

УДК 612:616.61-053.32

С. М. Дроговоз, С. Ю. Штрыголь, А. В. Кононенко

*Национальный фармацевтический университет*

## НЕФРОЛОГИЯ И УРОЛОГИЯ С ПОЗИЦИИ БИОРИТМОЛОГИИ

*Постоянно растущий уровень заболеваний почек обуславливает необходимость новых подходов к изучению физиологических и патологических особенностей биоритмов мочеобразования. В связи с этим актуальными являются исследования влияния различных экзогенных факторов, в том числе токсичных веществ и лекарственных средств, на структуру колебательных процессов в почках. Интенсивность мочеобразования и концентрация в крови гормонов, регулирующих процесс мочеобразования, зависят от времени суток, что обуславливает суточные колебания функций почек. Циркадианный ритм присущ экскреторной, ионорегулирующей, кислоторегулирующей функциям почек. Хроноперестройка функций почек является проявлением компенсаторных механизмов на действие токсикантов и окружающей среды. Изменение фазовой структуры циркадианного ритма функций почек приводит к развитию внутреннего десинхроноза. Использование хронофармакологических подходов позволяет индивидуализировать лечение патологий почек, достигая более успешных результатов.*

*Ключевые слова:* физиологические биоритмы; десинхронозы; хронофармакологические подходы

### ВСТУПЛЕНИЕ

Значительный удельный вес болезней почек в структуре общей заболеваемости предполагает необходимость изучения физиологических и патологических особенностей биоритмов мочеобразования. Поэтому важными и актуальными являются исследования влияния различных экзогенных факторов, в том числе токсичных веществ и лекарственных средств на структуру колебательных процессов в почках.

Суточная периодичность деятельности почек является предметом изучения на протяжении более ста лет. В настоящее время, учитывая относительную простоту методов изучения функции почек, водного и электролитного баланса, исследования биоритмов почек являются основой многих хронобиологических исследований.

В результате последних установлено, что интенсивность мочеобразования и концентрация в крови гормонов, регулирующих этот процесс, зависят от времени суток, что обуславливает суточные колебания функций почек. Циркадианный ритм присущ экскреторной, ионорегулирующей, кислоторегулирующей функциям почек [4]. В утренние и дневные часы в проксимальных канальцах почечных нефронов с наибольшей активностью осуществляются процессы обратного захвата фосфатов, белков и, соответственно, их выделение из организма в это время суток заметно падает. В то же время за счет усиле-

ния экскреции фосфатов улучшается выведение из организма кислых продуктов. Дистальные канальцы, наоборот, энергичнее функционируют в ночные и ранние утренние часы, что приводит к уменьшению объема мочи ночью. Клубочковая фильтрация днем выше, чем ночью, канальцевая реабсорбция воды выше ночью, чем днем [3].

Многочкратно подтверждено, что для среднесуточного колебания выделения мочи характерно снижение количества мочи ночью с максимумом в конце эрготропной фазы; установлены также колебания удельного веса мочи и уровня кислотности [1, 6]. Существует определенная синхронизация между отдельными показателями мочеобразования, что и обеспечивает ритмическую деятельность почек. Так, акрофазы диуреза и экскреции натрия приходятся на 15-23 ч, а клубочковой фильтрации – на более раннее время: 11 ч (5-16 ч) [5].

В работах многих исследователей продемонстрировано, что максимальная экскреция воды, продуктов азотистого обмена и электролитов происходит днем, а аммиака, водородных ионов и кислот – ночью [8].

Ритмы экскреции ионов калия и натрия тесно связаны, однако ритм экскреции калия более стабилен по сравнению с ритмом экскреции натрия. Концентрация калия в моче максимальна утром и прогрессивно падает к ночи. На ритм натрий- и калийуреза влияет длительность фотопериода. При нарушении ориентации во времени меняются хроноритмы экскреции этих электролитов.

Мочевина и мочевая кислота максимально экскретируются ночью, а ионы кальция – днем. Экскреция белка максимальна в полдень, уменьшается в ночное время.

Нет параллелизма между ритмами экскреции аминокислот, мочевины, белка, креатинина, альдостерона, водородных ионов, электролитов. Это связано с различными биоритмами внутрипочечных механизмов функций проксимального и дистального отделов нефрона.

Крысы имеют ночной хронотип мочеобразования, поэтому на них можно изучать показатели водно-электролитовыделительной функции почек в ночное время. У этих животных в ночное время диурез повышается на 20 % сравнительно с дневным периодом, тогда как клубочковая реабсорбция и экскреция с мочой электролитов имеют ту же направленность, что и в дневное время, но эффект более выражен ночью [10].

В меньшей степени, чем циркадианные ритмы функции почек изучены их сезонные колебания. Выявлено, что у человека зимой гидроурез максимальный с 9 до 15 ч, минимальный с 21 до 6 ч; летом минимальная экскреция регистрируется с 6 до 9 ч. Калийурез в июле выше, чем в январе, а клубочковая фильтрация зимой больше, чем летом. Однако, во все сезоны года циркадианная составляющая прослеживается в спектре биоритмов всех показателей мочеобразования [3].

Ультрадианные ритмы слабее, чем циркадианные, хотя они являются ведущими в биоритме выделения мочевины (16 ч), калия (17-18 ч), кислот (18-20 ч) и клубочковой фильтрации (14-20 ч). Ширина ультрадианного спектра для большинства экскреторных показателей составляет час в пределах 11-12 ч, при этом у каждого показателя присутствует 2-3 пика.

Следовательно, у здоровых людей разного возраста и пола в разные времена года биологические ритмы выделительной системы в большинстве случаев (92 %) находятся в циркадианном, ультрадианном (5 %) и инфрадианном (3 %) диапазонах. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что активность почек максимальна в утренние и дневные часы, вечером и ночью она значительно снижается. Максимальная активность мочевого пузыря наблюдается в 15-17 ч [8, 10].

Координация хроноритмических связей мочеполовой системы осуществляется эндокринной, центральной нервной и иммунной системами, что способствует адаптации функций почек и мочевого пузыря при изменении внутреннего состояния организма или внешней среды.

Хроноперестройка функций почек является проявлением адаптационно-компенсаторных процессов на действие токсикантов и окружающей среды. Изменение фазовой структуры циркадианного ритма функций почек приводит к развитию внутреннего

десинхроноза, который расценивается как стадия предзаболевания, являясь важным ренальным компенсаторным механизмом в процессе развития **хронической почечной недостаточности (ХПН)**.

Десинхроноз мочеобразования возникает в связи с любым видом стресса или заболевания, которые приводят к изменению величины периода биоритмов самых разных функциональных показателей мочеобразования. Хронобиологические исследования десинхронозов проводились при пиелонефрите, мочекаменной болезни, врожденных нефропатиях, но чаще всего у больных гломерулонефритом [9].

Л. А. Пыриг с соавт. при синхронном изучении суточного диуреза, клубочковой фильтрации, экскреции, фильтрации и реабсорбции калия, натрия, хлора, кальция и магния у больных с **гломерулонефритом** выявил, что степень и частота нарушений ритма электролитуреза коррелирует со степенью клинических проявлений заболевания. Нарушение суточного ритма клубочковой фильтрации (уменьшение разницы её величины днем и ночью) более выражено и чаще встречается при нефротическом, чем при мочевом синдроме. Это нарушение нарастает по мере перехода из догипертензивной в гипертензивную стадию почечной недостаточности. В данной стадии почечной недостаточности более выражено изменение ритма канальцевой реабсорбции воды, кроме того, на более ранних стадиях патологии нарушается суточный ритм клубочковой фильтрации, на более поздних – уменьшается её величина. Выявлена суточная ритмичность протеинурии: она выше днем, чем ночью, но по мере прогрессирования заболевания это различие нивелируется у больных с ХПН [8].

По мере нарастания почечной недостаточности усиливается десинхронизация: акрофазы различных показателей смещаются на различное время суток, особенно сильно варьирует амплитуда – до 94 %. При нефротической форме диффузного гломерулонефрита выявлено значительное уменьшение амплитуды ритма выведения 17-ОКС. При хроническом гломерулонефрите в фазе компенсации преобладает циркадианный ритм натрийуреза: увеличивается диапазон расположения акрофаз (от 2 до 23 ч), возрастает амплитуда (до 80 %) и снижается мезор ритма [4].

При **ХПН** (в отличие от здоровых людей) ритм экскреции электролитов имеет два подъема, наблюдается повышение амплитуды и сдвиг акрофазы к ночному времени. Изменения циркадианного ритма экскреции воды и электролитов происходят уже в начальной стадии патологического процесса и усугубляются по мере его прогрессирования: ночью возрастает амплитуда подъемов и спадов кривых, что свидетельствует о компенсаторных возможностях почек. Затем появляется монотонный ритм сначала с акрофазой днем, а по мере прогрессирования заболевания – ночью, в последней стадии почечной недостаточности наступает полная инверсия ритма. Сле-

Таблица

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
В РАЗЛИЧНЫЕ СЕЗОНЫ (n = 150), %**

Вид патологии	Зима	Весна	Лето	Осень
Хронический гломерулонефрит	23,3	20	10	30
Хронический пиелонефрит	22,6	23,3	13,3	38
Мочекаменная болезнь	24,6	28	12,6	14

довательно, нарушения суточного ритма диуреза и электролитуреза коррелируют с тяжестью патологического процесса, что может быть использовано с целью прогнозирования заболевания мочевыделительной системы.

При различных хронических заболеваниях почек в стадии ремиссии выявлена статистически значимая сезонная ритмичность обострений (таблица).

Максимум обострений при хронических гломерулонефрите и пиелонефрите приходится на осенний сезон года (30-38 % соответственно), а при мочекаменной болезни – на зимний и весенний сезоны (25-28 %), в то же время летом и осенью число обострений мочекаменной болезни вдвое ниже (13-14 %). Зимой чаще отмечаются обострения у мужчин, а весной – у женщин. Число обострений для всех форм ХПН минимально в летний сезон года [5].

Из различных компонентов мочи наибольший интерес представляют те, которые способствуют формированию камней. Мониторинг суточных ритмов данных компонентов показал, что их концентрация достигает максимума в ночное время. Поэтому профилактика мочекаменной болезни должна быть связана с влиянием на суточные колебания концентрации камнеобразующих компонентов в моче [4].

Поскольку в процессе онтогенеза все виды обмена веществ, функций органов и систем испытывают количественные и качественные изменения, вполне вероятно предположить, что и структура хроноритмов почек может существенно меняться. К сожалению, хронопортреты функций почек в возрастном аспекте ещё не исследованы как в норме, так и при патологии.

Знание временной организации мочеобразования в норме и формы ее нарушений при патологии позволяет, используя хронотерапевтические подходы, индивидуализировать лечение патологий почек, достигая более успешных результатов. В целях восстановления разрушенной временной организации биосистем у больных с хронической почечной недостаточностью предложены хронотерапевтические схемы мочегонных препаратов [7].

Предложен способ индивидуального определения хроноэффективности мочегонных препаратов:

в первую неделю фуросемид назначают утром, во вторую – в первой половине дня, в третью – во второй половине дня (ближе к вечеру) [2].

Калийсберегающие диуретики, относящиеся к группе антагонистов альдостерона (**спиронолактон**), должны применяться в вечерние часы (18-22 ч) [4, 8, 11].

Таким образом, коррекцию электролитного гомеостаза целесообразно проводить с учетом ритма гидро- и электролитуреза, например, препараты натрия вводят утром, калия – вечером.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ  
ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ**

1. Арушанян Э. Б. Хронофармакология / Э. Б. Арушанян. – Ставрополь, 2000. – 565 с.
2. Дрогвоз С. М. Хронофармакология гипертонической болезни / С. М. Дрогвоз, Е. В. Матвеева // Вестник РУДН, серия «Медицина». – 2012. – № 7. – С. 96.
3. Дрогвоз С. М. Хронобиологические, хронопатологические и хронофармакологические особенности в нефрологии / С. М. Дрогвоз, А. В. Кононенко, М. П. Тимофеев, С. В. Дмитриенко // Буковинский мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 108-110.
4. Зайцев В. І. Хронотерапевтичний підхід до лікування ниркової коліки у пацієнтів із сечокам'яною хворобою / В. І. Зайцев, А. І. Левицький // Сімейна медицина. – 2008. – № 3. – С. 68-71.
5. Комаров Ф. И. Хронобиология и хрономедицина / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – Х.: Триада, 2000. – 488 с.
6. Молекулярні механізми функціонування циркадіанного годинника / Л. Л. Карбовський, Д. О. Мінченко // Укр. біохім. журн. – 2001. – Т. 83, № 3. – С. 5-21.
7. Полищук Н. А. К вопросу о сущности явления времени и эффективной хронотерапии хронических заболеваний / Н. А. Полищук // Лікарська справа. – 2008. – № 1/2. – С. 113-118.
8. Хильдебрандт Г. Хронобиология и хрономедицина. Пер. с нем. / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.
9. Хронопатология. Экспериментальные и клинические аспекты / Под ред. Л. Г. Хетагуровой, К. Д. Салбиева. – М.: Наука, 2004. – 355 с.
10. Bell-Pedersen D. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms / [D. Bell-Pedersen, V. M. Cassone, D. J. Earnest et al.] // Nat. Rev. Genet. – 2005. – Vol. 6. – P. 544-556.
11. Chronopharmacological aspects of blood disease therapy / [S. M. Drogozov, S. V. Dmytrenko, A. Krasno-shchek et al.] // Actual questions of development of new drugs: abstracts of XX international scientific and practical conference of young scientists and students, Kharkiv: April 25-26, 2013. – Kh.: NUPh, 2013. – P. 154.

**УДК 612:616.61-053.32****С. М. Дроговоз, С. Ю. Штриголь, А. В. Кононенко****НЕФРОЛОГІЯ І УРОЛОГІЯ З ПОЗИЦІЇ БІОРИТМОЛОГІЇ**

Постійно зростаючий рівень захворювань нирок зумовлює необхідність нових підходів до вивчення фізіологічних і патологічних особливостей біоритмів сечоутворення. У зв'язку з цим актуальними є дослідження впливу різних екзогенних факторів, у тому числі токсичних речовин і лікарських засобів на структуру коливальних процесів у нирках. Інтенсивність сечоутворення і концентрація в крові гормонів, що регулюють процес сечоутворення, залежать від часу доби, що зумовлює добові коливання функцій нирок. Циркадіанний ритм притаманний екскреторній, іонорегулюючій, кислоторегулювальній функціям нирок. Хроноперебудова функцій нирок є проявом компенсаторних механізмів на дію токсикантів і навколишнього середовища. Зміна фазової структури циркадіанного ритму функцій нирок призводить до розвитку внутрішнього десинхронозу. Використання хронофармакологічних підходів дозволяє індивідуалізувати лікування патологій нирок, досягаючи більш успішних результатів.

**Ключові слова:** фізіологічні біоритми; десинхроноз; хронофармакологічні підходи

**UDC 612:616.61-053.32****S. M. Drogovoz, S. Yu. Shtrygol', A. V. Kononenko****NEPHROLOGY AND UROLOGY IN POSITION OF BIORHYTHMOLOGY**

Constantly growing level of kidney disease causes necessity of new approaches for studying the physiological and pathological features of uropoiesis biorhythms. In connection with this, the studies of the effect of exogenous factors, including toxic substances and drugs on the structure of oscillation processes in the kidney are relevant. Uropoiesis intensity and concentration of hormones, that regulate urine formation process, in blood depends on the time of day that causes daily fluctuations in renal function. Circadian rhythm is inherent to excretory, ionoregulatory, acid-regulatory renal function. Chronorestructuring of kidney function is a manifestation of compensatory mechanisms of the action of toxicants and the environment. Changing in the phase structure of the circadian rhythm of renal function leads to the development of internal desynchronosis. Use of chronopharmacological approaches helps to individualize the treatment of renal disease, achieving a successful outcome.

**Key words:** physiological biorhythms; desynchronosis; chronopharmacological approaches

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.06.2014 р.