

Філіпець Н.Д.¹ , Гоженко А.І.² , Іванов Д.Д.³ , Філіпець О.О.¹ , Габунія Л.⁴ 

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, м. Одеса, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

⁴Тбіліський державний медичний університет, м. Тбілісі, Грузія

Регуляторні механізми підтримки гомеостазу іонів натрію

For citation: *Рoчки. 2022;11(3):175-180. doi: 10.22141/2307-1257.11.3.2022.378*

Резюме. За загальним науковим визнанням, уміст іонів натрію в організмі здорової людини є досить постійним, серед багатограних біологічних функцій цього електроліту участь у підтримці водно-сольового гомеостазу є найважливішою. Відхилення від нормального рівня іонів натрію в плазмі крові є найбільш поширеними порушеннями електролітного балансу в клінічній медицині, однак дизіонії ще залишаються актуальним предметом досліджень, зокрема їх патогенетичні аспекти та можливості фармакологічної корекції. Натрій, як електроліт, є основним для об'єму позаклітинної рідини, уміст якого зворотним чином пов'язаний із сечовою екскрецією іонів натрію. Гомеостаз натрію жорстко регулюється. У реакціях забезпечення натрієвого балансу в організмі провідну роль відіграють нирки, зміни функціонального стану яких опосередковуються через дію базисних нейрогуморальних регуляторних систем. Головні ниркові гомеостатичні процеси — клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція та секреція мають вирішальне значення для виведення надлишку іонів натрію чи його збереження в організмі. Водночас встановлено, що також є і екстраренальні механізми, які ще продовжують вивчатися. Більше того, завдяки низці досліджень існує припущення, що іони натрію можуть зберігатися в тканинах організму без відповідної затримки води для буферизації електроліту. Беручи до уваги участь нирок у підтримці функціонально-метаболических взаємозв'язків у нормі і в розвитку поєднаних з іншими органами патологічних синдромів, можна передбачити кореляцію активності встановлених і нових маркерів позаниркових механізмів із редукторами водно-електролітного обміну, кінцеві ефекти яких опосередковуються через зміни функціонального стану нирок. Оцінка додаткових натрійрегулювальних систем є перспективним актуальним напрямом для розширення уявлень про механізми сталості електролітів та води.

Ключові слова: гомеостаз іонів натрію; нирки; механізми регуляції

За загальним науковим визнанням, уміст іонів натрію в організмі здорової людини є досить постійним. Натрій є основним позаклітинним катіоном, що визначає осмолярність плазми та підтримує об'єм внутрішньосудинної рідини, бере участь у регуляції водно-електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги, збудливості м'язових і нервових клітин, у транспорті поживних речовин і субстратів через плазматичні мембрани клітин, регуляції артеріального тиску.

Відповідно до своєї фізіологічної ролі підвищений уміст іонів натрію в організмі провокує патологічні процеси, перш за все артеріальну гіпертензію в більшості людей. Недостатня екскреція іонів натрію нирками призводить до збільшення об'єму позаклітинної рідини при споживанні великої кількості солі та подальшого підвищення артеріального тиску через збільшення серцевого викиду та адаптивне збільшення периферичного опору [1, 2]. Гіпернатріємія (ви-

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Філіпець Наталія Дмитрівна, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; факс: +38 (0372) 55-37-54; e-mail: filipets.natalja@bsmu.edu.ua; контактний тел.: +38 (050) 608-04-96.

For correspondence: Filipets Nataliia D., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, 2, Teatralna sq., 58002, Chernivtsi, Ukraine; fax: +38 (0372) 55-37-54; e-mail: filipets.natalja@bsmu.edu.ua; mobile: +38 (050) 608-04-96.

Full list of authors information is available at the end of the article.

значається як плазмова концентрація іонів натрію вище від 145 мекв/л) індукує утворення прозапальних цитокінів, що може призвести до запалення судин та нирок, зсуву співвідношення тиск/натрійурез, розвитку нефропатії та гіпертонії [3]. Унаслідок надмірного споживання іонів натрію модифікується мікробіота кишечника, відповідно, збільшується системне запальне середовище, що також притаманне пацієнтам із серцево-судинною патологією, зокрема з артеріальною гіпертензією [4, 5].

Іони натрію беруть участь в імуномодуючих функціях клітин [6]. Дослідження показали [7], що у хворих на розсіяний склероз збільшується вміст іонів натрію в головному мозку. Накопичення іонів натрію в церебральній тканині при цьому автоімунному захворюванні, виявлене при магнітно-резонансній томографії, свідчить про те, що імунні процеси тісно пов'язані з концентрацією цього електроліту.

Стійка гіпернатріємія індукує апоптоз, може спричинити необоротне пошкодження клітин/органів, ріст пухлин і високу смертність [8, 9].

Відхилення від нормального рівня іонів натрію в плазмі є найбільш поширеним порушенням електролітного балансу в клінічній медицині, однак дизіонії ще залишаються актуальним предметом досліджень, зокрема їх патогенетичні аспекти та можливості фармакологічної корекції [10–12].

Натрій, як електроліт, є основним для об'єму позаклітинної рідини, зміни якого зворотним чином пов'язані з екскрецією іонів натрію з сечею. Коли збільшується сироватковий натрій, збільшується і осмолярність плазми, що активує реакції на спрагу і синтез в гіпоталамусі антидіуретичного гормону (АДГ) чи аргінін-вазопресину для збереження води в організмі. За умов гіпернатріємії/гіповолемії АДГ виділяється із задньої частки гіпофіза і зв'язується з рецептором вазопресину 2-го типу в клітинах кінцевого відділу дистальних звивистих каналців і збірних трубочках нирок, що запускає внутрішньоклітинний шлях цАМФ, фосфорилування аквапорин-2 (AQP2). Через водний канал AQP2 апікальної мембрани тубулоцитів вода пасивно переміщується в клітину під дією осмотичного градієнта, створюваного NaCl і сечовиною, залишає клітину на базолатеральній стороні через водні канали AQP3 і AQP4 і таким чином реабсорбується в нирках. Результатом цього процесу є утворення концентрованої чи гіперосмотичної сечі і, зрештою, досягнення водно-електролітного балансу [13].

Дія АДГ урівноважується низкою біологічних чинників, таких як простагландин (PG) E2, брадикінін, дофамін, ендотелін-1, ацетилхолін, епідермальний фактор росту та пурини. Водночас механізмом нормалізації об'єму циркулюючої крові як основного регуляторного параметра у відповідь на гіпернатріємію є первинне збільшення екскреції іонів натрію переважно за рахунок пригнічення його реабсорбції в каналцях, залежної від активності альдостерону. АДГ часто вивільняється одночасно з альдостероном. Мінерало-кортикоїдний гормон альдостерон, який є ключовим

регулятором багатофакторної регуляції натрієвого обміну, виробляється в клубочковій зоні кори надниркових залоз. Крім впливу на нирки, альдостерон модулює транспорт іонів калію та натрію в слині, поті, епітелії дихальних шляхів та рідині товстої кишки. Основна функція альдостерону полягає в дії на кінцеві дистальні каналці та збірні трубочки нефронів, що сприяє реабсорбції іонів натрію та води, екскреції іонів калію, а також кислотно-лужному балансу. Для виконання завдання щодо підтримки натрієвого гомеостазу альдостерон впливає на апікальні епітеліальні натрієві канали (ENaC), насоси натрій-калієвого обміну, зокрема Na^+/K^+ -АТФазу базолатеральної мембрани, викликаючи загальне збільшення трансепітеліальної реабсорбції іонів натрію [14]. Регулюючи градієнт іонів натрію в нефроні, альдостерон збільшує/зменшує реабсорбцію води, тим самим робить свій внесок у регуляцію об'єму позаклітинної рідини, підтримку артеріального тиску [15].

Серед інших регуляторів реабсорбції іонів натрію та підтримки водного балансу варто назвати ренін-ангіотензинову систему (РАС). Крім добре відомої системної РАС, наявність локальних РАС було зареєстровано в багатьох тканинах, включаючи нирки [16]. В умовах, коли РАС надмірно активована, її натрійзатримувальна дія опосередкована внутрішньонирковими й позанирковими механізмами. Ангіотензин II (Анг II), який значною мірою продукується в проксимальних каналцях, чинить стимулюючу дію на транспорт іонів натрію в багатьох сегментах нефрона шляхом зв'язування з рецепторами Анг II 1-го типу (АТ 1) плазматичної мембрани. У кортикальних збірних трубочках через рецептори АТ 1 збільшується транспорт електроліту через апікальні натрієві канали; у внутрішній мозковій речовині Анг II посилює транспорт сечовини, сприяючи збільшенню реабсорбції іонів натрію та води. Це свідчить про те, що активація рецепторів АТ 1 у ниркових каналцях є захисним механізмом для збільшення реабсорбції іонів натрію, коли об'єм позаклітинної рідини знаходиться під загрозою. Спектр внутрішньониркової дії Анг II включає також потужну констрикторну дію на еферентні артеріоли, завдяки якій збільшується каналцева реабсорбція за рахунок гемодинамічних змін у перитубулярних капілярах. Констрикторна дія Анг II на еферентні артеріоли також відіграє важливу роль у стабілізації швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і, отже, впливає на елімінацію нирками речовин, екскреція яких залежить від рівня ШКФ [17].

Первинним позанирковим ефектом Анг II, як регулятора трансканальцевого транспорту іонів натрію, є стимуляція секреції альдостерону. Сучасні дані свідчать, що загальна ниркова дія Анг II кількісно важливіша для затримки іонів натрію, ніж опосередковані змінами секреції альдостерону ефекти. Однак комбінована внутрішньо- та позаниркова дія Анг II на реабсорбцію іонів натрію є найпотужнішою системою зворотного зв'язку для регулювання об'єму солей, рідини та артеріального тиску.

На відміну від Анг II, основними гормонами — інгібіторами транспорту іонів натрію в проксимальних канальцях нефрону є натрійуретичні пептиди (НП). Підвищений рівень НП у плазмі крові стимулює екскрецію іонів натрію з сечею при підвищенні об'єму позаклітинної рідини. Як система гормонів із натрійуретичним ефектом, що переважно виробляються тканинами серця, мозку та нирок у відповідь на збільшення об'єму позаклітинної рідини, також включає НП хондроцитів, ендотелію і клітин крові [18, 19]. Ця родина пептидів забезпечує натрійурез, діурез, вазодилатацію тощо на протидію ефектам РАС, альдостерону й симпатичної нервової системи.

До потенційних механізмів регуляції функцій нирок належить система оксиду азоту (NO). Вплив NO на канальцевий транспорт іонів натрію залежить від інших регуляторів, зокрема від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Зазвичай вважається, що NO пригнічує канальцеву реабсорбцію іонів натрію вздовж нефрона. Відомо, що в проксимальних канальцях нейрональна NO-синтаза (nNOS) та ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) інгібують базолатеральну Na^+/K^+ -АТФазу та апікальний обмінник натрію/водню 3, а також модулюють активність базолатерального $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ котранспортеру. У товстій висхідній частині петлі Генле NO, який походить із eNOS, інгібуює Na^+/H^+ обмінник (NHE3), а також може пригнічувати $\text{Na}^+\text{K}^+2\text{Cl}^-$ котранспортер (NKCC2) апікальної мембрани і в клітинах macula densa. У клітинах збірних трубочок NO, отриманий із nNOS, може пригнічувати ENaC [20].

Проте визнання того, що натрійурез (і діурез) значною мірою залежить від об'єму позаклітинної рідини, контролюючи функція якого полягає в підтримці водно-сольової рівноваги завдяки змінам ниркових процесів, не завадило визнанню значущості ще одного чинника регуляції екскреції іонів натрію. Основним нирковим механізмом при надлишку позаклітинної рідини є збільшення ШКФ під впливом передсердного натрійуретичного гормону, який виділяється у відповідь на збільшення об'єму крові, що надходить до серця і спричинює розтягування стінок передсердь. Відповідно до кількості утвореного ультрафільтрату зменшується канальцева реабсорбція, внаслідок чого іони натрію в складі сечі виводяться з організму. Підтвердженням існування ще одного, ниркового регулятора натрійурезу слугували отримані докази того, що передсердний натрійуретичний пептид і натрійуретичний інгібітор транспортних систем ниркового епітелію, який залежний від Na^+/K^+ -АТФази, є двома зовсім різними системами. Це так названий на початкових етапах отримання наукових доказів і переосмислення механізмів натрійурезу третій фактор модуляції натрієвого балансу, дія якого не залежить як від ШКФ, так і від рівня стимулятора канальцевої реабсорбції альдостерону. Через твердження, що його натрійуретична дія є результатом інгібування натрій-калієвої помпи, цей регулятор водно-сольового обміну позиціонується як ендogenous уабіноподібний

або дигіталісподібний фактор [21]. Відомо, що секреція ендogenous уабіну опосередковується Анг II через вплив на АТ 2 рецептори в корі наднирників [22]. Відкриття ендogenous дигіталісподібного фактора/факторів та розкриття його фізіологічної і патофізіологічної ролі слугувало поштовхом для дослідження безпосередніх ренальних механізмів натрійурезу за відсутності змін ниркової гемодинаміки при підвищеному об'ємі рідини [23].

Протягом десятиліть Na^+/K^+ -АТФаза визначається однією з мішеней ниркової регуляції солей в організмі. Сигнальна функція натрій-калієвої помпи, яка може регулюватися лігандами Na^+/K^+ -АТФази (кардіотонічними стероїдами та активними формами кисню), зараз отримала широке підтвердження та забезпечує базове розуміння регуляції натрієвого обміну процесами в проксимальних канальцях нирок [24]. Варто відзначити, що пріоритет у дослідженнях уабінових ниркових механізмів належить професору Б.А. Пахмурному, завідувачу кафедри патологічної фізіології Чернівецького медичного інституту, при вивченні характеру і механізму дії серцевих глікозидів — строфантину і конвалітоксину на діяльність нирок і водно-сольовий обмін [25]. Так, ним було встановлено, що при експериментальній недостатності кровообігу немає кореляції між зменшенням виділення нирками іонів натрію, води і підвищенням тиску в порожній вені чи правому передсерді. Цей факт виключає переважну роль мозкового і передсердного натрійуретичних гормонів у реакції нирок на водно-сольові навантаження при недостатності кровообігу. Водночас під впливом глікозидів діурез і натрійурез підвищувались без змін тиску в порожній вені і правому передсерді, а також ниркового кровообігу та ШКФ. Екстракардіальна дія серцевих глікозидів була пов'язана зі зменшенням канальцевої реабсорбції, супроводжувалась зниженням активності мембранної АТФази, тканинного дихання і окиснювального фосфорилування в нирках і зберігалась незалежно від змодельованої активності нейрогуморальних регуляторів водно-сольової рівноваги за умов денервації нирки, гіпофізектомії та видалення наднирників.

Беручи до уваги встановлену сигнальну функцію Na^+/K^+ -АТФази, внутрішньониркові механізми натрійурезу та маркери їх порушень продовжують цікавити дослідників. Споживання солі та внутрішньоклітинна концентрація іонів натрію є основними регуляторами синтезу та вивільнення ниркового дофаміну. У проксимальних канальцях нефрона і в товстій висхідній частині петлі Генле при зв'язуванні дофаміну з D1-рецепторами також зменшується трансканальцевий транспорт іонів натрію внаслідок інгібування натрій-водневого обмінника апікального епітелію і базальної Na^+/K^+ -АТФази [26]. Цей подвійний вплив, разом із збільшеною під впливом дофаміну ШКФ, забезпечує відповідну до потреб організму регуляцію позаклітинного об'єму.

Присутність в сечі таких натрійуретичних пептидів, як урогуанілін та гуанілін, передбачила те, що ці

пептиди також можуть походити з ниркової тканини. Отримані дані щодо взаємодії між нирковим урогуаніліном та D1-рецепторами дозволяють припустити, що існує їх синергізм для збільшення екскреції натрію. Аберантна взаємодія між нирковим урогуаніліном та D1-подібними рецепторами може відігравати роль у порушеннях водо- та іонорегулювальної функції нирок і патогенезі артеріальної гіпертензії [27].

Порушений зв'язок між екскрецією іонів натрію та 20-гідроксіекозатетраєновою кислотою (20-НЕТЕ) уперше було виявлено у хворих із сільчутливою артеріальною гіпертензією, що призводить до залежності екскреції солей від артеріального тиску [28]. Метаболіт цитохрому P450 арахідонової кислоти — 20-НЕТЕ викликає вазоконстрикцію та інгібування транспорту іонів натрію в ниркових каналцях. Автори дійшли висновку, що чутливість артеріального тиску до споживання солі при есенціальній гіпертензії може бути результатом порушення натрійуретичного механізму, що залежить від 20-НЕТЕ. Такі ейкозаноїди, як PGE 2, PGI 2, PGF 2 α , тромбоксан A2, виконують свою регуляторну роль у нирках через рецептори, що експресуються практично в усіх відділах нефрона, завдяки підтримці ниркової гемодинаміки, каналцевого транспорту, регуляції секреції реніну, зменшенню фіброзу та запалення. Антидіуретичний гормон, крім збільшення реабсорбції води, стимулює утворення ниркових PG, і це підтримує клубочкову фільтрацію. Дослідження показали, що PG беруть участь у безлічі фізіологічних ниркових функцій, які забезпечують збалансовану екскрецію води та іонів натрію [29].

Таким чином, теорія сталості позаклітинних рідин організму тісно пов'язана з метаболізмом іонів натрію. Прийнято вважати, що відповідне до кількості споживання солі виведення іонів натрію нирками запобігатиме будь-яким змінам його інтерстиціального і плазматичного вмісту. Водночас у низці висвітлених нещодавніх досліджень показано [30], що велика кількість іонів натрію зберігається в м'язах та шкірі без пропорційної затримки води. Крім того, довготривалі дослідження натрієвого балансу в людей вказують на наявність ендокринних годинників, які генерують тижневу та місячну інфрадіанну ритмічність накопичення іонів натрію незалежно від споживання солі [31]. Експерименти на тваринах дозволили припустити, що рідини в інтерстиції шкіри є гіпертонічними порівняно з плазмою крові і що інтерстиціальний осмотичний стрес індукує локальні позаниркові імунні клітини та лімфатичні капіляри для кліренсу електролітів та підтримки внутрішнього середовища.

Отже, натрієвий баланс підтримується й екстраренальними механізмами, які ще продовжують вивчатися. Іони натрію беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах і є важливим електролітом для фізіології здоров'я в цілому, тому його нормальний рівень жорстко регулюється й підтримується багатьма ендокринними регуляторами. Вивчення натрійзалежних механізмів ще залишається актуальним для розкриття

патогенезу багатьох захворювань і встановлення нових мішеней їх фармакологічної корекції. Гомеостаз натрію забезпечується нирковими і позанирковими регуляторними механізмами, останнє твердження не є принципово новим, а лише поповнюється новими науковими даними. Беручи до уваги найважливішу роль нирок у підтримці функціонально-метаболических взаємозв'язків у нормі і розвитку поєднаних з іншими органами патологічних процесів — синдромів [32], таких як кардіо-, церебро-, гепаторенальний синдром, можна передбачити кореляцію активності встановлених і нових маркерів позаниркових механізмів із редуцторами водно-електролітного обміну, кінцеві ефекти яких опосередковуються через зміни функціонального стану нирок. За такої умови оцінка додаткових натрійрегулювальних систем є перспективним напрямом, що, безумовно, розширить уявлення про механізми сталості електролітів та води. Встановлення нових механізмів непохитне, швидше за все, підтвердить пріоритетну роль ниркових процесів у гомеостазі іонів натрію.

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

References

1. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al; PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):601-11. doi: 10.1056/NEJMoa1311989.
2. Hengel FE, Benitah JP, Wenzel UO. Mosaic theory revisited: inflammation and salt play central roles in arterial hypertension. *Cell Mol Immunol*. 2022 May;19(5):561-576. doi: 10.1038/s41423-022-00851-8.
3. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, et al. Interleukin-1 Receptor Activation Potentiates Salt Reabsorption in Angiotensin II-Induced Hypertension via the NKCC2 Co-transporter in the Nephron. *Cell Metab*. 2016 Feb 9;23(2):360-8. doi: 10.1016/j.cmet.2015.11.013.
4. Wyatt CM, Crowley SD. Intersection of salt- and immune-mediated mechanisms of hypertension in the gut microbiome. *Kidney Int*. 2018 Mar;93(3):532-534. doi: 10.1016/j.kint.2018.01.001.
5. Bier A, Braun T, Khasbab R, Di Segni A, Grossman E, Haberman Y, Leibowitz A. A High Salt Diet Modulates the Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids Production in a Salt-Sensitive Hypertension Rat Model. *Nutrients*. 2018 Aug 23;10(9):1154. doi: 10.3390/nu10091154.
6. Wilck N, Balogh A, Markó L, Bartolomaeus H, Müller DN. The role of sodium in modulating immune cell function. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Sep;15(9):546-558. doi: 10.1038/s41581-019-0167-y.
7. Inglese M, Madelin G, Oesingmann N, et al. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain*. 2010 Mar;133(Pt 3):847-57. doi: 10.1093/brain/awp334.
8. Bortner CD, Cidlowski JA. Uncoupling cell shrinkage from apoptosis reveals that Na⁺ influx is required for volume loss during

programmed cell death. *J Biol Chem.* 2003 Oct 3;278(40):39176-84. doi: 10.1074/jbc.M303516200.

9. Leslie TK, James AD, Zaccagna F, et al. Sodium homeostasis in the tumour microenvironment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019 Dec;1872(2):188304. doi: 10.1016/j.bbcancer.2019.07.001.

10. Hozhenko AI, Kravchuk AV, Nykytenko OP, Moskolenko OM, Sirman VM. *Funktsionalnyi nyrkovyi rezerv : monohrafiia [Functional renal reserve: monograph].* Odesa: Feniks; 2015. 182 p. (in Ukrainian).

11. Ivanov D, Gozhenko A, Savitskaya L. Renoprotection and its association with eGFR and renal functional reserve. *Pocky.* 2018;7(4):238-244. doi: 10.22141/2307-1257.7.4.2018.148512. (in Ukrainian).

12. Filipets ND, Boichuk TM, Gozhenko AI. Nefroprotektivna efektyvnist aktyvatora ATF-zaleznykh kaliivnykh kanaliv flokalinu pry hostromu poshkodzhenni nyrok [Nephroprotective efficacy of the ATP-dependent potassium channel activator flocalin in acute kidney injury]. *Chernivtsi: Meduniversytet;* 2020. 192 p. (in Ukrainian).

13. Boone M, Deen PM. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflügers Arch.* 2008 Sep;456(6):1005-24. doi: 10.1007/s00424-008-0498-1.

14. Valinsky WC, Touyz RM, Shrier A. Aldosterone, SGK1, and ion channels in the kidney. *Clin Sci (Lond).* 2018 Jan 19;132(2):173-183. doi: 10.1042/CS20171525.

15. Dudenbostel T, Calhoun DA. Use of Aldosterone Antagonists for Treatment of Uncontrolled Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017 Feb;30(2):103-109. doi: 10.1093/ajh/hpw105.

16. Yang T, Xu C. Physiology and Pathophysiology of the Intrarenal Renin-Angiotensin System: An Update. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr;28(4):1040-1049. doi: 10.1681/ASN.2016070734.

17. Burns KD, Li N. The role of angiotensin II-stimulated renal tubular transport in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2003 Apr;5(2):165-71. doi: 10.1007/s11906-003-0074-1.

18. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018 Jan 12;12:2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0.

19. Rao S, Daines B, Hosseini O, Test V, Nugent K. The Utility of Brain Natriuretic Peptide in Patients Undergoing an Initial Evaluation for Pulmonary Hypertension. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2022 May 2;12(3):48-52. doi: 10.55729/2000-9666.1048.

20. Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Sep;17(9):575-590. doi: 10.1038/s41581-021-00429-z.

21. Bricker NS. The control of sodium excretion with normal and reduced nephron populations. The pre-eminence of third factor. *Am J Med.* 1967 Sep;43(3):313-21. doi: 10.1016/0002-9343(67)90188-x.

22. Laredo J, Shah JR, Lu ZR, Hamilton BP, Hamlyn JM. Angiotensin II stimulates secretion of endogenous ouabain from bovine adrenocortical cells via angiotensin type 2 receptors. *Hypertension.* 1997 Jan;29(1 Pt 2):401-7. doi: 10.1161/01.hyp.29.1.401.

23. Buckalew VM. Endogenous digitalis-like factors: an overview of the history. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Apr 13;6:49. doi: 10.3389/fendo.2015.00049.

24. Liu J, Yan Y, Shapiro JJ. The Na/K-ATPase Signaling Regulates Natriuresis in Renal Proximal Tubule. In: Nunes ACF, editor. *Biomarkers and Bioanalysis Overview.* Internet. London: IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.92968.

25. Pakhmurnyy B.A. On the mechanism of action of cardiac glycosides on kidney function and water-salt metabolism: Dokt med Diss. Novosibirsk: Novosibirsk Medical Institute; 1969. 29 p. (in Russian).

26. Olivares-Hernández A, Figuero-Pérez L, Cruz-Hernández JJ, González Sarmiento R, Usategui-Martin R, Miramontes-González JP. Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health- and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules.* 2021 Feb 10;11(2):254. doi: 10.3390/biom11020254.

27. Zeng C, Xia T, Zheng S, Liang L, Chen Y. Synergistic Effect of Uroguanylin and D1 Dopamine Receptors on Sodium Excretion in Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2022 Mar 15;11(6):e022827. doi: 10.1161/JAHA.121.022827.

28. Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Wang MH, Nasjletti A, Eliyovich F. Differential regulation of natriuresis by 20-hydroxyicosatetraenoic Acid in human salt-sensitive versus salt-resistant hypertension. *Circulation.* 2003 Feb 4;107(4):574-8. doi: 10.1161/01.cir.0000046269.52392.14.

29. Li Y, Xia W, Zhao F, et al. Prostaglandins in the pathogenesis of kidney diseases. *Oncotarget.* 2018 May 29;9(41):26586-26602. doi: 10.18632/oncotarget.25005.

30. Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 Mar;23(2):101-5. doi: 10.1097/01.mnh.0000441151.55320.c3.

31. Rakova N, Jüttner K, Dahmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab.* 2013 Jan 8;17(1):125-31. doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.013.

32. Gozhenko A.I. *Teoriya bolezni: monografiya [Theory of disease: monograph].* Odesa: Feniks; 2018. 236 p. (in Russian).

Отримано/Received 02.07.2022

Рецензовано/Revised 11.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 19.07.2022 ■

Information about authors

N.D. Filipets, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: filipets.natalja@bsmu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0001-8582-6685>

A.I. Gozhenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Transport Medicine", Odesa, Ukraine, e-mail: prof.gozhenko@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>

D.D. Ivanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: ivanovdd@ukr.net. <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

O.O. Filipets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Psychiatry and Medical Psychology named after S.M. Savenko, Chernivtsi, Ukraine, e-mail: o.filipets@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9566-4277>

L. Gabunia, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Medical Pharmacology Department of the Tbilisi State Medical University, Director of Scientific Research-Skills Center, Tbilisi, Georgia, e-mail: Lgabunia@tsmu.edu.ua. <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>

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

N.D. Filipets¹, A.I. Gozhenko², D.D. Ivanov³, O.O. Filipets¹, L. Gabunia⁴

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Ukrainian Research Institute for Transport Medicine, Odesa, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Regulatory mechanisms for maintaining homeostasis of sodium ions

Abstract. According to general scientific recognition, the content of sodium ions in the body of a healthy person is quite constant, and among the multifaceted biological functions of this electrolyte, participation in maintaining water-salt homeostasis is the most important. Deviations from the normal level of concentration of sodium ions in the blood plasma are the most common electrolyte balance disorders in clinical medicine; however, dysionias still remain a relevant subject of research, in particular, their pathogenetic aspects and the possibilities of pharmacological correction. Sodium as an electrolyte is essential for the volume of extracellular fluid the content of which is inversely related to the urinary excretion of sodium ions. Sodium homeostasis is tightly regulated. In the reactions of ensuring the sodium balance in the body, the kidneys play a leading role, and the changes in their functional state are mediated through the action of the basic neurohumoral regulatory systems. The main renal homeostatic processes — glomerular filtration, tubular reabsorption and se-

cretion — are of decisive importance for the removal of excess ions of sodium or its retention in the body. At the same time, it was found that there are also extrarenal mechanisms that are still being studied. Moreover, a number of studies have suggested that sodium ions can be stored in body tissues without adequate retention of water to buffer the electrolyte. Given the participation of the kidneys in maintaining normal functional and metabolic relationships and in pathological syndromes related to other organs, it is possible to predict the correlation of the activity of established and new markers of extrarenal mechanisms with reducers of water-electrolyte exchange the final effects of which are mediated through changes in the functional state of the kidneys. Evaluation of additional sodium-regulatory systems is a promising current direction for expanding ideas about mechanisms of stability of electrolytes and water.

Keywords: homeostasis of sodium ions; kidneys; mechanisms of regulation