

Л.Г. Доцюк

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці

## ЦЕНТРАЛЬНІ ТА ІНТРАРЕНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ФУНКЦІЇ НИРОК

Проаналізовано дані літератури, які свідчать про важливу роль центрального пейсмекера циркадіанного ритму, яким виступає супрахіазматичне ядро переднього гіпоталамуса і інтраренального водія ритму, що забезпечує підтримку гломеруло-тубулярного балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку в денні та нічні години добового циклу.

Обговорюється виняткова роль мелатоніну, серотоніну, дофаміну, аргінін-вазопресину та оксиду азоту в регуляції біологічної ритмічної активності як центрального, так і інтраренального пейсмекера.

**Ключові слова:** центральний і інтраренального пейсмекер біоритму, серотонін, мелатонін, дофамін, аргінін-вазопресин, оксид азоту.

Серед стандартних універсальних характеристик всіх живих об'єктів на Землі характерним є властивість їх реагувати і синхронізувати свою життєдіяльність з ритмічними змінами навколишнього середовища. Обертання Землі навколо своєї вісі породжує ритмічну зміну дня і ночі, що зумовлює різну інтенсивність інсоляції, коливання температури. Рух Землі довкола Сонця забезпечує в середніх широтах чітку сезонну ритмічність.

Ці та інші зовнішні чинники виступають для біологічних об'єктів своєрідними пейсмекерами (водіями) різних хроноритмів. Можна з високою ймовірністю стверджувати, що за 4,5 млрд. років, впродовж яких на Землі з'явилися і еволюціонують живі об'єкти, вплив зовнішніх ритмозадавачів через свою стабільність привів до появи на певних етапах еволюції своїх внутрішніх водіїв ритму, структура яких інтегрувалась в біологічні регуляторні системи. За таких умов зовнішнім ритмічним стимулам достатньо проявити вплив на ендогенні водії ритму, завдяки яким в організмі реалізуються ритмічні зміни в діяльності всіх органів і систем [26].

Серед претендентів на роль ендогенного водія біологічних ритмів тривалий час провідна роль відводилась епіфізу, особливо в досліджах на птахів. В ґрунтовній оглядовій роботі Simoneaux V. et Ribelayga С.Н. [63] підведені підсумки дослідження ролі епіфіза і його головного гормону мелатоніну в механізмах регуляції циркадіанних (нарколодобових) ритмів. За останні 50 років було чітко встановлено, що секреторні, гормонпродуруючі процеси в епіфізі мають стабільний циркадіанний характер: в темнову фазу добового циклу синтез мелатоніну із серотоніну різко збільшувався [67]. Циркадіанний характер секреції мелатоніну в пінеальній залозі має ендогенний характер, зберігаючись і при утриманні тварин за умов постійної темряви [29].

Беручи до уваги той факт, що зміна дня і ночі реалізує свій вплив через фоторецепторні клітини сітківки ока, імпульси від яких по ретино-гіпоталамічному тракту направляються в першу чергу в нейрони супрахіазматичних ядер переднього гіпоталамусу, цілком очевидно постала проблема з'ясування ролі нейронів СХЯ в пейсмекерному забезпеченні циркадіанного ритму [35]. В ряді робіт показана виключна роль нейронів СХЯ в регуляції циркадіанного ритму: руйнування СХЯ приводило до втрати твариною здатності контролювати циркадіанний ритм сну і неспання, локомоторної активності, режиму харчування [29]. Введення на цьому фоні мелатоніну практично не відновлювало втрачений ритм. Такі результати дають підстави стверджувати про виключну роль СХЯ в регуляції циркадіанного ритму.

В літературі є достатня кількість досліджень, в яких стверджується, що СХЯ представлені гетерогенною популяцією нейронів як чутливих, так і нечутливих до дії світла [62, 32].

Наявність різних нейронів в структурі СХЯ, як чутливих, так і нечутливих до дії світла поставила перед науковцями питання, яким чином взаємодіють між собою різні групи нейронів в процесі регуляції біологічних ритмів. Було чітко встановлено, що в механізмах міжнейрональної взаємодії в СХЯ важлива роль відводиться різним нейромедіаторам: серотоніну, дофаміну, норадреналіну, ГАМК, мелатоніну [33]. В серії експериментальних досліджень в хронобіологічній лабораторії Г.І. Кокощука констатовано, що активація ретино-гіпоталамічного тракту в експериментах на щурах лінії Вістар приводить до підвищення рівня і біологічної дії серотоніну, дофаміну, норадреналіну [2]. Зміна нейротрансмітерної констеляції в нейронах СХЯ реалізує свою

дію на ГАМК-ергічні системи мозку, синтез мелатоніну і аргінін-вазопресину, важливих еферентних механізмів впливу на циркадіанний ритм функціонального стану периферійних органів, зокрема нирок [4]. Ефекторні впливи біоритму нейронів СХЯ на діяльність внутрішніх органів реалізуються не тільки через ритм секреції мелатоніну та аргінін-вазопресину, а і через зміни секреції кортикостероїдів [10].

Концепція синхронізації циркадіанного ритму нейронів СХЯ із біоритмом периферійних водіїв ритму впродовж останніх 10 років досліджувалась нідерландськими вченими R.M. Vuijs, A. Kalsbeek [41, 76]. Автори аналізували можливу ефекторну роль симпатичної нервової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вертикалі. Певні труднощі у виявленні ролі даної проблеми були пов'язані з тим, що експериментальні дослідження проводять переважно на «нічних» тваринах, що не дозволяє однозначно «зв'язати» ритм секреції мелатоніну і активність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи [16].

Питання про еферентні шляхи впливу біоритму нейронів СХЯ на хроноритм функції внутрішніх органів знайшло своє подальше вирішення в оригінальних експериментальних дослідженнях Guo H. et al. [34]. На моделі парабіонтів показано, що при пошкодженні СХЯ одного із парабіонтів біоритм у нього зберігався лише в печінці і нирці, засвідчуючи виключну роль гуморальних ефекторних впливів СХЯ на діяльність вказаних органів. В той же час, біоритмічні зміни у парабіонта із інтактними СХЯ зберігались також і в серці, скелетному м'язі та селезінці, вказуючи на важливу роль нейральних еферентних впливів СХЯ на вказані органи. Ці дані добре узгоджуються і з даними Кушнір І.Г. [3] про модулюючу роль симпато-адреналової системи в регуляції циркадіанного ритму функції нирок.

В основі фізіологічних реакцій клітин периферійних органів до біоритмічних впливів СХЯ лежать зміни роботи генетичного апарату цих клітин: активація генів ритмічності (Per-1 і Per-2) до синтезу м-РНК, підвищення чутливості рецепторів як на мембрані клітин, так і на її субклітинних структурах [54].

В процесі проведення подібного роду досліджень були отримані факти, які дозволили сформулювати гіпотезу, згідно з якою в периферійних органах є свої ендogenous водії ритму, із якими вступають у взаємодію ефекторні стимули центрального пейсмейкера, яким є СХЯ [34, 76]. Практично у всіх органах свої водії ритму ієрархічно підпорядковані центральному пейсмейкеру (СХЯ, хоча механізми демпінгу (підпорядкування) практично не досліджені. Периферійні пейсмейкери мало чутливі до світлових стимулів, а залежать переважно від харчування і рівня цукру в крові, температури тіла та локомоторної активності, дії гормонів та біологічно-активних речовин [21, 66]. Периферійні ритмозадавачі виявлені в окремих клітинах-фібробластих [18], наднирниках [13], печінці [53], міокарді [44], судинах [58].

Аналізуючи характер і механізми регуляції біологічних ритмів, ролі центрального і периферійного пейсмейкерів, окремо необхідно зупинитись на регуляції хроноритму функціонального стану нирок. Справа в тому, що нирка є тим інтегративним органом, який постійно контролює і підтримує стабільність цілого ряду гомеостатичних параметрів (об'єм водних секторів: внутрішньосудинний, міжклітинний та внутрішньоклітинний, осмолярність та кислотно-лужний гомеостаз, іонну концентрацію) [30]. Циркадіанні зміни функціонального стану нирок можуть у цьому зв'язку носити різноплановий характер: по-перше, це може бути відповідна реакція на нейроендокринні впливи центрального пейсмейкера, по-друге, в літературі є дані, які доводять, що в нирці є і ритмічно функціонує свій периферійний водій ритму. Ще в 1975 р. K. Nagai et al. [69] показали, що окремі біохімічні процеси в нирці, наприклад активність фосфоенолпіруваткінази має чіткий циркадіанний ритм з піком активності  $2^{00}$ - $8^{00}$  і мінімумом активності з  $14^{00}$  до  $20^{00}$ . Активність ферменту корелювала з ритмом глюконеогенезу. В нирці виявлений чіткий добовий ритм екскреції електролітів, який не залежав від секреції альдостерону. Експериментальна інверсія ритму освітлення впродовж 5 днів приводила до інверсії і ритму екскреції електролітів. В останні роки, зважаючи на морфологічне і функціональне різноманіття епітеліоцитів нефрону, проведено дослідження циркадіанного ритму окремих структур в нефроні [49]. Показано, що між реабсорбцією в проксимальних і дистальних каналцях встановлюється генетично детермінований ритм функціональної активності [12]. Втрата генів ритму веде до ознак нецукрового діабету, дизрегуляції екскреції натрію, падіння артеріального тиску, що в кінцевому результаті може привести до патології серцево-судинної системи та нирок [20].

Беручи до уваги той факт, що моноаміни: серотонін, норадреналін, дофамін, виступають важливою складовою міжнейрональної інтеграції в супрахізматичних ядрах в процесі регуляції циркадіанного ритму, зважаючи на те, що активність симпато-адреналової системи має чіткий

добовий ритм, ґрунтуючись на чисельних даних літератури про здатність ниркової паренхіми як синтезувати, так і окислювати норадреналін, серотонін, дофамін, можна допустити, що саме моноамінергічна система нирки становить головну складову внутрішньониркового периферійного водія ритму [24].

В досліджах Luke D. et al. [46] показано, що швидкість клубочкової фільтрації та екскреції сечовини у щурів мали чітку добову залежність із розвитком акрофази діурезу, екскреції іонів натрію і калію в нічні години. Вивчаючи роль гемодинамічних факторів в розвитку циркадіанного ритму функціонального стану нирок, Pons M. et al. [22] констатував наявність добового ритму функції нирок і за умов 24 годинного стабільного підтримання гемодинамічних параметрів. Циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у щурів носить настільки чіткий і стабільний характер, що це дозволяє використовувати його у хронофармакологічних, хронотоксикологічних дослідженнях та для оцінки стану хроноритму нейронів в СХЯ [5].

В літературі останніх десятиліть обґрунтовано стверджується, що важливою еферентною ланкою впливу центрального пейсмейкера (СХЯ) на біоритм функції нирок виступає мелатонін [47]. В морфологічних дослідженнях Song Y. et al. встановлено, що в корковому шарі нирок є висока щільність мелатонінових рецепторів, зокрема в базолатеральній мембрані епітеліоцитів проксимальних каналців [68]. Здатність мелатоніну підвищувати діурез і екскрецію іонів натрію, не впливаючи на швидкість клубочкової фільтрації і нирковий кровотік, додатково засвідчує переважну дію на каналцевий апарат нефрону [27]. Нефротропна дія мелатоніну на функцію нирок супроводжувалась паралельним зниженням рівня антидіуретичного гормону в плазмі крові пригніченням секреції кортикостероїдів у відповідь на АКТГ [59]. Серед гормонів, які мають чітку циркадіанну секреторну залежність чільне місце відводиться аргінін-вазопресину. Між секрецією аргінін-вазопресину і мелатоніну встановлюються реципрокні взаємини [54].

В експериментах на щурах Кушнір І.Г. [6] показана важлива роль аргінін-вазопресину в підтриманні циркадіанного ритму функції нирок. Рівень аргінін-вазопресину в крові досягав акрофази в середині світлової фази добового циклу. Цікаво, що аргінін-вазопресин, який синтезується нейронами СХЯ в циркадіанному режимі проявляє вплив на добовий ритм функціонального стану нефрону, в той час, коли аргінін-вазопресин, що синтезується в супраоптичних ядрах у відповідь на стимуляцію осморорецепторів каротидного клубочка та сонних артерій, хоча і має виражену нефротропну дію, тим не менше не бере участі у регуляції циркадіанного ритму функції нирок.

На роль гуморальних факторів, які синхронізують циркадіанний ритм біоелектричної активності нейронів СХЯ із добовим ритмом функції нирок могли би претендувати ряд моноамінів: серотонін, дофамін, норадреналін [56]. Підставою для постановки такого питання є те, що вказані аміни мають чіткі добові коливання своєї концентрації в структурах СХЯ [70]. Такий підхід добре аргументується даними про те, що як центральний пейсмейкер (нейрони СХЯ), так і периферійні водії ритму мають однакову біохімічну і генетичну природу [42].

Хоча серотонін, дофамін, норадреналін в СХЯ і в нирці мають однонаправлену флуктуацію концентрації, циркадіанна зміна їх рівня може мати різні механізми підвищення [28, 57].

У цьому зв'язку серотоніну, дофаміну, норадреналіну логічно відвести роль факторів в регуляції біологічного ритму в периферійних пейсмейкерах. Показано, що нирковий кровотік, екскреція електролітів мають чітку залежність від рівня дофаміну і серотоніну [17]. Дофамін, що продукується в епітелії проксимальних каналців – ключ до розуміння функції нефрону [25]. Дофамін виступає антагоністом ангіотензину II,  $\alpha$ -адреноміметиків, стимулює ДОФА-рецептори і блокує роботу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ-ази, що реалізується в натріурезі [40]. Крім того, показано, що дофамін в нирці блокує ефекти аргінін-вазопресину впливає на метаболізм простагландинів, а також виступає антагоністом серотоніну у впливах останнього на функціональний стан нефрону [60].

Як показали дослідження, підвищення рівня серотоніну в СХЯ під впливом циталопраму, ципрамілу потенціює батіфазу екскреторної функції нирок в середині світлової фази добового циклу, і знижує вираженість акрофази в середині темної фази. Екзогенно введений серотонін викликає фазні зміни екскреторної функції нирок як в денні, так і в нічні години. Перша фаза ефекту серотоніну супроводжувалась різким зниженням діурезу аж до анурії, впродовж наступних після введення 3 годин. В подальшому розвивалась поліурічна фаза. Фазні ефекти серотоніну на функцію нирок пояснюють послідовною активацією спочатку 5-НТ-1 рецепторів, стимуляція яких викликає вазоконстрикцію, а в подальшому взаємодія серотоніну з 5-НТ-2 рецепторами зумовлює вазодилатацію і поліурію. Здатність серотоніну викликати ішемію нирок добре відома, як і те, що така ішемія може виступити причиною розвитку морфологічних ушкоджень нирок [75].

В ґрунтовній роботі Тао Wu et al. [55] досліджено роль ритмічності зміни світлової і темної фаз добового циклу і режиму харчування в порушенні активності генетичного апарату в нирці. Констатовано, що інверсія світлового режиму з 12 с : 12 т на 12 т : 12 с приводить як до зміни акрофази, так і батіфази активності генів *Bmal*, *Clock*, *Cry*, *Per-1*, *Per-2* в епітелії ниркових каналців, але дані експерименти скоріше свідчать про ієрархічну залежність біоритму нирки від циркадіанних змін в СХЯ. Тим не менше, L.P. Stow and M.L. Gumz [65], аналізуючи результати проведеного в 2011 році дослідження, схилиються до думки, що в нирці є свій периферійний водій ритму, який забезпечує добовий біоритм екскреції іонів натрію і контроль артеріального тиску. Природа цього водія ритму, на думку авторів, пояснюється активністю генів циркадіанної ритмічності *Per-1*, *Per-2*, *Cry<sup>1</sup>*, *Cry<sup>2</sup>*, але в даній роботі не досліджена і не проаналізована можлива роль інтраренальних механізмів регуляції біологічного ритму активності відповідних генів [78].

Далеким від вирішення залишається і питання про структурно-функціональну організацію периферійних інтраорганичних водіїв циркадіанного ритму. Як за даними літератури [37], так і за результатами наших досліджень [8, 9] периферійний внутрішньонирковий пейсмейкер циркадіанного ритму, хоча і не в повному обсязі, контролює біоритмічні добові коливання функціонального стану нирок і за умов блокади центрального пейсмейкера тривалим постійним освітленням. Однак, в літературі немає чітко усталеної точки зору про структурно-функціональну природу периферійного внутрішньониркового пейсмейкера. Своєрідним аргументом на користь присутності ритмічної діяльності периферійних пейсмейкерів є дослідження біоритму активності генетичного апарату в окремих клітинах [11]. Оскільки ряд авторів вважає, що і в СХЯ, і в периферійних органах циркадіанна активність генів *Per-1*, *Per-2* (*Luciferase*), *Cry-1*, *Bmal-1* та інших ідентичні, то це є свідченням того, що периферійний пейсмейкер локалізується в генетичному апараті [54, 42]. Відкритим залишається питання про природу стимулів, які активують гени циркадіанної активності [45].

Питання про хімічну природу факторів, що стимулюють циркадіанну активність генетичного апарату сформульоване лише в останні 2-3 роки, а наявні окремі факти не дозволяють чітко окреслити ані коло окремих претендентів, ні механізми їх активності [28, 48].

На основі результатів наших досліджень [1, 7, 8] та даних літератури сформульовано узагальнений висновок про механізми підтримання гломеруло-тубулярного, тубуло-тубулярного балансів і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та їх ролі в реалізації ниркою циркадіанного ритму функціональної активності нефрону. Як справедливо стверджують S.C. Thompson and R. Blantz [77] гломеруло-тубулярні взаємини в нирці є «динамічними, таємничими і придатними до математичного аналізу». В той же час «біологічна основа цієї взаємодії – фрагментарна і часто не переконлива». Підвищення фільтраційного завантаження проксимального каналця диктує необхідність активації проксимального транспорту електролітів, підвищення реабсорбції електролітів і в дистальному сегменті нефрону з наступною активацією рецепторного апарату клітин *macula densa*, що забезпечить вплив на тонус *a. afferens*, зміну швидкості гломерулярної фільтрації в режимі тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [64]. Клітини *macula densa*, реагуючи на хімічний склад сечі, синтезують ряд хімічних месенджерів, які впливають на клітини юкта-гломерулярного апарату (ЮГА), зокрема NO та ПГЕ-2 [14].

В експериментах Villa E. et al. [23] показано, що простагландини  $E_2$  регулюючи циркадіанний ритм, проявляють вазодилаторну дію, збільшують нирковий кровотік, підвищують екскрецію натрію із сечею. Схожим нефротропним ефектом володіє і оксид азоту (NO) [7, 14, 74]. Показано, що натріуретична дія оксиду азоту може залежати від його здатності блокувати синтез  $Na^+/K^+$  АТФ-ази [43], та нейтралізувати ефекти серотоніну [50]. Підвищений синтез оксиду азоту та простагландинів приводить до стимуляції пуринових ( $P_2$ ) рецепторів в клітинах ЮГА і синтезу реніну [61]. При блокаді синтезу NO та ПГЕ-2 – рівень реніну в плазмі знижувався. Роль ренін-ангіотензинової системи в регуляції гломеруло-тубулярного і тубуло-гломерулярного балансу є предметом самостійних детальних досліджень останніх років [51, 52]. При дослідженні активності ренін-ангіотензинової системи і рівня альдостерону в крові була виявлена також чітка циркадіанна ритмічність [36]. Циркадіанна ритмічність функціональної активності окремих відділів нефрону має в своїй основі ритмічні добові коливання активності генетичного апарату клітин *macula densa*, епітелію проксимального та дистального сегменту нефрону, що інтерпретується в останні 5 років як свідчення наявності інтраренального пейсмейкера циркадіанного ритму [49, 72].

Висока чутливість міоепітеліальних клітин ЮГА до серотоніну, дофаміну, норадреналіну і оксиду азоту робить їх природною зв'язуючою ланкою між центральним та периферійним пейсмейкерами. В той же час, інтенсивність трансепітеліального транспорту іонів натрію в проксимальному відділі нефрону диктує необхідність участі дистального відділу нефрону (широка

частина петлі Генле і дистальний звивистий каналець) критерієм ефективності реабсорбції іонів натрію в цьому відділі є стан клітин щільної плями (macula densa) і їх вплив на клітини ЮГА. В наших дослідженнях констатовано, що при заблокованому центральному пейсмеркері тубуло-тубулярний баланс втрачався як після підвищення, так і зниження рівня дофаміну в нирці, засвідчуючи важливу роль дофаміну в якості функціонального антагоністу ефектів серотоніну в нефроні [15].

#### Насумок

Встановлені факти дозволяють з високим ступенем ймовірності стверджувати, що структури, які забезпечують в нефроні гломеруло-тубулярний та тубуло-тубулярний баланси (клітини ЮГА і macula densa) виступають структурними одиницями внутрішньониркового циркадіанного водія ритму, а серотонін, дофамін і оксиду азоту, впливаючи на ці морфологічні утворення, забезпечують стабільність роботи периферійного ниркового пейсмеркера навіть за відсутності ритмічних впливів центрального пейсмеркера, яким є СХЯ.

#### Список літератури

1. Динаміка гломеруло-тубулярного балансу в підтриманні ниркового циркадіанного ритму / Л.Г. Доцюк, Т.М. Бойчук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т. 11, № 1 (39). – С. 55–57.
2. Кокошук Г.І. Вплив постійного освітлення на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирки білих щурів / Г.І. Кокошук, І.Г. Кушнір // Доповіді НАНУ. – 2005. – № 3. – С. 186–188.
3. Кушнір І.Г. Вплив підвищеного рівня дофаміну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у щурів / І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 597–603.
4. Кушнір І.Г. Вплив циталопраму – селективного інгібітора зворотного захвату серотоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок / І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Фізіологічний журнал НАН України. – 2009. – Т. 55, № 3 – С. 125–127.
5. Кушнір І.Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І.Г. Кушнір // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 32–37.
6. Кушнір І.Г. Участь аргінін-вазопресину в механізмах регуляції циркадіанного ритму екскреторної функції нирок / І.Г. Кушнір, Т.М. Бойчук, Г.І. Кокошук, О.В. Кокошук, Л.Г. Доцюк // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 109–112.
7. Участь серотоніну і оксиду азоту в регуляції циркадіанного ритму функціонального стану нефрона / Л.Г. Доцюк, Т.М. Бойчук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Нейронауки. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 82–85.
8. Циркадіанний ритм гломеруло-тубулярного балансу в нефроні на тлі блокади центрального пейсмеркера тривалим постійним освітленням / Л. Г. Доцюк, Т.М. Бойчук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4 (38). – С. 32–35.
9. Циркадіанний ритм гломеруло-тубулярного балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку в нефроні / Л.Г. Доцюк, О.В. Кокошук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Український журнал нефрології та діалізу – 2012. – № 1, додаток до № 3 (35). – С. 38–41.
10. Acute Effects of Bright Light Exposure on Cortisol Levels / C. M. Jung, S. B. S. Khalsa, F. A. Sheer [et al.] // J. Biol. Rhythms. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 208–216.
11. Acute light exposure suppresses circadian rhythms in clock gene expression / B. P. Grone, P. Borgin, V. Cao [et al.] // J. Biol. Rhythms. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 78–81.
12. Acute saline expansion increases nephron filtration and distal flow rate but maintains tubuloglomerular feedback responsiveness: role of adenosine A<sub>1</sub> receptors / R. C. Blantz, P. Sing, A. Deng [et al.] // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2012. – Vol. 303, № 3. – P. F405–F411.
13. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production / G. H. Son, S. Chung, H. K. Choe // PNAS. – 2008. – Vol. 105, № 52. – P. 20970–20975.
14. Bell T. D. Glomerular tubular balance is suppressed in adenoine type 1 receptore-deficient mice / T. D. Bell, L. Zaiming, W. J. Welch // Am. J. Physiol. – 2010. – Vol. 299, № 3. – P. F158–F1163.
15. Cabral P.D. ATP mediates flow-induced NO production in thick ascending limbs / P. D. Cabral, N. J. Hong, J. L. Garvin // American Journal of Physiology – Renal Physiology. – 2012. – Vol. 302, № 2. – P. F194–F200.
16. Challet E. Minireview: Entrainment of the Suprachiasmatic Clockwork in Diurnal and Nocturnal Mammals / E. Challet // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, № 12. – P. 5648–5655
17. Characterization of a putative intrarenal serotonergic system / J. Xu, B. Yao, X. Fan [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 5. – P. F1468–F1475.
18. Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells / E. Nagoshi, C. Saini, C. Bauer [et al.] // Cell. – 2004. – Vol. 119, № 5. – P. 693–705.
19. Circadian Regulation of Bird Song, Call and Locomotor Behavior by Pineal Melatonin in the Zebra Finch / G. Wang, C. E. Harpole, A. K. Triverdi, V. M. Canssone // J. Biol. Rhythms. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 145–155.
20. Circadian rhythm disorganization produces profound cardiovascular and renal disease in hamsters / T. A. Martino, G. Y. Oudit, A. M. Herzenberg [et al.] // Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 5. – P. 1675–1683.
21. Circadian rhythms of plasma atriopeptin, plasma renin activity and plasma aldosterone in patients with hepatorenal syndrome / P. Pasqualetti, V. Festuccia, A. Collacciani [et al.] // Life Science. – 1996. – Vol. 60, № 4–5. – P. 289–297.
22. Circadian rhythms of renal hemodynamics in unanesthetized, unrestrained rats / M. Pons, J. Tranchot, B. L'Azou, J. Cambar // Chronobiol. Int. – 1994. – Vol. 11, № 5. – P. 301–318.
23. Comparative effect of PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> on renal function / E. Villa, R. Garcia-Robles, J. Haas, J. C. Romero // Hypertension. – 1997. – Vol. 30, № 3, Pt. 2. – P. 664–666.

24. Dibner C. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks / C. Dibner, U. Schibler, U. Albrecht // *Annu Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 517–549.
25. Dopamine recruits D<sub>1A</sub> receptors to Na-K-ATPase-rich caveolar plasma membranes in rat renal proximal tubules / M. Trivedi, V. A. Narkar, T. Hussain, M. F. Lokhandwala // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 5. – P. F921–F931.
26. Effects of Destruction of the Suprachiasmatic Nuclei on the Circadian Rhythms in Plasma Corticosterone, Body Temperature, Feeding and Plasma Thyrotropin / K. Abe, J. Kroning, M.A. Greer, V. Critchlow // *Neuroendocrinology.* – 1979. – Vol. 29, № 2. – P. 119–131.
27. Effects of melatonin on salt gland and kidney function of gulls, *Larus glaucescens* / M. R. Hughes, N. Kitamura, D. C. Bennett [et al.] // *General and Comparative Endocrinology.* – 2007. – Vol. 151, № 3. – P. 300–307.
28. Endogenous Dopamine Regulates the Rhythm of Expression of the Clock Protein PER2 in the Rat Dorsal Striatum via Daily Activation of D2 Dopamine Receptors / S. Hood, P. Cassidy, V.-P. Cossette [et al.] // *The Journal of Neuroscience.* – 2010. – Vol. 30, № 42. – P. 14046–14058.
29. Evans J. A. *Circadian effects of light no brighter than moonlight* / J. A. Evans, J. A. Elliott, M. R. Gorman // *Journal of Biological Rhythms.* – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 356–367.
30. Firsov D. Circadian regulation of renal function / D. Firsov, O. Bonny // *Kidney International.* – 2010. – Vol. 78, № 7. – P. 640–645.
31. Fotiadis P. Modeling the Effects of the Circadian Clock on Cardiac Electrophysiology / P. Fotiadis, D. B. Forger // *J. Biol. Rhythms.* – 2013. – Vol. 28, № 1. – P. 69–78.
32. Gates and Oscillators II: Zeitgebers and the Network Model of the Brain Clock / M. C. Antle, N. C. Foley, D. K. Foley, R. Silver // *J. Biol. Rhythms.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 14–25.
33. Gerkema M. P. Lack of circadian patterns in vasoactive intestinal polypeptide release and variability in vasopressin release in vole suprachiasmatic nuclei in vitro / M. P. Gerkema, K. Shinohara, F. Kimura // *Neuroscience Letters.* – 1999. – Vol. 259, № 2. – P. 107–110.
34. Guo H. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals / H. Guo, J. M. K. Brewer, A. Champhekar // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, № 8. – P. 3111–3116.
35. Hannibal J. Neurotransmitters of the retino-hypothalamic tract / J. Hannibal // *Cell. Tissue. Res.* – 2002. – Vol. 309, № 1. – P. 73–88.
36. Harrison-Bernard L.M. The renal renin-angiotensin system / L. M. Harrison-Bernard // *Advances in Physiology Education.* – 2009. – Vol. 33, № 4. – P. 270–274.
37. Herzog E. D. A neural clockwork for encoding circadian time / E. D. Herzog, W. J. Schwartz // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92, № 1. – P. 401–408.
38. Illnerova H. Response of rat pineal serotonin-*N*-acetyltransferase to one min light pulse at different night times / H. Illnerova, J. Vanecek // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 167, № 2. – P. 431–434.
39. Inouye S. T. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" contained in the suprachiasmatic nucleus / S. T. Inouye, H. Kawamura // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1979. – Vol. 76, № 11. – P. 5962–5966.
40. Jose P. A. Renal dopamine and sodium homeostasis / P. A. Jose, G. M. Eishner, R. A. Felder // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 174–183.
41. Kalsbeek A. Circadian control of metabolism by the suprachiasmatic nuclei / A. Kalsbeek // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148, № 12. – P. 5635–5639.
42. Ko C. H. Molecular components of the mammalian circadian clock / C. H. Ko, J. S. Takahashi // *Hum. Mol. Genet.* – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 271–277.
43. Kone B. C. Nitric oxide inhibits transcription of the Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase alpha1-subunit gene in an MTAL cell line / B. C. Kone, S. Higham // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276, № 4, Pt 2. – P. F614–621.
44. Lamia K. A. *Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock* / K. A. Lamia, K.-F. Storch, C. J. Weitz // *PNAS.* – 2008. – Vol. 105, № 39. – P. 15172–15177.
45. Light Acts on the Zebrafish Circadian Clock to Suppress Rhythmic Mitosis and Cell Proliferation / T. K. Tamai, L. C. Young, C. A. Cox [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 226–236.
46. Luke D. R. Circadian variation in renal function of the obese rat / D. R. Luke, K. Vadie, K. M. Wasa // *Ren. Physiol. Biochem.* – 1991. – Vol. 14, № 1–2. – P. 71–80.
47. Melatonin receptors in the chicken kidney are up-regulated by pinealectomy and linked to adenylate cyclase / Y. Song, C. S. Pang, E. A. Ayre [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 1996. – Vol. 135, № 1 – P. 128–133.
48. Minireview: The Nuclear Hormon Receptor Family Round the Clock / M. Teboul, F. Guillaumond, A. Gréches-Cassiau, F. Delaunay // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, № 12. – P. 2573–2582.
49. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function / A.M. Zuber, G. Centenij, S. Pradervand et al. // *PNAS.* – 2009. – Vol. 106, № 38. – P. 16523–16528.
50. Nitric oxide transforms serotonin into an inactive form and this affects neuromodulation / P. Fossier, B. Blanchard, C. Ducrocq [et al.] // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 93, № 2. – P. 597–603.
51. Peti-Peterdi J. Macula Densa Sensing and Signaling Mechanisms of Renin Release / J. Peti-Peterdi, R. C. Harris // *JASN.* – 2010. – Vol. 21, № 7. – P. 1093–1096.
52. Physiology of Kidney Renin / H. Castrop, K. Höcherl, A. Kurtz [et al.] // *Physiological Reviews.* – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 607–673.
53. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus and the liver / S. E. La Fleur, A. Kalsbeek, J. Wortel, R. M. Buijs // *Brain. Res.* – 2000. – Vol. 871, № 1. – P. 50–56.
54. Regulation of circadian gene expression in liver by systemic signals and hepatocyte oscillators / B. Komman, O. Schaad, H. Reinke [et al.] // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2007. – Vol. 72. – P. 319–331.
55. Regulation of circadian gene expression in the kidney by light and food cues in rats / Tao Wu, Yinhua Ni, Yue Dong [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. R635–R641.
56. Regulation of glomerulotubular balance. 1. impact of dopamine on flow-dependent transport / Z. Du, Q. Yan, L. Wan [et al.] // *American Journal of Physiology – Renal Physiology.* – 2012. – Vol. 303, № 3. – P. F386–F395.
57. Regulation of serotonin levels by multiple light-entrainable endogenous rhythms / M. Wildt, E.M. Goergen, J. L. Benton [et al.] // *J. Exp. Biol.* – 2004. – Vol. 207 (Pt. 21). – P. 3765–3774.
58. Reilly D. F. Peripheral Circadian Clocks in the Vasculature / D. F. Reilly, E. J. Westgate, G. A. FitzGerald // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2007. – Vol. 27, № 8. – P. 1694–1705.

59. Rhythmic Expression of functional MT1 Melatonin Receptors in the Rat Adrenal Gland / H. G. Ritcher, C. Torres-Farfan, J. Gracia-Sesnich [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 149, № 3. – P. 995–1003.
60. Role of 20-HETE in D1/D2 dopamine receptor synergism resulting in the inhibition of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in the proximal tubule / C. Kirchheimer, C. F. Mendez, A. Acquier, S. Nowicki // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – Vol. 292, № 5. – P. F1435–F1442.
61. Schnermann J. Maintained tubuloglomerular feedback responses during acute inhibition of P<sub>2</sub> receptors in mice / J. Schnermann // *A. J. P. Renal Physiology*. – 2011. – Vol. 300, № 2. – P. F339–F344.
62. Sim C. K. Modeling the Electrophysiology of Suprachiasmatic Nucleus Neurons / C. K. Sim, D. B. Forger // *J. Biol. Rhythms*. – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 445–453.
63. Simonneaux V. Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters / V. Simonneaux, C. Ribelayga // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55, № 2. – P. 325–395.
64. Sipos A. Direct demonstration of tubular fluid flow sensing by macula densa cells / A. Sipos, S. Vargas, J. Peti-Peterdi // *AJP Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 5. – P. F1087–F1093.
65. Stow L. R. The circadian clock in the kidney / L. R. Stow, M. L. Gumz // *JASN*. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 598–604.
66. Stratmann M. Properties, Entrainment, and Physiological Functions of Mammalian Peripheral Oscillators / M. Stratmann, U. Schibler // *Journal of Biological Rhythms*. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 494–506.
67. Studies of Melatonin Effects on Epithelia Using the Human Embryonic Kidney-293 (HEK-293) Cell Line / C. W. Y. Chan, Y. Song, M. Ailenberg [et al.] // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138, № 11. – P. 4732–4739.
68. Studies of renal action of melatonin evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel1a subtype localized primarily to basolateral membrane of the proximal tubule / Y. Song, C. W. Chan, G. M. Brown [et al.] // *The FASEB Journal*. – 1997. – Vol. 11. – P. 93–100.
69. Studies on the Circadian Rhythm of Phosphoenolpyruvate Carboxykinase III. Circadian Rhythm in the Kidney / R. Nagai, M. Suda, O. Yamagishi, Y. Toyama, H. Nakagawa // *J. Biochem.* – 1975. – Vol. 77, № 6. – P. 1249–1254.
70. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling / E. S. Maywood, A. B. Reddy, G. K. Wong [et al.] // *Curr. Biol.* – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 599–605.
71. Takahashi T. Serotonin-induced vasoconstriction in dog kidney / T. Takahashi, H. Hisa, S. Satoh // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 20, № 5. – P. 779–784.
72. The circadian clock protein period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice / M. L. Gumz, L. R. Stow, I. J. Lynch [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 8. – P. 2423–2434.
73. The circadian protein period 1 contributes to blood pressure control and coordinately regulates renal sodium transport genes / L. R. Stow, J. Richard, K. Y. Cheng [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, № 6. – P. 1151–1156.
74. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration / R. C. Blantz, A. Deng, M. Lortie [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61, № 3. – P. 782–785.
75. The Role of Ketanserin, A Serotonin Receptor Blocker, In The Of Ischemic Acute Renal Failure / O. Keskin, M. H. Us, S. Ozkan [et al.] // *The Internet Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 6, № 1 – P. 1–6.
76. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons / R. M. Buijs, S. E. la Fleur, J. Wortel [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2003. – Vol. 464, № 1. – P. 36–48.
77. Thomson S. C. Glomerulo-tubular balance, Tubulo-glomerular Feedback, and Salt homeostasis / S. C. Thomson, R. C. Blantz // *JASN*. – 2008. – Vol. 19. – P. H2272–H2275.
78. Tissue-Specific Interaction of Per 1/2 and Dec2 in the regulation of Fibroblast Circadian Rhythms / A. H. Tsang, C. Sanchez-Moreno, B. Bode [et al.] // *J. Biol. Rhythms*. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 478–489.

**Реферати**

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ИНТРАРЕНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

**Доцюк Л.Г.**

Проанализированы данные литературы, свидетельствующие о важной роли центрального пейсмекера циркадианного ритма, которым выступает супрахиазматическое ядро переднего гипоталамуса и интраренального водителя ритма, обеспечивающего поддержание гломеруло-тубулярного баланса и тубуло-гломерулярной обратной связи в дневные и ночные часы суточного цикла. Обсуждается исключительная роль мелатонина, серотонина, дофамина, аргинин-вазопрессина и оксида азота в регуляции биологической ритмической активности как центрального, так и интраренального пейсмекера.

**Ключевые слова:** центральный и интраренальный пейсмекеры биоритма, серотонин, мелатонин, дофамин, аргинин-вазопрессин, оксид азота.

**CENTRAL AND INTRARENAL MECHANISMS OF CIRCADIAN RHYTHMS RENAL FUNCTIONS' REGULATION**

**Dotsyuk L.G.**

Analysed data of literature indicating the important role of the central pacemaker of circadian rhythm, which is the suprachiasmatic nucleus of anterior hypothalamus and intrarenal pacemaker that preserves glomerulotubular balance and tubuloglomerular feedback in the day and night hours of day's cycle. Discussed the particular role of melatonin, serotonin, dopamine, arginin-vasopressin and nitric oxide in the regulation of biological rhythmic activity of both central and intrarenal pacemakers.

**Key words:** central and intrarenal pacemakers of biorhythm, serotonin, melatonin, dopamine, arginin-vasopressin, nitric oxide.

Статья надійшла 12.06.2014 р.