

© В.М.Брюханов, А.Я.Зверева, 2010
УДК 611.611:612.76

В.М. Брюханов¹, А.Я. Зверева¹

РОЛЬ ПОЧКИ В РЕГУЛЯЦИИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ ОРГАНИЗМА

V.M. Bryukhanov, A.J. Zvereva

THE KIDNEY ROLE IN REGULATION OF CIRCADE RITHMS OF THE ORGANISM

¹ Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор литературы касается организации циркадианных ритмов организма и места почки в их регуляции. Приводится описание центрального пейсмекера (супрахиазматические ядра гипоталамуса) и его взаимодействия с периферическими осцилляторами, в том числе – с почкой. Рассматриваются суточные флюктуации экскреторной функции почек, скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Обсуждаются современные взгляды на обеспечение циркадианных ритмов почечной функции в контексте последних достижений молекулярной биологии и генетики.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, функция почек.

ABSTRACT

Review of the literature concerns the organization of circadian rhythms and the place of kidney in their regulation. The description of the central pacemaker (the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus) and its interaction with the peripheral oscillators, including – the kidney is discussed. The daily fluctuations of excretory kidney function, the velocity of glomerular filtration and tubular reabsorption are viewed. The modern views on the provision of circadian rhythms of renal function in the context of recent achievements in molecular biology and genetics are discussed.

Key words: circadian rhythm, kidney function.

Одним из важнейших достижений эволюции является ритмичность жизненных процессов. На протяжении всей жизни организм существует в условиях ритмических колебаний, которые характеризуются различной периодичностью и частотой от нескольких секунд (ритмы мозга, сердца, дыхания) до недельных, месячных и многолетних, как это часто происходит с обменными и эндокринными процессами [1]. Однако наиболее ярко проявляющимися и обеспечивающими такие жизненно важные процессы, как цикл сон–бодрствование, ритмические колебания артериального давления, температуры тела, секреции гормонов, почечного кровотока, почечной экскреции электролитов, являются суточные или циркадианные (циркадные) ритмы. Термин «циркадианный» произошел от латинского «circa diem» и обозначает «около суток». Эти ритмы напрямую связаны с 24-часовым солнечным циклом, часть которого мы находимся в контакте с окружающим миром в течение дневного времени, а затем уходим от него во время ночного сна. По сути дела, в течение этого периода времени организм поочередно пребывает в катаболическом и анаболическом состояниях. А эти

глобальные изменения управляются суточными циклами различных эндокринных воздействий, обеспечиваемыми соответствующими временными программами деятельности сердечно-сосудистой системы, клеточного роста, почечной фильтрации, мобилизации питательных веществ, метаболизма ксенобиотиков и другими [2–4].

История хронобиологических исследований насчитывает примерно 50 лет. И уже вскоре после начала экспериментального изучения проблемы организации циркадианных ритмов выяснилось, что они не являются простым отражением 24-часового вращения Земли вокруг своей оси. Ключевой находкой стало установление факта, что когда растения, экспериментальные животные или люди находятся в изоляции от прямого контакта с солнечным светом или социальной средой, суточные ритмы не дезорганизуются и не исчезают, а продолжают с достаточной точностью на протяжении недель и месяцев, сохраняясь даже в условиях клеточной культуры [5–7]. Второй характерной чертой циркадианных ритмов является то, что временные циклы поддерживаются с периодичностью близкой, но не абсолютно равной 24 ч. Если бы ритмы управлялись исключительно внешними стимулами, они должны были бы поддерживаться с периодичностью, равной величине суток. Однако

Брюханов В.М. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д.40; Алтайский медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852) 36-61-13, E-mail: zver@asmu.ru

эта кажущаяся погрешность является важной чертой циркадианной ритмичности, поскольку позволяет внутренним часам организма иметь потенциальную возможность приспособиться к постоянно изменяющемуся циклу свет–темнота окружающей среды. И наконец, третьей особенностью циркадианнных ритмов является их способность синхронизироваться с нарушенными (измененными) временными факторами окружающей среды. Если, например, произошел сдвиг этих факторов во время хорошо всем знакомого перемещения через часовые пояса, суточные ритмы довольно быстро приспособляются к новым условиям [8]. Приведенные данные убедительно демонстрируют наличие внутренних циркадианнных часов, своеобразной самоподдерживающейся биологической системы. В обычных условиях эти биологические часы синхронизированы с окружающим миром в основном через световые циклы и социальные условия [4, 9, 10]. Биологический смысл этих часов заключается в их адаптационной роли, в том, что они позволяют предвидеть, а значит подготовиться к вызовам и испытаниям дня и ночи. Эта предварительная адаптация позволяет всему организму функционировать более эффективно [3, 11, 12].

Устройство центрального пейсмекера

Сегодня известно, что у млекопитающих главный пейсмекер, задающий циркадианную ритмичность, локализован в парных супрахиазматических ядрах (СХЯ), располагающихся в основании гипоталамуса над оптическим перекрестом с обеих сторон третьего желудочка мозга. Эти парные кластеры состоят из 10–16 тыс. ГАМК-ергических нейронов и подразделяются на вентролатеральный и дорсомедиальный регионы. Установлено, что нейроны вентролатерального региона экспрессируют вазоактивный кишечный пептид (VIP), а также гастрин-релизинг пептид и получают прямую иннервацию из сетчатки глаза и ствола мозга. Дорсомедиальный регион СХЯ содержит клетки, позитивные в отношении аргинин вазопрессина и соматостатина [13–17]. Роль СХЯ как центрального водителя ритма была сформулирована благодаря следующим результатам. Во-первых, повреждение СХЯ приводило к нарушению и подавлению циркадианнных ритмов у грызунов [15, 18–20]. Во-вторых, трансплантация таким животным нейронов СХЯ здоровых особей или плодов обеспечивала восстановление некоторых нарушенных циркадианнных ритмов [21–23]. В-третьих, показано, что электрофизиологические свойства клеток СХЯ, их метаболизм и генная экспрессия проявляют спон-

танную циркадианную ритмичность как *in vivo*, так и в изолированной культуре. Примечательно, что даже отдельные нейроны СХЯ в рассеянной культуре сохраняют свойства эффективного осциллятора [6, 24–30].

Как работает центральный пейсмекер

Для нормального функционирования нейроны супрахиазматических ядер имеют ряд афферентных входов, благодаря чему получают информацию о состоянии окружающей среды, а через эфферентные выходы управляют физиологическими ритмами. Важнейшую роль при этом играет синхронизация функционального состояния организма с циклом день–ночь. И здесь основное значение имеет связь СХЯ с нейронами сетчатки глаза посредством ретиногипоталамического тракта. В последние годы установлено, что рецепторную функцию здесь выполняют не только (и не столько) известные фотопигменты, вырабатываемые в палочках и колбочках (хотя роль MW-опсина все же предполагается), сколько недавно идентифицированный новый фотопигмент меланопсин, вырабатываемый в ганглиозных клетках сетчатки, имеющих прямую проекцию в СХЯ [31–33]. При этом, по-видимому, экспрессия MW-опсина преобладает при воздействии света с длиной волны более 490 нм, а меланопсина – менее 490 нм [34–35]. Пришедшие афферентные импульсы запускают в нейронах СХЯ сигнальный каскад, который, воздействуя на генную экспрессию, стимулирует функциональную активность нейронов [36, 37]. Показано, что у мышей, лишенных палочек, колбочек и меланопсина, полностью теряется циркадианная ритмичность организма [38, 39]. Нейротрансмиттером при передаче возбуждения с аксонов ретиногипоталамического тракта на нейроны СХЯ является глутамат. Выделяясь на окончаниях ретинальных терминалей, он стимулирует NMDA-рецепторы, что обеспечивает запуск в нейронах кальций-зависимого сигнального каскада с активацией NO-синтетазы и MAP-киназ. Это, в свою очередь, обуславливает фосфорилирование протеина CREB, который активирует в клетках СХЯ транскрипцию часовых генов [4, 40–42]. По всей вероятности, описанный механизм в начале приводит к активации вентролатеральных нейронов, а затем благодаря высокому уровню синхронизации возбуждение волнообразно распространяется на дорсальные и медиальные ядра. Механизм этой синхронизации не ясен. Не исключено, что ведущая роль в процессе синхронизации клеток СХЯ принадлежит вазоактивному кишечному пеп-

тиду и другим пептидам, вырабатываемым вентролатеральными нейронами. По крайней мере, у мышей, лишенных VIP или рецепторов, чувствительных к этому нейропептиду, межнейрональная синхронизация теряется [43]. Существенное значение, вероятно, имеет и то, что большинство нейронов СХЯ независимо от их локализации являются ГАМК-ергическими, причем ГАМК идентифицирована в тех же клеточных элементах, что и пептиды [1, 44, 45].

Следует отметить, что описываемый механизм синхронизации центрального пейсмекера срабатывает лишь в ночное время, когда нейроны СХЯ находятся в состоянии покоя. В светлый же период, когда световые импульсы поступают на фоне высокой активности ядер, этот ответ не является эффективным [4, 10].

Важно подчеркнуть, что в процессе передачи светового сигнала к СХЯ принимают участие не только отмеченные выше трансммиттеры. Установлено, что световой вход в клетки центрального пейсмекера модулируется рядом пептидов ретиногипоталамического тракта, в частности, субстанцией Р и гипоталамическим, активирующим аденилатциклазу пептидом, а также серотонином из восходящих аксонов нейронов шва среднего мозга. Отмечается и роль нейропептида Y в эфферентных волокнах геникуло-гипоталамического тракта [1, 46–49].

Кроме того, по-видимому, существуют механизмы синхронизации пейсмекера помимо описанного выше светового раздражителя. Они проявляются, как правило, в условиях длительной изоляции от воздействия природного света, в результате особых социальных условий, при длительном приеме некоторых медикаментов и пока практически не исследованы.

Эфферентные проекции супрахиазматических ядер весьма многочисленны, что обеспечивает многообразие выходов центрального пейсмекера и за счет этого – широкое воздействие на циркадианные ритмы многих функций организма. При этом выходы из СХЯ могут реализовываться посредством прямой связи с эффекторными клетками через синаптическую передачу и секрецию гормонов, а также не прямой – через ритмическую регуляцию поведения. Значительная часть эфферентов СХЯ проецируется на близлежащие отделы гипоталамуса: субпаравентрикулярную зону, паравентрикулярные ядра и дорсомедиальный гипоталамус. Это обеспечивает циркадианное влияние на процессы, управляемые данными образованиями [2, 50–52]. Так, через медиобазальное ядро индуцируется прямое воздействие на функционирование оси гипоталамус–гипофиз–надпочеч-

ники. Благодаря обширным связям с дорсомедиальным гипоталамусом осуществляется влияние СХЯ на центры сна и пробуждения, а также центры вегетативной нервной системы. Таким образом, подавляющее большинство внутренних органов получают зависимый от СХЯ контроль за суточными колебаниями через симпатическую и парасимпатическую иннервацию [52].

Особый интерес в контексте обеспечения синхронизации циркадианных ритмов представляет связь СХЯ с шишковидной железой (эпифизом) и выработкой мелатонина, важного регулятора разнообразных ритмов у многих живых организмов и эффективности сна у человека [53–56]. Анатомо-физиологические связи СХЯ и эпифиза, этапы синтеза мелатонина, а также механизмы регуляции этого процесса исчерпывающе описаны в известной монографии Э.Б. Арушаняна [1] и детализированы в ряде последующих работ [57–60].

Молекулярная генетика циркадианных ритмов

Углубленное изучение функционирования циркадианных часов было основано на предположении о циклических изменениях экспрессии особых генов, как возможного механизма, лежащего в основе деятельности центрального пейсмекера. Эта гипотеза была подкреплена регистрацией факта, согласно которому у многих живых организмов экспрессия некоторых генов и продукция кодируемых ими протеинов были необходимы для нормальной функции биологических часов.

На рубеже 70-х годов XX столетия были получены первые свидетельства того, что суточные ритмы у плодовой мушки дрозофилы определяются наличием определенного гена, мутации которого нарушают функционирование циркадианных часов [61]. Через несколько лет этот ген был идентифицирован и получил название «Period» (Per), поскольку его дефект приводил к нарушению протяженности периода циркадианной ритмичности [62]. Впоследствии у дрозофилы были выявлены, клонированы и секвенированы и другие гены, мутации которых изменяют продолжительность указанного периода или обуславливают потерю суточной ритмичности. Они получили название генов циркадианных часов или часовых генов [63–67]. Одновременно началась работа по определению часовых генов млекопитающих (в основном мышей) и выяснению их роли. Были идентифицированы три гена семейства Period (mPer 1, mPer 2 и mPer 3), два гена семейства Cryptochrome (mCry 1 и mCry 2), а также гены Clock, Bmal1 и CKI. Кро-

ме того, ряд дополнительных часовых генов сегодня находятся в процессе изучения [8, 65, 68–73]. В основном отмеченные гены экспрессируются в нейронах супрахиазматических ядер. Функциональная роль кандидатных часовых генов исследуется, главным образом, с помощью точечных мутаций и делеций у мышей и хомяков. Потеря или мутация одного из генов приводит, как правило, к изменению продолжительности, замедлению или немедленному исчезновению циркадианной ритмичности [74]. Однако иногда мутация одного из часовых генов может и не вызвать существенных нарушений ритмичности, вероятно, из-за того, что каждый из них обладает своеобразным функциональным запасом (излишком) и взаимозаменяемостью, перекрывая недостаток другого. И лишь при наличии мутации двух часовых генов животное немедленно теряет ритмичность [73, 75–78].

Как же функционируют обозначенные часовые гены? Как они обеспечивают приспособление организма к циркадианным колебаниям? Вопросы эти до конца не выяснены. Однако экспрессионный анализ с использованием мутаций часовых генов позволил предложить модель сложной ауторегуляторной молекулярно-генетической системы, важная роль в которой отводится механизмам положительной и отрицательной обратной связи, благодаря чему белковые продукты часовых генов способны регулировать свою собственную транскрипцию [73, 79]. Согласно этой модели с началом циркадианных суток в нейронах СХЯ начинается процесс накопления генов семейств *Per* и *Cry*, который длится несколько часов и имеет несколько пиков. У позвоночных этот процесс индуцируется активирующим влиянием гетеродимерных комплексов протеинов *CLOCK* и *BMAL1* путем их воздействия на регуляторные E-box последовательности промоторных регионов вышеупомянутых мишеневых генов *Per* и *Cry*. Накопившиеся к концу циркадианного дня протеины *PER* и *CRY* взаимодействуют с гетеродимерами *CLOCK/BMAL1*, ингибируя их транскрипционную активность и затормаживая таким образом, вплоть до полного выключения, транскрипцию своих собственных генов. Этот действующий по принципу отрицательной обратной связи процесс модулируется рядом дополнительных механизмов, привносящих, по-видимому, стабильность и точность в обеспечение временных циклов. К таким добавочным механизмам относятся факторы, управляющие ритмичностью экспрессии гена *Bmal1*, в виде его активатора и репрессора, в качестве которых выступают протеины *RORA* и *REV-ERB β* соответственно. Эти протеины воздействуют на экспрессию гена *Bmal1*

через рецептор *RORE* регуляторной последовательности его промотора [3, 4, 80–85]. Кроме того, существует и посттрансляционная регуляция, которая обеспечивается способностью ряда киназ фосфорилировать часовые протеины, изменяя посредством этого их стабильность, ядерную локализацию или транскрипционную активность [86]. Так, казеиновая киназа I (*CKI*) фосфорилирует протеины *PER*, влияя на их стабильность, что отражается на количестве протеинов, транспортируемых в ядро [73]. А у хомяков мутация гена, кодирующего этот энзим, нарушает процесс фосфорилирования протеинов *PER*, что ведет к их повышенной протекосомальной деградации и исчезновению из клеток СХЯ. В результате этого у хомяков установился 20-часовой циркадианный ритм поведенческой и гормональной активности [87–89].

Осцилляторы периферических органов

Вскоре после определения супрахиазматических ядер как центрального пейсмекера и открытия часовых генов экспрессия последних была выявлена в большинстве тканей. Причем оказалось, что вплоть до 10% генов периферических органов следуют паттерну циркадианной экспрессии [90–92]. Первоначальная точка зрения, согласно которой суточные циклы периферических тканей пассивно управляются эфферентными сигналами из СХЯ, вскоре была опровергнута. Выяснилось, например, что фибробласты млекопитающих продолжают демонстрировать циркадианные циклы часовых генов в клеточной культуре [93, 94]. Было также показано, что культивируемые клетки печени, сердца, почки, скелетной мышцы, лишенные контроля со стороны СХЯ, некоторое время сохраняют суточные колебания [95]. А изменение экспрессии часового гена *Per* в периферических тканях нарушает циркадианный ритм секреции глюкокортикоидов надпочечниками без влияния центрального пейсмекера [96]. Установлено, что в печени, например, осцилляция около 90% генов, экспрессия которых подчиняется циркадианным ритмам, зависит от функционирования локальных периферических часов [97, 98].

Каковы же взаимоотношения центрального и периферических пейсмекеров и в чем состоит их биологическая целесообразность? К примеру, с одной стороны, показано, что специфическое разрушение печеночных часов полностью подавляет циркадианную транскрипцию большинства часовых генов печени, иллюстрируя важность периферического пейсмекера для регуляции суточных колебаний транскрипции [97]. Оказалось также, что

локальные часы надпочечников способны упразднить влияние СХЯ на эти органы, осуществляемое с помощью адренокортикотропного гормона гипоталамуса [99]. С другой стороны – удаление супрахиазматических ядер полностью прекращало печеночные циркадианные осцилляции [100]. Интересно, что клеточные культуры разных органов, полученные от одних и тех же животных с разрушенными СХЯ, проявляли ритмическую экспрессию часовых генов, абсолютно не синхронизированную друг с другом [101]. Исходя из вышеизложенного, точку зрения на взаимоотношения центральных и периферических циркадианных часов сегодня можно сформулировать следующим образом. Данные пейсмекеры образуют иерархическую ось, в которой автономные клеточные осцилляторы, распределенные между органами и тканями, синхронизируются благодаря зависимым от супрахиазматических ядер стимулам, и эта синхронизация обеспечивает слаженное функционирование различных метаболических систем организма [4].

Особую роль в описанном процессе синхронизации, по-видимому, играют гормоны коры надпочечников [85, 102, 103]. Свидетельства ритмической экспрессии часовых генов в коре надпочечников получены у мышей, крыс и обезьян [99, 104–109]. Кроме того, недавно была продемонстрирована экспрессия часовых генов в коре надпочечников *in vitro* [110]. Важно отметить, что локализованный здесь периферический пейсмейкер получает информацию из центральных биологических часов двумя путями: через гипоталамическую секрецию АКТГ, которая находится под контролем супрахиазматических ядер, и идентифицированный нейрональный путь между СХЯ и надпочечниками [111]. Свет быстро стимулирует в коре надпочечников стероидогенез и выделение глюко- и минералокортикоидов, которые, в свою очередь, транзитивно изменяют экспрессию часовых генов в печени, почках и сердце, а также влияют на суточные ритмы выделения серотонина из нейронов шва среднего мозга [96, 105, 112].

Почка как периферический пейсмейкер

Суточные колебания объема выделяемой мочи были замечены более 150 лет назад [113]. Клиницисты обнаружили, что у людей экскреция мочи достигает максимума с 6⁰⁰ до 12⁰⁰, постепенно снижается в послеобеденный период и становится наименьшей ночью с 24⁰⁰ до 6⁰⁰. Вскоре было установлено, что параллельно диурезу возникают суточные колебания экскреции ионов натрия, калия и хлора. Выраженные суточные флюктуации

оказались характерными также для выделения с мочой кальция, фосфатов, сульфатов, уратов, креатинина, мочевины, аммония, брадикинина, калликрейна, титруемой кислотности, осмолярности мочи с преобладанием дневных показателей над ночными [114–123].

Оказалось, что хотя суточные флюктуации почечной экскреции явно синхронизированы с циркадианными ритмами поведенческой активности, приема пищи и жидкости, они длительно сохранялись в экспериментальных условиях, при которых такие внешние факторы, как потребление пищи, положение тела или сон, поддерживались на постоянном уровне или искусственно изменялись не циркадианным способом [124]. Эти результаты показывают, что в дополнение к таким внешним для почки стимулам, каковыми являются выброс гормонов, локомоторная активность, потребление пищи и воды, суточные ритмы почечной экскреции контролируются с помощью «самозаводящихся» внутренних почечных часов.

Следует отметить, что интерес клиницистов к суточным колебаниям экскреторной функции почек далеко не случаен. Существуют предположения, согласно которым дисфункция ритмов почечной экскреции является вероятной причиной ряда серьезных заболеваний человека. Давно известна связь циркадианных ритмов мочеотделения и гипертонической болезни, а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы [125–127].

У пациентов с нефротическим синдромом и с гипотиреозом часто наблюдаются нарушения суточного ритма экскреции натрия [128, 129]. Появились также сведения о том, что нарушения циркадианных ритмов почечного транспорта кальция и реабсорбции воды коррелируют с развитием остеопороза и ночной полиурии соответственно [98, 130–133].

Установление факта циркадианных колебаний функции почек обусловило, как это часто бывает, появление значительного количества экспериментальных исследований, направленных на выяснение механизмов наблюдаемых эффектов. Отметим, что наибольший вклад в понимание функционирования биологических часов в целом и почечных периферических пейсмекеров в частности внесли данные двух последних десятилетий, основные на достижениях молекулярной биологии.

Здесь следует подчеркнуть, что многие исследования в этом направлении проведены на грызунах (мыши, крысы, хомяки), ведущих активный образ жизни в ночное время, т.е. имеющих обратный суточный ритм в сравнении с человеком и так называемыми дневными животными, пик активно-

сти которых приходится на дневные часы. Естественно, что суточные осцилляции у этих двух групп млекопитающих существенно, а зачастую диаметрально отличаются, и эти различия в организации суточных биоритмов у «дневных» и «ночных» животных являются одной из самых интригующих и не до конца понятных проблем хронобиологии, которой посвящены специальные исследования [102, 134]. Нам же пока следует, по-видимому, принимать эти отличия в расчет при оценке и интерпретации рассматриваемых результатов.

В экспериментах на 50 крысах-самцах оказалось, что экскреторная функция почек в ночное время более чем на 40% превосходила таковую в дневные часы [135]. При этом фиксировался рост клиренсов креатинина и мочевины, что позволило связать обнаруженные циркадианные колебания с параллельными однонаправленными изменениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и почечного кровотока [136–140]. В то же время, не было выявлено подобного параллелизма циркадианных ритмов потребления жидкости и пищи с суточными колебаниями экскреторной функции почек [141–145].

Следующий этап исследований касался проблемы регуляции циркадианных почечных ритмов. И здесь на первый план вышли вопросы стабильности экскреторной функции почек в условиях изменения нормального светового режима и способности почек адаптироваться к новым условиям существования. Оказалось, что изменение обычного режима освещенности (12 ч свет: 12 ч темнота) на длительное пребывание грызунов в условиях постоянной темноты не вызывало существенных изменений циркадианной ритмичности, хотя иногда несколько ослабляло амплитуду циркадианных колебаний [146–148]. В любом случае у ночных животных длительное пребывание в темноте не вызывает серьезных десинхронизирующих воздействий, и ритмическая деятельность организма быстро и полностью восстанавливается после возвращения в режим нормального светового режима [149, 150].

Принципиально иной десинхронизирующий эффект оказывает на ночных грызунов длительное нахождение в условиях постоянного светового режима. В продолжительном эксперименте с использованием большого количества животных показано, что пребывание крыс на свету, начиная с 25-го дня после рождения и вплоть до естественной смерти, существенно укорачивало продолжительность жизни, способствуя развитию метаболического синдрома и спонтанного туморогенеза, в сравне-

нии с крысами, находившимися в условиях нормального режима свет–темнота [151]. При этом возникает угроза десинхронизации многих суточных ритмов, вплоть до полного прекращения нормального функционирования пейсмекеров [143, 152]. Интересно, что восстановление нормальной ритмичности может происходить не только при возвращении нормального светового режима, но и при помещении таких животных в условия постоянной темноты [149].

Возвращаясь к функции почек, отметим, что у крыс, длительное время пребывавших на свету, развивался десинхроноз циркадианных ритмов экскреции [148, 153–155]. В наших экспериментах десинхроноз, возникший в результате 7-суточного непрерывного нахождения крыс в условиях постоянного освещения или в результате замены «субъективного дня» на «субъективную ночь», выразился в 10-кратном увеличении суточной экскреции ионов натрия [146]. По-видимому, этот достаточно неожиданный результат был обусловлен стрессовым влиянием постоянного освещения на организм ночных животных. И здесь, как нам представляется, определенное значение в развитии обнаруженной десинхронизации циркадианного ритма экскреции натрия играет ось гипоталамус–гипофиз–надпочечники. С одной стороны, хорошо известна роль этой оси в обеспечении реакции организма на стресс. С другой стороны – значимость оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники существенно возрастает в контексте описанного выше пейсмекерного механизма регулирования суточной ритмичности [85, 156, 157]. Повышение экскреции Na^+ при длительном воздействии света может иметь несколько объяснений. Во-первых, это может зависеть от уменьшения плазменной концентрации альдостерона, основного гормона, обеспечивающего реабсорбцию Na^+ в дистальном нефроне. Хорошо известно, что уровень альдостерона в крови подвергается суточным колебаниям с акрофазой у крыс в ночное время и минимальными значениями в дневные часы [158, 159]. Можно предположить, что длительное воздействие света обусловило супрессию плазменной концентрации альдостерона с последующим ослаблением канальцевой реабсорбции натрия. Во-вторых, повышение экскреции Na^+ могло быть обусловлено стрессовым воздействием света, которое реализовалось в натрийуретическом эффекте глюкокортикоидных гормонов. И для такого предположения имеются основания. Так, установлено, что различные стрессовые воздействия, в том числе гипокинезия в результате принудительного ограничения локомоторной активности, воздействие низкой тем-

пературы, условий космического полета вызывают у крыс выраженную натрийуретическую реакцию без изменений активности ренина и концентрации альдостерона в плазме крови [160–162]. В условиях же развившейся стрессовой реакции повышенная стимуляция глюкокортикоидных рецепторов, как было показано, обуславливает усиление экскреции натрия с мочой [163–166], а такие специфические агонисты глюкокортикоидов, как дексаметазон или RU 28362, увеличивают выделение Na^+ из организма [163, 167–169].

В то же время, имеются сведения о том, что адреналэктомия не смогла существенно изменить суточные ритмы экскреторной функции почек у крыс [170, 171]. Эти данные заставляют поддерживать предположение N. Marissal-Arvy и P. Mormede о том, что в этих условиях и при отсутствии надпочечников сохраняются пути кортикостероидной трансдукции [172].

Не исключено, что определенную роль в регуляции циркадианных колебаний почечной функции играет гормон шишковидной железы мелатонин. Хорошо известно, что этот гормон, вырабатываемый в ночное время, имеет важное значение в обеспечении нормальных сезонных репродуктивных циклов, уровня пролактина, потребления пищи, активности иммунной системы у многих видов млекопитающих и птиц [57–60]. У человека и других дневных млекопитающих мелатонин обеспечивает индукцию нормального сна. Гораздо сложнее обстоит дело с физиологической функцией этого гормона у ночных млекопитающих. Дело в том, что паттерн его суточной активности у дневных и ночных животных сходен, а акрофаза достигается в ночное время. Как это совместить с пиком активности в этот период времени у ночных животных? Этот вопрос пока до конца не выяснен, хотя по предположению Э.Б. Арушаняна у ночных животных мелатонин способен проявлять активирующие свойства [1, 173].

Относительно почек отметим, что у хомяков под влиянием мелатонина было зафиксировано снижение мочевой концентрации ионов натрия, калия и осмолярности мочи, а у овец – регулирующее воздействие на скорость клубочковой фильтрации [174, 175]. В экспериментах на крысах уровень мелатонина в плазме крови четко коррелировал с суточными ритмами поведения, а также потребления пищи и воды. Инверсия же светового режима приводила к нарушению циркадианной ритмичности в условиях «субъективной ночи», что происходило параллельно с падением уровня мелатонина в плазме крови [150]. Применение в аналогичных условиях экзогенного мелатонина частично восста-

навливало синхронизацию циркадианных ритмов, увеличивая на фоне «субъективной ночи» уровень мочеотделения и скорость клубочковой фильтрации у крыс [176]. В других экспериментах этих же украинских исследователей из Черновицкого национального университета им. Ю. Федьковича, принимающих в последние годы значительные усилия по выяснению механизмов циркадианной регуляции функции почек, введение экзогенного мелатонина усиливало экскрецию у крыс, особенно при введении в ночное время [155]. Примечательно, что при этом экскреция с мочой эндогенного креатинина, служившего мерой клубочковой фильтрации, существенно возрастала. Однако на динамику суточных ритмов почечной функции экзогенный мелатонин в этих экспериментах не повлиял.

В поисках механизма воздействия мелатонина на почки были использованы монослои клеток почки собаки Madin-Darby (MDCK), транспортирующие воду, с определением микроворсинчатой организации клеток и уровня активности протеинкиназы C (PKC). Мелатонин в наномолярных концентрациях циклически увеличивал на 50% образование в клетках пузырьков с сопутствующим уменьшением трансэпителиального электрического сопротивления. Параллельно в клетках, окружающих пузырьки, наблюдалось увеличение и утолщение волокон цитоскелета. И лишь предварительное воздействие ингибиторов Na^+ , K^+ -АТФазы или PKC блокировало образование вышеупомянутых пузырьков [177]. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод, согласно которому мелатонин циклически модифицирует трансэпителиальную проницаемость в почечных клетках посредством активации протеинкиназы C и реорганизации микроворсинок, поддерживая гипотезу о том, что мелатонин синхронизирует суточные ритмы организма через циклическую перестройку цитоскелета.

Очевидно, такое влияние мелатонина реализуется через стимулирование специфических Mel_{1a} -рецепторов, аналогичных таковым, клонированным из мозга человека. Эти рецепторы с помощью специфических антител были обнаружены на базолатеральной мембране начальных отделов проксимальных канальцев коры почек морских свинок и в меньшей степени – в клубочках. Они представляют собой протеины 37 kDa, сцепленные с Gi-белками, и, по-видимому, играют значительную роль в реализации почечных эффектов мелатонина [178].

Определенный интерес представляют эксперименты по изучению возможной роли дофамина в обеспечении ритмичности почечной функции. Тем более, что появились сведения об угнетающем

влиянии дофамина на синтез и высвобождение мелатонина в клетках сетчатки [179, 180]. В опытах на крысах синемет, увеличивающий содержание дофамина в структурах мозга, четко ослаблял экскреторную функцию почек, а блокатор дофаминовых рецепторов амисульприд оказывал противоположное действие. Введение на этом фоне мелатонина нивелировало почечные эффекты дофамина, особенно в дневное время [155, 181]. Однако существенных изменений суточных осцилляций функции почек при этом выявлено не было, что заставляет искать иные пути их нейроэндокринной регуляции. Не удалось также повлиять на суточную ритмичность экскреторной функции почек, воздействуя на симпатическую иннервацию. Применение селективных блокаторов различных типов адренорецепторов, усиливая или ослабляя диурез и экскрецию эндогенного креатинина, тем не менее, не смогло изменить течение циркадианных почечных ритмов у крыс. И лишь с помощью хлорпромазина, известного тотального ингибитора ретикулярной формации, удалось нарушить характерный циркадианный ритм функции почек [182].

Как уже упоминалось, важным нейротрансмиттером, принимающим участие в функционировании циркадианной системы, является серотонин, модулирующий проведение поведенческих сигналов к СХЯ от нейронов шва среднего мозга [183]. Активация серотониновых рецепторов, индуцированная введением агонистов серотонина во время «субъективного дня», вызывает, как правило, фазовое ускорение циркадианных часов у ночных грызунов с более слабым эффектом при применении в период «субъективной ночи» [184, 185]. Введение экзогенного серотонина в середине «субъективного дня» крысам, длительно находившимся в темноте, вызывало депрессию, а в середине «субъективной ночи» – активацию экскреторной функции почек. При постоянном же освещении серотонин, будучи введенным как в дневные, так и в ночные часы, стимулировал функциональное состояние нефрона [148]. Столь неоднозначное действие серотонина, как и других вышеотмеченных трансмисмиттеров, в отношении почечной функции указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Циркадианные колебания клубочковых и канальцевых процессов в нефроне

Факт суточных колебаний скорости клубочковой фильтрации (СКФ) известен давно. Измерение с помощью инулина СКФ у здоровых людей в условиях постельного режима и стандартного ритма

приема пищи показало наличие у всех испытуемых четких циркадианных флюктуаций. Максимальная фильтрация при этом фиксировалась в дневное время, составляя в среднем 122 мл/мин, минимальная, на уровне 86 мл/мин – в ночные часы. Относительная амплитуда составила 33% [186]. Примечательно, что измеренный по клиренсу пара-аминогиппуровой кислоты эффективный почечный плазмоток колебался на протяжении суток со сходной относительной амплитудой, хотя и был несколько сдвинут по фазе. Циркадианные колебания объема мочи, экскреции Na^+ , альбумина и бета 2-микроглобулина, определенные в этом же исследовании, примерно соответствовали ритму СКФ, а канальцевая реабсорбция, рассчитанная как процент от фильтрационной нагрузки, имела обратные значения. Весьма интересные сведения были получены при обследовании пациентов с трансплантированной почкой, которую на протяжении 6 мес после пересадки можно рассматривать как орган, лишенный иннервации [187]. Оказалось, что у 6 из 7 пациентов через 4–7 мес после успешной трансплантации почки, как и у 10 здоровых добровольцев, наблюдались четкие суточные колебания СКФ с максимумом в дневное время (45–82 мл/мин), минимумом ночью (36–70 мл/мин) и средней относительной амплитудой 21% (10–41%). Заметим, что единственный пациент, у которого циркадианный ритм СКФ отсутствовал, имел наиболее низкую фильтрацию (39 мл/мин). Таким образом, циркадианные осцилляции СКФ наблюдались у пациентов с трансплантированной почкой, несмотря на отсутствие почечной иннервации.

Циркадианный ритм скорости клубочковой фильтрации присущ и животным, хотя его значения у ночных животных, как и ожидалось, имеют противоположную направленность. Так, у крыс Sprague-Dawley максимальная СКФ параллельно с величиной почечного плазмотока развивалась между 20⁰⁰ и 8⁰⁰ с акрофазой вблизи 23 час 35 мин [140, 188]. Примечательно, что такая же ритмичность выявлялась в отношении экскреции глюкозаминогликанов, мукополисахаридов, принимающих участие в построении базальной мембраны клубочка, которая, как известно, является ключевым компонентом в обеспечении процесса фильтрации.

Клиническое значение циркадианных колебаний скорости клубочковой фильтрации изучено крайне недостаточно, как и патогенетическая роль их нарушений. Показано, например, что дети с комбинированной патологией в виде десмопрессин-резистентного ночного энуреза и ночной полиурии демонстрировали отсутствие циркадианных флюктуаций СКФ, диуреза и экскреции натрия в отли-

чие от пациентов с моносимптоматическим ночным энурезом без полиурии [133]. Ранее было замечено, что у пациентов с нефротическим синдромом, в отличие от здоровых лиц, экскреция крупных протеинов (более 45А) на протяжении суток тесно связана с циркадианным ритмом СКФ с пиком в дневное время [189]. Созданная авторами математическая модель показала наличие у пациентов с нефротическим синдромом суточной вариабельности в транспорте через шунты и большие поры базальной мембраны клубочка.

Наконец, важное значение имеет разрешение проблемы возможной связи между суточными колебаниями артериального давления и сердечного выброса, с одной стороны, и циркадианными осцилляциями уровня СКФ – с другой. Имеющиеся единичные сведения говорят об отсутствии прямой связи. Так, у всех пациентов с нефротическим синдромом, имевших нормальный или обратный циркадианные ритмы СКФ, фиксировалось однонаправленное ночное снижение АД [190]. Кроме того, в условиях длительного постельного режима, когда суточные флюктуации АД сглаживались, циркадианные ритмы скорости клубочковой фильтрации сохранялись на прежнем уровне [186]. Подобные выводы можно сделать и из результатов экспериментов на животных. В опытах на трансгенных гипертензивных крысах нарушенный суточный ритм артериального давления протекал на фоне сохраненных циркадных осцилляций СКФ [113, 191, 192].

Значимый вклад в понимание организации почечных циркадианных ритмов вносят достижения последних лет в области молекулярной биологии и генетики. Результаты недавних исследований показывают, что в иерархии временной системы почечной функции, наряду с центральным пейсмекером в СХЯ и поддерживающим ежедневным воздействием синхронизаторов окружающей среды, главным среди которых является цикл свет–темнота, важная роль принадлежит периферическим внутренним почечным часам. Дисфункция же этих часов, как уже отмечалось, вносит вклад в развитие ряда серьезных заболеваний, в том числе гипертонической болезни. Так, потеря нормального ритма канальцевой реабсорбции Na^+ , по-видимому, является одной из причин упразднения ночного снижения АД, что возникает примерно у 35% гипертоников, так называемых нон-дипперов [193–196]. Такой паттерн АД ведет, как известно, к значительному повышению риска инсульта, с одной стороны, и к почечному повреждению – с другой. Попутно заметим, что нормальный диппинг-паттерн может быть восстановлен после трансплан-

тации почки [197]. Поэтому понимание механизмов циркадианной осцилляции функции почечных канальцев приобретает важное практическое значение. При этом особый интерес вызывает организация циркадианных ритмов функционирования дистального нефрона, ответственного за конечное регулирование скорости тока и концентрирования мочи. Данные, полученные недавно, демонстрируют, что весьма значительное число генов, необходимых для обеспечения водного и солевого гомеостаза, следует отчетливым паттернам суточной экспрессии. Так, у нокаутных мышей, лишенных гена Clock, выявляются симптомы несахарного диабета, нарушенный ритм экскреции Na^+ и значительное снижение АД [124]. Проведенный цитируемыми авторами временной анализ генной экспрессии в клетках дистальных извитых и связующих канальцев, а также корковых собирательных трубок почек мышей показал, что для них характерны четкие осцилляции всех основных часовых генов. Животные же, лишенные в результате мутаций одного или нескольких этих генов, продемонстрировали нарушение почечной экспрессии таких ключевых регуляторов водно-солевого баланса, как вазопрессинового V_2 -рецепторы, аквапорин-2, аквапорин-4, α -субъединица натриевого канала (αENaC).

Недавние исследования показали, что секреция гормонов, модулирующих транспорт воды и солей в этом отделе нефрона, также подвержена циркадианным колебаниям. Выяснено, например, что синтез и секреция глюкокортикоидов и альдостерона надпочечниками, равно как и вазопрессина гипофизом, регулируются циркадианными механизмами [156, 198–200].

Таким образом, и внутренние циркадианные часы, и внепочечные факторы, зависимые от центрального пейсмекера, в значительной степени определяют функцию канальцевого аппарата почки.

Важную роль в обеспечении функции почки и гомеостаза в целом играет Na^+/H^+ -обменник (NHE), являющийся универсальным трансмембранным протеином, который катализирует электронейтральный обмен одного внеклеточного Na^+ на один внутриклеточный H^+ в большинстве сегментов нефрона, где было идентифицировано 8 из форм этого обменника из известных 10 [201]. По результатам экспериментов на нокаутных крысах и мышях с мутацией гена Nhe было высказано предположение о том, что соответствующий протеин, локализованный на апикальной мембране проксимальных извитых канальцев, нисходящих и восходящих сегментов петли Генле, играет ведущую роль в осуществлении обменного транспорта

натрия на водород в почке [202–204]. Поскольку мыши с мутациями гена Nhe_3 имеют пониженное артериальное давление, а NHE_3 является одной из мишеней негеномного действия альдостерона, этот обменник, по-видимому, имеет ключевое значение в длительном контроле за уровнем АД [198, 203, 205, 206]. Кроме того, установлено, что активация почечного NHE_3 наблюдается при метаболическом ацидозе и гиповолемии [201, 207, 208].

Эксперименты, поставленные на гомогенатах цельных почек мышей и крыс с использованием Вестерн блоттинга, показали, что экспрессия мРНК NHE_3 и соответствующего протеина проявляет четкую циркадианную ритмичность [209]. В качестве доказательств того, что ген почечной изоформы этого обменника прямо регулируется биологическими часами, авторами приводятся следующие: 1) транскрипты NHE_3 проявили в почке выраженную суточную осцилляцию; 2) ритмическая экспрессия мРНК NHE_3 ослаблялась у мышей с мутацией часовых генов *Cry 1* и *Cry 2*; 3) исследование показало, что ген Nhe_3 активировался гетеродимером *CLOCK/BMAL1* и подавлялся протеинами часовых генов *PER 2* и *CRY 1*; 4) исследование показало, что гетеродимер *CLOCK/BMAL 1* активировал ген Nhe_3 путем прямого связывания с последовательностью E-box в промоторном регионе, что как мы обсуждали выше, характерно для активации часовых генов; 5) иммуногистохимический анализ показал колокализацию протеина NHE_3 и протеина *PER 2* в одних и тех же почечных клетках. Дальнейшие эксперименты упомянутой группы исследователей с применением гибридизации *in situ* и количественной оценки генной экспрессии позволили выяснить, что мРНК NHE_3 высоко экспрессирована во внутреннем слое наружной медуллы и слабо – в коре почек крыс. Данные ПЦР из клеток мозгового слоя почки продемонстрировали четкие циркадианные осцилляции в нисходящем и восходящем отделах петли Генле [210]. Таким образом, циркадианные изменения экспрессии гена Nhe_3 и соответствующего протеина могут вносить вклад в суточные осцилляции экскреции электролитов с мочой и, возможно, участвовать в циркадианных колебаниях уровня артериального давления.

Кроме Na^+/H^+ -обменника, важнейшая роль в почечном транспорте натрия принадлежит амilorид-чувствительным эпителиальным натриевым каналам *ENaC*. Располагаясь в зоне микроворсинок связующих канальцев и корковых собирательных трубок, *ENaC* обеспечивает электронейтральный транспорт Na^+ через апикальную мембрану. Главным регулятором функционирования этих на-

триевых каналов является альдостерон, взаимодействующий с альфа-субъединицей *ENaC* [211, 212]. Обеспечивая реабсорбцию Na^+ в канальцах почек, *ENaC* оказывает существенное влияние на натриевый гомеостаз и посредством этого – на уровень артериального давления. Активирующие мутации субъединиц *ENaC* обуславливают развитие аутосомного доминантного нарушения – синдрома Лиддла, сопровождающегося повышением АД. Противоположные же мутации субъединиц канала, ослабляющие его функцию, приводят к возникновению так называемого псевдоальдостеронизма I типа (*PHA I*), аутосомного рецессивного заболевания, характеризующегося гипотензией, а также солевым опустошением, дегидратацией, гиперкалиемией и метаболическим ацидозом [213].

Исходя из изложенного, изучение возможных циркадианных колебаний функционирования почечных натриевых каналов имеет важное значение. Проведенные эксперименты на клетках собирательных трубок внутренней медуллы почек мышей показали, что в условиях воздействия альдостерона наиболее индуцируемым оказался уже упоминавшийся нами транскрипт, часовой ген *Per 1* [214]. Дальнейшие исследования этих американских авторов показали, что, по-видимому, часовой ген *Per 1* обеспечивает связь между циркадианными колебаниями альдостерона и функционированием *ENaC*. Во-первых, удалось показать, что экспрессия мРНК *ENaC* проявляется в соответствии с циркадианным паттерном. Во-вторых, выявлялся четкий параллелизм между экспрессией мРНК *PER 1* и *ENaC* в почках мышей. В-третьих, у нокаутных мышей с мутациями гена *Per 1* предотвращалась индукция *ENaC*, запускаемая альдостероном [215]. Полученные результаты позволили авторам приведенных работ сделать вывод о новом механизме модулирования функции натриевого канала *ENaC* с помощью циркадианных часов. Это, в свою очередь, открывает новые пути к возможной регуляции суточных ритмов артериального давления.

Завершая обзор, возвратимся к биологической значимости циркадианных часов в целом и в почке в частности. В 1986 г. М.С. Moore-Ede предложил расширить концепцию гомеостаза, введя термин «предсказуемый гомеостаз» или предвидимая адаптация гомеостатических реакций на ожидаемые функциональные вызовы [216]. Открытие молекулярных часов дает основу для понимания такого предсказуемого механизма в виде циркадианной временной системы. В отношении почек появляется все больше свидетельств, что эта система, контролируя на протяжении суток клубоч-

ковую и канальцевую функции, на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, обеспечивает почку значительным функциональным потенциалом за счет предупреждения необходимости резких изменений процессов фильтрации, реабсорбции и секреции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арушанян ЭБ. *Хронофармакология*. Изд-во СГМА, Ставрополь, 2000; 14-18
2. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 521-526
3. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 649-661
4. Hastings M, O'Neill J, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol* 2007; 195 (2): 187-198
5. Aschoff J. Circadian timing. *Ann N Y Acad Sci* 1984; 423: 442-468
6. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14: 697-706
7. Czeisler CA, Klerman EB. Circadian and sleep-dependent regulation of hormone release in humans. *Rec Progr Horm Res* 1999; 54: 97-130
8. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health* 2001; 25 (2): 85-93
9. Mrosovsky N, Reeb SG, Honrado GI, Salmon PA. Behavioral entrainment of circadian rhythms. *Experientia* 1989; 45: 696-702
10. Pittendrigh CS. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher. *Annu Rev Physiol* 1993; 55: 16-54
11. Woelfe MA, Ouyang Y, Rhanvijhirsiri K, Johnson CH. The adaptive value of circadian clocks; an experimental assessment in cyanobacteria. *Curr Biol* 2004; 14: 1481-1486
12. Dodd AN, Salathia N, Hall A et al. Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage. *Science* 2005; 309: 630-633
13. Арушанян ЭБ, Батурин ВА, Попов АВ. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса как регулятор циркадианной системы млекопитающих. *Успехи физиол наук* 1988; 19 (2): 67-86
14. Арушанян ЭБ. Водитель циркадианного ритма – супрахиазматические ядра гипоталамуса как возможная мишень для действия психотропных средств. *Экспер клин фармакол* 1998; 61 (3): 67-73
15. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. Univ Press, New York-Oxford, 1991; 46-57
16. Leak RK, Card JP, Moore RY. Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain Res* 1999; 819: 23-32
17. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms* 2004; 19: 400-413
18. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ, Попов АВ. Влияние повреждения супрахиазматических ядер гипоталамуса у крыс на перестройку динамики показателей кардиоинтервалограммы, вызываемую пропранололом. *Экспер клин фармакол* 1995; 58 (4): 29-32
19. Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythm. *Physiol Rev* 1979; 59: 449-526
20. Edgar DM, Dement WC, Fuller CF. Effects of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 1993; 13 (3): 1065-1079
21. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990; 247: 975-978
22. Viswanathan N, Davis FC. Suprachiasmatic nucleus grafts restore circadian function in aged hamsters. *Brain Res* 1995; 686 (1): 10-16
23. Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms* 1998; 13: 100-112
24. Liu C, Weaver DR, Strogatz SH, Reppert SM. Cellular construction of a circadian clock: period determination in the suprachiasmatic nuclei. *Cell* 1997; 91: 855-860
25. Liu C, Reppert SM. GABA synchronizes clock cells within the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 2000; 25: 123-128
26. Liu AC, Welsh DK, Ko CH et al. Intercellular coupling confers robustness against mutations in the SCN circadian network. *Cell* 2007; 129: 605-616
27. Herzog ED, Takahashi JS, Block GD. Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1: 708-713
28. Honma S, Shirakawa T, Katsuno Y et al. Circadian periods of single suprachiasmatic neurons in rats. *Neurosci Lett* 1998; 250: 157-160
29. Abe M, Herzog ED, Block GD. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport* 2000; 11: 3261-3264
30. Aton SJ, Colwell CS, Hattar AJ et al. Vasoactive intestinal polypeptide mediates circadian rhythmicity and synchrony in mammalian clock neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8: 476-483
31. Qiu X, Kumbalasiri T, Carlson SM et al. Induction of photosensitivity by heterologous expression of melanopsin. *Nature* 2005; 433: 745-749
32. Berson DM. Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors. *Pflugers Arch* 2007; 454: 849-855
33. Hankins MW, Peirson SN, Foster RG. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci* 2008; 31: 27-36
34. Dkhissi-Benyahya O, Gronfier C, De Vanssay W et al. Modeling the role of midwavelength cones in circadian responses to light. *Neuron* 2007; 53: 677-687
35. Panda S. Multiple photopigments entrain the mammalian circadian oscillator. *Neuron* 2007; 53: 619-621
36. Antle MC, Silver R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends Neurosci* 2005; 28: 145-151
37. Maywood ES, O'Neill JS, Chesham JE, Hastings MH. Minireview: the circadian clockwork of the suprachiasmatic nuclei – analysis of a cellular oscillator that drives endocrine rhythms. *Endocrinology* 2007; 148: 5624-5634
38. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003; 424: 76-81
39. Panda S, Provencio I, Tu DC et al. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science* 2003; 301: 525-527
40. Gillette MU, Tischkau SA. Suprachiasmatic nucleus: the brain's circadian clock. *Recent Prog Horm Res* 1999; 54: 33-58
41. Yan L, Takekida S, Shigeyoshi Y, Okamura H. *Per 1* and *Per 2* gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus: circadian profile and the compartment-specific response to light. *Neuroscience* 1999; 94: 141-150
42. Herzog ED, Schwartz WJ. Functional genomics of sleep and circadian rhythm. Invited review: a neural clockwork for encoding circadian time. *J Appl Physiol* 2002; 92 (1): 401-408
43. Maywood ES, Reddy AB, Wong GK et al. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling. *Current Biol* 2006; 16: 599-605
44. Moore RY, Speh JC. GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci Lett* 1993; 150: 112-116
45. Itri J, Michel S, Waschek JA, Colwell CS. Circadian rhythm in inhibitory synaptic transmission in the mouse suprachiasmatic nucleus. *J Neurophysiol* 2004; 92: 311-319
46. Hannibal J, Ding JM, Chen D et al. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: a potential daytime regulator of the biological clock. *J Neurosci* 1997; 17: 2637-2644

47. Hamada T, Yamanouchi S, Watanabe A et al. Involvement of glutamate release in substance P-induced phase delays of suprachiasmatic neuron activity rhythm *in vitro*. *Brain Res* 1999; 836: 190-193
48. Pickard GE, Smith BN, Belenky M et al. 5-HT_{1B} receptor-mediated presynaptic inhibition of retinal input to the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 1999; 19: 4034-4045
49. Quintero JE, McMahon DG. Serotonin modulates glutamate responses in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *J Neurophysiol* 1999; 82: 533-539
50. Kalsbeek A, Buijs RM. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 109-118
51. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005; 28: 152-157
52. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms* 2006; 21: 458-469
53. Hastings MH. Neuroendocrine rhythms. *Pharmacol Ther* 1991; 50: 35-71
54. Li XM, Liu XH, Filipski E et al. Relationship of atypical melatonin rhythm with two circadian clock outputs in B₆D₃F(1) mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278 (4): R924-R930
55. Mutoh T, Shibata S, Korf H-W, Okamura H. Melatonin modulates the light-induced sympathoexcitation and vagal suppression with participation of the suprachiasmatic nucleus in mice. *J Physiol* 2003; 547 (Pt 1): 317-332
56. Wyatt JK, Dijk DJ, Ritz-de Cecco A et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep* 2006; 29: 609-618
57. Goldman BD. Mammalian photoperiodic system: formal properties and neuroendocrine mechanisms of photoperiodic time measurement. *J Biol Rhythms* 2001; 16: 283-301
58. Malpaux B, Migaud M, Tricoire H, Chemineau P. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin. *J Biol Rhythms* 2001; 16: 336-347
59. Iuvone PM, Tosini G, Pozdeyev N et al. Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase and melatonin in the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24: 433-456
60. Zawilska JB, Lorenc A, Berezicka M et al. Photoperiod-dependent changes in melatonin synthesis in the turkey pineal gland and retina. *Poult Sci* 2007; 86: 1397-1405
61. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-2116
62. Bargiello TA, Jackson FR, Young MW. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila*. *Nature* 1984; 312: 752-754
63. Myers MP, Wager-Smith K, Wesley CS et al. Positional cloning and sequence analysis of the *Drosophila* clock gene, timeless. *Science* 1995; 270: 805-808
64. Allada R, White NE, So WW et al. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. *Cell* 1998; 93: 791-804
65. Kloss B, Price JL, Saez L et al. The *Drosophila* clock gene double-time encodes a protein closely related to human casein kinase I α . *Cell* 1998; 94: 97-107
66. Rutala JE, Suri V, Le M et al. CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. *Cell* 1998; 93: 805-814
67. Blau J, Young MW. Cycling vrille expression is required for a functional *Drosophila* clock. *Cell* 1999; 99: 661-671
68. Albrecht U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. *Cell* 1997; 91: 1055-1064
69. King DP, Zhao Y, Sangoram AM et al. Positional cloning of the mouse circadian Clock gene. *Cell* 1997; 89: 641-653
70. Sun ZS, Albrecht U, Zhuchenko O et al. Rigi: a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell* 1997; 90: 1003-1011
71. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y et al. Circadian oscillation of a mammalian homolog of the *Drosophila* period gene. *Nature* 1997; 389: 512-516
72. Zylka MJ, Shearman LP, Levine JD et al. Molecular analysis of mammalian timeless. *Neuron* 1998; 21: 1115-1122
73. Albrecht U. Functional genomics of sleep and circadian rhythm. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *J Applied Physiol* 2002; 92 (3): 1348-1355
74. Oishi K, Fukui H, Ishida N. Rhythmic expression of BMAL1 mRNA is altered in clock mutant mice: differential regulation in the suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268 (1): 164-171
75. Van der Horst GTJ, Muijtens M, Kobayashi K et al. Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. *Nature* 1999; 398: 627-630
76. Vitaterna MH, Selby CP, Todo T et al. Differential regulation of mammalian Period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 12114-12119
77. Bae K, Jin X, Maywood ES et al. Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. *Neuron* 2001; 30: 525-536
78. Zheng B, Albrecht U, Kaasik K et al. Nonredundant roles of the mPer1 and mPer2 genes in the mammalian circadian clock. *Cell* 2001; 105: 683-694
79. Daan S, Albrecht U, van der Horst GTJ et al. Assembling a clock for all seasons: are there M and E oscillators in the genes? *J Biol Rhythms* 2001; 16: 105-116
80. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; 110: 251-260
81. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-941
82. Ueda HR, Hayashi S, Chen W et al. System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clock. *Nat Genet* 2005; 37: 187-192
83. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; 15: R271-R277
84. Duez H, Staels B. The nuclear receptors Rev-erbs and RORs integrate circadian rhythms and metabolism. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 82-88
85. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol* 2009; 200 (1): 3-22
86. Gallego M, Virshup DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 139-148
87. Lucas RJ, Stirling JA, Darrow JM et al. Free running circadian rhythms of melatonin, luteinizing hormone, and cortisol in Syrian hamsters bearing the circadian tau mutation. *Endocrinology* 1999; 140: 758-764
88. Lowrey PL, Shimomura K, Antoch MP et al. Positional synthetic cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science* 2000; 288: 483-492
89. Dey J, Carr AJ, Cagampang FR et al. The tau mutation in the Syrian hamster differentially reprograms the circadian clock in the SCN and peripheral tissues. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 99-110
90. Panda S, Antoch M, Miller B et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-320
91. Storch KF, Paz C, Signorvitch J et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002; 417: 78-83
92. Yang S, Wang K, Valladares O et al. Genome-wide expression profiling and bioinformatics analysis of diurnally regulated genes in the mouse prefrontal cortex. *Genome Biol* 2007; 8 (11): R247
93. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93: 929-937
94. Yagita K, Tamanini F, van der Horst GT, Okamura H. Molecular mechanisms of the biological clock in cultured fibroblasts. *Science* 2001; 292: 278-281

95. Yamazaki S, Numano R, Abe M et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000; 288: 682-685
96. Balsalobre A, Brown SA, Marcacci L et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-2347
97. Kormann B, Schaad O, Bujard H et al. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. *PLoS Biol* 2007; 5 (2): e34
98. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15172-15177
99. Oster H, Damerow S, Kiessling S et al. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab* 2006; 4 (2): 163-173
100. Akhtar RA, Reddy AB, Maywood ES et al. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Current Biol* 2002; 12: 540-550
101. Yoo SH, Yamazaki S, Lowrey PL et al. PERIOD2::LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *PNAS* 2004; 101: 5339-5346
102. Wilkinson CW. Circadian clocks: showtime for the adrenal cortex. *Endocrinology* 2008; 149 (4): 1451-1453
103. Girotti M, Weinberg MS, Spencer RL. Diurnal expression of functional and clock-related genes throughout the rat HPA axis: system-wide shifts in response to a restricted feeding schedule. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296 (4): E888-E897
104. Bittman EL, Doherty L, Huang L, Paroskie A. Period gene expression in mouse endocrine tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R561-R569
105. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T et al. Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab* 2005; 2: 297-307
106. Lemos DR, Downs JL, Urbanski HF. Twenty-four-hour rhythmic gene expression in the rhesus macaque adrenal gland. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1164-1176
107. Torres-Farfan C, Rocco V, Monsy C et al. Maternal melatonin effects on clock gene expression in a nonhuman primate fetus. *Endocrinology* 2006; 147: 4618-4626
108. Torres-Farfan C, Seryn-Ferrñ M, Dinet V, Korf HW. Immunocytochemical demonstration of day/night changes of clock gene protein levels in the murine adrenal gland: differences between melatonin-proficient (C3H) and melatonin-deficient (C57BL) mice. *J Pineal Res* 2006; 40: 64-70
109. Fahrenkrug J, Hannibal J, Georg B. Diurnal rhythmicity of the canonical clock genes *Per1*, *Per2* and *Bmal1* in the rat adrenal gland is unaltered after hypophysectomy. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 323-329
110. Valenzuela FJ, Torres-Farfan C, Richter HG et al. Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? *Endocrinology* 2008; 149: 1454-1461
111. Buijs RM, Wortel J, Van Heerikhuize JJ et al. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1535-1544
112. Malek ZS, Sage D, Pñvet P, Raison S. Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity. *Endocrinology* 2007; 148: 5165-5172
113. Pons M, Cambar J, Waterhouse JM. Renal hemodynamic mechanisms and blood pressure rhythms. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 783: 95-112
114. Manchester RC. The diurnal rhythm in water and mineral exchange. *J Clin Invest* 1933; 12 (6): 995-1008
115. Stanbury SW, Thomson AE. Diurnal variation in electrolyte excretion. *Clin Sci (Lond)* 1951; 10: 267-293
116. Wesson LG, Lauler DP. Diurnal cycle of glomerular filtration rate and sodium and chloride excretion during responses to altered salt and water balance in man. *J Clin Invest* 1961; 40: 1967-1977
117. Minors DS, Mills JN, Waterhouse JM. The circadian variations of the rates of the excretion of urinary electrolytes and of deep body temperature. *Int J Chronobiol* 1976; 4 (1): 1-28
118. Bowden RE, Ware JH, DeMets DL, Keiser HR. Urinary excretion of immunoreactive prostaglandin E: a circadian rhythm and the effect of posture. *Prostaglandins* 1977; 14 (1): 151-161
119. Abe K, Sato M, Kasai Y et al. A circadian variation in the excretion of urinary kinin, kallikrein and prostaglandin E in normal volunteers. *Jpn Circ J* 1981; 45 (9): 1098-1103
120. Minors DS, Waterhouse JM. Circadian rhythms of urinary excretion: the relationship between the amount excreted and the circadian changes. *J Physiol* 1982; 327: 39-51
121. Ueno M, Kawasaki T, Uezono K et al. Relationship of urinary kallikrein excretion to renal water and sodium excretion. *Metabolism* 1983; 32 (5): 433-437
122. Ballauff A, Rascher W, Tolle HG et al. Circadian rhythms of urine osmolality and renal excretion rates of solutes influencing water metabolism in 21 healthy children. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17 (6): 377-382
123. Steele A, deVeber H, Quaggin SE et al. What is responsible for the diurnal variation in potassium excretion? *Am J Physiol* 1994; 267 (Pt 2): R554-R560
124. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (38): 16523-16528
125. Goldman R. Studies in diurnal variation of water and electrolyte excretion; nocturnal diuresis of water and sodium in congestive cardiac failure and cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1951; 30: 1191-1199
126. Bultasova H, Veselkova A, Brodan V, Pinsker P. Circadian rhythms of urinary sodium, potassium and some agents influencing their excretion in young borderline hypertensives. *Endocrinol Exp* 1986; 20 (4): 359-369
127. Dyer AR, Martin GJ, Burton WN et al. Blood pressure and diurnal variation in sodium, potassium, and water excretion. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 363-371
128. Пишак ВП, Кривич НВ. Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом. *БЭБИМ* 1998; 125 (6): 684-687
129. Koopman MG, Koomen GC, van Acker BA, Arisz L. Urinary sodium excretion in patients with nephrotic syndrome, and its circadian variation. *Q J Med* 1994; 87 (2): 109-117
130. Eastell R, Calvo MS, Burritt MF et al. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (3): 487-494
131. Schmitt CP, Homme M, Schaefer F. Structural organization and biological relevance of oscillatory parathyroid hormone secretion. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 346-351
132. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006; 176: 1147-1151
133. De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P et al. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 2007; 178 (6): 2626-2629
134. Challet E. Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals. *Endocrinology* 2007; 148 (12): 5648-5655
135. Cambar J, Lemoigne F, Toussaint C, Dost C. Nycthemeral variations of blood and urine urea, creatinine and total proteins in rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1978; 172 (5): 894-901
136. Cambar J, Toussaint C, Nguen BaC. Circadian rhythm of the excretion of electrolytes and urinary proteins in rats. *C R Seances Soc Biol Fil* 1978; 172 (1): 103-109
137. Cambar J, Toussaint C, Le Moigne et al. Circadian rhythms in rat and mouse urinary electrolytes and nitrogen derivatives excretion. *J Physiol (Paris)* 1981; 77 (8): 887-890
138. Shirley DG, Walter SJ, Zewde T. Measurement of renal

function in unrestrained conscious rats. *J Physiol* 1989; 408: 67-76

139. Pons M, Tranchot J, L'Azou B, Cambar J. Circadian rhythms of renal hemodynamics in unanesthetized, unrestrained rats. *Chronobiol Int* 1994; 11 (5): 301-308

140. Pons M, Forpomes O, Espagnet S, Cambar J. Relationship between circadian changes in renal hemodynamics and circadian changes in urinary glycosaminoglycan excretion in normal rats. *Chronobiol Int* 1996; 13 (5): 349-358

141. Moore-Ede MC, Herd JA. Renal electrolyte circadian rhythms: independence from feeding and activity patterns. *Am J Physiol* 1977; 232 (2): F128-F135

142. Ikonov O, Stoynev A, Vrabchev N. Simultaneous study of the circadian rhythms of food intake, water intake and renal excretion and analysis of their interrelations in rats. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1981; 7 (1): 77-84

143. Stoynev AG, Ikonov OC. Effect of constant light and darkness on the circadian rhythms in rats: I. Food and water intake, urine output and electrolyte excretion. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1983; 9 (3): 58-64

144. Luke DR, Wasan KM, Vadei K. Circadian variation in renal function of the obese rat. *Ren Physiol Biochem* 1991; 14 (1-2): 71-80

145. Velasco Plaza A, G-Granda T, Cachero MT. Circadian rhythms of food and water intake and urine excretion in diabetic rats. *Physiol Behav* 1993; 54 (4): 665-670

146. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Влияние циркадных ритмов на выраженность диуретического эффекта фуросемида у крыс. *Нефрология* 2006; 10 (2): 77-80

147. Кокошук ГІ, Кушнір ІГ. Вплив постійно темряви на показники циркадианного ритму екскреторної функції нирок білих щурів. *Фізіологічний журнал* 2005; 51 (1): 84-87

148. Кушнір ІГ. Вплив серотоніну на екскреторну функцію нирок за умов зміненої фотоперіодичності. *Клін експ патол* 2010; 9 (1): 27-29

149. Chen R, Seo D, Bell E et al. Strong resetting of the mammalian clock by constant light followed by constant darkness. *J Neurosci* 2008; 28 (46): 11839-11847

150. Wideman CH, Murphy HM. Constant light induces alterations in melatonin levels, food intake, feed efficiency, visceral adiposity, and circadian rhythms in rats. *Nutr Neurosci* 2009; 12 (5): 233-240

151. Vinogradova IA, Anisimov VN, Bukalev AV et al. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging (Albany N Y)* 2009; 1 (10): 855-865

152. Richter CP. «Dark-active» rat transformed into «light-active» rat by destruction of 24-hr clock: function of 24-hr clock and synchronizers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75 (12): 6276-6280

153. Ikonov OC, Stoynev AG, Shisheva AC, Tarkolev NT. Effect of constant light and darkness on the circadian rhythms in rats. II. Plasma renin activity and insulin concentration. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1985; 11 (1): 55-61

154. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Вплив постійного освітлення на циркадианний ритм екскреторної діяльності нирки білих щурів. *Доповіді НАНУ* 2005; 3: 186-188

155. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Вплив підвищеного рівня дофаміну на циркадианний ритм екскреторної функції нирок у щурів. *Журн АМН України* 2009; 15 (3): 597-603

156. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. О функциональной роли центральных минералокортикоидных рецепторов и возможности их фармакологической регуляции. *Нефрология* 2006; 10 (1): 14-25

157. Hilfenhaus M, Herting T. The circadian rhythm of renal excretion in the rat: relationship between electrolyte and corticosteroid excretion. *Contrib Nephrol* 1980; 19: 56-62

158. Gomez-Sanchez C, Holland OB, Higgins JR et al. Circadian rhythms of serum renin activity and serum corticosterone, prolactin, and aldosterone concentrations in the male rat on normal and low-sodium diet. *Endocrinology* 1976; 99: 567-572

159. Shiga T, Fujimura A, Ebihara A. Administration time-dependent change in the effect of spironolactone in rats. *Jpn J Pharmacol* 1994; 65 (3): 179-181

160. Smith DF, de Jong W. Renal lithium, sodium, potassium and water excretion and plasma renin activity in rats in the cold. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1975; 8 (3): 132-135

161. Macho L, Fickova M, Lichardus B et al. Changes of hormones regulating electrolyte metabolism after space flight and hypokinesia. *Acta Astronaut* 1992; 27: 51-54

162. Wade CE, Morey-Holton E. Alteration of renal function of rats following spaceflight. *Am J Physiol* 1998; 275 (Pt 2): R1058-R1065

163. Campen TJ, Vaughn DA, Fanestil DD. Mineralo- and glucocorticoid effects on renal excretion of electrolytes. *Pflugers Arch* 1983; 399: 93-101

164. Kenyon CJ, Saccoccio NA, Morris DJ. Aldosterone effects on water and electrolyte metabolism. *J Endocrinol* 1984; 100: 93-100

165. Bonvalet JP. Regulation of sodium transport by steroid hormones. *Kidney Int* 1998; 65: 549-556

166. Кокошук ГІ, Кушнір ІГ. Вплив гідрокортизону на циркадианний ритм екскреторної функції нирок білих щурів за умов тривалої темряви. *Фізіологічний журнал* 2006; 52 (4): 47-50

167. Teutsch G, Costerousse G, Deraedt R et al. 17 β -alkynyl-11 β ,17-dihydroxyandrostane derivatives: a new class of potent glucocorticoids. *Steroids* 1981; 38: 651-665

168. Stewart PM, Corrie JE, Shackleton CH, Edwards CR. Syndrome of high NaCl intake on Na⁺ and K⁺ transport in the rabbit distal convoluted tubule. *Pflugers Arch* 1989; 414: 500-508

169. Muller JG, Parnova RG, Centeno G et al. Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between alphaENaC, GILZ, and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na⁺ and K⁺. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1107-1115

170. Ikonov OC, Stoynev AG, Vrabchev NC et al. Circadian rhythms of food and 1% NaCl intake, urine and electrolyte excretion, plasma renin activity and insulin concentration in adrenalectomized rats. *Acta Physiol Hung* 1985; 65 (2): 181-198

171. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Параметри циркадианного ритму екскреторної функції нирок адреналектомованих щурів. *Світ мед біол* 2009; 1: 64-66

172. Marissal-Arvy N, Mormide P. Excretion of electrolytes in Brown Norway and Fischer 344 rats: effects of adrenalectomy and mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *Exp Physiol* 2004; 89 (6): 753-765

173. Арушанян ЭБ, Ботвев Орхий П. Неодинаковое влияние острого и хронического введения мелатонина на гипотензивное действие гексенала. *Фармакол и токсикол* 1991; 54 (5): 7-9

174. Richardson BA, Studier EH, Stallone JN, Kennedy CM. Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Pineal Res* 1992; 13: 49-59

175. Tsuda T, Ide M, Iigo M. Influences of season and temperature, photoperiod, and subcutaneous melatonin infusion on the glomerular filtration rate of ewes. *J Pineal Res* 1995; 19: 166-172

176. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Вплив ципралексу та мелатоніну на циркадний ритм екскреторної функції нирок за умов тривалого постійного освітлення. *Експерим клін мед* 2009; 2: 35-38

177. Ramirez-Rodriguez G, Meza I, Hernandez ME et al. Melatonin induced cyclic modulation of vectorial water transport in kidney-derived MDCK cells. *Kidney Int* 2003; 63 (4): 1356-1364

178. Song Y, Chan CW, Brown GM et al. Studies of the renal action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel_{1a} subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule. *FASEB J* 1997; 11 (1): 93-100

179. Nguyen-Legros J, Chanut E, Versaux-Botteri C et al. Dopamine inhibits melatonin synthesis in photoreceptor cells through a D₂-like receptor subtype in the rat retina: biochemical and histochemical evidence. *J Neurochem* 1996; 67 (6): 2514-2520

180. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: *in vitro* evidence. *Neurosci Lett* 2000; 286 (2): 119-122
181. Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Циркадіанний ритм функціонально активності нирок під впливом сінемету та амісульприду – модуляторів рівня дофаміну в структурах мозку. *Нейронауки: теор клін асп* 2008; 4 (2): 44-47
182. Бойчук ТМ, Кушнір ІГ, Кокошук ГІ. Модуюча роль симпатично нервової системи в регуляції циркадного ритму функцій нирок. *Експерим клін мед* 2009; 3: 32-35
183. Meyer-Bernstein EL, Morin LP. Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J Neurosci* 1996; 16: 2097-2111
184. Bobrzynska KJ, Godfrey MH, Mrosovsky N. Serotonergic stimulation and non-photic phase-shifting in hamsters. *Physiol Behav* 1996; 59: 221-230
185. Cutrera RA, Saboureaux M, Pevet P. Phase-shifting effect of 8-OH-DPAT, a 5-HT_{1A}/5-HT₇ receptor agonist, on locomotor activity in golden hamster in constant darkness. *Neurosci Lett* 1996; 210: 1-4
186. Koopman MG, Kooen GC, Krediet RT et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in normal individuals. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77 (1): 105-111
187. Buijsen JGM, van Acker BAC, Kooen GC et al. Circadian rhythm of glomerular filtration rate in patients after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (9): 1330-1333
188. Pons M, Forpomes O, Espagnet S et al. Circadian changes in physiological urinary excretion of glycosaminoglycans in healthy rats. *Pathol Biol (Paris)* 1996; 44 (3): 189-195
189. Koopman MG, Kooen GC, van Acker BA, Arisz L. Circadian rhythm in glomerular transport of macromolecules through large pores and shunt pathway. *Kidney Int* 1996; 49 (5): 1242-1249
190. Vogel AJ, Koopman MG, Hart AAM et al. Circadian rhythm in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephritic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59: 1873-1880
191. Pons M, Schnecko A, Witte K et al. Circadian rhythms in renal function in hypertensive TGR (mRen-2) 27 rats and their normotensive controls. *Am J Physiol* 1996; 271 (Pt 2): R1002-R1008
192. Witte K, Lemmer B. Development of inverse circadian blood pressure pattern in transgenic hypertensive rats. *Chronobiol Int* 1999; 16: 293-303
193. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1635-1638
194. Fukuda M, Goto N, Kimura G. Hypothesis on renal mechanism of non-dipper pattern of circadian blood pressure rhythm. *Med Hypothesis* 2006; 67: 802-806
195. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol* 2007; 27: 565-571
196. Bankir L, Bochud M, Maillard M et al. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension* 2008; 51: 891-898
197. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU et al. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1270-1274
198. Брюханов ВМ, Зверев Я.Ф., Лампатов ВВ. *Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов*. Феникс, Ростов-на-Дону, 2007; 175-177
199. Forsling ML. Diurnal rhythms in neurohypophyseal function. *Exp Physiol* 2000; 85 (Spec №): 179S-186S
200. Son GH, Chung S, Choe HK et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (52): 20970-20975
201. Wu MS, Biemesderfer D, Giebisch G, Aronson PS. Role of NHE₃ in mediating renal brush border Na⁺-H⁺ exchange. *J Biol Chem* 1996; 271: 32749-32752
202. Amemiya M, Loffing J, Loetscher M et al. Expression of NHE₃ in the apical membrane of rat renal proximal tubule and thick ascending limb. *Kidney Int* 1995; 48: 1206-1215
203. Schultheis PJ, Clarke LL, Meneton P et al. Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE₃ Na⁺/H⁺ exchanger. *Nat Genet* 1998; 19: 282-285
204. Schnermann J. Sodium transport deficiency and sodium balance in gene-targeted mice. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 59-66
205. Guyton AC. Blood pressure control-special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1992; 252: 1813-1816
206. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676-680
207. Амбьл ПМ, Амемия М, Данцкай М et al. Chronic metabolic acidosis increases NHE₃ protein abundance in rat kidney. *Am J Physiol* 1996; 271: F917-F925
208. Ma SK, Kang JS, Bae EH et al. Effects of volume depletion and NaHCO₃ loading on the expression of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3, Na⁺: HCO₃⁻ cotransporter type 1 and nitric oxide synthase in rat kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 262-267
209. Rohman MS, Emoto N, Nonaka H et al. Circadian clock genes directly regulate expression of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE₃ in the kidney. *Kidney Int* 2005; 67: 1410-1419
210. Nishinaga H, Komatsu R, Doi M et al. Circadian expression of Na⁺/H⁺ exchanger NHE₃ in the mouse renal medulla. *Biomed Res* 2009; 30 (2): 87-93
211. Ведерникова ЕА, Максимов АВ, Негуляев ЮА. Функциональная характеристика и молекулярная топология потенциалнезависимых натриевых каналов. *Цитология* 1999; 41 (8): 658-666
212. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. *Побочные эффекты современных диуретиков. Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. ЦЭРИС, Новосибирск, 2003; 77-79
213. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; 8 (4): 11-24
214. Gumz ML, Popp MP, Wingo CS, Cain BD. Early transcriptional effects of aldosterone in a mouse inner medullary collecting duct cell line. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F664-F673
215. Gumz ML, Stow LR, Lynch IJ et al. The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *J Clin Invest* 2009; 119 (8): 2423-2434
216. Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *Am J Physiol* 1986; 250: R737-R752

Поступила в редакцию 05.08.2010 г.

Принята в печать 16.09.2010 г.