



Метаболическое влияние на циркадные осцилляции pH и Eh в моче и слюне

©А.С. Татевосян*, И.М. Быков, Д.А. Губарева

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

* А.С. Татевосян, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, artur-krasnodar@bk.ru

Поступила в редакцию 23 мая 2022 г. Исправлена 14 октября 2022 г. Принята к печати 24 октября 2022 г.

Резюме

Моча и слюна наиболее доступные жидкости для исследований циркадных осцилляций, когерентных с активностью протекающих метаболических процессов, которые характеризуются изменением скорости и направленности образования протонов (H^+) и электронов (e^-). Существующий баланс кислотно-основного состояния (pH) и окислительно-восстановительного потенциала (Eh) является важным показателем гомеостаза, отражающим состояние энергетического обмена веществ, т. е. процесс диссимиляции. Если стабильность основного (базового) обмена не меняется в течение суток, то скорость факультативных энергозатратных процессов значительно повышается в дневное время и снижается в ночные часы.

Эндогенное образование катионов водорода (H^+) сопровождается все реакции трансформации аденозинтрифосфата. Так, гликолиз сопровождается лактоацидозом цитоплазмы, а цикл трикарбоновых кислот вовсе выполняет водорододонорную функцию, поставляя в дыхательную цепь митохондрий H^+ . При этом, в зависимости от скорости окислительного фосфорилирования, определенная часть H^+ выводится в межклеточное пространство, откуда в дальнейшем попадает в слюну и мочу.

Суточные осцилляции pH и Eh в моче и ротовой жидкости (слюне) здоровых людей отражают циркадную ритмичность метаболических процессов и могут явиться важными показателями нарушения обмена веществ при распространенных заболеваниях, сопровождающихся нарушением энергетического метаболизма.

Ключевые слова: энергетический метаболизм, кислотно-основное состояние, окислительно-восстановительный потенциал, циркадная ритмичность, осцилляции мочи и слюны

Цитировать: Татевосян А.С., Быков И.М., Губарева Д.А. Метаболическое влияние на циркадные осцилляции pH и Eh в моче и слюне. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(4):82–89. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-82-89>

Metabolic influence on circadian oscillations pH and Eh in urine and saliva

©Arthur S. Tatevosyan*, Ilya M. Bykov, Diana A. Gubareva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

* Arthur S. Tatevosyan, Kuban State Medical University, 4, M. Sedina str., Krasnodar, 350063, artur-krasnodar@bk.ru

Received: May 23, 2022. Received in revised form: October 14, 2022. Accepted: October 24, 2022.

Abstract

Urine and saliva are the most accessible liquids for studying circadian oscillations coherent with the activity of ongoing metabolic processes, which are characterized by a change in the rate and direction of the formation of protons (H^+) and electrons (e^-). The existing balance of acid-base state (pH) and redox potential (Eh) is an important indicator of homeostasis, reflecting the state of energy metabolism, i.e., the process of dissimilation. If the stability of the main (basic) metabolism does not change during the day, then the rate of facultative energy-consuming processes increases significantly during the daytime and decreases at night.

Endogenous formation of hydrogen cations (H^+) accompanies all transformation reactions of adenosine triphosphate. Thus, glycolysis is accompanied by lactic acidosis of the cytoplasm, and the tricarboxylic acid cycle performs a hydrogen-donor function, supplying protons (H^+) to the respiratory chain of mitochondria. At the same time, depending on the rate of oxidative phosphorylation, a certain part of hydrogen cations (H^+) is excreted into the intercellular space, from where it subsequently enters saliva and urine.

Daily oscillations of pH and Eh in the urine and oral fluid (saliva) of healthy people reflect the circadian rhythm of metabolic processes and can be important indicators of metabolic disorders in common diseases accompanied by impaired energy metabolism.

Key words: energy metabolism, acid-base state, redox potential, circadian rhythm, urine and saliva oscillations

Cite this article as: Tatevosyan A.S., Bykov I.M., Gubareva D.A. Metabolic influence on circadian oscillations pH and Eh in urine and saliva. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(4):82–89. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-4-82-89>



Введение

Живые организмы, от простейшего одноклеточного существа до человека, представляют собой диссипативную систему, которая является не изолированной, а открытой, находящейся в неравновесном состоянии, и которая непрерывно осуществляет баланс обмена (метаболизма) с окружающей средой веществом, энергией и информацией [1, 2]. Суточные (циркадные) ритмы представляют собой иерархическую сеть осцилляторов, которые синхронизируют широкий спектр событий, протекающих в метаболическом «котле» в определенное время суток, превосходя этим самым, циклические изменения внешней среды для всех живых организмов, начиная от цианобактерий, грибов, насекомых, и заканчивая млекопитающими [3, 4, 5]. Биологические суточные ритмы живых организмов организованы и колеблются в нескольких иерархиях как на клеточном [6], так и на межклеточном уровне [7].

Циркадные часы млекопитающих управляют физиологическими, эндокринными и метаболическими реакциями, координируемыми в 24-часовом ритме супрахиазматическим ядром (suprachiasmatic nucleus – SCN) переднего гипоталамуса. SCN также диктует циркадные ритмы в периферических тканях, таких как почки [1]. В почках существуют значительные циркадные ритмы для нескольких почечных гемодинамических, клубочковых и канальцевых параметров. На эти почечные циркадные ритмы влияют внешние сигналы, такие как характер питания, сила света и физическая активность, а также внутренние часы, синхронизированные со скоростью обменных процессов [8].

В 1845 г. Генри Бенс Джонс, который считается пионером химии мочи, впервые отметил суточную осцилляцию pH мочи у здоровых людей [9]. Последующие исследования продемонстрировали преобладание в утренней моче более щелочной реакции и более кислой мочи в вечернее и ночное время [10, 11]. Однако точный циркадный профиль подкисления мочи остается не полностью определенным, а факторы, ответственные за почасовые колебания pH, неизвестны.

Первоначально было высказано предположение, что секреция желудочной кислоты является источником постпрандиальных изменений pH в плазме и моче [12]. Если в ЖКТ поступает растительная пища, обладающая щелочным потенциалом, то его излишки после всасывания в кровь попадают в мочевыводящую систему, повышая pH мочи. Такое повышение носит непродолжительный характер, поскольку в процессе основного обмена непрерывно образуются катионы водорода (H^+), попадающие в мочу. Несмотря на то, что на фоне некоторых диет pH крови не изменяется, все же отмечено, что pH в клетках (цитоплазме) становится более кислой, вызывая нарушение функции ферментов, потерю чувствительности к инсулину и разбалансировку

клеточной метаболической адаптации [13]. Из клетки катионы водорода (H^+) выводятся через обменник Na^+/H^+ . Выброс H^+ зависит от энергии электрохимического градиента Na^+ , т. е. внутриклеточный ацидоз развивается при снижении электрохимического градиента. Кроме того, не ясно, влияют ли почечные расстройства на циркадные паттерны химического состава мочи и способствуют ли патологические нарушения таким ритмическим колебаниям изменений pH мочи.

Многие биологические функции следуют циркадным ритмам, управляемым внутренними и внешними сигналами, которые синхронизируют и координируют физиологию органов с суточными изменениями в окружающей среде и поведении. Отмечено, что параметры кислотно-основного состояния мочи следуют суточным закономерностям [14]. Синтез большинства ферментов подвержен колебаниям в течение суток. Не вызывает сомнений, что эти термодинамически закономерные колебания возникают в силу необходимости разделения во времени разнонаправленных (несовместимых, антиподных...) реакций катаболизма (процессов распада биомолекул с образованием АТФ) и анаболизма (процессов синтеза биомолекул с утилизацией АТФ) [15]. Правильное поддержание хрупкого баланса между пластическим и энергетическим метаболизмом имеет решающее значение для предупреждения и профилактики многих патологических состояний, в генезе которых присутствуют хронические неинфекционные заболевания [16].

Метаболизм следует рассматривать как интегральный компонент циркадного ритма [17]. Последствия такой взаимосвязи включают установление порочного круга во время кардиометаболических болезненных состояний, когда вызванные метаболизмом возмущения в циркадных часах усугубляют метаболическую дисфункцию. Циркадные ритмы модулируют почти все физиологические процессы млекопитающих, включая сон, время кормления, энергетический обмен, эндокринные и иммунные функции. В настоящее время существует некоторое понимание механизмов, лежащих в основе взаимодействия между циркадной ритмичностью и иммунитетом, метаболизмом и иммунным ответом, а также циркадной ритмичностью и метаболизмом [18]. Получены данные, которые указывают на роль митохондрий как ключевого центра, поддерживающего и интегрирующего активность во всех четырех областях, циркадных часах, метаболических путях, кишечной микробиоте и иммунной системе, координируя их интеграцию и перекрестные помехи [19].

Завершающей реакцией трансформации АТФ – главного энергоносителя клетки является трансформация аденина, рибозы и трех остатков фосфорной кислоты, соединяющихся между собой макроэнергетическими связями в гипоксантин, с последующей

трансформацией в ксантин и мочевую кислоту. На каждом из этих переходов высвобождается энергия макроэргических связей, а также выводится катион водорода (H^+) в виде аммония, последующий метаболизм которого способен дополнительно связать катион водорода (H^+) в эпителиальных клетках нефрона, ацидифицируя мочу. В условиях гипоксии подобный механизм позволяет организму восполнить энергодефицит, однако в условиях плохой подачи кислорода и избыточного гликолиза рН внутриклеточной жидкости снижается. Высказывается предположение, что в дополнение ко всему, мочевая кислота представляет собой 60% антиоксидантной емкости крови [20].

В 1977 г. W. Gevers и соавт. выдвинули гипотезу о том, что истоки метаболического ацидоза при АТФ-й (энергетической) нагрузке любого вида кроются в недостаточном выведении протонов водорода (H^+), образующихся в АТФ-х реакциях, т. е. когда скорость образования H^+ превышает скорость их выведения происходит накопление протонов водорода [21, 22]. Протоны определяют заряд и структуру макромолекул и используются эукариотическими клетками в качестве энергетической валюты. Динамичный и одновременно устойчивый, точно настроенный (отрегулированный) баланс между процессами выведения (вытеснения, экспорта) протонов и заведения (втягивания, импорта) протонов лежит в основе гомеостаза рН не только в цитозоле, но и в других клеточных компартментах. В настоящее время проведенные исследования установили, что скорость высвобождения протонов равна скорости оборота АТФ, т. е. рН интерстициальной жидкости снижается за счет высокой продукции H^+ , связанной с синтезом и распадом АТФ [23].

Катаболические реакции образования АТФ (анаэробный гликолиз, цикл трикарбоновых кислот) сопровождаются образованием как молочной кислоты, так и H^+ , часть которых путем пируватной трансформации Ацетил-КоА в цикле Кребса включается в дальнейший процесс окислительного фосфорилирования, но наряду с этим значительная часть H^+ в качестве биологического отхода попадает в кровь и в дальнейшем выводится из организма через почки и слюну, подкисляя (ацидифицируя) выделяемые жидкости.

В то время как различные аспекты циркадной регуляции метаболических функций были широко изучены [24], наши знания о циркадной митохондриальной биологии только появляются. Существует корреляция между циркадной ритмичностью и функцией митохондрий [25, 26, 27]. Обнаружены суточные колебания ключевых митохондриальных ферментов, а также сопутствующие суточные профили дыхания митохондрий в присутствии их соответствующих субстратов. Отмечено увеличение в крови концентраций других компонентов цикла Кребса, также известно появление

в плазме цитозольного оксалоацетата, в связи с чем представляется вероятным, что некоторый оксалоацетат действительно попадает в плазму этих ацидотических групп пациентов вместе с другими кислотами. Там оксалоацетат мог бы спонтанно (самопроизвольно) декарбоксилироваться до пирувата, и в таком случае присутствие оксалоацетата можно было бы предположительно объяснить как небольшое отклонение в соотношении пируват/лактат от прогнозируемого – только на основе рН [28]. Роль анионов, главным образом связанных с циклом Кребса, может быть больше, чем считалось ранее, в образовании анионного разрыва при «классическом» лактоацидозе. Кроме того, эти анионы, по-видимому, играют значительную роль в образовании анионного разрыва у пациентов с ацидозом неизвестной причины. Концентрация анионов, обычно связанных с циклом трикарбоновой кислоты, значительно повышена у пациентов с метаболическим ацидозом. Авторы утверждают, что нарушения в цикле Кребса могут сыграть значительную роль в создании анионного разрыва.

Концентрации кислот в плазме крови, обычно связанные с циклом трикарбоновых кислот Кребса, значительно повышаются у пациентов с лактоацидозом, а также у пациентов с «необъяснимым ацидозом» с нормальной или близкой к нормальной концентрацией лактата в крови [29]. Расчет неизмеренных анионов, по-видимому, является лучшим дискриминатором результата, чем дефицит лактата или оснований. Разумно полагать, что вероятным источником образования этих наблюдаемых анионов являются митохондрии. Действительно, исследования митохондрий в изолированных скелетных мышцах крыс показали, что лактоацидоз оказывает различное влияние на активно фосфорилирующие и нефосфорилирующие митохондрии, предполагая, что эффект ацидемии может зависеть от местных физиологических условий. Скорость доставки кислорода к «дышащей» ткани также может играть роль в образовании промежуточных продуктов кислот Кребса, причем несколько авторов предполагают, что гипоксия может вызывать увеличение промежуточных продуктов цикла лимонной кислоты. Альтернативным объяснением может быть образование промежуточных продуктов из анаэробических путей метаболизма, которые могут отражать усиленный катаболизм белка у этих пациентов [22]. У мышей db/db наблюдаются нарушения в цикле трикарбоновых кислот (цитрат, малат, сукцинат и аконитат), метаболизме липидов, анаэробном гликолизе и обмене аминокислот. Мыши db/db характеризовались кислой мочой, высоким содержанием промежуточных продуктов цикла Кребса в сыворотке крови на 6-й неделе и резким снижением после этого, а также постепенным повышением содержания свободных жирных кислот.

Циркадные часы участвуют в производстве митохондриальных активных форм кислорода и детоксикации посредством контроля потока питательных веществ и окисления, мембранного разобщения, антиоксидантной защиты и митохондриальной динамики [29]. Циркадные часы организуют физиологию митохондрий, чтобы синхронизировать ее с циклом питания/голодания. Циркадная координация функции митохондрий связывает энергетический метаболизм с диетой и способствует антиоксидантной защите для предотвращения метаболических заболеваний и задержки старения.

Появляется все больше данных, предполагающих, что энергетический метаболизм и клеточные антиоксидантные механизмы, защищающие от окислительного повреждения, координируются циркадными часами. И наоборот, нарушение часов нарушает метаболический гомеостаз [19]. Суточные ритмы в митохондриальном протеоме и связанные с ними функции во многом зависят от молекулярных циркадных часов, качества питательных веществ и характера питания. Каждый из этих трех факторов дифференцированно влияет на общий уровень, ритм и фазу колебаний для нескольких митохондриальных белков [30].

Современные исследователи едины в том, что параметры рН мочи следуют суточным закономерностям [14]. Хотя почка способна вырабатывать мочу в чрезвычайно широком диапазоне концентраций ионов водорода (рН от < 5 до > 8) наиболее часто встречаемые ежедневные колебания рН мочи человека находятся в гораздо более узком интервале от 6 до 7. Патогенез низкого рН мочи объясняется как повышенной кислотной нагрузкой на почку, так и нарушением метаболизма аммиака и его участия в буферизации мочи [20]. Не совсем ясно, при мочекишлом уролитиазе чрезмерно (резко) кислая моча встречается с циркадной ритмичностью, через определенные промежутки времени или сохраняет такую же выраженную ацидификацию в течение суток?

При лечении мочекишлого нефролитиаза подщелачиванием может сохраняться повышенная ночная и ранняя утренняя кислотность мочи, несмотря на явное подщелачивание общей суточной мочи [14]. Это может привести к ложному ощущению уверенности клинициста в том, что риск образования камней мочевой кислоты исключен, но повышенная склонность у пациента к выделению резко кислой мочи все еще сохраняется в течение определенных периодов дня. Несмотря на то, что большинство пациентов положительно реагируют на дневную щелочную терапию, у некоторых людей сохраняется вероятность того, что продолжающаяся (сохраняющаяся) устойчивость утренней ацидурии может явиться причиной повышенного риска возникновения мочекишлых камней, несмотря на щелочную терапию.

Различия в суточном выделении аммония, титруемых кислот, цитрата и бикарбоната отражают результаты ранее описанных в объединенных 24-часовых сборах мочи. Мочекишлые камнеобразователи продемонстрировали более низкую экскрецию цитрата и бикарбоната и более высокую титруемых кислот, сохранявшуюся в течение всего дня. Графики цитрата и бикарбоната были слегка притуплены у мочекишлых камнеобразователей, что указывает на возможную другую картину экскреции. Было высказано предположение, что увеличение производства кислоты у мочекишлых камнеобразователей может привести к снижению рН мочи. Очевидно, что циркадные колебания показателей энергетического метаболизма происходят, чтобы защитить наш организм от постоянно кислой или постоянно щелочной рН мочи (изоацидурия), что может предрасполагать к развитию камней, соответствующих показателям рН мочи [14].

Нами собрана группа из 185 здоровых студентов-добровольцев (волонтеров), которым проводились круглосуточные измерения рН и Eh каждой порции мочи в течение 3–4 дней. Всем исследуемым была предложена строгая метаболическая диета интервальной направленности [31, 32], которая позволила устранить экзогенные факторы, способные оказать значительное влияние на кислотно-щелочной баланс (рН) и окислительно-восстановительный потенциал (Eh). Вместе с этим параллельно с измерением в моче выполнялись измерения рН и Eh слюны (в среднем 6–7 раз в сутки).

Характерным для суточных осцилляций рН мочи явился утренний щелочной «прилив», достигающий максимально высоких значений $\geq 8,0$ (акрофаза) в дневное время, а максимальное снижение до уровня $\leq 5,0$ (барофаза) отмечено ночью. Показатели Eh менялись параллельно с колебаниями рН – утренний «восстановительный прилив» достигает максимального потенциала (-120 mW) днем, а максимальное снижение (-10 mW) отмечается ночью. Осцилляции рН и Eh слюны находились в прямой корреляции с изменениями в моче, т. е. наиболее щелочной уровень достигал $\leq 6,8$ в дневное время, а максимальное снижение до уровня $\leq 5,8$ – ночью. Показатели Eh слюны менялись параллельно с колебаниями рН мочи. Утренний «прилив» с максимальным восстановительным потенциалом (-40 mW) отмечен в дневное время, а максимальным снижением (-10 mW) – ночью.

Особенность циркадных колебаний рН мочи заключается в том, что днем в промежутке от 10:00 до 13:00 рН мочи достигает максимальных щелочных показателей ($> 8,0$). Однако ночью (1:00 – 3:00) рН опускается до самых низких значений ($< 5,0$), отражая этим самым максимальный уровень ацидификации макроорганизма (рис. 1). Примечательным является тот факт, что именно в ночное время, когда

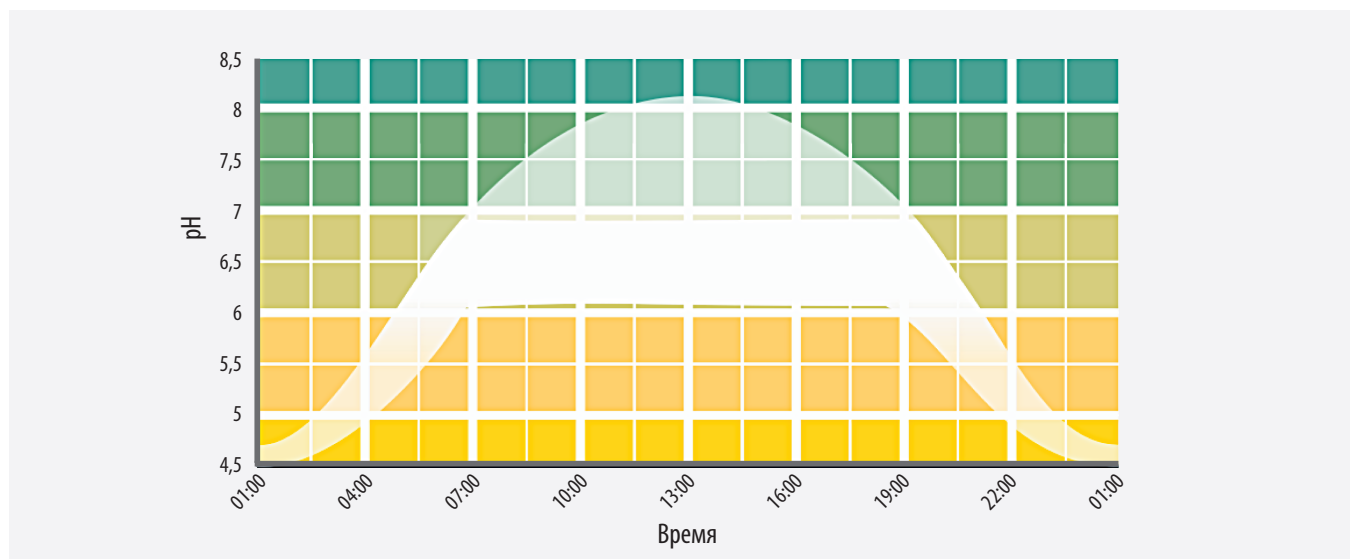


Рисунок 1. Суточный профиль колебаний рН мочи. Максимальный уровень (акрофаза) рН > 8 с 11:00 по 14:00. Статистически наиболее часто встречаемый промежуток колебаний рН мочи расположен в зоне от 6,2 до 6,8 (выделен белым фоном)

Figure 1. Daily profile of urine pH fluctuations. The maximum level (acrophase) pH > 8 from 11am to 2pm. Statistically, the most common range of urine pH fluctuations occurs in the zone between 6.2 and 6.8 (white background)

регистрируются максимально кислые значения рН мочи, наиболее часто происходят патологические сосудистые события (инфаркт, инсульт и т.д.).

Уровень физиологически допустимого максимального повышения (акрофаза) рН мочи, достигал > 8 в дообеденное время и коррелировал с индивидуальным хронотипом («сова»/«жаворонок»). Особое внимание обращает на себя то, что уже в первой утренней порции мочи полученной в 7:00 утра рН превышает > 6,0. В целом здоровый организм демонстрирует максимальный суточный размах рН мочи (> 3 единиц), что характеризует полную компенсацию возможного повышения функциональной нагрузки на почки по выведению кислотных радикалов из организма.

Суточное распределение рН мочи оказалось неравномерным ($\neq \text{const}$) и соответствовало закону нормального распределения по Гауссу (рис. 2).

Осуществлена детализация циркадной картины параметров подкисления мочи у здоровых студентов-добровольцев, чтобы разграничить нормальную циркадную физиологию для идентификации патофизиологических дефектов. Изучение суточных профилей мочи у здоровых и мочекислых камнеобразователей улучшило наше понимание патофизиологии и патогенеза резко выраженной (избыточной) ацидурии.

Заключение

А.И. Опарин и соавт. пришли к выводу, что «первозданно существовал ритм поглощения веществ из внешней среды поверхностью живого тела и их передачи внутрь этого тела» [33]. Именно первоначальная ритmicность поглощения веществ из внешней среды спо-

собствовала постепенному эволюционному программированию доминирующего ритма метаболических процессов, которые приобрели циркадный характер. Именно циркадная ритmicность метаболических процессов оказала основное воздействие на эволюционное программирование, цикличность колебаний катаболических процессов, связанных со сменой дня и ночи. В определенные часы наш организм, то ускоряет (увеличивает) метаболизм с адаптивной (защитной) целью, то в периоды отдыха (восстановления) снижает свою активность.

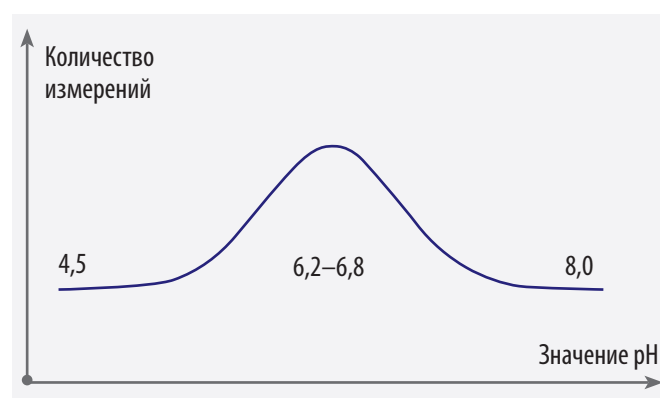


Рисунок 2. Неравномерная кривая распределения рН мочи. Зона инферентной статистики (наиболее часто встречаемых значений) рН мочи расположена в промежутке от 6,2 до 6,8. Хвост расчетного распределения расположен ниже < 5,8 и выше > 7,2

Figure 2. Uneven urine pH distribution curve. The zone of inferential statistics (the most common values) of urine pH is in the range from 6.2 to 6.8. The tail of the calculated distribution is below < 5.8 and above > 7.2

Потребление пищи в различное время суток по-разному влияет на пищеварение, а также утилизацию продуктов и нутриентов, поскольку существует тесная связь между циркадными часами и скоростью метаболизма. Доказано, что нерегулярное питание первоначально вызывает сбой циркадного ритма, замедляя (затрудняя) этим самым оптимальную адаптацию метаболических процессов, что постепенно разрушает «стену» метаболического здоровья.

Множество раз продемонстрированы значительные изменения рН мочи в течение дня, которые по времени были связаны с приемом пищи, что можно отнести к внешним (алиментарным) факторам. Отмечено, что сразу после завтрака у многих произошли небольшие изменения, а значительное снижение рН мочи возникли после обеда и ужина. Впоследствии рН мочи повышался и достигал пика примерно через 4 ч после каждого приема пищи. В течение ночи рН мочи неуклонно падал, прежде чем он начал расти в ранние утренние часы, что подтверждает ранее описанный утренний «щелочной прилив». Несмотря на то, что повышение рН сыворотки крови после приема пищи было описано давно [14], существуют противоречивые данные о наличии в моче стойкого щелочного прилива после приема пищи. Это различие, отчасти, может быть связано с отклонениями в предложенном рационе питания, сроками сбора мочи и использованием для измерения рН мочи в некоторых исследованиях лакмусовой бумаги. Проводимые более частые измерения рН мочи и слюны способствовали получению более высокого разрешения, а измерение с использованием электронного рН-метра позволило уточнить количественные показатели циркадных изменений.

Описанный постпрандиальный щелочной прилив в сыворотке крови повышает вероятность того, что подобное явление может возникнуть в моче из-за увеличения выведения отфильтрованного и реабсорбированного бикарбоната. Тем не менее, есть несколько факторов, которые влияют на рН мочи. Увеличенная нагрузка клубочков по фильтрованию HCO_3^- может как превысить реабсорбцию в канальцах, так и не превышать ее, следовательно выработка, реабсорбция и экскреция бикарбонатных буферов значительно влияют на рН мочи. Последствия изменений в диете также не ясны. Некоторые исследования показали, что у пациентов после ваготомии, получающих H_2 -блокаторы или ингибиторы протонной помпы (ИПП), наблюдаются различной степени выраженности притупления (снижения) постпрандиального щелочного прилива в крови [32], т. е. блокаторы H^+ каналов и ИИП нивелируют постпрандиальный щелочной прилив в крови. Если желудочно-кишечная секреция кислоты или основания ответственны за суточные изменения рН мочи, то введение ИПП должно было полностью блокировать эти эффекты. Однако проведенные исследования

не продемонстрировали какого-либо эффекта от лечения ИПП, что ставит под вопрос роль секреции желудочной кислоты во влиянии на рН мочи. Альтернативные механизмы, которые могут учитывать эти вариации, включают циркадные часы-гены, которые, как было установлено, контролируют кислотно-основные транспортеры в почках. Дальнейшее исследование таких генов может выявить механизмы, ответственные за циркадные изменения рН мочи. Хотя секреция желудочной кислоты способствует изменению рН сыворотки, похоже, что она не влияет на суточные изменения рН мочи. Эти результаты обеспечивают основу для будущих исследований, чтобы определить, какие факторы способствуют изменениям рН мочи, сохраняются ли они независимо от рациона питания.

Наряду с алиментарными (внешними) факторами, изменения рН мочи в течение суток обусловлены метаболическими (внутренними) факторами. В частности, суточная смена активности пластического и энергетического обмена веществ является причиной утреннего «щелочного прилива» рН мочи и слюны с последующей послеобеденной ацидификацией, достигающей своего пика в ночное время.

Циркадные ритмы издавна регулируют и управляют нашим пищеварением и метаболизмом. Суточные ритмы определяют максимальную физиологическую активность термогенеза и моторики ЖКТ с рассвета утренних часов, а в активную фазу обеденного времени желчные ферменты и переносчики питательных веществ работают на полную мощность (в полную силу), ровно, как и энергетический обмен. И наоборот, в фазу ночного отдыха эти процессы затихают (затухают) и постепенное их переключение начинает активизировать механизмы детоксикации.

Существует 2 пути, когда организм подвергается избыточной кислотной нагрузке:

1 – внешний (алиментарный), когда ацидификация обусловлена либо питанием (диета, напитки...), либо приемом лекарственных средств;

2 – внутренний (метаболический), когда повышенная нагрузка на энергетический обмен веществ (катаболизм) является причиной гиперпродукции катионов водорода (H^+) и лактата, провоцирующих внутриклеточный ацидоз.

Именно эти два механизма оказывают влияние на суточные колебания рН мочи и слюны. Причем внешнее алиментарное влияние осуществляется в дневное время, а метаболическое – в соответствии с суточной сменой активности пластического и энергетического обмена веществ. Именно циркадные изменения активности метаболических процессов являются основополагающими в суточных осцилляциях рН и Eh в моче и слюне, когда в здоровом организме отмечается утренний «щелочной прилив» (рН), а также увеличение восстановительного потенциала (Eh) и постепенное снижение этих значений к ночи.

Литература/References

1. Schmitt EE, Johnson EK, Yusifova M, et al. The renal molecular clock: broken by aging and restored by exercise. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019;317(5):F1087–F1093. PMID: 31461350. PMCID: PMC6879930. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00301.2019>
2. Chacko BK, Kramer PA, Ravi S, et al. Bioenergetic health index: a new concept in mitochondrial translational research. *Clin Sci (Lond)*. 2014;127:367–373. PMID: 24895057. PMCID: PMC4202728. <https://doi.org/10.1042/cs20140101>
3. Brunner M, Schafmeier T. Transcriptional and post-transcriptional regulation of the circadian clock in cyanobacteria and neurospora. *Gene Dev*. 2006;20(9):1061–1074. PMID: 16651653. <https://doi.org/10.1101/gad.1410406>
4. Harmer SL. The circadian system in higher plants. *Annual Review of Plant Biology*. 2009;60:357–377. PMID: 19575587. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.092054>
5. Rosato E, Tauber E, Kyriacou CP. Molecular genetics of the fruit fly circadian clock. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(6):729–738. PMID: 16721409. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201547>
6. Mehra A, Baker SL, Loros JJ, et al. Post-translational modifications of circadian rhythms. *Trends in biochemical sciences*. 2009;34:483–490. PMID: 19740663. PMCID: PMC2765057. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2009.06.006>
7. Cermakian N, Boivin DB. The regulation of central and peripheral circadian clocks in humans. *Obes Rev*. 2009;10(2):25–36. PMID: 19849799. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2009.00660.x>
8. Firsov D, Bonnie O. Circadian regulation of renal function. *Kidney Int*. 2010;78(7):640–645. PMID: 20664559. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.227>
9. Rosenfeld L. Henry Bence Jones (1813–1873): the best “chemical doctor” in London. *Clinic Chem*. 1987;33:1687–1692. PMID: 3304718.
10. Moore-Ede MC. Physiology of the circadian timing system: predictive versus reactive homeostasis. *Am J Physiol*. 1986;250:R737–752. PMID: 3706563. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1986.250.5.r737>
11. Ayres JW, Weidler DJ, MacKichan J, et al. Circadian rhythm of urinary pH in man with and without chronic antacid administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977;12:415–420. PMID: 23296. <https://doi.org/10.1007/bf00561060>
12. Kanabrocki EL, Snedeker PW, Zieher SJ, et al. Circadian characteristics of dialyzable and non-dialyzable human urinary electrolytes, trace elements and total solids. *Chronobiol Int*. 1988;5:175–184. PMID: 3401983. <https://doi.org/10.3109/07420528809079558>
13. Niv Y. Pentagastrin-induced alkaline flushing of urine is a recurring phenomenon that resolves after vagotomy. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1992;28:97–98.
14. Pizzorno J. Acidosis: An Old Idea Validated by New Research. *Integr Med (Encinitas)*. 2015;14(1):8–12. PMID: 26770125. PMCID: PMC4566456.
15. Cameron M, Maalouf NM, Poindexter J, et al. The diurnal variation in urine acidification differs between normal individuals and uric acid stone formers. *Kidney Int*. 2012;81(11):1123–1130. PMID: 22297671. PMCID: PMC3352978. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.480>
16. Suter DM, Schibler U. Physiology. Feeding the clock. *Science*. 2009;326(5951):378–379. PMID: 19833950. <https://doi.org/10.1126/science.1181278>
17. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177–185. PMID: 28179656. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
18. Gamble KL, Young ME. Metabolism as an integral cog in the mammalian circadian clockwork. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013;48(4):317–331. PMID: 23594144. PMCID: PMC3862897. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.786672>
19. Aguilar-López BA, Moreno-Altamirano MMB, Dockrell HM, et al. Mitochondria: An Integrative Hub Coordinating Circadian Rhythms, Metabolism, the Microbiome, and Immunity. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:51. PMID: 32117978. PMCID: PMC7025554. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00051>
20. Schmitt K, Grimm A, Dallmann R, et al. Circadian control of DRP1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics. *Cell Metabolism*; 2018;27(3):657–666. PMID: 29478834. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.011>
21. Dennis SC, Gevers W, Opie LH. Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? *J Mol Cell Cardiol*. 1991;23(9):1077–1186. PMID: 1658348. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(91\)91642-5](https://doi.org/10.1016/0022-2828(91)91642-5)
22. Gillies R, Pilot C, Marunaka Y, et al. Targeting acidity in cancer and diabetes. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1871(2):273–280. PMID: 30708040. PMCID: PMC6525044. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.01.003>
23. Forney LG, McKinnon W, Lord GA, et al. Circulating anions commonly associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Crit Care*. 2005;9(5):R591–595. <https://doi.org/10.1186/cc3806>
24. Marunaka Y. The proposal of molecular mechanisms of weak organic acids intake-induced improvement of insulin resistance in diabetes mellitus via elevation of interstitial fluid pH. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3244. PMID: 30347717. PMCID: PMC6214001. <https://doi.org/10.3390/ijms19103244>
25. Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(4):227–241. PMID: 30635659. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0096-9>
26. Scrima R, Cela O, Merla G, et al. Clock-genes and mitochondrial respiratory activity: evidence of a reciprocal interplay. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1857(8):1344–1351. PMID: 27060253. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2016.03.035>
27. de Goede P, Wefers J, Brombacher EC, et al. Circadian rhythms in mitochondrial respiration. *J Mol Endocrinol*. 2018;60(3):R115–R130. PMID: 29378772. PMCID: PMC5854864. <https://doi.org/10.1530/jme-17-0196>
28. Ezagouri S, Asher G. Circadian control of mitochondrial dynamics and functions. *Current Opinion in Physiology*. 2018;5:25–29. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2018.05.008>
29. Berend K. Review of the diagnostic evaluation of normal anion gap metabolic acidosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(4):149–159. PMID: 29344509. PMCID: PMC5757610. <https://doi.org/10.1159/000479279>
30. Mezhnina V, Ebigbe OP, Po A, et al. Circadian control of mitochondria in reactive oxygen species homeostasis. *Antioxid Redox Signal*. 2022. PMID: 35072523. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0274>
31. Manoogian ENC, Satchidananda P. Circadian clock, nutrient quality, and eating pattern tune diurnal rhythms in the mitochondrial proteome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016;113(12):3127–3129. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601786113>
32. Cupisti A, D’Alessandro C. Metabolic and dietary features in kidney stone formers: nutritional approach. *J Bras Nefrol*. 2020;42(3):271–272. PMID: 32495817. PMCID: PMC7657041. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0061>
33. Опарин А., Фесенков В. *Жизнь во Вселенной*. М.: издательство Академии наук СССР, 3-е издание, 1956, 228 с.
- Опарин А., Фесенков В. *Life in the Universe*. М.: Publishing House of the USSR Academy of Science, 3rd edition, 1956, 228 p.

Сведения об авторах

Татевосян Артур Сергеевич, д. м. н., профессор кафедры урологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-3923-7844>

Быков Илья Михайлович, д. м. н., заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Губарева Диана Артуровна, ассистент кафедры профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <http://orcid.org/0000-0001-9400-8668>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Arthur S. Tatevosyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-3923-7844>

Илья М. Быков, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Diana A. Gubareva, Assistant of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <http://orcid.org/0000-0001-9400-8668>

Conflict of interest: none declared.