value of chronobiological aspects in the functioning of the excretory system and the expediency of continuing scientific and practical research in this direction of medical science were emphasized.

Keywords: circadian rhythms; desynchronization; excretory system; children