

Ю.В. Наточин

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ



Ю. В. ПАТОЧИН

612.46

H336

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ



Ленинград «Медицина»
Ленинградское отделение
1982

Наточин Ю. В. Основы физиологии почки. — Л.: Медицина, 1982. — 208 с., ил.

Автор — профессор, заведующий лабораторией Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР, председатель секции физиологии почки и водно-солевого обмена Научного совета АН СССР по комплексным проблемам физиологии человека и животных, член Комиссии по физиологии почки Международного союза физиологических наук.

В книге изложены современные представления о клеточных и мембранных механизмах мочеобразования и роли почки в организме. В I разделе подробно рассмотрены основные процессы, лежащие в основе образования мочи: ультрафильтрация в клубочках, реабсорбция и секреция неорганических и органических веществ в канальцах, деятельность противоточной системы; обсужден механизм действия гормонов и диуретиков. Во II разделе охарактеризованы функции почки в организме: осморегулирующая, стабилизации объема и ионного состава жидкостей тела, кислотно-основного равновесия, метаболическая, инкреторная, экскреторная.

Книга предназначена для физиологов, нефрологов, педиатров.

В книге 30 рисунков, 3 таблицы, библиография — 126 названий.

Рецензент: доктор медицинских наук, заведующий лабораторией водно-солевого обмена и функции почки Института медико-биологических проблем МЗ СССР А. И. Григорьев.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Читателю, прежде чем выбрать нужную книгу в бесконечном потоке издаваемой научной литературы, существенно знать не только ее проблематику (об этом обычно ясно говорит заглавие), но и задачи, которые ставил автор, а тем самым характер и глубину изложения, мотивы написания книги. За последнюю четверть века в нашей стране были изданы лишь две обобщающие книги по физиологии почки¹ [[Кравчинский Б. Д., 1958]. В то же время возросло количество изданий специальных журналов, сборников симпозиумов и конференций, где рассматриваются различные стороны физиологии почки. В зарубежной литературе появились крупные (до 1000 стр. и более) руководства по физиологии почки². Однако ощущается потребность во вводном курсе, где были бы изложены главные, исходные положения и принципы работы почки, иными словами, основы ее физиологии. В небольшой по объему книге нельзя дать исчерпывающую картину современных сведений о работе почки, аргументировать каждую из альтернативных точек зрения фактами и ссылками. Их можно найти в упомянутых обзорах. Не будут рассмотрены и вопросы, касающиеся методов исследования функции почки в эксперименте на животных [Берхин Е. Б., Иванов Ю. И., 1972; Наточин Ю. В., Чапек К., 1976] и при обследовании человека [Зарецкий И. И., 1963; Schück O., 1975; Рябов С. И. и др., 1979]. Это позволило автору сосредоточиться на анализе механизмов работы почки и их регуляции. Цель книги — ввести читателя в круг современных взглядов на процесс мочеобразования и на роль почки в организме, обратить внимание на новые подходы к ее исследованию, в первую очередь на роль мембранных

¹ Наточин Ю. В. (ред.). Физиология почки. Руководство по физиологии. Л., 1972.

² Rouiller C., Muller F. (Eds.). The kidney. Morphology, biochemistry, physiology.—N. Y., 1969—1971. V. I—IV; Orloff J., Berliner R. W. (Eds.). Renal physiology.—In: Handb. Physiol., sect. 8. Washington, 1973; Brenner B. M., Rector F. C. (Eds.). The kidney.—Philadelphia, 1976. V. 1, 2; Giebisch L., Tosteson D. C., Ussing H. (Eds.). Membrane transport in biologia.—Berlin, 1979, V. IVA, IVB.

механизмов; в ней дано современное прочтение классических представлений о работе почки, разработанных Н. Smith (1951) и А. Г. Гинецким (1959, 1963).

Книга рассчитана на студентов, аспирантов, врачей, физиологов и фармакологов, тех, кого интересуют современные проблемы физиологии почки и их клиническое значение. При описании деятельности почки должны быть ясно разграничены понятия функций почки и процессов, их обеспечивающих. Такой подход диктовал и своеобразие структуры книги. В первом разделе излагаются механизмы мочеобразования, во втором — функции почки, обеспечивающие участие этого органа в гомеостатических реакциях. Размеры книги позволили включить только тот материал, который необходим для понимания принципов работы почки. Хочется надеяться, что книга привлечет новых исследователей к изучению почки и будет способствовать прогрессу физиологии почки. В этом ее основная задача.

Благодарю моих друзей и коллег по Институту эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова АН СССР, соавторов работ, слушателей лекций, общение с которыми способствовало более глубокому и ясному пониманию проблем физиологии почки. Сердечно благодарю Е. А. Лаврову и Е. И. Шахматову за неоценимую помощь при подготовке рукописи. Искренне признателен работникам издательства, помощь и сотрудничество которых способствовали публикации книги.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

C_{In}	— очищение от инулина
C_{H_2O}	— очищение от осмотически свободной воды
C_{Osm}	— очищение от осмотически активных веществ (осмолярное очищение)
C_{PAH}	— очищение от ПАГ
C_{Cr}	— очищение от креатинина
EF_X	— экскретируемая фракция профильтровавшегося количества вещества X
F	— скорость (объем) фильтрации
FF	— фильтруемая (фильтрационная) фракция
f_X	— фракция количества вещества X, не связанная с белками плазмы крови, относительно его общей концентрации в плазме
P_{In}	— концентрация инулина в плазме (сыворотке) крови
P_{Osm}	— концентрация осмотически активных веществ в плазме
P_X	— концентрация вещества X в плазме (сыворотке)
$\%R$	— относительная реабсорбция
R_{H_2O}	— реабсорбция воды
R_{Na}	— реабсорбция натрия
t	— время
Tm_G	— максимальная реабсорбция глюкозы
Tm_{PAH}	— максимальная секреция ПАГ
$T_{H_2O}^c$	— реабсорбция осмотически свободной воды
T_{Na}^d	— дистальная реабсорбция натрия
T_X^s	— транспорт вещества X из крови в просвет канальца (секреция)
T_X^R	— транспорт вещества X из просвета канальца в кровь (реабсорбция)
TF	— канальцевая жидкость
U_{In}	— концентрация инулина в моче
U_{Osm}	— концентрация осмотически активных веществ в моче
U_{TA}	— титруемые кислоты мочи
U_X	— концентрация веществ X в моче
V	— объем выделившейся в единицу времени мочи
w	— фракция воды плазмы крови

Все анатомические термины даны по Международной анатомической номенклатуре.

ВВЕДЕНИЕ

Минувших два десятилетия физиология почки развивалась особенно интенсивно. Успехи в области молекулярной биологии, цитологии, биохимии и биофизики послужили основой прогресса современной физиологии почки. Развитие микропункционной техники позволило уже в конце 50-х годов проводить исследования транспорта электролитов через стенки отдельных участков почечных канальцев и мембраны клеток нефрона. Уникальная роль почки как органа, обладающего высокоизбирательными, эффективными транспортными устройствами для обратного всасывания практически всех биологически ценных веществ, существование систем регуляции этих процессов привлекли внимание к их изучению широкого круга специалистов, что способствовало разработке мембранных основ современной физиологии почки.

Немаловажное значение имел и прикладной аспект этих исследований. Около 20 лет назад нефрология оформилась в самостоятельную науку, чему способствовало создание Международного нефрологического общества. Несколько лет спустя, в начале 60-х годов, в нашей стране была создана секция физиологии почки и водно-солевого обмена объединенного Научного совета АН СССР по комплексным проблемам физиологии человека и животных, а в конце 60-х годов было создано Всесоюзное научное общество нефрологов. Физиология почки развивалась в тесном контакте с клинической нефрологией. Разработанные физиологами методы исследования процессов, лежащих в основе мочеобразования, используются в повседневной клинической практике. Больших успехов добилась современная физиология в понимании природы реабсорбции и секреции различных эндогенных и экзогенных веществ в почечных канальцах, механизмов регуляции этих процессов. Стало очевидно, что углубление представлений о физиологических механизмах работы почки уже в настоящее время имеет интерес для клинической нефрологии, которая не только использует достижения физиологии почки, но и стимулирует развитие ряда ее направлений.

Раздел I

Механизм мочеобразования

Глава 1

ЭЛЕМЕНТЫ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПОЧКИ

Роль почек в организме человека и высших животных многогранна. Почки участвуют в регуляции стабильности концентрации осмотически активных веществ в крови и других жидкостях внутренней среды организма (осморегуляция), их объема (волюморегуляция), концентрации каждого из ионов (ионная регуляция) и кислотно-основного равновесия. Почки обеспечивают выделение конечных продуктов азотистого обмена, экзогенных веществ и избытка органических веществ, всосавшихся в кишечнике или образовавшихся в процессе метаболизма. Недавно представлены убедительные данные о важной метаболической роли почки, ее участии в обмене белков, липидов и углеводов: в ней происходят разрушение различных пептидных гормонов, измененных белков, глюконеогенез, окислительный катаболизм инозитола, образование триацилглицеринов и некоторых фосфолипидов, затем поступающих в кровь. Большое значение имеют биологически активные вещества, вырабатываемые в почке и участвующие в регуляции артериального давления, эритропоэза, метаболизма кальция, модуляции действия гормонов на клетку. Все эти разнообразные функции почки обеспечиваются несколькими процессами — ультрафильтрацией в клубочках, реабсорбцией и секрецией веществ в канальцах, синтезом новых соединений [Наточин Ю. В., 1972; Thigau K., 1974; Vogel H. G., Ullrich K. J., 1978]. Регуляция скорости каждого из этих процессов соответствующими рефлекторными механизмами обеспечивает точное выполнение почкой ее гомеостатической функции. Необходимо подчеркнуть, что жалобы больного человека, симптомы заболевания отражают

нарушение той или иной (или нескольких) функций почки. Эти изменения в организме могут быть следствием патологических процессов, протекающих либо в почке, либо в системах регуляции соответствующих функций, и выражаются в отеках, гипертонии, уремии, анемии и др. Количественная оценка состояния каждого из процессов, лежащих в основе мочеобразования, позволяет судить о функциональном состоянии почки и ее резервных возможностях.

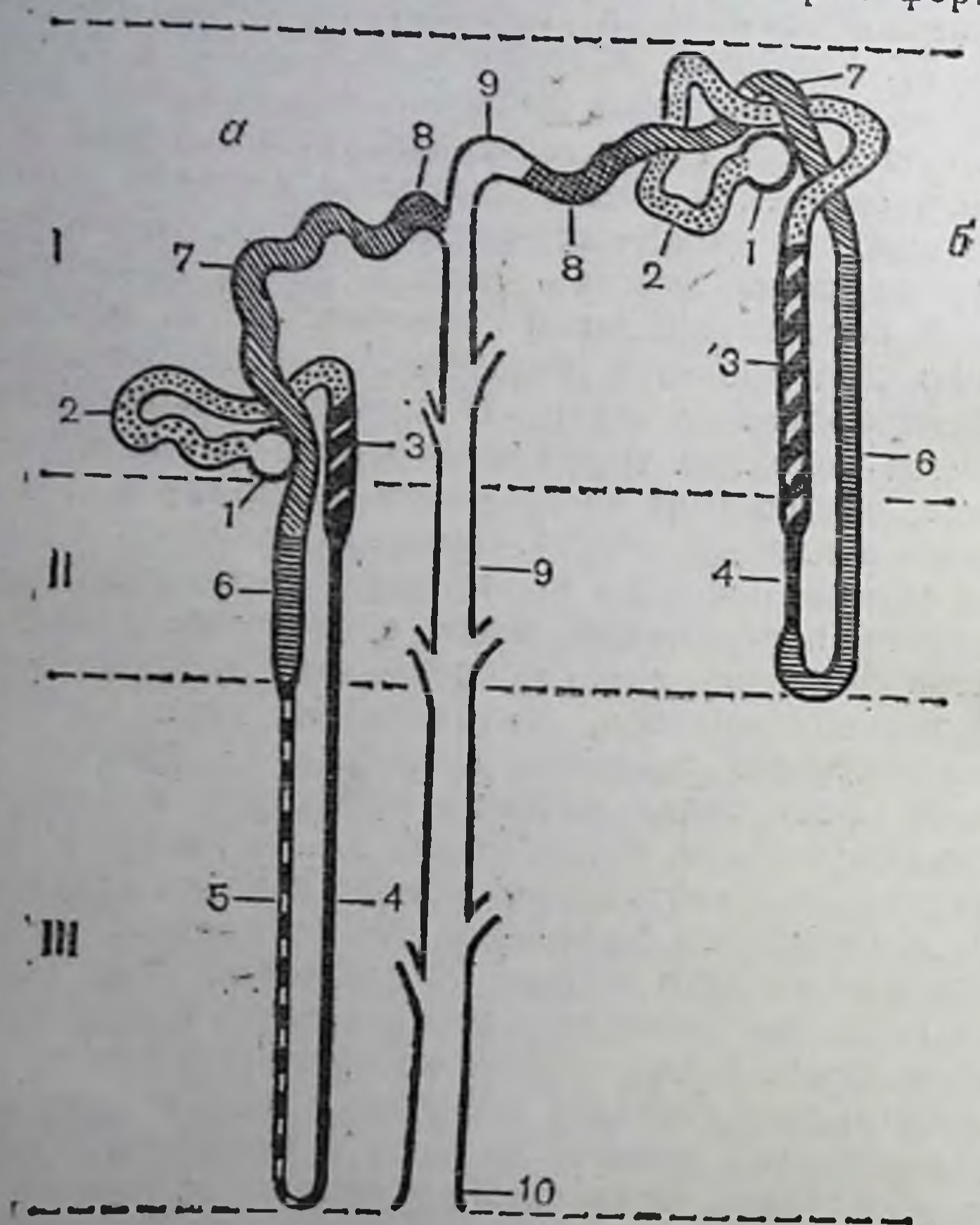
Для цельности изложения проблем физиологии почки необходимо кратко напомнить ее анатомические особенности, микроанатомию и строение нефронов. Почки у человека и других млекопитающих обычно имеют бобовидную форму, они располагаются на задней брюшной стенке по обеим сторонам позвоночного столба. Передняя поверхность почек покрыта брюшиной, но сама почка лежит вне брюшной полости. Почка окружена фасцией, под которой находится жировая капсула; непосредственно паренхима почки окружена фиброзной капсулой. В почке имеются гладкий выпуклый наружный край и вогнутый внутренний край, в центре которого находятся ворота почки. Через ворота открывается доступ в почечную пазуху с расположенной в ней почечной лоханкой. В этом месте в почку входят артерия, нервы, выходит вена, лимфатические сосуды и мочеточник. Особенностью почки млекопитающих является хорошо заметное на продольном разрезе деление на две зоны: внешнюю, корковую, красно-коричневого цвета и мозговую, состоящую из двух частей, — наружной лилово-красного цвета и внутренней (сосочек) беловато-желтого цвета. В почке крысы только один сосочек. Мозговое вещество почки у человека разделено на 8—18 пирамид, между ними лежат слои коркового вещества — почечные (бертиниевы) столбы. Каждая пирамида имеет широкое основание, примыкающее к корковому веществу, и закругленную и более узкую верхушку — почечный сосочек, обращенный в малую почечную чашку. Последние открываются в большие почечные чашки, из которых моча поступает в почечную лоханку и далее в мочеточник.

Основная морфофункциональная единица почки — нефрон, в обеих почках человека их около 2 000 000,

у крысы — 62 000, собаки — 816 000 [Smith H. W., 1951]. В почке млекопитающих описано несколько типов (популяций) нефронов, различающихся по месту расположения клубочков в коре почки, структуре и функции канальцев. Это суперфициальные, интракортикальные и юкстамедуллярные нефроны (рис. 1). Клубочки последних находятся у границы коркового и мозгового вещества, эти нефроны имеют длинную петлю Генле, спускающуюся глубоко в почечный сосочек и обеспечивающую высокий уровень осмотического концентрирования мочи. Количество таких нефронов обычно мало в почке животных с низкой концентрационной способностью и, напротив, велико при развитой способности к осмотическому концентрированию мочи. В почке млекопитающих имеются довольно крупные почечные (мальпигиевы) тельца, они состоят из клубочка капилляров, заключенного в капсулу. Через стенку капилляров клубочка в просвет капсулы происходит ультрафильтрация жидкости, поступающей затем в почечные канальцы. Клетки эпителия капсулы переходят в проксимальный сегмент нефрона, состоящий из двух частей — проксимального извитого канальца и прямого канальца. Этот отдел нефрона переходит в тонкую нисходящую часть петли Генле, длина которой варьирует, далее у интракортикальных и юкстамедуллярных нефронов за перегибом петли следует тонкая часть восходящего колена. В наружной зоне мозгового вещества начинается толстая часть восходящего отдела петли Генле, клетки которого относятся уже к дистальному сегменту нефрона; в него входят также дистальный извитой каналец и связующий каналец. Последняя часть системы канальцев уже не относится к нефрону — собирательные трубки имеют иное эмбриональное происхождение (из выроста мочеочника). По морфологическим и функциональным характеристикам их делят на начальные (кортикальные) отделы, собирательные трубки мозгового слоя и беллиневы протоки, открывающиеся на вершине почечного сосочка.

Схема процесса мочеобразования представлена на рис. 2; ультрафильтрация безбелковой жидкости в почечном клубочке сопровождается обратным всасыванием (реабсорбцией) в канальце различных

профильтровавшихся органических и неорганических веществ, а также секретной в просвет канальца ряда веществ, имеющих в крови либо образующихся в клетках канальцев. Секреторная деятельность клетки почечного канальца проявляется в трех формах:



переносе вещества в неизмененном виде из околоканальцевой жидкости в просвет канальца; образовании нового вещества в клетке и его выделении через апикальную мембрану в просвет канальца или через базолатеральные мембраны в околоканальцевую жидкость. Для секреции как одного из важнейших элементов процесса мочеобразования ведущее значение имеют перенос веществ из крови в первичную мочу и их образование в клетке с последующим выделением в канальцевую жидкость. Примером перво-

го процесса может служить секреция ПАГ, второго — секреция ионов водорода. В основе реабсорбции и секреции веществ лежат процессы мембранного транспорта, связанные с участием апикальных (люменальных) и базолатеральных (перитубулярных) мембран, а также зоны клеточных контактов. В апи-

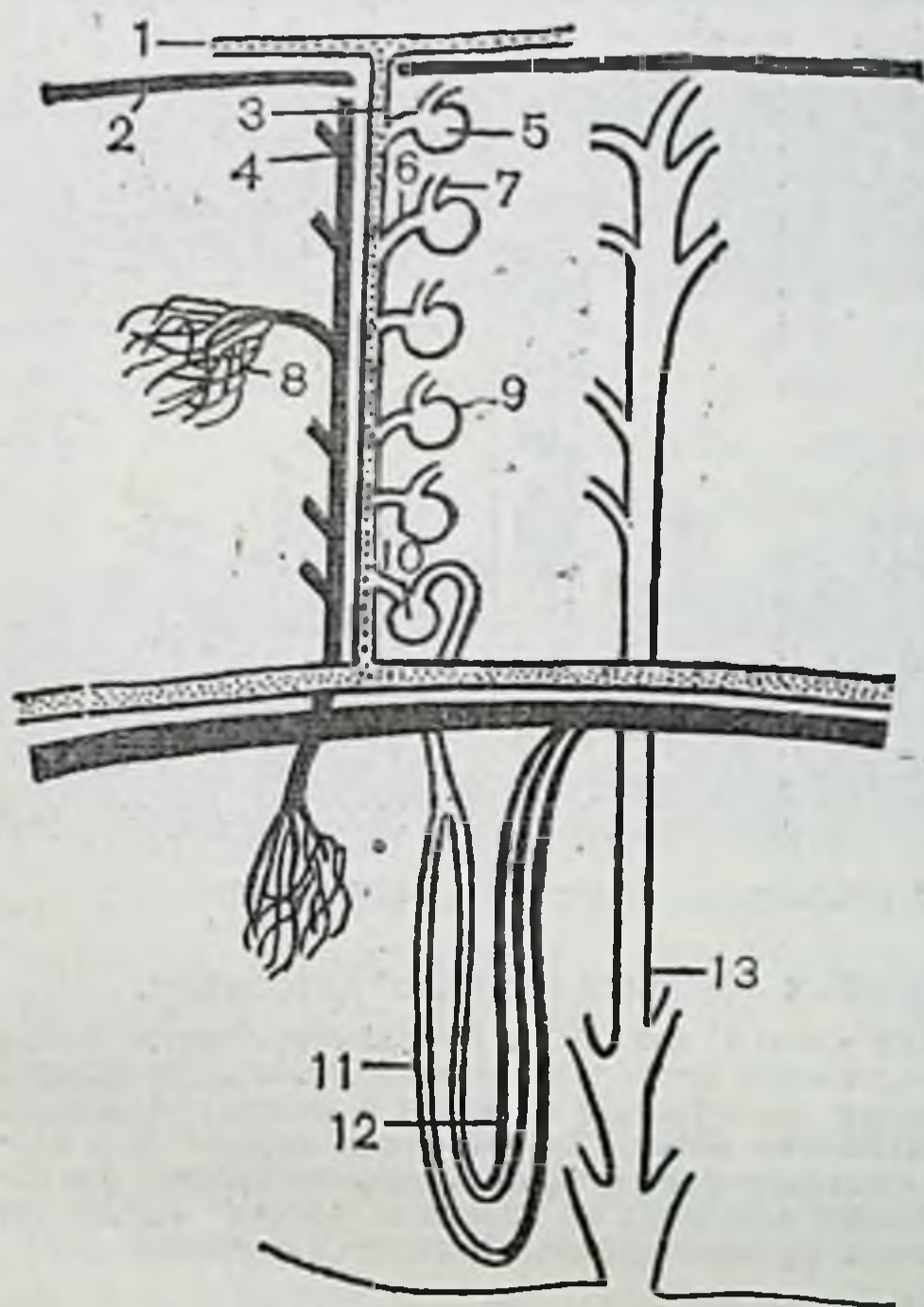


Рис. 1. Схема строения юкстамедуллярного (а) и суперфициального (б) нефронов и сосудистой системы почки (в).

а и б: I — корковое вещество; II — наружная и III — внутренняя зоны мозгового вещества. 1 — клубочек, 2 — извитая и 3 — прямая части проксимального сегмента, 4 — нисходящее тонкое колено петли Генле, 5 — тонкое восходящее колено петли Генле, 6 — толстое восходящее колено петли Генле, 7 — дистальный извитой канал, 8 — связующий отдел, 9 — собирательная трубка, 10 — беллиниева трубка; в: 1 — перфорирующая артерия, 2 — фиброзная капсула, 3 — междольковая артерия, 4 — междольковая вена, 5 — клубочек суперфициального нефрона, 6 — афферентная артериола, 7 — эфферентная артериола, 8 — околоканальцевое капиллярное сплетение, 9 — клубочек интракортимального нефрона, 10 — клубочек юкстамедуллярного нефрона, 11 — нисходящий прямой сосуд, 12 — восходящий прямой сосуд, 13 — собирательная трубка.

кальной плазматической мембране могут находиться переносчики и ионные каналы, по которым происходит поступление веществ в клетку по электрохимическому или концентрационному градиенту, либо их выход из клетки при секреции. Там же для ряда веществ (например, для иона водорода) имеются насосы, работающие за счет энергии клеточного метаболизма. Большинство насосов, особенно натриевый, локализованы в базолатеральных мембранах, и они обеспечивают противогradientный транспорт

веществ в околоканальцевую жидкость. Через эту мембрану может происходить поступление ряда веществ в клетку, которые в дальнейшем секретируются в просвет канальца либо используются в процессе клеточного обмена веществ. Существенное значение для процесса реабсорбции и секреции имеет состояние зоны клеточных контактов, по которым вещества

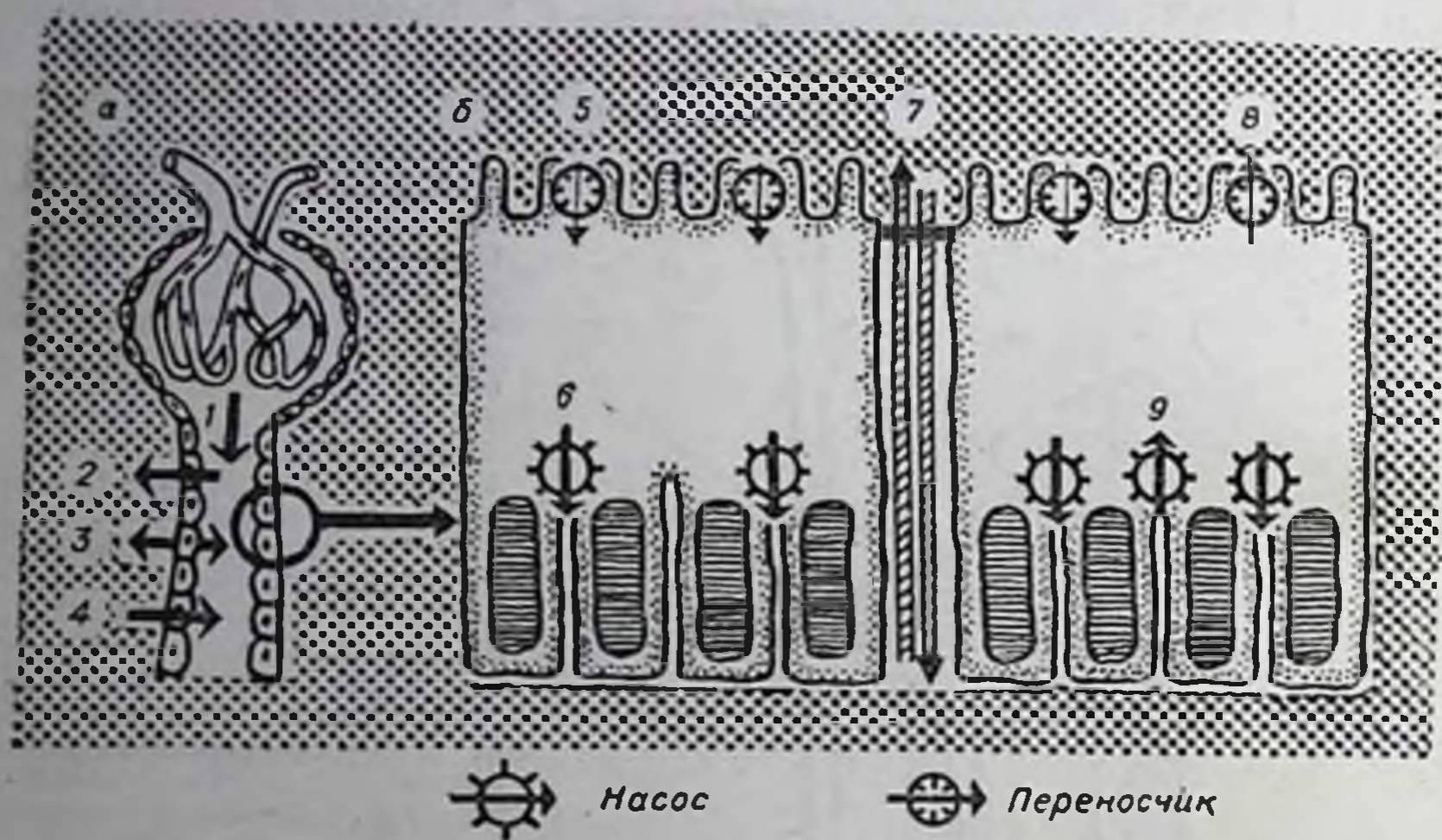


Рис. 2. Схема основных процессов мочеобразования.

а — схема нефрона; б — клетки стенки канальца; 1 — гломерулярная фильтрация; 2 — реабсорбция; 3 — секреция вещества, образовавшегося в клетке, в просвет канальца или в кровь; 4 — секреция из крови в просвет канальца; 5 — натриевый канал; 6 — натриевый насос; 7 — диффузия через зону клеточного контакта в просвет канальца и в межклеточную жидкость; 8 — канал или переносчик для секреции вещества из клетки в просвет канальца; 9 — насос для транспорта из внеклеточной жидкости в клетку.

могут проникать из канальцевой жидкости в межклеточное вещество либо диффундировать в просвет канальца. Функциональные отличия этих элементов системы реабсорбции и секреции обуславливают особенности работы каждого из отделов почечных канальцев.

Реабсорбция и секреция обеспечиваются такими мембранными процессами, как активный транспорт, простая, неионная и облегченная диффузия, осмос, пиноцитоз, solvent drag. Активным транспорт называется в том случае, если перенос вещества осуществляется против электрохимического или концентрационного градиента и происходит с затратой энергии, вырабатываемой в клетке. Пассивный транспорт ха-

рактизуется тем, что происходит по электрохимическому, концентрационному, осмотическому градиенту или являясь сопряженным с переносом другого иона. Активный трансцеллюлярный транспорт отнюдь не означает, что перенос вещества через обе мембраны — апикальную и базальную — связан с участием «насоса»; возможно, через одну из мембран вещество входит пассивно, по градиенту, а через другую выбрасывается против концентрационного и электрохимического градиентов. Механизм реабсорбции ионов натрия клетками канальцев тесно связан с ультраструктурой и цитохимией этих клеток. Направленный характер транспорта натрия и других веществ — это особенность почечной ткани, основным структурным элементом которой служит асимметричная клетка. В эритроците, нервной или мышечной клетке наружная плазматическая мембрана (за исключением синаптических образований) функционально относительно гомогенна, сходна по способности к транспорту веществ как внутрь клетки, так и из нее. Иная функциональная и структурная организация у клеток почечных канальцев, которые обеспечивают перенос веществ в кровь вследствие различия свойств плазматических мембран в апикальной и базальной частях клеток, а зачастую и упорядоченного расположения митохондрий и некоторых других органоидов.

Рассмотрим подробнее данные о системе транспорта натрия через клетку канальца при реабсорбции. Она включает, по меньшей мере, три элемента: вход в клетку через мембрану щеточной каемки; движение по клетке к базальной поверхности и удаление насосом через базолатеральные мембраны в межклеточную жидкость (см. рис. 2). Поступление натрия в клетку опосредовано специальным переносчиком или происходит по натриевому каналу, чему благоприятствует градиент потенциала на этой мембране — внутренняя поверхность клетки отрицательно заряжена. Следующий этап — движение натрия по клетке в сторону натриевого насоса. Недавно в клетках почечных канальцев, сосудистого сплетения и тонкого кишечника кролика была обнаружена внутриклеточная система тубуло-цистернальной эндоплазматической сети, связывающая апикальную и

базолатеральные поверхности клетки. Эта система в апикальной области состоит из полигональной сети извитых канальцев, ориентированных параллельно плазматической мембране клетки; они соединены с системой уплощенных цистерн, располагающихся вдоль базолатеральных мембран. В тесном контакте с этой системой находятся митохондрии и лизосомы. Тубуло-цистернальная эндоплазматическая сеть оказалась общей особенностью всех транспортирующих натрий эпителиальных клеток. Эта система, вероятно, может принимать участие в транспорте белка. Высказывается мысль о существовании в клетках двух транспортных систем: одна обеспечивает перенос изотонической жидкости и морфологически представлена тубуло-цистернальной эндоплазматической сетью; другая связана с функцией натриевого насоса базолатеральных мембран и обеспечивает образование гипертонической всасываемой жидкости. Остается нерешенным вопрос о транспортном фонде натрия в клетках канальцев. Речь идет о том, участвует ли в трансцеллюлярном транспорте весь внутриклеточный натрий или реабсорбируемый натрий проходит транзитом, по ограниченным путям, не смешиваясь с остальным натрием клетки. В базолатеральных мембранах локализованы натриевые насосы, выбрасывающие натрий в межклеточное пространство. Такую локализацию подтверждают морфологические данные — в базальной части клеток проксимального и дистального канальцев имеются многочисленные митохондрии, обеспечивающие энергию для транспорта натрия, в базолатеральных мембранах выявляется высокая активность Na^+ , K^+ — АТФазы, в апикальной мембране фермент не выявляется. Na^+ , K^+ — АТФаза за счет энергии АТФ удаляет из клетки натрий, а в клетку поступает из околоканальцевой жидкости калий. Весьма дискуссионным остается вопрос о стехиометрии Na^+/K^+ обмена в мембранах клеток канальца. Калий, несомненно, необходим для работы натриевого насоса, но сопряжение потоков этих катионов весьма изменчиво. Полагают, что регулируется скорость транспорта натрия через апикальную мембрану. Увеличение внутриклеточной концентрации натрия может активировать работу натриевого насоса и реабсорбцию этих ионов.

Предельно кратко изложенные сведения о мембранном транспорте натрия в клетках канальцев позволяют представить основные звенья трансцеллюлярного транспорта при реабсорбции других ионов и соединений в почечных канальцах. В последующих главах книги будут подробно обсуждаться механизмы мембранного транспорта различных веществ, реабсорбируемых и секретируемых почкой (табл. 1), и особенности регуляции этих процессов.

Таблица 1

Концентрация в плазме крови неорганических и органических веществ и их выделение почкой человека

Исследуемое вещество	Концентрация в плазме крови, ммоль/л	Фильтрация, ммоль/24 ч	Реабсорбция, ммоль/24 ч	Экскреция, ммоль/24 ч	Реабсорбция, %
Натрий	143	24 420	24 330	90	99
Калий	4,5	770	690	80	90
Кальций	2,5	270	267,5	2,5	99
Магний	1	135	127,5	7,5	94
Хлорид	105	19 850	19 760	90	99
Бикарбонат	26	4 900	4 888	2	99
Фосфат	1,1	208	187	21	90
Сульфат	0,5	90	62	28	69
Глюкоза	5,5	990	989,8	0,2	100
Мочевина	6	1 080	580	500	53
Вода (л)	—	169,2	167,7	1,5	99

Процессы, обеспечивающие функции почки, и критерии их оценки

Процесс	Способ оценки
Ультрафильтрация в клубочках	Очищение от инулина, креатинина, маннитола, полиэтиленгликоля, ЭДТА
Реабсорбция	Максимальная реабсорбция глюкозы, аминокислот, натрия при водном диурезе
Секреция	Максимальный транспорт парааминогиппуровой кислоты, кардиотраста, максимальная секреция калия, ионов водорода, аммиака
Синтез	Ренин, простагландины, витамин D ₃
Деятельность противоточной системы	Реабсорбция или экскреция осмотически свободной воды, концентрационный показатель осмотически активных веществ
Плазматок почки	Очищение от парааминогиппуровой кислоты, кардиотраста

КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ

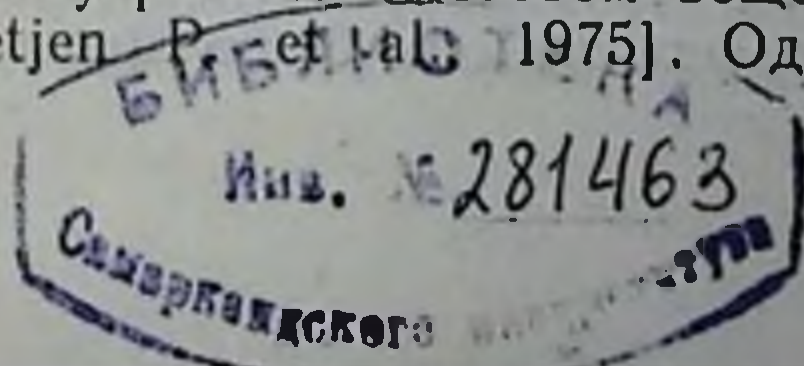
КРОВОТОК ПОЧКИ

Уровень кровоснабжения имеет важное значение для клубочковой фильтрации, доставки кислорода и субстратов энергетического метаболизма. Почка резко отличается от многих органов тем, что в ней потребление O_2 пропорционально кровотоку, тогда как в покоей скелетной мышце потребление O_2 не меняется при уменьшении кровоснабжения, но возрастает артериовенозная разница содержания O_2 . Потребление O_2 в почке на 1 г ткани выше, чем в любом органе, но артериовенозная разница напряжения O_2 очень невелика, составляя около 1,5—1,7 об. %, в других же органах равна 4—5 об. %, в сердце — 7 об. %. Причины этих особенностей в том, что наиболее энергоемким процессом в почке является реабсорбция натрия. Так как этот процесс в известной степени пропорционален объему профильтровавшейся жидкости, а последняя является функцией почечного кровотока, очевидна причина прямой зависимости потребления O_2 почкой от ее кровоснабжения. Низкая артериовенозная разница содержания O_2 обусловлена исключительно высоким кровоснабжением почки. Когда прекращены фильтрация и реабсорбция, на основной обмен в почке расходуется столько же O_2 , сколько в других эпителиальных тканях — около 1 мкмоль/г веса в минуту. Расчеты показали, что для реабсорбции 28 мкмоль натрия необходим 1 мкмоль кислорода.

Обильное кровоснабжение почки является важнейшим фактором адекватного выполнения ее функций. У человека весом около 70 кг масса почки равна приблизительно 150 г, т. е. масса обеих почек менее 0,43% массы тела. В то же время за 1 мин через обе почки протекает более 1200 мл крови, что составляет от 20% до 25% общего количества крови, поступающей за то же время в аорту. Почечная артерия (a. renalis) отходит к каждой почке непосредственно от аорты. Она делится на несколько ветвей, которые проходят через почечную лоханку и подразделяются на междольевые артерии (a. interlobaris).

Последние дают начало дуговым артериям (а. arcuatae), располагающимся вдоль границ коры и наружного мозгового вещества, от них отходят к поверхности почки междольковые артерии — источник афферентных артериол, поставляющих кровь в каждый клубочек. Сеть капилляров, на которую распадается в клубочке афферентная артериола, обеспечивает морфологическую основу ультрафильтрации; на сосудистом полюсе клубочка образуется эфферентная артериола, по ней кровь оттекает от клубочка и изливается во вторую капиллярную сеть, оплетающую канальцы (см. рис. 1, в). Имеются существенные отличия в микроанатомии сосудистой системы суперфициальных, интракортикальных и юкстамедуллярных нефронов. В отличие от двух первых, где вторая капиллярная сеть окружает проксимальные и дистальные извитые канальцы, в юкстамедуллярных нефронах эфферентная артериола дает начало прямым артериальным сосудам. Они проходят в центре пучка во внутреннее мозговое вещество и делятся на капилляры, по которым кровь поступает в венозные прямые сосуды. Необычной особенностью капилляров, образующихся из прямых сосудов, является их длина — до 40 мм, в то время как в большинстве органов она не превышает 0,5 мм. Венозная кровь поступает в дуговые, междольковые вены и по почечным венам оттекает в нижнюю полую вену [Moffat D. B., 1975].

Отличительной особенностью почечного кровотока у млекопитающих и человека является его интенсивность и неравномерное распределение. Через кору почки, масса которой составляет 70—75% от всей почки, протекает 92,5% от общего количества крови, т. е. через 1 г ткани коры протекает 4—5 мл крови в минуту, — это самый высокий уровень органного кровотока. В наружном мозговом веществе кровоток ниже — 1,1—1,5 мл/г, во внутреннем мозговом веществе — 0,2—0,3 мл/г. Хотя объем сосудистой системы практически одинаков во всех зонах почки — около 20% объема ткани, доля крови, поступающей в сосудистое русло, неодинакова: в наружном мозговом веществе она составляет 6,5% от общего почечного кровотока, во внутреннем мозговом веществе (сосочке) — 1% [Deetjen R., 1975]. Однако



даже в почечном сосочке кровотока в 15 раз больше, чем в покаящейся мышце. Меньшая скорость кровотока в мозговом веществе по сравнению с корой почки обусловлена большим сопротивлением для движения крови длинных тонких сосудов, увеличением вязкости крови в гиперосмотическом веществе почки. Особенности почечного кровотока состоят также в том, что при больших изменениях системного артериального давления — 12,0—25,3 кПа (от 90 до 190 мм рт. ст.) — остается постоянным уровень почечного кровотока, стабилизирован и объем клубочковой фильтрации, который остается неизменным даже в тех случаях, когда увеличивается или уменьшается почечный кровоток. Наиболее важная роль отводится артериолам клубочка, причем афферентная оказывает главное сопротивление для движения крови через почечные сосуды. Среднее давление в почечной артерии составляет около 12,7 кПа (95 мм рт. ст.), в капиллярах клубочка оно снижается до 5,3—7,1 кПа (40—53 мм рт. ст.). Второе значительное падение давления происходит после прохождения крови по эфферентной артериоле — в околоканальцевых капиллярах оно снижается до 2,0—2,67 кПа (15—20 мм рт. ст.). Таким образом, капилляры клубочка находятся между основными регуляторами кровотока в почке, что и обеспечивает постоянство скорости клубочковой фильтрации. Изменение просвета афферентной артериолы компенсирует колебания артериального давления в системном кровотоке, а регуляция сопротивления крови в эфферентной артериоле стабилизирует давление в гломерулярных капиллярах.

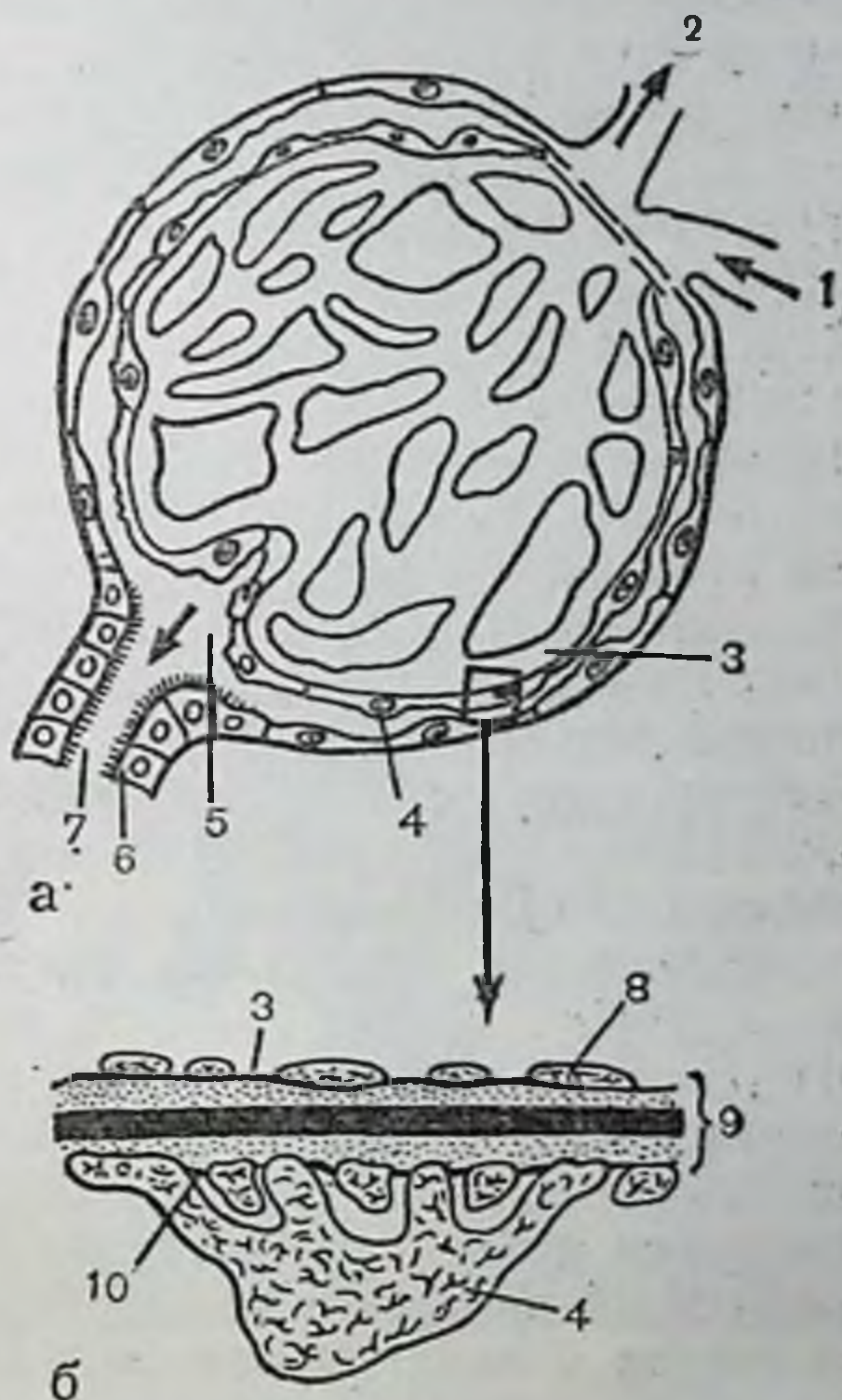
СТРУКТУРА И ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО ФИЛЬТРА

Свыше 90% артериальной крови проходит по сосудам коры почки и протекает по капиллярам почечных клубочков, где осуществляется начальный этап мочеобразования — ультрафильтрация жидкости. Кровь в клубочек поступает по афферентной артериоле, которая распадается на 20—40 капиллярных петель, сгруппированных в 5—8 долек. В процессе ультрафильтрации безбелковая жидкость движется

из просвета капилляра в капсулу клубочка через фильтрующую мембрану. Она состоит из трех морфологически отчетливо выявляемых слоев: эндотелия капилляров, базальной мембраны и висцерального листка капсулы клубочка, образованного эпителиальными клетками — подоцитами (рис. 3). Эндотелий

Рис. 3. Схема строения клубочка (а) и гломерулярного фильтра (б).

1—афферентная и 2—эфферентная артериола; 3—просвет капилляра; 4—подоцит; 5—капсула клубочка; 6—проксимальный каналец; 7—просвет канальца; 8—эндотелий; 9—базальная мембрана; 10—щелевая мембрана.



утолщен только в области ядра, остальная часть клетки, распластанная на внутренней поверхности капилляра, имеет толщину всего лишь 30—100 нм (рис. 4). На поверхности клетки отчетливо видны отверстия (фенестрации) диаметром 40—100 нм, через которые проходит основной поток жидкости, но не проникают форменные элементы. Недавно, однако, было высказано предположение, что отверстия в эндотелии закрыты диафрагмами, по крайней мере, у некоторых видов животных, которые могут влиять на движение веществ в процессе ультрафильтрации [Ryan G., 1979]. Для определения локализации в

гломерулярном фильтре барьера, определяющего проникновение молекул с различным размером и зарядом, животным вводят тест-вещества и в электронном микроскопе изучают их распределение в отдельных элементах клубочка [Ryan G., 1979]. Ферритин

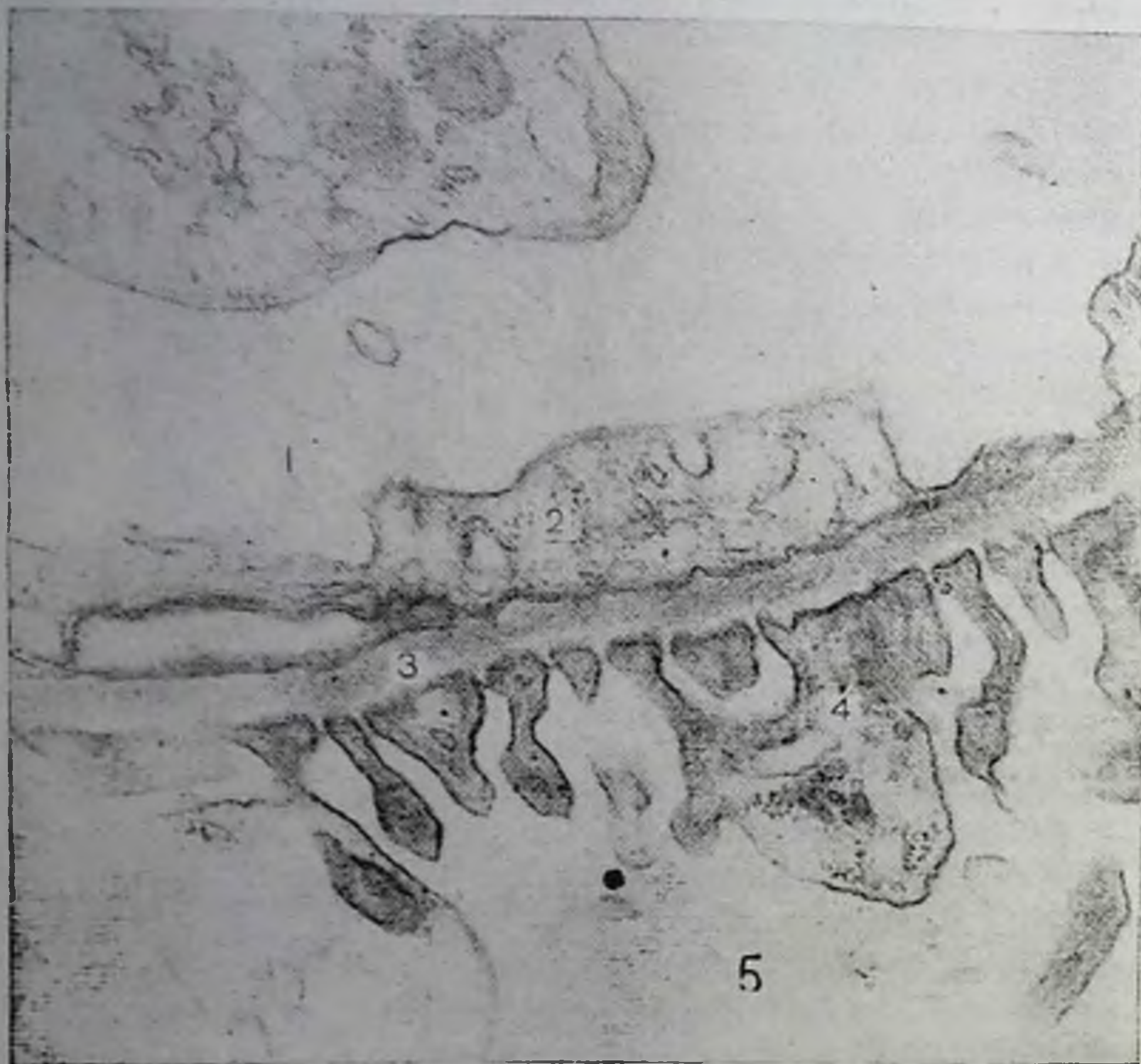


Рис. 4. Электронограмма стенки гломерулярного фильтра.
1 — просвет капилляра; 2 — эндотелий; 3 — базальная мембрана; 4 — подоцит;
5 — просвет капсулы.

(молекулярная масса — 480 000, электронно-плотный из-за высокого содержания железа) проникает через эндотелий и выявляется во внутреннем слое базальной мембраны, но не проходит через ее плотный слой. Однако ферритин — слишком крупная молекула, и по его распределению трудно судить о движении через фильтр альбумина. Попытка использовать с этой целью декстраны (молекулярная масса — 32 000, 62 000, 125 000) оказалась безуспешной, так

как хотя некоторые из них и проникали через фильтр, но не обнаруживались в базальной мембране. Другим методическим приемом для решения этой задачи послужило введение ферментов с известным молекулярным весом. Пероксидаза хрена (молекулярная масса — 40 000, радиус молекулы — 3 нм) проходит в просвет капсулы, но ее движение несколько ограничивается базальной мембраной. Миелопероксидаза (молекулярная масса — 160 000, радиус молекулы — 4,4 нм) проникает через базальную мембрану, но она накапливается перед щелевыми диафрагмами подоцитов, хотя фермент проникает и в полость капсулы клубочка. Следует учесть, что в отличие от альбуминов плазмы, являющихся анионами, миелопероксидаза — катион и может связываться анионными группами щелевых мембран. Все эти исследования позволили прийти к широко распространенной в литературе точке зрения, что в клубочковом фильтре имеются два фильтра для белков — один для основной массы белков и особенно крупномолекулярных на уровне центрального слоя базальной мембраны, другой — селективный фильтр для молекул небольшого размера на уровне щелевых мембран эпителия.

Новейшие данные свидетельствуют о том, что проблема проницаемости клубочкового фильтра значительно сложнее. В опытах на крысах, у которых почечные клубочки расположены у самой поверхности коры почки под фиброзной капсулой, было установлено, что при фиксации живой ткани с сохраненным нормальным кровоснабжением (фиксатор капли на поверхность почки) альбумин обнаруживается лишь в просвете капилляров, но не проходит через фенестрации эндотелия. Применение в этих случаях иммунопероксидазной техники показало, что появление белка в области базальной мембраны наступает только после нарушения кровообращения в клубочке, вызванного перевязкой почечной артерии или вены. Восстановление нормального кровоснабжения клубочка приводит к нормализации картины распределения белка в структурах клубочка. Эти результаты свидетельствуют о том, что барьерная функция клубочка зависит от состояния его гемодинамики [Ryan G., 1979]. При нормальной скорости как кровотока по

сосудам клубочка, так и клубочковой фильтрации проникновение альбумина и декстрана через клубочковый фильтр ограничено. Это явление объясняется феноменом концентрации — поляризации. Его суть состоит в том, что если размер макромолекул больше диаметра пор, то они накапливаются на поверхности мембраны, образуя слой, закрывающий пору и препятствующий прохождению более мелких молекул. Образование концентрационного — поляризационного слоя возможно лишь при нормальном кровотоке и продолжающейся ультрафильтрации через клубочковую мембрану. Стоит замедлиться кровотоку, нарушается структура этого крупномолекулярного слоя и облегчается возможность диффузии альбуминов через поры. Дополнительным препятствием на пути альбуминов служат отрицательно заряженные группы молекул в стенке капилляров [Venkatachalam M. A., Rennke H. G., 1978].

Считается, что основным барьером, определяющим избирательность процесса ультрафильтрации, служит центральный слой базальной мембраны. В почке человека общая толщина базальной мембраны достигает 300 нм, по обеим сторонам от плотного центрального слоя располагаются более электронно-прозрачные участки. Центральный слой образован компактной тонкофибриллярной сетью волокон, заключенных в аморфное вещество. Важное значение для проницаемости гломерулярного фильтра имеют подоциты. Со стороны капсулы клубочка к базальной мембране прикреплены ножки подоцитов. Пространство между ножками у самой базальной мембраны затянуто щелевой мембраной, имеющей толщину 4 нм и ширину до 4,5 нм. Внешняя поверхность щелевых мембран, обращенная в просвет капсулы, и ножки подоцитов покрыты толстым слоем сиалогликопротеинов толщиной 12 нм, т. е. расстояние между ножками составляет минимум 24 нм, а их высота достигает 300—500 нм. Как вещество базальной мембраны, так и вещество, находящееся на поверхности ножек подоцитов, является полианионом, ограничивающим движение альбумина и других отрицательно заряженных крупных частиц. Использование декстрана и поливинилпирролидона с различным размером молекул показало, что уменьшение выделения этих ве-

ществ по сравнению с инулином (размер молекулы эквивалентен сфере радиусом 1,48 нм) начинается при возрастании радиуса молекул более 1,8—2,2 нм и коэффициент отражения становится больше нуля. Так, очищение от мукополимера (молекулярная масса — 19 000, радиус — 1,88 нм) по отношению к очищению от инулина составляет лишь 75%, у яичного альбумина (молекулярная масса — 43 600, радиус — 2,73 нм) — 22%, у гемоглобина (молекулярная масса — 68 000, радиус — 3,18 нм) — 3%, у сывороточного альбумина (молекулярная масса — 69 000, радиус — 3,55 нм) — меньше 0,01% [Pitts R., 1968]. Прохождение белков через фильтрующую мембрану ограничивается размером и зарядом пор, а также некоторыми гемодинамическими факторами. До недавнего времени основное внимание уделялось диаметру пор. Он определялся с помощью нейтральных молекул декстрана, меченного тритием. Сопоставление очищения от декстрана и инулина позволяло определить степень изменения фильтрации данного вещества в зависимости от радиуса его молекулы. Декстран с молекулярным радиусом 2 нм у собак фильтровался в таком же количестве, как инулин (1,48 нм), при возрастании размера молекулы декстрана до 2,8 нм его ультрафильтрация снижалась до $69 \pm 1\%$; 3,6 нм — $19 \pm 1\%$. Для декстрана размером 4 нм фильтрационная фракция составляла лишь 6%, а при 4,4 нм она снижалась до 1%, т. е. фильтрация практически прекращалась. Подобные же результаты были получены при изучении размера пор в почках человека и некоторых животных с использованием поливинилпирролидона.

При сопоставлении этих данных с результатами изучения очищения почкой от альбумина обращает внимание резкое несоответствие получаемых данных. Альбумин имеет молекулярный радиус около 3,6 нм, но в отличие от декстрана практически не выделяется почкой, его экскретируемая фракция менее 0,01%, т. е. почти в 2000 раз ниже. Так как альбумин является полианионом, т. е. в отличие от нейтрального декстрана заряжен отрицательно, можно полагать, что для ультрафильтрации имеет значение не только размер молекулы, но и ее заряд. Сопоставление степени очищения от нейтрального декстрана, отрицательно

заряженного декстран-сульфата и положительно заряженного диэтиламиноэтил-декстрана (ДЭАЭ-декстран) подтвердило это предположение. Экскретируемая фракция ДЭАЭ-декстрана с молекулярным радиусом 3,6 нм составила $42 \pm 6\%$, а декстран-сульфата такого же размера — лишь $1 \pm 0,2\%$. Таким образом, гломерулярный фильтр состоит из «пор», имеющих не только определенный размер, но и отрицательный заряд. Наличие заряда нашло и морфологическое подтверждение — катионные красители избирательно связывались со стенкой гломерулярного фильтра.

Данные о роли заряда гломерулярного фильтра в фильтрации макромолекул имеют большое значение для нефрологии. Было показано, что у крыс с нефритом, вызванным введением нефротоксической сыворотки, снижается содержание полианионов в клубочках, отмечается протеинурия, возрастает очищение от декстран-сульфата. Следовательно, протеинурия в данном случае может быть объяснена вызванной патологическим процессом потерей фиксированных полианионов фильтрующей мембраны. При экспериментальных воспалительных заболеваниях клубочка увеличивается проницаемость для декстран-сульфата, гломерулярный фильтр начинает вести себя как нейтральное сито, что морфологически подтверждается потерей из клубочка сиалогликопротеинов. Наличие отрицательно заряженных молекул — полианионов в матриксе базальной мембраны и в веществе, находящемся на поверхности подоцитов, затрудняет прохождение отрицательно заряженных молекул, например альбумина плазмы крови. Изменение величины заряда оказывает выраженное влияние на проницаемость гломерулярного фильтра. Она резко уменьшалась после введения азотнокислого уранила, который взаимодействовал с полианионами базальной мембраны и выстилки на поверхности ножек подоцитов. Нарушение состояния подоцитов вызывали некоторые органические катионы (протамин, полилизин), лечебное действие в этих случаях оказывало введение такого полианиона, как гепарин. Обращает внимание, что многие нефротоксические антибиотики являются катионами. Важная роль проницаемости гломерулярной мембраны в процессе

ультрафильтрации выявляется и в опытах с введением антител к базальной мембране клубочков. Через несколько десятков минут после введения, когда еще не выявились гистологические изменения и не видны иммунофлюоресцентные депозиты в сосудистой стенке афферентных и эфферентных артериол, наблюдается выраженное уменьшение коэффициента гломерулярной проницаемости [Blantz R. C., 1978]. Это, однако, не означает, что все изменения касаются лишь базальной мембраны. При электронно-микроскопическом исследовании обнаружено отслоение эндотелия от базальной мембраны, что также может значительно нарушать ход процесса ультрафильтрации.

ПРОЦЕСС ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

У человека диаметр клубочка составляет приблизительно 300 мкм, эффективная фильтрующая поверхность — 0,29—0,99 мм², через которую в 1 мин в просвет нефрона поступает около 63 нл жидкости [Navar L. G., 1978]. Общее количество ультрафильтрата, образующегося в обеих почках, составляет около 130 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела. Суммарная поверхность капилляров клубочков обеих почек достигает 1,5—4,5 м², что значительно выше, чем у мышц такого же веса. Особенностью капилляров почки является высокая проницаемость для кристаллоидов и воды — она более чем в 100 раз превышает аналогичную величину для мышечных капилляров. Показательно, что суммарная поверхность пор, через которые осуществляется фильтрация, достигает в гломерулярных капиллярах 2—3% от их общей поверхности, в капиллярах мышц она меньше 0,1%.

Процесс фильтрации в клубочках является пассивным, он происходит под влиянием гидростатического давления, создаваемого работой сердца. Во время ультрафильтрации из капилляра в капсулу клубочка переходит жидкая часть плазмы крови с растворенными в ней низкомолекулярными веществами, а в просвете капилляра остаются белки, крупномолекулярные компоненты. Согласно одному из

наиболее распространенных подходов к объяснению процесса ультрафильтрации в клубочках, в фильтрующей мембране находится определенное количество водных каналов, через которые происходит ток воды и растворенных веществ. Ограничение для прохождения крупных молекул, например белков или тест-полимеров, обусловлено размерами поры, зарядом стенки канала и стерическим соответствием формы фильтруемого вещества и канала. По закону Пуазейля поток (F) через канал может быть выражен следующим уравнением: $F = \pi r^4 \Delta P / 8 \eta \Delta X$, где r — радиус отверстия канала; ΔP — эффективный градиент давления; η — вязкость жидкости; ΔX — толщина стенки. Очевидно, что объем жидкости, протекающей через клубочковый фильтр, будет пропорционален количеству пор в мембране. Возможно существование различных вариантов каналов с разным диаметром, а поэтому следует допустить, что через относительно большие поры могут проходить малые количества довольно крупных молекул. Ведущим фактором, определяющим процесс клубочковой фильтрации, является гидростатическое давление в капиллярах клубочков. Поскольку многие величины были непосредственно измерены в почках крыс, а у человека некоторые из них определены лишь расчетным путем, целесообразно привести те и другие значения. Средняя величина артериального давления — около 16,7 кПа (125 мм рт. ст.), гидростатическое давление в капиллярах клубочков у крыс P_H^k — 5,3 — 7,1 кПа (40—53 мм рт. ст.). Процессу фильтрации противодействует коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление белков плазмы крови P_o^c . У человека общая концентрация белков в плазме крови составляет $72,7 \pm 3,5$ г/л (в том числе альбумины — $49 \pm 3,3$ г/л и глобулины — $23,8 \pm 3$ г/л); у крыс общая концентрация белков ниже — $54,7 \pm \pm 1,8$ г/л (альбумины — $31,7 \pm 3,3$ г/л и глобулины — $22,9 \pm 2,7$ г/л). Различие концентрации белков определяет и существенную разницу величины коллоидно-осмотического давления, которое у человека равно $3,65 \pm 0,175$ кПа ($27,4 \pm 1,31$ мм рт. ст.), а у крысы — $2,17 \pm 0,166$ кПа ($16,3 \pm 1,25$ мм рт. ст.). В процессе ультрафильтрации жидкости concentra-

ция белка в крови капилляров клубочка растет, и когда онкотическое давление (P_o^c) уравнивается гидростатическое (P_h^g), фильтрация прекращается. В среднем коллоидно-осмотическое давление в капиллярах клубочков составляет 3,5—3,7 кПа (26—28 мм рт. ст.). Так как фильтруется практически безбелковая жидкость, то в капсуле клубочка онкотическое давление (P_o^g) близко к нулю, а гидростатическое давление (P_h^c) в проксимальном канальце у крысы составляет 1,5—1,9 кПа (11—14 мм рт. ст.); у человека по расчетам 2,9—3,6 кПа (22—27 мм рт. ст.).

На основании этих данных была рассчитана величина эффективного фильтрационного давления (P_f): $P_f = (P_h^g + P_o^g) - (P_h^c + P_o^c)$, которое у крысы составляет около 1,1—1,5 кПа (8—11 мм рт. ст.), у собаки — 1,7 кПа (13 мм рт. ст.) [Sullivan L., 1974; Navar L., 1978].

Общий объем ультрафильтрата, образующегося в почке, зависит от количества функционирующих клубочков и уровня фильтрации в каждом из них. Клубочковая фильтрация в отдельном нефроне определяется величиной эффективного фильтрационного давления и состоянием гломерулярной проницаемости. На эффективное фильтрационное давление влияет ряд факторов: онкотическое давление, градиент гидростатического давления и скорость кровотока по сосудам нефрона. Гломерулярная проницаемость зависит от общей площади капиллярной поверхности, через которую происходит фильтрация, и гидравлической проницаемости каждого участка капилляра [Brenner B. et al., 1976]. Увеличение клубочковой фильтрации наступает, например, при введении маннита, что обусловлено падением онкотического давления и возрастанием кровотока в сосудах отдельных нефронов. Напротив, увеличение концентрации белка в плазме крови вызывает уменьшение клубочковой фильтрации, к такому же результату приводит и падение плазмотока, например при сужении сосудов почки. Скорость клубочковой фильтрации не является неизменной величиной. Она подвержена влиянию

суточного ритма и днем может быть на 30% выше, чем ночью. Возрастание клубочковой фильтрации отмечено при большом содержании мяса и солей в пище.

СОСТАВ УЛЬТРАФИЛЬТРАТА

Химический состав жидкости, извлекаемой из капсулы клубочка, свидетельствует о том, что через гломерулярный фильтр в просвет нефрона поступает практически безбелковая жидкость (у крысы концентрация белка в ней ниже 0,02 г/л по сравнению с 55 г/л в плазме крови). По составу жидкость почечного клубочка весьма близка ультрафильтрату плазмы крови — она имеет такую же концентрацию осмотически активных веществ, неэлектролитов (глюкоза, мочевины, креатинин и др.) и почти то же содержание электролитов. Небольшие различия концентрации ионов в обеих жидкостях определяются тремя причинами: часть электролитов связывается белком, на их содержание влияет равновесие Гиббса — Доннана и то, что определенный объем плазмы занят белком. Связывание электролитов белком в наибольшей степени отражается на ультрафильтрации двухвалентных катионов. Концентрация кальция в плазме крови равна 2,5 ммоль/л, а при расчете на воду плазмы она несколько выше — 2,7 ммоль/л. Так как 46% кальция связано с белком, в клубочках фильтруется 47,5% в виде ионов и 6,5% связанного кальция в виде комплексов кальция с цитратом, фосфатом и другими анионами. Несколько иные значения найдены для магния, его концентрация в плазме в норме 0,9—1 ммоль/л, 32% магния связано с белком, в клубочках фильтруется 55% ионов магния и 13% в виде комплексов. В 1 л плазмы крови не весь объем доступен для растворения электролитов и неэлектролитов, так как значительная часть занята белком (6—7%); следовательно, кристаллоиды растворены не в 1 л воды плазмы, а в несколько меньшем объеме, поэтому концентрация этих веществ будет выше в воде плазмы крови, чем в самой плазме крови. Так как фильтруется именно жидкая безбелковая часть плазмы, то этот фактор следует учитывать при точных расчетах концентрации веществ, поступивших в просвет нефрона, для этого концент-

рацию вещества в плазме крови нужно умножить на 1,05, т. е. она на 5% выше в воде плазмы, чем в самой плазме крови. Некоторое влияние на состав ультрафильтрата оказывает равновесие Гиббса — Доннана. Белки плазмы крови являются отрицательно заряженными; так как они не фильтруются, то для поддержания баланса в плазме удерживается часть катионов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Измерение общего количества жидкости, поступающей в просвет нефрона, имеет важнейшее значение для оценки начального этапа мочеобразования, характеристики массы функционирующих нефронов по отношению к стандартной величине, присущей людям данного возраста и веса, и описания одного из основных понятий почечной физиологии — клиренса¹. Этот термин был введен в нефрологию в конце 20-х годов в связи с разработкой количественных методов измерения объема клубочковой фильтрации и сохранил свое значение по сию пору. В данной книге будет дано лишь лаконичное объяснение понятия очищения; подробное изложение этой проблемы имеется в ряде монографий и руководств [Smith H., 1956; Кравчинский Б. Д., 1958; Гинецинский А. Г., 1959; Берхин Е. Б., Иванов Ю. И., 1972; Наточин Ю. В., 1974; Schück O., 1975; Рябов С. И. и др., 1979]. Идеальное вещество, которое можно использовать для определения скорости клубочковой фильтрации, должно обладать следующими свойствами: не быть токсичным, хорошо растворяться в воде, не связываться с белком и другими веществами, полностью фильтроваться вместе с водой в почечных клубочках, не изменяться при прохождении через фильтр и не влиять на его состояние, не реабсорбироваться и не секретироваться в почечных канальцах, не должно происходить его разрушения или новообразования в почке. В этом случае количество вещества, профильтровавшегося из плазмы (P) в клубочках ($P_x \cdot C$), будет равно его количеству, выделенному с мочой за

¹ Clearance (англ.) — очищение, обозначается C .

то же время — $U_x \cdot V$ (см. стр. 5). Наиболее подходящим для определения клубочковой фильтрации оказался полимер фруктозы инулин (молекулярная масса — около 5200). В соответствии со сказанным выше, поскольку концентрация инулина в воде плазмы крови (P_{In}) и ультрафильтрате одинакова, то количество инулина, поступившего в нефрон в единицу времени, равно произведению объема профильтрованной жидкости (C_{In}) на P_{In} . Так как весь инулин, поступивший в нефрон, выделяется с мочой, то справедливо равенство: $C_{In} \cdot P_{In} = U_{In}/V$, откуда следует $C_{In} = \frac{U_{In}}{P_{In}} \cdot V$.

Это выражение не только дает возможность рассчитывать скорость клубочковой фильтрации, но оно указывает на условный объем плазмы крови, который очистился от инулина. Вместе с водой плазмы крови инулин профильтровался в просвет нефрона, почти вся вода реабсорбировалась в канальцах и выделился концентрированный раствор инулина. Отно-

шение $\frac{U_{In}}{P_{In}}$, называемое концентрационным показателем инулина, указывает, во сколько раз сконцентрировалась жидкость по мере продвижения по нефрону, т. е. уменьшился объем. Таким образом, очищение (клиренс) от инулина количественно равно скорости клубочковой фильтрации — мл/мин на 1,73 м² поверхности тела. Формула для определения клиренса данного вещества позволяет определить объем плазмы крови, который «очистился» от исследуемого вещества в 1 мин. Если вещество реабсорбируется в канальцах, то его клиренс будет меньше, чем у инулина; если оно не только фильтруется, но и секретируется клетками канальцев из околоканальцевой жидкости, то выше, чем у инулина.

Имеется ряд ограничений при оценке результатов исследований клиренса. Инулин практически полностью фильтруется в клубочках, в то время как исследуемые вещества могут быть связаны в плазме крови с белками и подвергаться лишь частично процессу ультрафильтрации, поэтому необходимо учитывать величину ультрафильтруемой фракции данного вещества. Необходимо одновременно измерять очи-

щение от инулина и изучаемого вещества, так как исследуемое вещество может само по себе влиять на процесс клубочковой фильтрации. Если отношение клиренсов $C_x : C_{In} = 1$, вещество только фильтруется, когда $C_x : C_{In} = \frac{U_x}{P_x} \cdot V : \frac{U_{In}}{P_{In}} \cdot V > 1$ или, ина-

че говоря, когда экскретируемая фракция $EF_x > 1$, то вещество секретируется в канальцах; если $EF_x < 1$, то реабсорбируется. Поскольку одно и то же вещество может в разных отделах нефрона, а иногда в одном и том же канальце подвергаться как реабсорбции, так и секреции, величина экскретируемой фракции позволяет судить лишь о конечном значении выделенного вещества по отношению к его количеству, профильтровавшемуся в клубочках. Для измерения клубочковой фильтрации в клинических условиях применение инулина, как и других веществ, которые надо непрерывно вводить в вену человека, довольно сложно, поэтому предпринимались попытки найти соединение эндогенного происхождения, которое находилось бы в плазме крови в постоянной концентрации и удовлетворяло перечисленным выше требованиям к веществам, используемым для определения клубочковой фильтрации. Наиболее широко для этой цели в клинической практике применяется креатинин [Зарецкий И. И., 1963; Тареев Е. М., 1972; Рябов С. И., 1976; Ратнер М. Я. и др., 1977]. Обычно у здорового человека 18—20% плазмы крови подвергается ультрафильтрации; эта величина получила название фильтрационной фракции (FF), и она рассчитывается по отношению скорости клубочковой фильтрации (C_{In}) к величине эффективного почечного плазмотока, измеряемого по очищению от парааминогиппурата: $FF = \frac{C_{In}}{C_{РАН}}$, причем $C_{РАН} =$

$$= \frac{U_{РАН}}{P_{РАН}} \cdot V.$$

Для определения почечного плазмотока, кроме парааминогиппурата, используют и кардиотраст [Valtin Н., 1973]. Эти вещества полностью извлекаются из плазмы в просвет канальца при однократном прохождении крови через почку.

САМОРЕГУЛЯЦИЯ ПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА И КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Уникальной особенностью гемодинамики почки, как отмечалось выше, является постоянство почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации при значительных изменениях артериального давления. Оказалось, что эта способность почки сохраняется после ее денервации, она обнаруживается и при перфузии изолированного органа. Этот феномен получил название саморегуляции кровотока и клубочковой фильтрации — увеличение перфузионного давления сопровождается эквивалентным возрастанием сосудистого сопротивления. Предложено несколько гипотез для объяснения процессов саморегуляции почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, которые зависят от механизмов, находящихся как в самой почке, так и вне ее. Согласно многоклеточной гипотезе, при повышении артериального давления растягиваются гладкомышечные волокна афферентной артериолы, что тотчас увеличивает их тонус, возрастает напряжение, сосуд суживается, и повышается сопротивление току крови. В пользу этой гипотезы приводится ряд экспериментальных доказательств, в частности потеря способности к саморегуляции после паралича гладкой мышцы под действием папаверина. Этот опыт говорит о значении сократимости афферентной артериолы для феномена саморегуляции, но не позволяет судить о тех факторах, которые регулируют мускулатуру сосудистой стенки. Нет данных и о том, может ли гладкая мышца непосредственно реагировать на изменение напряжения.

По другой гипотезе, основную роль в саморегуляции играет юктагломерулярный аппарат (ЮГА). Особенность формирования почки во время эмбриогенеза заключается в том, что почечное тельце с начальных этапов развития находится в контакте с частью дистального канальца, называемой «плотное пятно» (*macula densa*). Этот участок канальца расположен между приносящей и выносящей артериолами клубочка своего нефрона. Предполагается, что при увеличении артериального давления возрастает клубочковая фильтрация, усиливается поток жидкости по нефрону, и к области плотного пятна дисталь-

ного канальца притекает больше жидкости, в которой выше концентрация натрия и хлоридов. Это вызывает местную реакцию и ЮГА усиливает секрецию ренина (см. гл. 12), выделяется ангиотензин II, и сокращение афферентной артериолы восстанавливает исходный уровень клубочковой фильтрации. Саморегуляция уровня клубочковой фильтрации в данном нефроне при участии ЮГА проявляется в том, что уменьшение потока жидкости по дистальному канальцу приводит к расширению афферентной артериолы. Определенную роль в процессе саморегуляции может играть и внутриорганный нервная сеть. Было показано, что атропин, угнетающий функцию холинэргических синапсов, подавляет способность денервированной почки к регуляции клубочковой фильтрации, что могло зависеть от деятельности нервных сплетений, находящихся в самой почке. Механизм саморегуляции при повышении артериального давления остается неясным.

Помимо саморегуляции почечного кровотока, существует дополнительный механизм, обеспечивающий саморегуляцию клубочковой фильтрации. Так, под влиянием пирогенных веществ при бактериальной инфекции почечный кровоток может резко уменьшаться, не приводя к падению клубочковой фильтрации [Sullivan L. P., 1974]. Неоднократно было установлено неравномерное изменение кровотока в различных зонах почки. При стрессе увеличение активности симпатической нервной системы приводит к уменьшению почечного кровотока, причем кровоток через суперфициальные нефроны падает, а юкстамедуллярные — возрастает, но объем клубочковой фильтрации не изменяется. Установлено также, что при резком увеличении объема внеклеточной жидкости и плазмы крови изменения почечного плазмотока значительно превышают изменение клубочковой фильтрации. Дискуссионным остается вопрос о регуляции гломерулярной проницаемости и о влиянии этого параметра на уровень клубочковой фильтрации. В опытах на крысах с введением различных вазодилататоров (простагландин E_2 , брадикинин, ацетилхолин) было показано, что уменьшается величина гломерулярной проницаемости. Это могло быть проявлением истинного снижения проницаемости либо

кажущимся, вызванным открытием шунтов между афферентным и эфферентным сосудами. В опытах с введением ангиотензина также обнаружено снижение гидравлической проницаемости, но механизм этого явления не ясен.

Глава 3

РЕАБСОРБЦИЯ И СЕКРЕЦИЯ В ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦАХ

ПРОКСИМАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТ НЕФРОНА

РЕАБСОРБЦИЯ ИОНОВ

В почке человека канальцевый аппарат начинается с проксимального или, как ранее его называли, главного отдела нефрона. Его доля от общей длины нефрона составляет около половины в суперфициальных и лишь третью часть — в юкстамедуллярных нефронах почки крысы. Основной морфологической особенностью клеток проксимального отдела нефрона является густая сеть микроворсинок со стороны просвета канальца, получившая название щеточной каемки. В этих клетках имеются выраженная складчатость базальной плазматической мембраны, многочисленные митохондрии, локализующиеся преимущественно в базальной части, различные типы вакуолей, лизосомы, микротельца (рис. 5). Обнаруживается неоднородность строения клеток по длине проксимального канальца, который делят на части — извитую (начальную и конечную часть) и прямую. По сравнению с начальной частью к концу извитого канальца и особенно в прямом отделе уменьшаются складчатость базальной плазматической мембраны, количество вакуолей и митохондрий [Зуфаров К. А. и др., 1974]. В проксимальном сегменте нефрона реабсорбируется от $\frac{2}{3}$ до $\frac{3}{4}$ профильтровавшейся жидкости и такое же количество натрия. В начальной части извитого канальца интенсивно реабсорбируются глюкоза, аминокислоты, лактат, бикарбонат, неорганический фосфат. Стенка канальца менее проницаема для Cl^- , чем для HCO_3^- , поэтому концентрация Cl^- в канальцевой жидкости увеличивается, а

HCO_3^- — снижается, падает рН содержимого канальца в результате секреции H^+ . Концентрация натрия



Рис. 5. Ультраструктура клетки проксимального канальца (электроннограмма Л. Н. Винниченко).

1 — просвет канальца; 2 — щеточная кайма; 3 — митохондрия; 4 — складка базальной плазматической мембраны.

в жидкости начальной и остальных частей проксимального канальца остается такой же, как в плазме крови, что указывает на выраженную способность к

переносу натрия в различных отделах нефрона и изоосмотический характер реабсорбции в этом канальце. В конечных частях проксимального извитого канальца реабсорбция перечисленных органических веществ завершается либо она происходит менее интенсивно. Прямая часть проксимального канальца характеризуется вдвое меньшей скоростью реабсорбции жидкости по сравнению с извитым канальцем. Ее особенность — в наличии системы для интенсивной секреции органических кислот, которая в 4 раза эффективнее, чем в извитом канальце. Существенные отличия прямой части канальца — в лучшей проницаемости его стенки для ионов хлора, чем для натрия; глюкоза почти не всасывается в этом канальце. В юкстамедуллярных нефронах прямая часть проксимального канальца четко морфологически не выявляется. В конечных частях проксимального канальца юкстамедуллярного нефрона проницаемость для хлора ниже, чем для натрия.

Перечисленные особенности различных участков проксимального канальца позволяют воссоздать картину реабсорбции в нем жидкости. В извитой части активный транспорт натрия обеспечивает всасывание значительных объемов жидкости, а также транспортируемых вместе с ней органических веществ и большей части бикарбоната. Низкая проницаемость мембран для ионов хлора удерживает его в просвете канальца. Поскольку жидкость всасывается, ее объем уменьшается и концентрация ионов хлора увеличивается на 25—30%, заменяя реабсорбируемый бикарбонат, что сохраняет осмотическое равновесие. Следовательно, в прямой отдел проксимального канальца поступает изотоническая плазма жидкость с иным составом анионов. Это является источником потенциальной энергии для реабсорбции ультрафильтрата в прямом отделе канальца — ионы хлора, концентрация которых в просвете достигает 140 ммоль/л, по градиенту движутся в околоканальцевую жидкость, где их концентрация превышает 100 ммоль/л. Жидкость в просвете прямого канальца приобретает положительный заряд, и создается движущая сила для пассивной реабсорбции ионов натрия по электрохимическому градиенту. Расчеты показывают, что до $\frac{1}{5}$ общего количества натрия в проксимальном каналь-

це реабсорбируется с помощью этого механизма. В опытах с применением цианистого калия и уабаина было показано, что в прямом отделе проксимального канальца не угнеталась вызванная хлорным градиентом реабсорбция натрия и жидкости. В том случае, когда по обеим сторонам стенки канальца находились идентичные растворы, близкие по составу к ультрафильтрату, эти вещества ингибировали реабсорбцию натрия и жидкости. Следовательно, два независимых механизма участвуют во всасывании ионов и воды в этом отделе нефрона. Один из них обусловлен активным транспортом натрия вместе с бикарбонатом, другой зависит от всасывания ионов хлора.

Соотношение между реабсорбцией натрия и анионов в проксимальном канальце зависит от ионного состава плазмы крови и тем самым от состава ультрафильтрата. Обычно в проксимальном канальце концентрационный показатель $\frac{TF}{P} Na$ не отличается от 1, $\frac{TF}{P} Cl$ возрастает до 1,4. Это означает, что натрий реабсорбируется с другими анионами, главным образом с бикарбонатом, а хлор остается в просвете канальца. С другой стороны, при введении сульфата натрия концентрация хлора в проксимальном канальце падает до 40 ммоль. Следовательно, реабсорбция хлора в этом канальце может регулироваться в зависимости от состава жидкостей внутренней среды организма. Для реабсорбции в проксимальном канальце необходимо наличие бикарбоната по обеим сторонам клеток эпителия. В интерстициальной жидкости у проксимального канальца бикарбонат, воздействуя на неизвестный пока механизм, улучшает эффективность процесса реабсорбции натрия. Угнетение реабсорбции натрия и жидкости паратормоном также происходит только при наличии бикарбоната снаружи и внутри канальца. Особенность реабсорбции в проксимальном отделе заключается и в том, что натрий и другие электролиты и неэлектролиты всасываются с осмотически эквивалентным количеством воды и содержимое канальца всегда изоосмотично плазме крови. Проницаемость для воды

стенки проксимального канальца выше, чем дистального, что и обуславливает постоянно изоосмотический характер реабсорбции жидкости в проксимальном сегменте нефрона. Вход натрия в клетку через мембрану щеточной каемки, вероятно, осуществляется одним из трех механизмов — по натриевым каналам, с участием натриевого переносчика, обеспечивающего одновременный транспорт натрия с глюкозой или с одной из аминокислот, и в связи с секрецией H^+ . В последнем случае остается неясным, сопряжены ли поток Na^+ в клетку и секреция H^+ из нее в просвет канальца или секретлируемые ионы водорода обеспечивают образование $H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$ с диффузией углекислоты в клетку. В ней при участии карбоангидразы образуется HCO_3^- , транспортируемый в кровь вслед за натрием, и H^+ , секретлируемый в каналец. Тем самым возможен непрямой обмен натрия на ионы H^+ , а количество секретлируемых H^+ может зависеть от наличия бикарбоната в просвете канальца, поступления CO_2 из просвета в клетку и образования в ней HCO_3^- . Имеется ряд веществ, способных увеличивать проницаемость люменальной плазматической мембраны для катионов. К ним относятся, в частности, полиеновые антибиотики, такие, как нистатин и амфотерицин В. Введение амфотерицина В в просвет проксимального канальца ускоряло вход натрия в клетку и реабсорбцию натрия. Увеличение концентрации кальция в просвете канальца уменьшает вход натрия в клетку.

Электрофизиологические исследования нефрона играют большую роль в изучении механизмов мочеобразования. Усовершенствование микроэлектродной техники позволило точно измерить разность потенциалов в почечных канальцах млекопитающих, которая оказалась в проксимальном сегменте почти в 10 раз меньше, чем считалось ранее (рис. 6). В начальных отделах этого сегмента нефрона крысы при наличии в просвете ультрафильтрата плазмы крови разность потенциалов составляет $2,4 \pm 0,42$ мВ, в присутствии солей Na и глюкозы она равна $1,3 \pm 0,25$ мВ, при содержании солей Na и аминокислот — $0,73 \pm 0,16$ мВ. Введение в каналец жидкости без глюкозы и аминокислот вызывает падение разности

потенциалов до нуля и даже появление положительного заряда просвета канальца по отношению к внеклеточной жидкости. Появление слабого электроположительного потенциала в последующих отделах проксимального канальца обусловлено сочетанием низкой величины разности потенциалов, обусловленной

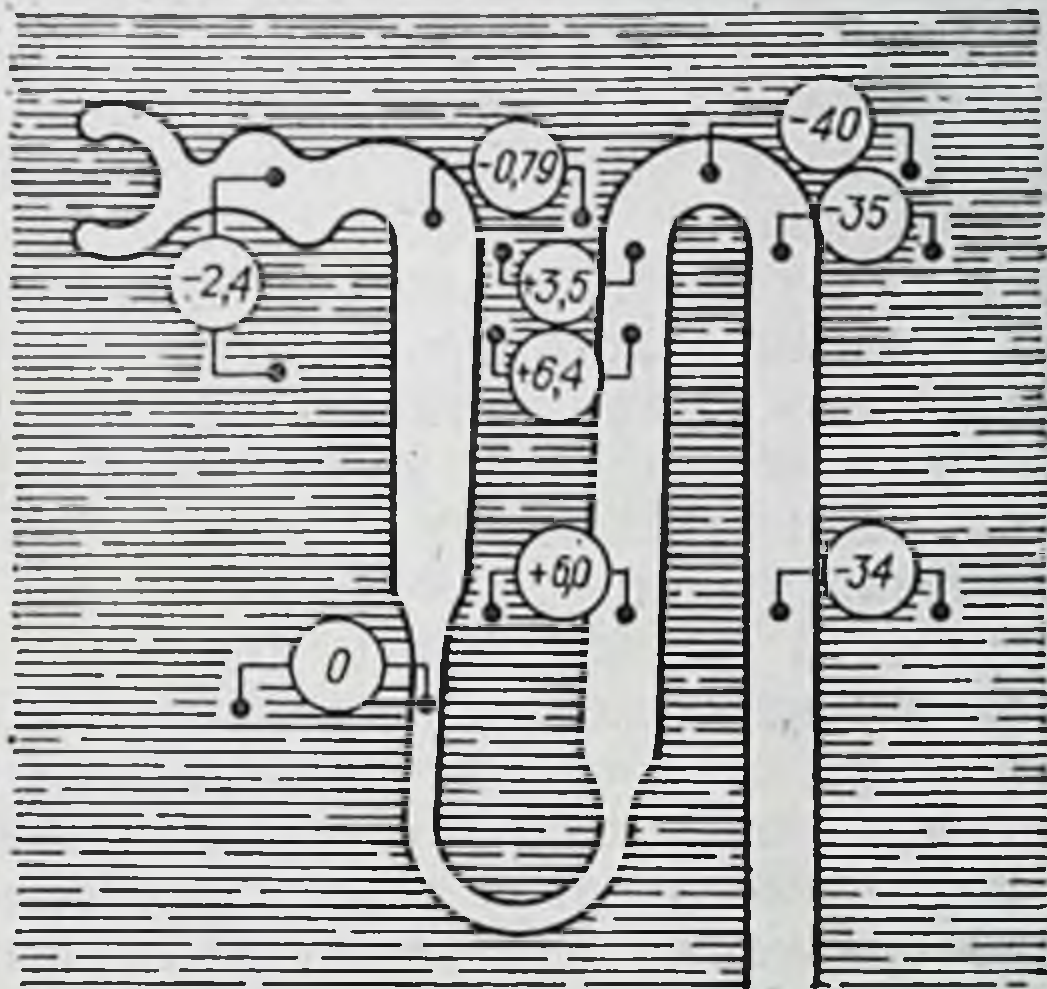


Рис. 6. Разность потенциала (в мВ) через стенку почечных канальцев.

активным транспортом натрия с диффузионным потенциалом, вызываемым увеличивающейся концентрацией Cl^- и снижающейся концентрацией бикарбоната в канальцевом содержимом. Абсолютная величина положительного потенциала больше в начальных, чем в конечных частях проксимального канальца. Этот потенциал обусловлен секрецией H^+ и диффузией CO_2 . Глюкоза и аланин нормализуют разность потенциалов только при введении в просвет канальца. В опытах с добавлением внутрь канальца метил-d-глюкозы, которая может реабсорбироваться, но не участвует в метаболизме в клетках, происходило частичное восстановление разности потенциалов. Следовательно, для появления потенциала существенно участие именно органических веществ вместе с натрием в транспорте через стенку канальца. Важно отметить, что в отсутствие глюкозы и

аминокислот реабсорбируются значительные количества натрия, но этот механизм не обеспечивает появления нормальной величины электроотрицательной разности потенциалов в проксимальном канальце [Schaffer J. A., Andreoli T. E., 1979]. Разность потенциалов зависит от наличия именно натрия в жидкости просвета канальца; его замена на литий или холин устраняла электроотрицательность. Роль Na/K насоса в создании разности потенциалов показана в опытах с заменой калия на натрий со стороны базолатеральной поверхности клетки. Подавление насоса убаином также устраняло разность потенциалов через стенку проксимального канальца.

Проницаемость стенки канальца для воды и ионов определяется свойствами апикальных плазматических мембран клеток, выстилающих каналец, и зоны плотного соединения (tight junction) клеточных контактов. Поверхность апикальной мембраны у клеток проксимального канальца очень велика из-за многочисленных микроворсинок щеточной каемки. Важной особенностью проксимального канальца является большая подвижность ионов через его стенку, самая высокая по сравнению с другими изученными эпителиальными структурами. Потоки ионов из межклеточной жидкости в просвет канальца и из него так велики, что чистый (разностный) поток ионов, представляющий собой истинное количество реабсорбируемого вещества, составляет лишь небольшую долю одностороннего потока из просвета канальца. Причина высокой ионной проводимости заключается в большой проницаемости зоны клеточных контактов. Электрическое сопротивление мембран клеток проксимальных канальцев протей составляет около 9500 Ом на см², в то время как сопротивление стенки такого же канальца в почке крысы в 1900 раз меньше — около 5 Ом на см² (рис. 7). Следовательно, поток ионов может проходить в зоне низкого электрического сопротивления, образованной клеточными контактами. Изучение ультраструктуры плотного контакта между клетками эпителия проксимального канальца дает возможность предположить высокую проницаемость этих зон [Voullraer E. L., 1976]. Проницаемость межклеточных промежутков не является константной величиной, она может меняться

при ряде физиологических состояний. Даже небольшое увеличение трансканальцевого осмотического градиента, вызываемое мочевиной, обратимо увеличивает проницаемость клеточных контактов в почечных канальцах.

Более века продолжается дискуссия о роли физических факторов в реабсорбции в проксимальном сегменте. По гипотезе К. Людвига, в процессе клубочковой фильтрации концентрация белка увеличивалась в конце гломерулярных капилляров вследствие поступления безбелкового ультрафильтрата в просвет нефрона; это повышенное онкотическое давление являлось той силой, которая обеспечивала реабсорбцию жидкости в проксимальном канальце. Были поставлены многочисленные эксперименты, в которых получены доводы за и против этой гипотезы. Е. Bresler (1976), развивая положение Людвига, считает, что жидкость из проксимального канальца реабсорбируется через проницаемую для электролитов стенку за счет онкотических и гидростатических сил, подобных тем, которые способствуют движению межклеточной жидкости в венозный отрезок капилляра. К. Ullrich (1970) полагает, что онкотическое давление в перитубулярных капиллярах может определять клубочково-канальцевый баланс. Увеличение клубочковой фильтрации приводит к возрастанию онкотического давления в перитубулярных капиллярах, что способствует усилению реабсорбции жидкости в проксимальном канальце. Чтобы выяснить роль онкотического давления в околоканальцевых капиллярах для проксимальной реабсорбции, осуществляли их микроперфузию растворами белка с онкотическим давлением 6,1 кПа (46,5 мм рт. ст.) и 3,5 кПа (25,9 мм рт. ст.), но ни абсолютная, ни относительная реабсорбция жидкости в проксимальном канальце не менялась. При внутривенном введении собаке 25% раствора альбумина клубочковая

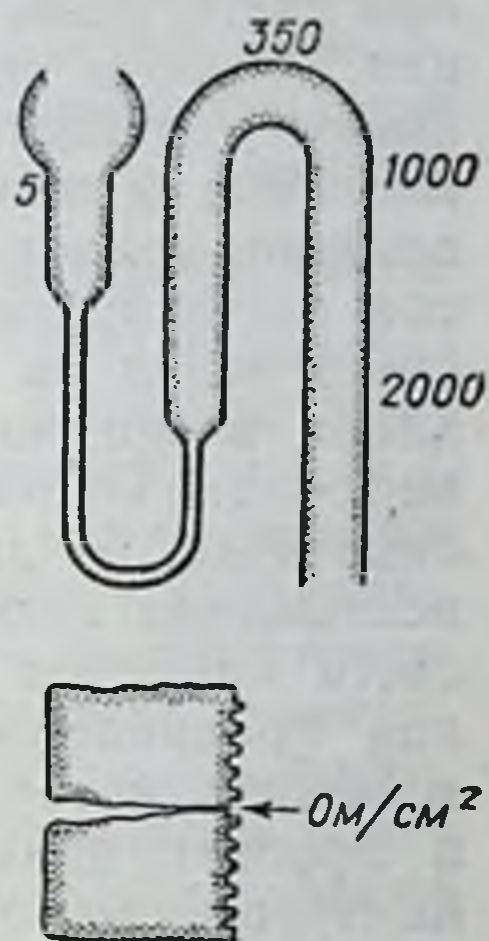


Рис. 7. Электрическое сопротивление стенки различных отделов почечных канальцев.

фильтрация и диаметр канальцев не изменялись, а относительная проксимальная реабсорбция уменьшалась на 38%. Эти данные указывают, что онкотическое давление не является определяющим фактором для проксимальной реабсорбции; наблюдавшееся в этих опытах повышение концентрации белка могло приводить к возрастанию объема крови и, в конечном счете, резко снижалась проксимальная реабсорбция. Однако нельзя не учитывать многочисленные данные, свидетельствующие о роли онкотического давления в проксимальной реабсорбции. Возможно, влияние коллоидно-осмотических сил сказывается на той части ионов натрия, которая движется из просвета вслед за пассивно реабсорбируемыми ионами хлора в конечных частях проксимального сегмента нефрона. Определенное влияние может оказывать онкотическое давление на скорость последующего всасывания жидкости, уже реабсорбируемой из просвета канальца в межклеточные промежутки. Высокая проницаемость зоны клеточных контактов, возможность потока ионов не только из просвета, но и в просвет канальца позволяет полагать, что чем быстрее будет оттекать реабсорбат из межклеточных промежутков, тем эффективнее будет осуществляться процесс реабсорбции. Дискуссия о характере проксимальной реабсорбции натрия — обусловлена ли она пассивным процессом или активным — завершилась четкими экспериментами, которые дали однозначный ответ. Охлаждение клеток канальца, добавление ингибиторов (цианистый калий, убаин) прекращало проксимальную реабсорбцию. Введение в просвет проксимального канальца изоосмотического раствора неэлектролита приводило к тому, что концентрация натрия в просвете могла снижаться до 108—110 ммоль/л, т. е. клетки канальца способны поддерживать градиент натрия до 30 ммоль/л по сравнению с плазмой крови, что также свидетельствует об активной природе процесса реабсорбции натрия. Необходимым условием для эффективной реабсорбции натрия является наличие калия и бикарбоната в перитубулярной жидкости.

Концентрация калия в жидкости проксимального канальца при различных условиях и у разных животных остается почти такой же, как в плазме крови,

т. е. концентрационный показатель $\frac{TF}{P} K$ близок единице. Так как к концу проксимального канальца в почке млекопитающих всасывается больше половины профильтровавшейся жидкости, а концентрация калия в ней не становится больше единицы ($\frac{TF}{P} K$ обычно колеблется в пределах от 0,69 до 0,92), следовательно, в этом канальце происходит интенсивная реабсорбция калия. Этот вывод подтверждается данными измерения концентрации K^+ у крыс с помощью селективных микроэлектродов, $\frac{TF}{P} K$ в первой части проксимального канальца равно $0,89 \pm 0,01$, в последней — $0,81 \pm 0,01$. Представление об активной природе процесса реабсорбции калия основано на том, что трансканальцевый градиент для калия меньше единицы и его перенос происходит против градиента электрохимического потенциала. Однако в литературе имеется ряд исследований, авторы которых рассматривают реабсорбцию калия в проксимальном канальце как пассивный процесс. Изучение механизма реабсорбции калия клетками проксимального канальца почки крысы привело к предположению, что активного калиевого насоса нет ни на обращенной в просвет канальца, ни на околоканальцевой плазматической мембране [Khuri R. N., 1974]. Подтверждают это следующие экспериментальные данные. В коре почки крысы содержание калия составляет (метод фотометрии в пламени) $136,3 \pm 4,2$ ммоль/кг клеточной воды, а электрометрическим методом внутриклеточная концентрация калия в проксимальном канальце была равна лишь $54,4 \pm 2,5$ ммоль. Разность потенциалов между просветом канальца и околоканальцевой жидкостью составляет $-0,7 \pm 0,2$ мВ; разность потенциалов через апикальную мембрану клетки — $67,8 \pm 1,0$ мВ; через базальную плазматическую мембрану — $68,5 \pm 1,0$ мВ. Расчетная величина равновесного калиевого потенциала через мембрану, обращенную в просвет канальца, составляет $-70,1 \pm 1,2$ мВ; между содержимым клетки и интерстициальной жидкостью — $66,1 \pm 1,2$ мВ. Так как концентрация свободных ионов калия в клетке ниже, чем ожидалось, исходя из содержания калия

в ткани, а также ввиду сходства величин разности потенциалов и расчетного равновесного калиевого потенциала, нет необходимости в существовании активного транспорта калия в плазматической мембране клетки проксимального канальца. Активным элементом системы электролитного транспорта может быть электрогенный либо электронейтральный натриевый насос [Khuri R. N. et al., 1974]. Предположение R. N. Khuri с сотр. о пассивном характере реабсорбции калия нуждается в дальнейшем анализе. Прежде всего не ясна причина низкой внутриклеточной концентрации ионов калия при очень высоком его содержании в ткани коры почки. Отсутствие данных о характере внутриклеточного распределения калия затрудняет обсуждение вопроса об истинных величинах калиевого равновесного потенциала через каждую из мембран клетки канальца.

Значительный прогресс в изучении электролитного состава жидкости из различных отделов нефрона был достигнут с помощью метода рентгеновского микроанализа для исследования жидкости, получаемой при микропункции. Оказалось, что в проксимальном канальце крысы реабсорбируется лишь около 20% профильтровавшегося магния, 50% кальция и 66% фосфатов. Основное количество магния всасывается в петле Генле, в ней же реабсорбируется 42% кальция и полностью отсутствует всасывание фосфатов. Проблема трансцеллюлярного транспорта кальция слабее разработана, чем вопросы транспорта одновалентных ионов. Распределение кальция во внеклеточной и внутриклеточной среде очень гетерогенно. Во внеклеточной жидкости, помимо ионов кальция, имеется кальций, связанный с белком и в виде хелатов. На внешней поверхности клетки кальций связан с функциональными группами плазматической мембраны и мукопротеинами гликокаликса — в этих компонентах сосредоточено до 90% общего кальция клетки. Внутриклеточная концентрация кальция — 0,3 ммоль, однако 99% его аккумулируется в митохондриях. Полупериод обмена кальция цитоплазмы с внеклеточной средой равен 20—30 мин, для митохондриального кальция эта величина более 200 мин. В цитоплазме клеток канальца находится менее 1% кальция от его общего содержания и

клетке, концентрация в воде цитоплазмы кальция весьма мала — ниже 10^{-6} М. Его активность, возможно, еще ниже, так как в цитоплазме он связан с белками клетки и другими веществами. Поступление кальция в клетку происходит по электрохимическому градиенту и носит характер облегченной диффузии. В этом процессе участвуют переносчики, но он не зависит от энергии клеточного обмена. Выделение этого иона из клетки происходит с помощью механизмов активного транспорта, так как при введении разобщителя дыхания и фосфорилирования 2,4-динитрофенола увеличилась экскреция и уменьшилась реабсорбция Ca^{2+} почкой. Полагают, что увеличение внутри клетки концентрации ионизированного кальция активирует кальциевый насос. В ряде клеток обнаружена зависимость от Mg^{2+} , активируемая Ca^{2+} АТФаза. Эта АТФаза активируется при увеличении концентрации внутриклеточного кальция. Регуляторами внутриклеточной концентрации кальция служат митохондрии, временно накапливающие часть кальция, и кальциевый насос плазматической мембраны. Из коры почки был выделен белок, связывающий кальций; этому белку приписывается важная роль в транспорте кальция в процессе обратного всасывания из ультрафильтрата.

При нормальном уровне клубочковой фильтрации и концентрации фосфатов в плазме 1,14 ммоль/л в просвет нефрона поступает около 0,132 ммоль/мин этого вещества. В ультрафильтрате при рН 7,4 80% фосфатов представлено в виде HPO_4^{2-} и 20% — H_2PO_4^- . В извитой части проксимального канальца реабсорбируется 60—70% профильтровавшихся фосфатов, причем легче транспортируются H_2PO_4^- , чем HPO_4^{2-} . Реабсорбция фосфатов клеткой этого канальца осуществляется системой транспорта, характеризующейся насыщением и имеющей ограниченную емкость. При увеличении концентрации фосфатов в плазме достигается порог, после чего нереабсорбированные ионы поступают в последующие отделы нефрона, где частично всасываются, а остаток выделяется с мочой. Напротив, гипофосфатемия и уменьшение клубочковой фильтрации приводят к более интенсивной реабсорбции фосфатов в проксимальном

сегменте. Ранее полагали, что в клетке имеется специальная система активного транспорта фосфатов. По новым данным, всасывание фосфатов осуществляется при участии механизма вторично-активного транспорта. Переносчик связывается с натрием и фосфатом, пересекает вместе с ними мембрану щеточной каемки и освобождает оба иона в цитоплазму (рис. 8). Далее натрий удаляется из клетки насосом,

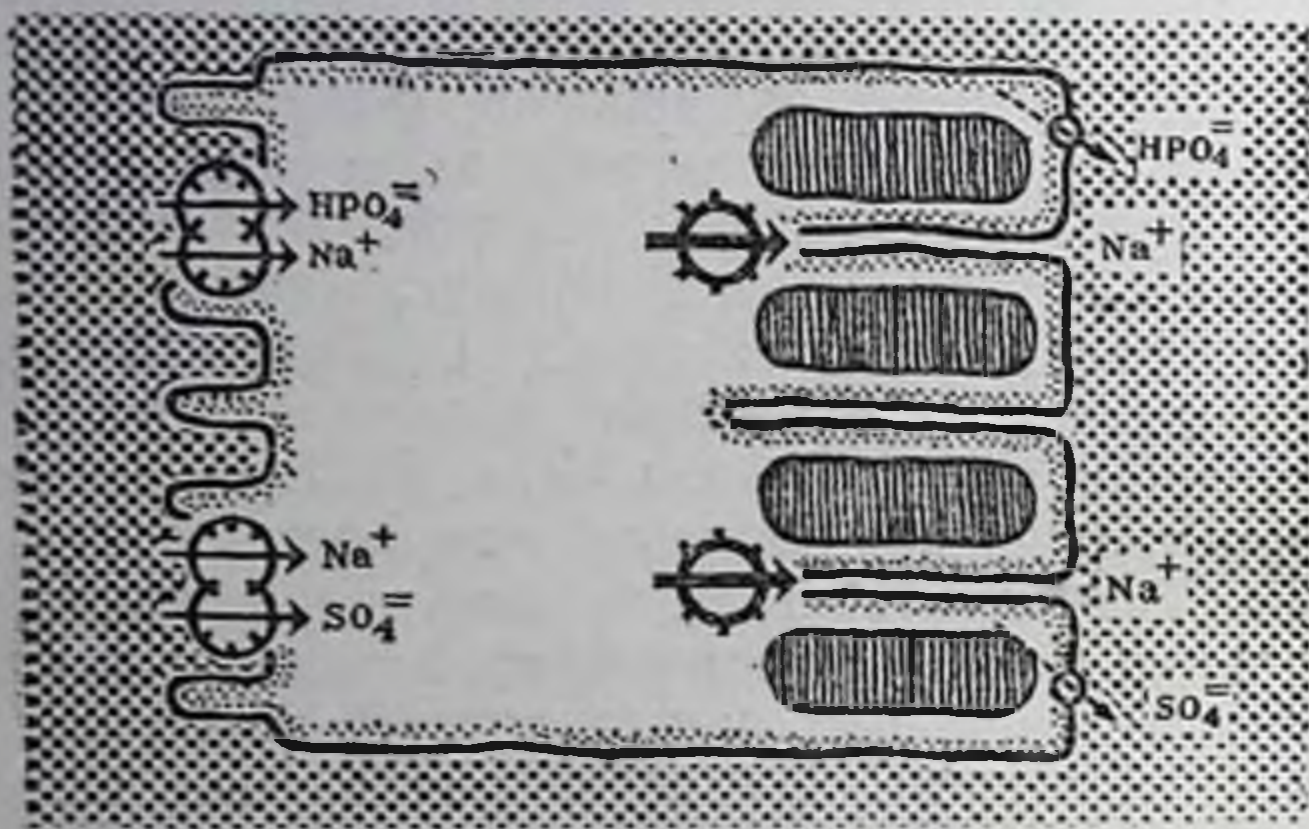


Рис. 8. Схема вторично-активного транспорта сульфатов и фосфатов.

а фосфат — при участии переносчика. Реабсорбция фосфатов в проксимальном канальце регулируется в зависимости от их уровня в крови. При введении в организм фосфатов реабсорбция HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- снижается и составляет 22% от количества профильтровавшихся ионов. Уменьшение относительной реабсорбции фосфатов — следствие не только специфической реакции на изменение их баланса в организме, но и увеличения объема внеклеточной жидкости и обусловленного этим снижения реабсорбции натрия (см. стр. 146). До недавнего времени полагали, что HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- в почке млекопитающих, по-видимому, только фильтруются и реабсорбируются. Новые микропункционные исследования транспорта фосфатов в нефроне после острой нагрузки ими дали противоположные результаты. В лаборатории Ф. Мореля было установлено, что гиперфосфатемия вызывает снижение в проксимальном канальце относи-

тельной реабсорбции ряда ионов — фосфатов, натрия, хлора и калия. В конечных отделах канальцев реабсорбция фосфатов возростала вследствие увеличения количества этих ионов, поступающих в просвет нефрона при фильтрации в клубочках. В более ранних микропункционных экспериментах с нагрузкой фосфатами также не было получено никаких доказательств их секреции. Иные данные получили исследователи из Бернского университета, согласно которым нагрузка фосфатами и введение паратгормона вызывает у ненаркотизированных крыс большее выделение фосфатов, чем профильтровалось в клубочках; местом секреции фосфатов они считают начальные отделы проксимального канальца и самые дистальные участки нефрона.

При введении избытка сульфатов происходит быстрое насыщение систем канальцевого транспорта, и их экскреция из организма становится пропорциональной количеству сульфатов, профильтровавшихся в просвет нефрона. Из-за относительно небольшой величины Tm_{SO_4} , в обычных условиях наблюдается насыщение транспортных систем, обеспечивающих реабсорбцию сульфатов; после введения в кровь раствора сульфатов их концентрация в плазме увеличивается, и показатель очищения от сульфатов начинает приближаться у собак к показателю очищения от креатинина. У человека Tm_{SO_4} составляет 0,04—0,12 ммоль/мин на 1,73 м². При расчете Tm_{SO_4} в мкмольях SO_4^{2-} на 1 мл клубочкового филтратата найдены довольно близкие значения: у человека — 0,97, у собаки — 1,65, у крысы — 1,02. В опытах на собаках методом временной остановки мочеотделения показано, что сульфаты реабсорбируются в проксимальном канальце в месте наиболее активной секреции ПАГ. Одним из интереснейших, но, к сожалению, малоработанных вопросов является механизм транспорта сульфатов через клетку. В процессе реабсорбции сульфатов, по-видимому, на одном из этапов они накапливаются в почечной клетке. В опытах *in vitro* аккумуляция $^{35}SO_4^{2-}$ в срезах коры почек угнетается тиосульфатом, l-аргинином, субстратами арилсульфатазы и др. Некоторые из этих веществ увеличивают экскрецию сульфатов. Так, тиосульфат уменьшает реабсорбцию сульфатов, кон-

курируя с ними за общий компонент системы переноса. Тиосульфат в отличие от сульфата подвергается не только реабсорбции, но и секреции в почке млекопитающих. Тиосульфат является конкурентным ингибитором транспорта в системе реабсорбции этих веществ, в то же время система секреции дифференцирует сульфат и тиосульфат, транспортируя лишь тиосульфат. Более того, секреция тиосульфата в почке собак не угнетается сульфатом. Предложены две гипотезы механизма трансцеллюлярного транспорта SO_4^{2-} . F. Berglund в 1969 г. высказал предположение, что две молекулы АТФ взаимодействуют с SO_4^{2-} и образуется аденозин-3'-фосфат-5'-фосфосульфат. Это соединение в комплексе с переносчиком движется через клеточную мембрану, и на ее внутренней стороне в процессе гидролиза освобождается сульфат. Он транспортируется по клетке и удаляется через базолатеральную мембрану. Другое предположение основано на том факте, что внутри мембранных пузырьков, образующихся из щеточной каемки клеток проксимального канальца, сульфат входит лишь в присутствии натрия. Следовательно, имеется специальный переносчик для сульфата, активность которого зависит от присутствия натрия. Иными словами, механизм реабсорбции сульфата напоминает описанный выше для фосфатов.

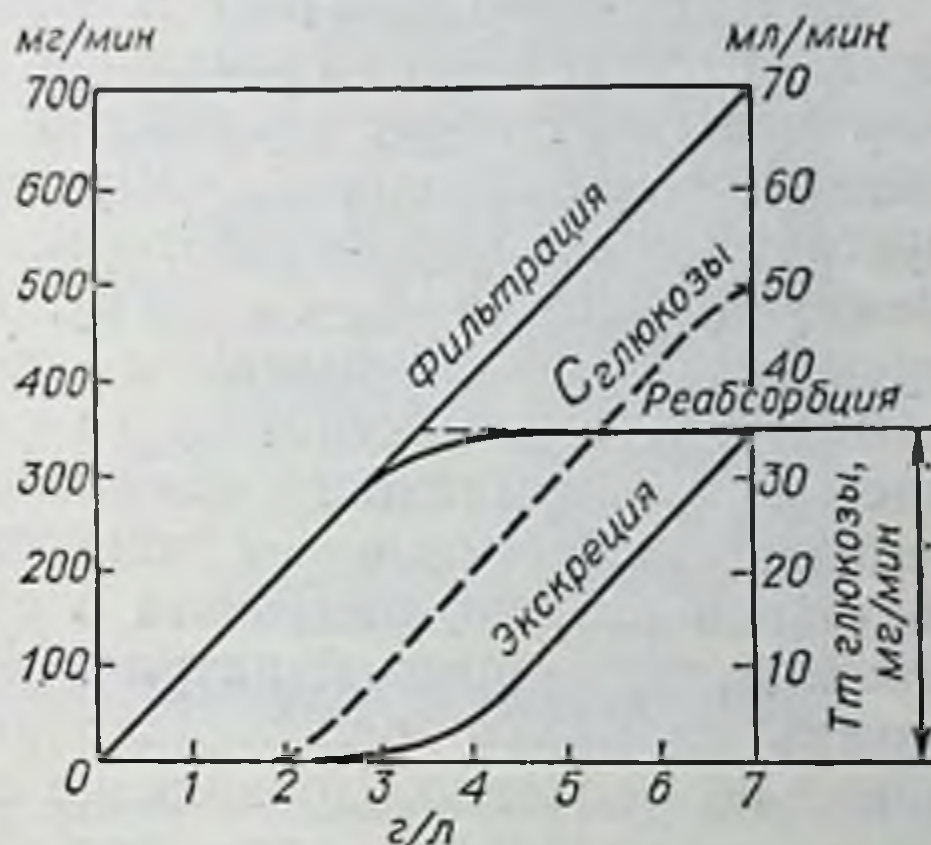
ГЛЮКОЗА

В обычных условиях в просвет нефрона с ультрафильтратом поступает более 100 мг глюкозы ежеминутно, она практически полностью реабсорбируется клетками проксимального канальца, и в моче современными методами выявляются лишь следы глюкозы. Суточное количество экскретируемой глюкозы не превышает 130 мг. Так как реабсорбция глюкозы зависит от количества переносчиков и скорости их работы, то количественная оценка способности почки к максимальной реабсорбции глюкозы (Tm_G) стала одним из важных тестов в физиологическом эксперименте и в клинике при оценке функционального состояния проксимального отдела нефронов, массы функционирующих канальцев. Считается, что величину Tm_G ограничивает лишь число переносчиков, но

не энергоснабжение транспорта. Для количественной оценки этого показателя вводят в кровь испытуемого глюкозу. Сначала глюкоза в моче не выявляется, ее экскреция почкой начинается лишь, когда гипергликемия приведет к столь значительному поступлению глюкозы в ультрафильтрат, что количество профильтрованной глюкозы превысит реабсорбционную способность канальцев, т. е. будут заняты все переносчики и избыток глюкозы в просвете канальца приведет к глюкозурии (рис. 9). Расчет величины максимальной реабсорбции глюкозы проводится по

Рис. 9. Соотношение между концентрацией глюкозы в плазме крови, ее фильтрацией, реабсорбцией и экскрецией [Balint P., 1969].

По оси ординат слева — количество фильтруемой, реабсорбируемой и экскретируемой глюкозы, справа — очищение от глюкозы; по оси абсцисс — концентрация глюкозы в плазме крови.



формуле: $Tm_G = C_{in} \cdot P_G \cdot w - U_G \cdot V$, где P_G и U_G — концентрация глюкозы в плазме крови и моче; соответственно, w — фракция воды в плазме крови. Если во всех канальцах имеется соответствие между количеством фильтруемой в них глюкозы и способностью клеток к их реабсорбции, то максимальная реабсорбция глюкозы будет одновременно достигнута во всех нефронах. Это найдет выражение в том, что глюкозурия станет увеличиваться пропорционально увеличению гипергликемии. Если же нефроны гетерогенны по способности реабсорбировать глюкозу, то будет наблюдаться расхождение между нефронами во времени наступления глюкозурии — она будет появляться при разном уровне гипергликемии, Tm_G в разных нефронах будет достигаться при увеличении концентрации глюкозы в плазме крови от 9,99—11,10 ммоль/л почти до 22,20 ммоль/л. Это явление носит название расщепления кривой титрования

нефронов глюкозой и отражает степень морфологической и функциональной гетерогенности нефронов, различий клубочково-канальцевого баланса. Количество глюкозы, реабсорбируемое при максимальной нагрузке всех ее мембранных переносчиков, является стандартной величиной и соответствует у мужчин 375 ± 80 , а у женщин — 303 ± 55 мг/мин на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела [Smith H. W., 1951]. Увеличение T_{mg} наблюдается при акромегалии, введении тироксина; снижение наступает при болезни Аддисона, сывороточной сенсибилизации.

Значительный прогресс в познании природы мембранного транспорта глюкозы в почечных канальцах был достигнут после разработки метода отдельного выделения мембранных пузырьков из обращенной в просвет канальца и базолатеральной плазматических мембран [Ullrich K. J., 1979]. На этих модельных препаратах были выяснены особенности переноса глюкозы и аминокислот через различные мембраны клетки проксимального канальца. Мембранные пузырьки, полученные из плазматических мембран щеточной каемки, помещали в раствор, содержащий глюкозу, но лишенный натрия. Поступление глюкозы внутрь пузырька происходило за счет диффузии и довольно медленно. Добавление ионов Na к раствору резко активировало этот процесс и на основании изучения кинетики реакции, замещения Na^+ на другие ионы или глюкозы на иные сахара удалось убедительно показать, что в этой мембране глюкоза и Na^+ образуют комплекс с переносчиком, который обеспечивает их быстрый транспорт через барьер внутрь пузырька (рис. 10). Необходимость переносчика для глюкозы обусловлена тем, что глюкоза не растворима в липидах и не может легко проходить через плазматическую мембрану внутрь клетки. Движение этого переносчика угнетается ингибитором транспорта сахаров — флоридзином. Напротив, поступление глюкозы внутрь пузырьков, полученных из базолатеральных мембран, не зависит от присутствия натрия и в большей степени угнетается флоретинном, чем флоридзином. Результаты этих исследований, а также данные, полученные с применением других методических подходов, позволяют реконструировать схему реабсорбции сахаров и ряда дру-

гих неэлектролитов в почке. Перенос глюкозы через мембрану клетки — самый медленный этап трансцеллюлярного транспорта. Апикальная мембрана клетки проксимального канальца отличается высокой селективностью и односторонней проницаемостью, и глюкоза, попав в цитоплазму, из клетки уже не проходит в просвет канальца. Специфическим ингибитором транспорта глюкозы является флоридзин. Если полагать, что 1 моль флоридзина блокирует

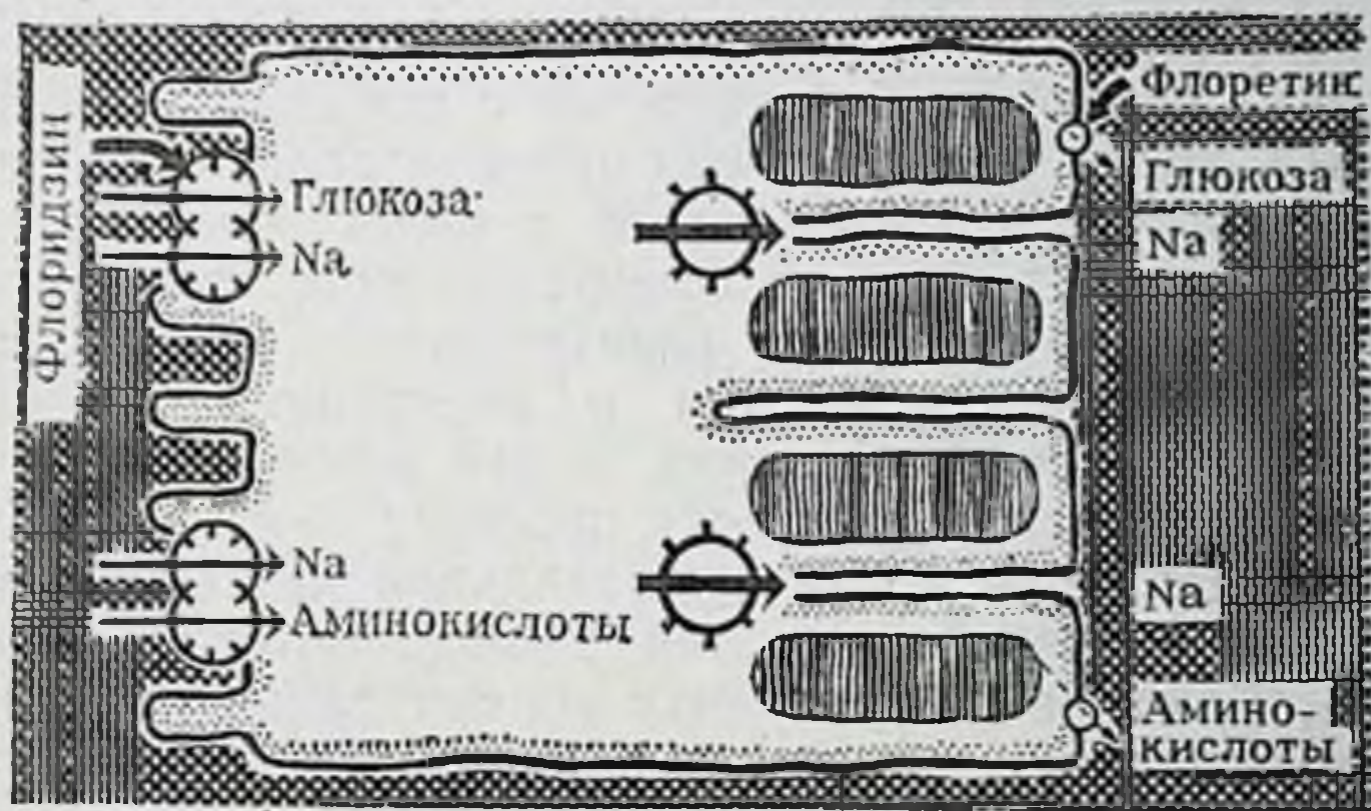


Рис. 10. Схема реабсорбции глюкозы и аминокислот.

1 моль переносчика, то 1 переносчик транспортирует за 1 мин 1390 молекул глюкозы, а в мембране одной клетки проксимального канальца содержится 10^7 молекул переносчиков глюкозы. Для взаимодействия глюкозы с переносчиком необходимы ОН-группы у 3 и 6 углеродных атомов и D-конфигурация пиранозиды. Далее глюкоза движется по цитоплазме до базальной мембраны. Перенос глюкозы через эту мембрану также происходит с участием переносчика, чувствительного к флоретину, но здесь транспорт носит характер облегченной диффузии и не требует присутствия ионов Na.

Таким образом, система транспорта натрия в нефроне является движущей силой не только для реабсорбции ряда электролитов, но и неэлектролитов, в частности глюкозы и аминокислот. Нужно учитывать, что при сопряженном транспорте двух веществ, если одно из них переносится за счет энергии

клеточного обмена, а второе лишь зависит от переноса первого вещества (в данном случае натрия), то хотя транспорт второго вещества (глюкозы) происходит и против концентрационного градиента, он не будет относиться к категории активного транспорта. Это обусловлено тем, что движение глюкозы непосредственно не сопряжено с метаболическими реакциями. Перенос глюкозы через стенку проксимального канальца обеспечивается механизмом, получившим название вторично-активного транспорта. В апикальной плазматической мембране клетки (щеточная каемка) переносчик соединяется с глюкозой и ионом натрия, после чего комплекс приобретает способность перемещаться в мембране, и в цитоплазму клетки глюкоза входит против концентрационного градиента, а натрий — по градиенту электрического потенциала. Апикальная часть клетки с внутренней стороны имеет отрицательный заряд, в ней ниже концентрация натрия, чем в жидкости просвета канальца. Ион натрия движется в сторону базальной мембраны, где насосом активно удаляется в межклеточную жидкость. Глюкоза по градиенту концентрации проходит через базальную мембрану в интерстициальное пространство, далее оттекает с кровью околоканальцевых капилляров. Таким образом, первично-активный транспорт натрия, на который расходуется энергия клеточного метаболизма, используется для переноса против концентрационного градиента глюкозы, транспорт которой поэтому рассматривается как вторично-активный.

Аналогичный механизм описан и для переноса аминокислот; различие заключается только в переносчиках, обеспечивающих реабсорбцию различных групп аминокислот.

Увеличение экскреции сахара с мочой может быть специфичным для глюкозы (глюкозурия) либо быть проявлением иных видов меллитурии, например пентозурии, фруктозурии и т. п. Глюкозурия делится на два вида: почечную и экстраренальную; первый вариант наблюдается при нормальной концентрации глюкозы в крови, второй — при гипергликемии, например при сахарном диабете. Суточная потеря глюкозы с мочой может достигать 100 г. Характер глюкозурии при сахарном диабете может меняться в

динамике заболевания, несмотря на постоянно высокую концентрацию глюкозы в плазме крови. Это обусловлено тем, что степень глюкозурии зависит от клубочково-канальцевого баланса. При длительном течении сахарного диабета в капиллярах клубочков могут откладываться белково-мукополисахаридные комплексы с образованием интеркапиллярного гломерулосклероза. Тем самым объем ультрафильтрата, поступающего в каждый нефрон, уменьшается, а функциональная способность клеток канальцев сохраняется. Меньшая фильтрация даже в условиях гипергликемии приводит к меньшей нагрузке нефронов глюкозой, клетки успевают ее реабсорбировать, что клинически выражается в уменьшении потери глюкозы с мочой, несмотря на развитие сахарного диабета. Глюкозурия почечного происхождения в качестве основного симптома является редким заболеванием, чаще она служит одним из симптомов нарушения почечной функции, например при синдроме Фанкони. Почечная глюкозурия может иметь две формы: сниженный порог для реабсорбции глюкозы и низкую величину Tm_G , низкий порог для реабсорбции глюкозы, очень большое расщепление кривой титрования глюкозой при нормальном значении Tm_G [Valtin Н., 1979]. Рассмотрим их физиологические механизмы. Первая может наблюдаться при уменьшении массы функционирующих проксимальных канальцев и дефекте системы переносчиков глюкозы, что должно сопровождаться более быстрым наступлением глюкозурии и уменьшением Tm_G . Вероятно, возможны различные типы нарушения функциональной способности переносчиков глюкозы — изменение их сродства к глюкозе или натрию, подвижности в мембране, наконец, такую же картину может дать и изменение деятельности других элементов клеточной системы транспорта глюкозы, включая скорость ее выведения через базолатеральные мембраны. Вторая форма почечной глюкозурии может определяться большим разнообразием функциональных состояний нефронов, в части из которых резко нарушен транспорт глюкозы, в других же он увеличен. Наряду с этим, возможен дисбаланс между клубочковой фильтрацией и реабсорбционной способностью данного нефрона. Гетерогенность нефронов в почке в таких условиях может

дать картину глюкозурии из-за низкого порога для реабсорбции глюкозы, большой величины расщепления кривой титрования при нормальном T_m .

АМИНОКИСЛОТЫ

В клубочковом фильтрате такая же, как и в плазме крови, концентрация аминокислот — 2,5—3,5 ммоль/л. Баланс аминокислот определяется гидролизом белков пищи, синтезом в клетках ряда аминокислот или их образованием в процессе катаболизма тканевых белков, утилизацией аминокислот при синтезе новых белков и экскрецией почкой нереабсорбированных аминокислот. В обычных условиях обратному всасыванию подвергается до 90% профильтровавшихся аминокислот, причем этот процесс происходит главным образом в начальных участках проксимального извитого канальца. Механизм трансцеллюлярного транспорта аминокислот подобен описанному ранее для глюкозы. Аминокислота соединяется в мембране щеточной каемки со специфическим для нее участком на переносчике (см. рис. 10), он присоединяет натрий, и комплекс перемещается в мембране, освобождая в цитоплазму аминокислоту и натрий [Ullrich K. J., 1979]. Системы канальцевого транспорта аминокислот характеризуются насыщением, т. е. имеют ограниченное количество переносчиков, и когда все они соединяются с соответствующими аминокислотами, избыток последних остается в канальцевой жидкости и экскретируется с мочой. Существуют несколько типов переносчиков, которые специфичны для определенных групп аминокислот и имеют разное значение T_m . Этот показатель может зависеть либо от неодинакового числа разных типов переносчиков, либо от различной скорости их перемещения в мембране, присоединения и отдачи аминокислот. В литературе приводят различные данные о количестве механизмов транспорта аминокислот — их насчитывают от 4 до 7 (рис. 11). Предположение о существовании одного типа переносчиков для нескольких аминокислот основано на том, что при введении избытка данной аминокислоты усиливается экскреция всех аминокислот только одной группы. В пользу этого предположения говорят и данные клинических наблюдений

пациентов с генетически обусловленным дефектом некоторых транспортных систем в почке. Описаны переносчики для основных — диаминоаминокислот (цистин, лизин, аргинин, орнитин), кислых — дикарбоновых аминокислот (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота), иминокислот и глицина

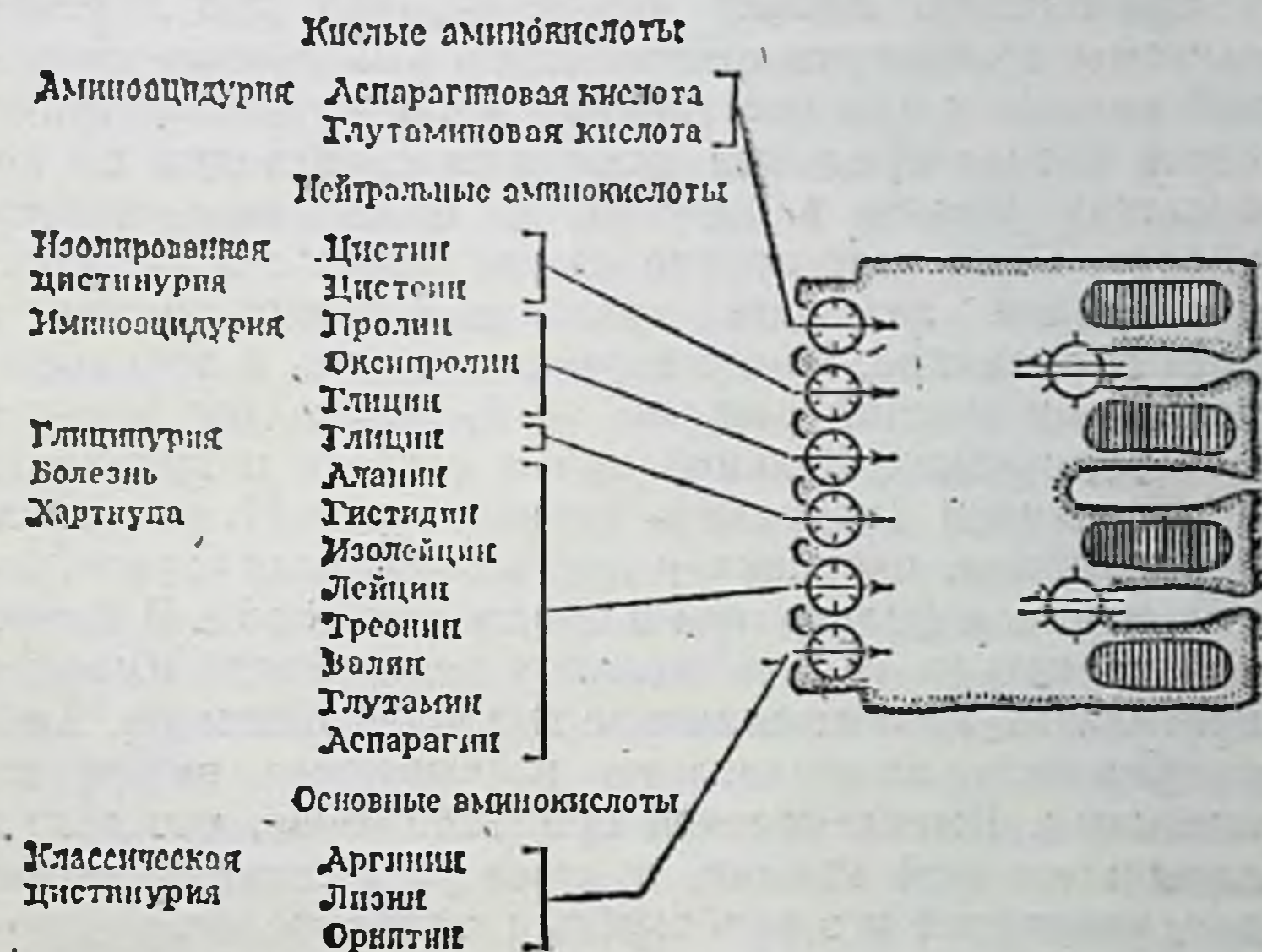


Рис. 11. Системы реабсорбции аминокислот и типы аминоацидурии.

(пролин, оксипролин, глицин), нейтральных аминокислот (валин, лейцин, изолейцин и др.), β -аминокислот (β -аланин, β -аминоизомасляная кислота) (см. рис. 11). Таким образом, перенос аминокислот через мембрану щеточной каемки является стереоспецифическим для их определенных групп, насыщаемым и зависимым от присутствия натрия. Так как для поступления аминокислот в клетку в ней должен быть создан градиент концентрации натрия, обусловленный его активным выведением через базолатеральную мембрану, процесс реабсорбции аминокислот косвенно зависит от потребления кислорода и эффективности энергетического аппарата клетки. Поступившие в клетку аминокислоты перемещаются к латеральным и базальной плазматической мембранам,

выведение через которые осуществляется механизмом облегченной диффузии. Имеются данные о возможности поступления аминокислот через базолатеральные мембраны внутрь клетки. Для построения белков клетки требуется механизм извлечения аминокислот из внеклеточной жидкости и их транспорта в цитоплазму. Весьма возможно, что при дефекте системы транспорта аминокислот в мембране щеточной каемки и при поступлении в клетку аминокислот, через базолатеральные мембраны происходит их небольшая утечка в просвет, т. е. секреция аминокислот. Пока этот вопрос не разработан; хотя функциональное значение транспорта аминокислот в клетку очевидно, но его возможная роль в происхождении аминоацидурии не ясна. Одна из важных метаболических функций почки состоит в гидролизе полипептидов (например, ангиотензина II, гастрина, брадикинина, инсулина и др.) и некоторых белков, поступающих с фильтратом в просвет канальца. В щеточной каемке на ее люменальной поверхности имеются пептидазы, осуществляющие гидролиз пептидов, а образующиеся аминокислоты всасываются этими же клетками. Высказывается предположение, что пептидазы щеточной каемки, помимо расщепления пептидов, участвуют и в реабсорбции аминокислот.

Новейшие данные о функциональном состоянии почки при некоторых наследственных и приобретенных заболеваниях оказались весьма важными для понимания их патогенеза и механизма работы почки. Значение этих исследований состоит в выявлении многих звеньев клеточных процессов, лежащих в основе реабсорбции и секреции веществ в клетках канальцев, которые недоступны физиологическому эксперименту. Причина, вероятно, заключается в том, что если молекулярные изменения одного из звеньев биохимических реакций не являются фатальными и могут компенсироваться, то организм не погибает и недостаточность выявляется лишь при большой нагрузке либо декомпенсации. Нарушения функций клеток проксимального канальца могут быть генерализованными (например, такого типа, как при синдроме Фанкони) или специфическими (например, почечная глюкозурия). При синдроме Фанкони наблюдаются значительные изменения ряда функций

канальцев — выявляются аминоацидурия, глюкозурия, усиленное выделение почкой фосфатов, бикарбоната. Этот синдром наблюдается как при наследственных (цистиноз, галактоземия, семейный нефроз, болезнь Вильсона и др.) и приобретенных (амилоидоз, рак поджелудочной железы, миеломная болезнь и др.) заболеваниях, так и при токсикозах (отравление тяжелыми металлами, малеиновой кислотой, при передозировке витамина D). Считается, что причина этих многообразных нарушений заключается в патологическом изменении одного или нескольких звеньев внутриклеточного метаболизма. Так, при наследственном заболевании — цистинозе — в клетках откладываются огромные количества цистина, который, как известно, является ингибитором SH-содержащих ферментов. Работа клеток в этих условиях возможна лишь потому, что цистин не свободно распределен по цитоплазме, а откладывается в лизосомах. Полагают, что при синдроме Фанкони нарушение одного из звеньев метаболизма клеток проксимального канальца (возможно, энергоснабжения) уменьшает реабсорбцию многих веществ, всасываемых клетками этого канальца. Было высказано интересное альтернативное объяснение механизма синдрома Фанкони [Bergegon M. et al., 1976]. Суть его состоит в том, что мембрана щеточной каемки клеток проксимального канальца сохраняет способность к переносу веществ из просвета в цитоплазму, но теряется ее обычная непроницаемость для этих же веществ и они снова диффундируют в канальцевую жидкость. Последующие отделы нефрона реабсорбируют многие ионы, однако те вещества, которые могут всасываться лишь в проксимальном канальце (глюкоза, аминокислоты), экскретируются почкой.

Увеличение экскреции аминокислот почкой (аминоацидурия) возможно вследствие ряда причин: отсутствия или низкой активности в организме ферментов катаболизма ряда аминокислот; наследственного или приобретенного нарушения одной или нескольких систем транспорта аминокислот в мембране щеточной каемки; дефекта трансцеллюлярного механизма переноса аминокислот через клетку проксимального канальца; секреции аминокислот из крови в просвет канальца.

выведение через которые осуществляется механизмом облегченной диффузии. Имеются данные о возможности поступления аминокислот через базолатеральные мембраны внутрь клетки. Для построения белков клетки требуется механизм извлечения аминокислот из внеклеточной жидкости и их транспорта в цитоплазму. Весьма возможно, что при дефекте системы транспорта аминокислот в мембране щеточной каемки и при поступлении в клетку аминокислот, через базолатеральные мембраны происходит их небольшая утечка в просвет, т. е. секреция аминокислот. Пока этот вопрос не разработан; хотя функциональное значение транспорта аминокислот в клетку очевидно, но его возможная роль в происхождении аминоацидурии не ясна. Одна из важных метаболических функций почки состоит в гидролизе полипептидов (например, ангиотензина II, гастрина, брадикинина, инсулина и др.) и некоторых белков, поступающих с фильтратом в просвет канальца. В щеточной каемке на ее люменальной поверхности имеются пептидазы, осуществляющие гидролиз пептидов, а образующиеся аминокислоты всасываются этими же клетками. Высказывается предположение, что пептидазы щеточной каемки, помимо расщепления пептидов, участвуют и в реабсорбции аминокислот.

Новейшие данные о функциональном состоянии почки при некоторых наследственных и приобретенных заболеваниях оказались весьма важными для понимания их патогенеза и механизма работы почки. Значение этих исследований состоит в выявлении многих звеньев клеточных процессов, лежащих в основе реабсорбции и секреции веществ в клетках канальцев, которые недоступны физиологическому эксперименту. Причина, вероятно, заключается в том, что если молекулярные изменения одного из звеньев биохимических реакций не являются фатальными и могут компенсироваться, то организм не погибает и недостаточность выявляется лишь при большой нагрузке либо декомпенсации. Нарушения функций клеток проксимального канальца могут быть генерализованными (например, такого типа, как при синдроме Фанкони) или специфическими (например, почечная глюкозурия). При синдроме Фанкони наблюдаются значительные изменения ряда функций

канальцев — выявляются аминоацидурия, глюкозурия, усиленное выделение почкой фосфатов, бикарбоната. Этот синдром наблюдается как при наследственных (цистиноз, галактоземия, семейный нефроз, болезнь Вильсона и др.) и приобретенных (амилоидоз, рак поджелудочной железы, миеломная болезнь и др.) заболеваниях, так и при токсикозах (отравление тяжелыми металлами, малеиновой кислотой, при передозировке витамина D). Считается, что причина этих многообразных нарушений заключается в патологическом изменении одного или нескольких звеньев внутриклеточного метаболизма. Так, при наследственном заболевании — цистинозе — в клетках откладываются огромные количества цистина, который, как известно, является ингибитором SH-содержащих ферментов. Работа клеток в этих условиях возможна лишь потому, что цистин не свободно распределен по цитоплазме, а откладывается в лизосомах. Полагают, что при синдроме Фанкони нарушение одного из звеньев метаболизма клеток проксимального канальца (возможно, энергоснабжения) уменьшает реабсорбцию многих веществ, всасываемых клетками этого канальца. Было высказано интересное альтернативное объяснение механизма синдрома Фанкони [Bergeron M. et al., 1976]. Суть его состоит в том, что мембрана щеточной каемки клеток проксимального канальца сохраняет способность к переносу веществ из просвета в цитоплазму, но теряется ее обычная непроницаемость для этих же веществ и они снова диффундируют в канальцевую жидкость. Последующие отделы нефрона реабсорбируют многие ионы, однако те вещества, которые могут всасываться лишь в проксимальном канальце (глюкоза, аминокислоты), экскретируются почкой.

Увеличение экскреции аминокислот почкой (аминоацидурия) возможно вследствие ряда причин: отсутствия или низкой активности в организме ферментов катаболизма ряда аминокислот; наследственного или приобретенного нарушения одной или нескольких систем транспорта аминокислот в мембране щеточной каемки; дефекта трансцеллюлярного механизма переноса аминокислот через клетку проксимального канальца; секреции аминокислот из крови в просвет канальца.

БЕЛОК

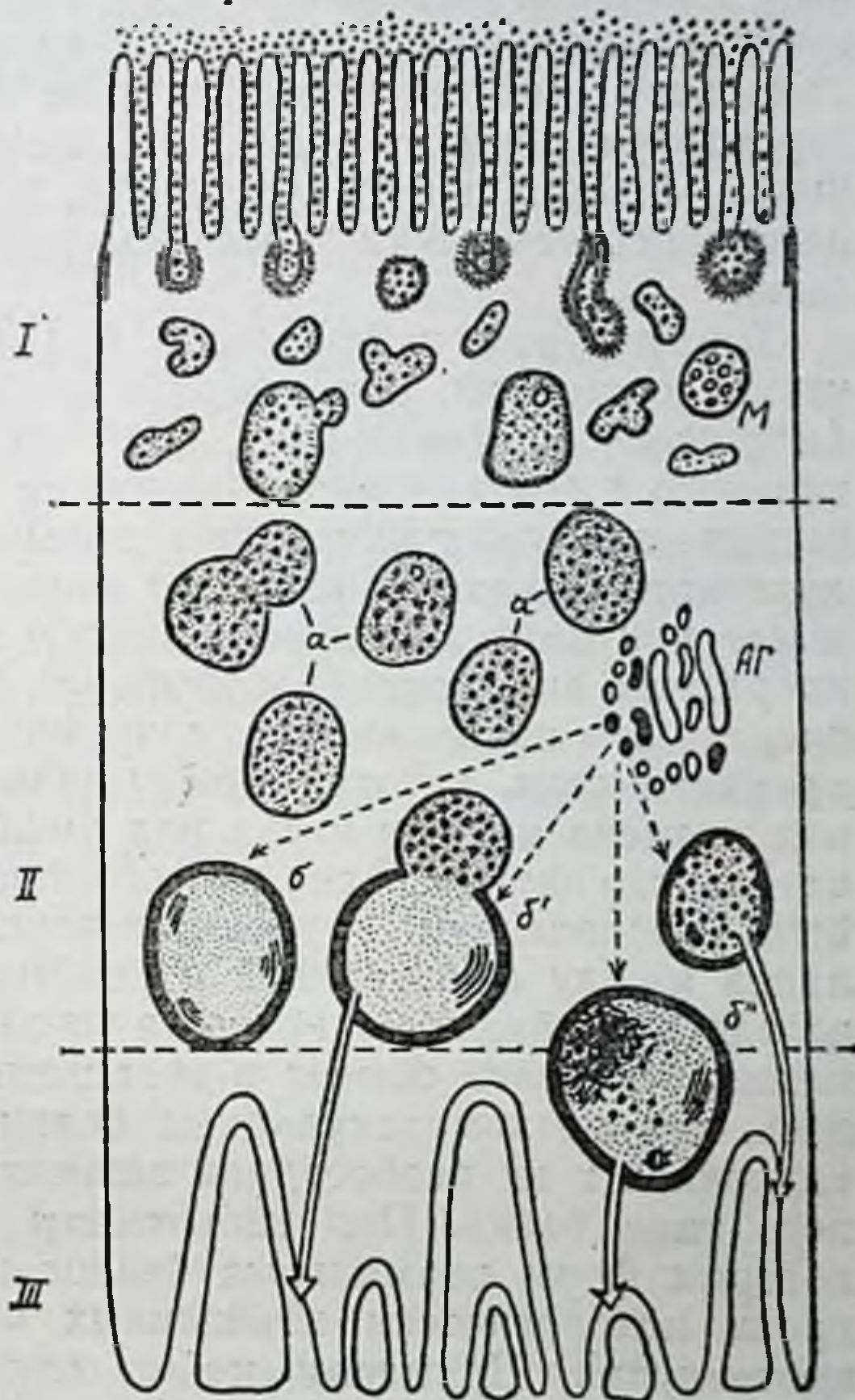
Жидкость в клубочках содержит очень небольшие количества белков, среди них измененные белки, а также полипептиды и осколки белковых молекул, размер которых меньше диаметра пор фильтрующей мембраны. Вопрос о точном количестве фильтруемых белков остается спорным; некоторые авторы полагают, что эта величина мала, другие исследователи [Valtin Н., 1979] считают, что она достигает 9 г в день. Измерить количество белка в фильтрате довольно сложно, так как фильтруются очень малые, трудно определяемые количества белков, а гетерогенность клубочков в этом отношении весьма значительна. Большая часть поступивших в нефрон полипептидов гидролизуются, а белки всасываются, затем в клетке гидролизуются, и аминокислоты переносятся в кровь. Суточная экскреция белка с мочой в норме не превышает 50—150 мг, хотя при некоторых патологических состояниях протениурия достигает 50 г в сутки. В моче здорового человека среди экскретруемых белков альбумин плазмы составляет 25%, столько же приходится на долю белка Тамма — Хорсфалля, представляющего собой мукопротенин, выделяемый, вероятно, клетками канальцев и имеющий высокую молекулярную массу — около 7 000 000. Этот белок не обнаруживается в крови. Следует учитывать, что белок в моче может появиться вследствие дефекта гломерулярной мембраны, когда его фильтруется больше, чем могут реабсорбировать канальцы; в результате нарушения реабсорбции белка при нормальном состоянии клубочковой фильтрации и секреции железами слизистой мочевыводящих путей.

Реабсорбция белков происходит в проксимальном канальце с помощью одного из вариантов эндоцитоза, получившего название «пиноцитоз» (рис. 12). Эндоцитоз — это механизм трансмембранного переноса веществ, которые иным способом не могут проникнуть внутрь клетки. Суть пиноцитоза в том, что вещества, адсорбированные на наружной поверхности плазматической мембраны, и капельки находящейся в этом месте жидкости втягиваются в клетку вследствие впячивания мембраны внутрь между микроворсинками щеточной каемки с образованием вакуоли. Пиноцитозные вакуоли отделяются от мембраны и

двигнутся в сторону базальной части клетки: в околоядерной области, где находится пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи), они могут сливаться с лизосомами. Вещества, поступившие в клетку в результате различных вариантов эндоцитоза (пино-

Рис. 12. Схема реабсорбции белка клеткой проксимального канальца [Thoenes P., Langer L., 1969].

I — микропиноцитоз у основания щеточной каймы. М — тельца с множественными вакуолями, содержащими белок и ферритин; II: а — заполненные ферритином вакуоли мигрируют к базальной части клетки, б — формирующиеся лизосомы, б' — слияние лизосомы (б) с вакуолью (а), б'' — лизосома с инкорпорированным белком, АГ — пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи) с цистернами, содержащими кислую фосфатазу (окрашены в черный цвет); III — двойные стрелки — выделение через базальную мембрану низкомолекулярных фрагментов реабсорбированного белка, образовавшихся внутри лизосом.



цитоз, фагоцитоз, атроцитоз), или собственные элементы клетки при аутофагоцитозе, в конечном счете, расщепляются в лизосомах, обладающих высокой активностью ряда гидролитических ферментов, в частности кислой фосфатазы. Образующиеся аминокислоты и низкомолекулярные фрагменты белка выделяются через базальную плазматическую мембрану в кровь. Следует отметить, что не все белки полностью разрушаются в процессе реабсорбции, и, возможно, описанный механизм не является единственным

способом транспорта белка. Помимо эндоцитоза, когда некоторые вещества из просвета канальца проникают в клетку, возможен и противоположно направленный процесс, получивший название экзоцитоза. Он обнаружен в клетках мочевого пузыря амфибий и, по-видимому, наблюдается в почечных канальцах. В клетках канальцев имеются специфические механизмы реабсорбции различных белков, которые ограничены величиной максимального транспорта, и обнаружены отдельные системы в частности для альбумина, гемоглобина.

Протеинурия наблюдается при ряде физиологических состояний, при тяжелой физической нагрузке (маршевая альбуминурия), при переходе из горизонтального в вертикальное положение тела (ортостатическая альбуминурия), при повышении венозного давления. Однако наибольшее значение протеинурия имеет при патологии почки, зачастую являясь одним из ранних симптомов заболеваний почки. В первую очередь это обусловлено увеличением гломерулярной проницаемости, которая может зависеть от увеличения размера пор, их числа или уменьшения их отрицательного заряда. Одна из форм протеинурии может быть проявлением клубочково-канальцевого дисбаланса между фильтрацией и реабсорбцией белка не вследствие патологии почки, а из-за глубоких нарушений белкового обмена в организме. Выше отмечалось, что низкомолекулярные белки фильтруются в клубочках и их реабсорбция зависит от T_m для данного типа белка. При избыточном образовании некоторых форм нормальных белков или появлении в крови патологически измененных белков наступает протеинурия. Примером может служить увеличение выделения белка с мочой при миеломе, когда в крови появляется белок Бенс-Джонса, который фильтруется и экскретируется почкой. Протеинурия до 0,5 г в сутки считается слабой, от 0,5 до 4 г — умеренной, более 4 г — тяжелой.

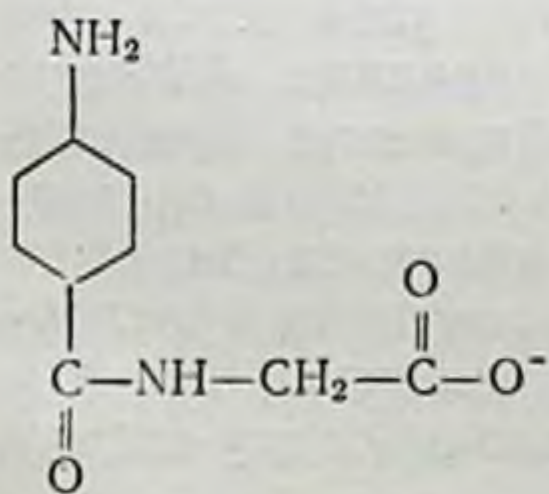
СЕКРЕЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

В осуществлении экскреторной функции почки, наряду с выделением веществ при ультрафильтрации в клубочках, важное место принадлежит секреции

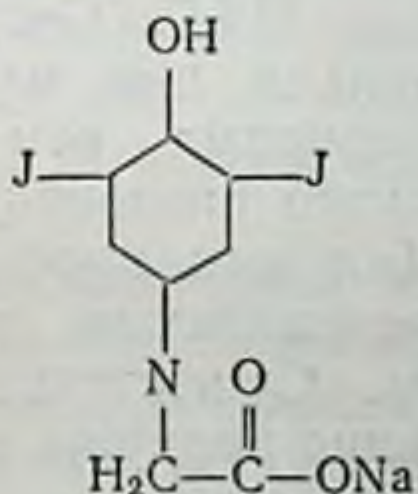
из околоканальцевой жидкости в просвет проксимального канальца ряда органических веществ. Основным местом транспорта органических оснований являются клетки извитой части проксимального сегмента нефрона; в прямой части происходит секреция органических кислот, в том числе и мочевой кислоты, ПАГ и др.

Имеется несколько различных систем секреции органических кислот, одна из них обеспечивает перенос парааминогиппуровой кислоты (ПАГ) и химически близких соединений (диодраст, пенициллин), другая система, возможно, участвует в секреции уратов; специальная система обеспечивает секрецию органических оснований (холин, тетраэтиламмоний, N'-метилникотинамид).

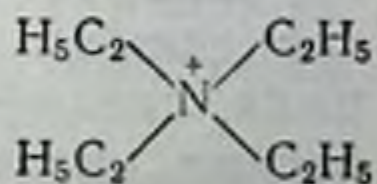
В экспериментах на изолированных почечных канальцах были получены данные о секреторной способности почки, имеющие принципиальное значение для теории мочеобразования [Grantham J. et al., 1978]. Описание этих красивых по постановке опытов позволяет ярче представить роль секреции в деятельности канальцев. Прямые отделы проксимального



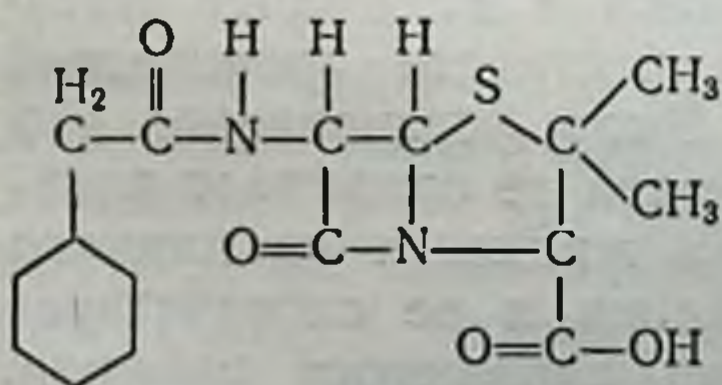
ПАГ



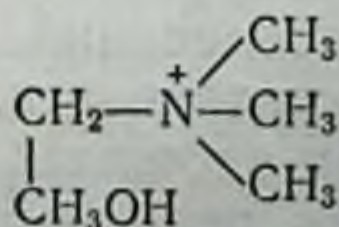
Диодраст



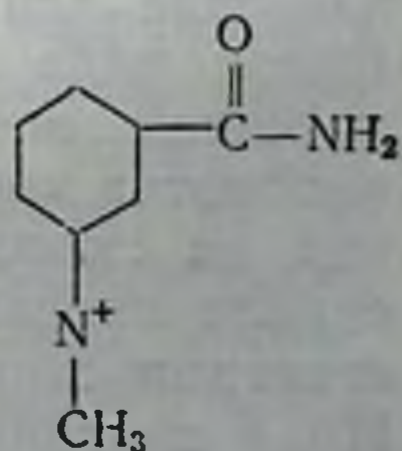
Тетраэтиламмоний



Пенициллин G



Холин



N'-метилникотинамид

канальца изолировались из почки кролика. Начальный участок канальца присоединялся к пипетке, а конечный перевязывался. В просвет канальца вводили изотонический раствор крови, скорость всасывания определяли под микроскопом по движению капельки масла вниз по пипетке. В результате реабсорбции жидкости, в конечном счете, происходило спадение стенок изолированного канальца. При добавлении к инкубационной среде, в которую был погружен этот каналец, 1 ммоль ПАГ вначале замедлялось всасывание жидкости, а затем капелька масла начинала двигаться не вниз, а вверх по пипетке, что свидетельствовало об истинной секреции жидкости в просвет канальца. Более того, спавшиеся канальцы после добавления ПАГ начинали растягиваться из-за поступления в них жидкости. Максимальная скорость секреции жидкости наблюдалась в этом канальце при наличии 1 ммоль ПАГ в околоканальцевой среде и составляла 0,1 нл/мин на мм длины нефрона [Grantham J., 1976]. Расчеты показали, что это эквивалентно образованию 1000 мл канальцевой жидкости в сутки в почке человека. Следует отметить, что движение жидкости вторично по отношению к процессу секреции ПАГ. Секреция угнетается при охлаждении канальца или ингибировании АТФазы сердечными гликозидами, при добавлении пробенецида, специфического ингибитора транспорта органических кислот. Так как просвет канальца заряжен отрицательно, следовательно, туда активно транспортируются анионы. Существенно отметить, что эта секреторная функция присуща только прямому отделу проксимального канальца.

Столь подробное описание этого опыта вызвано тем, что приведенные факты имеют принципиальное значение для физиологии почки и понимания патогенеза ряда заболеваний, в частности хронической почечной недостаточности. Было установлено, что сыворотка крови здоровых людей не оказывает влияния на скорость реабсорбции жидкости из прямого отдела проксимального канальца и не способствует секреции жидкости в просвет спавшегося нефрона. Иная картина наблюдалась после добавления сыворотки крови больных при уремии — раскрывался просвет спавшихся неперфузируемых канальцев, что

является прямым доказательством секреции жидкости. Вещество, растворенное в сыворотке крови у больных уремии и активирующее секрецию, при анализе проходит через купрофан, химически стабильно и, вероятно, является производным ариловой кислоты. Имеется четкая корреляция между концентрацией в сыворотке крови и моче ариловой кислоты и способностью активировать секрецию жидкости в почечных канальцах. Результаты этих исследований позволяют с иных позиций подойти к патогенезу уремического синдрома при хронической почечной недостаточности. Ряд симптомов может быть следствием накопления в организме производных ариловой кислоты и вызванного ею обратимого угнетения транспорта ряда органических кислот клетками эпителия почечных канальцев, а возможно, и других эпителиальных тканей. В организме человека ариловые кислоты образуются в процессе метаболизма, и почки непрерывно их экскретируют. Некоторые пищевые продукты содержат большие количества предшественников ариловых кислот. Особенно много их выделяется почками после потребления чернослива, яблок, абрикосов, клюквы. Так, в черносливе и клюкве в значительных количествах содержится хинная кислота, которая под влиянием бактерий в кишечнике превращается в бензойную кислоту. Последняя всасывается в кровь, и в печени из нее образуется гиппуровая кислота.

Секреция слабых органических кислот и оснований состоит в том, что эти вещества транспортируются из интерстициальной жидкости в клетку через базолатеральные мембраны, поступают в цитоплазму, движутся в сторону люменальной мембраны и, пересекая ее, проникают в просвет канальца. Так как внутренняя часть клетки отрицательно заряжена, поступление в нее органических кислот сопряжено с затратой энергии. По сравнению с околоканальцевой жидкостью концентрация в клетке ПАГ может увеличиваться в 50 раз и более, что указывает на существование эффективной системы, транспортирующей ПАГ, в базолатеральных мембранах. Иначе, возможно, обстоит дело при транспорте органических оснований, например N'-метилникотинамида. Его концентрация в клетке может быть в 15 раз выше,

чем в околоканальцевой жидкости, но в данном случае это может быть объяснено движением вещества по электрохимическому градиенту, так как положительно заряженные основания при наличии соответствующего переносчика могут пересекать мембрану по градиенту электрохимического потенциала. Поступление из клетки канальца органических кислот и оснований, по-видимому, происходит пассивно, но с участием переносчиков. В условиях стационарного состояния концентрационный показатель $\left(\frac{TF}{P}\right)$ для ПАГ составляет в проксимальном канальце около 5,4, для N'-метилникотинамида — 2,3.

Вопрос о мембранных и молекулярных механизмах секреции органических веществ рассмотрим на примере транспорта органической кислоты — ПАГ и органического основания — N'-метилникотинамида, изучению секреции которых посвящено наибольшее количество исследований. После введения в кровь ПАГ частично фильтруется в клубочках, остальное количество из околоканальцевых капилляров проникает в интерстициальную жидкость. В наружной поверхности базолатеральных (перитубулярных) мембран имеется переносчик А, обладающий высоким сродством к ПАГ. Он образует комплекс с ПАГ, который перемещается к внутренней поверхности мембраны, где комплекс распадается, и ПАГ поступает в цитоплазму, а переносчик возвращается к наружной поверхности перитубулярной мембраны и соединяется с новой молекулой ПАГ. Возрастание секреции ПАГ почкой происходит при повышении концентрации ПАГ в крови до тех пор, пока в околоканальцевой жидкости она не достигает уровня, при котором одновременно насыщены все молекулы переносчика. При такой концентрации ПАГ достигается максимальная скорость секреции ПАГ — T_{max} , и дальнейшее увеличение содержания ПАГ в крови уже не повышает его секреции почкой (рис. 13). Полагают, что именно этот, первый этап трансцеллюлярного переноса ПАГ лимитирует скорость секреции: движение ПАГ по цитоплазме и его выделение в просвет канальца не требуют затраты энергии клеточного метаболизма и происходят по концентрационному градиенту, хотя перенос ПАГ через люменаль-

ную мембрану также связан с участием переносчика. Дискуссионным является вопрос о природе первого этапа транспорта ПАГ через перитубулярную мембрану, зависит ли он от работы системы, потребляющей АТФ, обусловлен ли он сопряженным переносом ПАГ вместе с Na^+ или происходит при участии механизма, связанного с активной секрецией H^+ .

В ряде работ было показано, что транспорт ПАГ через перитубулярную мембрану зависит от присутствия ионов Na^+ и K^+ и ингибируется уабаином, в других же экспериментах не было установлено угнетения секреции ПАГ уабаином. В связи с этим высказывается мысль о возможности влияния ионов Na^+ и K^+ на перенос ПАГ вследствие изменения трансмембранного потенциала и транспорта ПАГ с носителем вне связи с работой уабаинчувствительного насоса [Ullrich K., 1979b]. Установле-

на адаптивная природа процесса секреции органических веществ в почке. Оказалось, что если в течение ряда дней по несколько раз парентерально вводить ПАГ, пенициллин или иное секретлируемое вещество, то интенсивность секреции значительно возрастает [Берхин Е. Б., 1979а]. В клетках проксимальных канальцев при участии систем белкового синтеза вырабатываются вещества, являющиеся необходимыми компонентами секреторного транспорта.

Система транспорта органических оснований способствует секреции в просвет нефрона, помимо перечисленных выше, также таких веществ, как серотонин, допамин, тиамин, хинин, прокаин, морфин и др. Процесс секреции угнетается при действии ингибиторов энергетического обмена (цианид, азид, антимицин А, йодацетат), наиболее сильными конкурентными ингибиторами переноса органических оснований служат основания с большой молекулярной массой и значи-

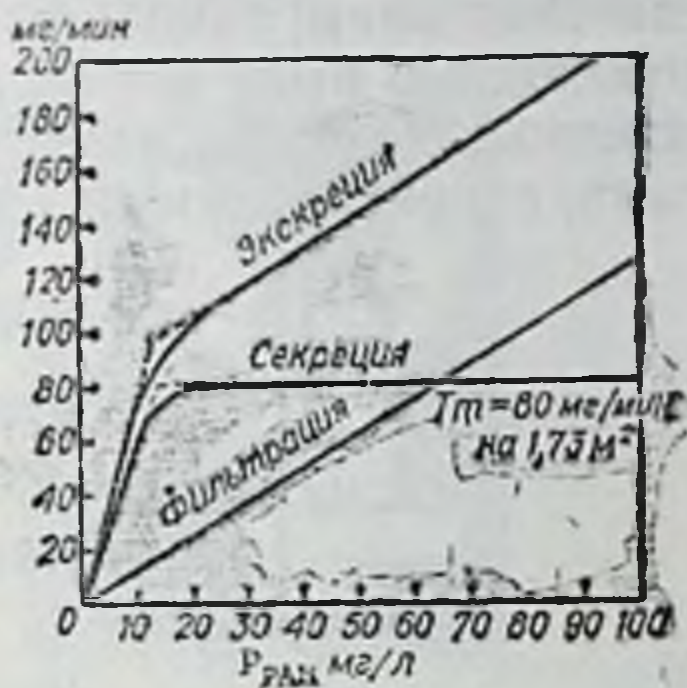
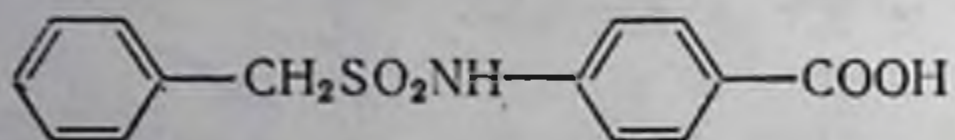


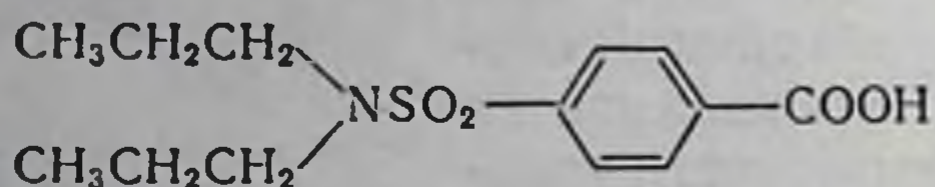
Рис. 13. Зависимость секреции, фильтрации и экскреции ПАГ от его концентрации в плазме крови.

По оси ординат — экскреция, секреция и фильтрация ПАГ; по оси абсцисс — концентрация ПАГ в плазме.

тельной липофильностью. Необратимыми ингибиторами системы переноса этих веществ являются β -галоалкиламины. Имеются вещества, обладающие высоким сродством к молекуле переносчика органических кислот и являющиеся конкурентными ингибиторами транспорта органических кислот; к ним относятся каринамид и пробенецид. Вещества этого типа были синтезированы, исходя из потребностей клиники, когда необходимо было замедлить экскрецию почкой лекарственных веществ, являющихся органическими кислотами, секретлируемыми в канальцах:



Каринамид



Пробенецид

Для определения функциональной способности почки к секреции органических кислот измеряют величину максимальной секреции ПАГ, диодраста, пенициллина и некоторых других веществ. При низкой концентрации ПАГ в плазме крови эта кислота фильтруется в клубочках и практически полностью извлекается из крови, протекающей по капиллярам коры почки. Это позволило использовать ПАГ и подобные вещества для измерения величины почечного плазмотока и кровотока, поскольку в этом случае очищение от ПАГ служит мерой эффективного плазмотока. После увеличения концентрации ПАГ в плазме крови человека происходит насыщение систем канальцевого транспорта, и по формуле можно рассчитать максимальную способность канальцев к секреции ПАГ (Tm_{PAH}^S):

$$Tm_{PAH}^S = U_{PAH} \cdot V - C_{In} \cdot P_{PAH} \cdot f_{PAH} \cdot w,$$

где f_{PAH} — фракция ПАГ, не связанная в плазме крови по отношению к его общей концентрации в плазме (остальные значения упоминались ранее). Величины максимальной канальцевой секреции и реабсорбции органических веществ (например, ПАГ и глюкозы) имеют важное значение для оценки

функционального состояния почки, проксимального сегмента нефрона. Чтобы ясно представить физиологические отличия Tm_G и Tm_{PAH} , на схеме (рис. 14) показаны пути транспорта веществ при фильтрации в клубочках (C_{In}), максимальной реабсорбции (Tm_G) и максимальной секреции (Tm_{PAH}). У человека Tm_{PAH} составляет около 80 мг/мин на 1,73 м² поверхности тела. Максимальная способность к секреции

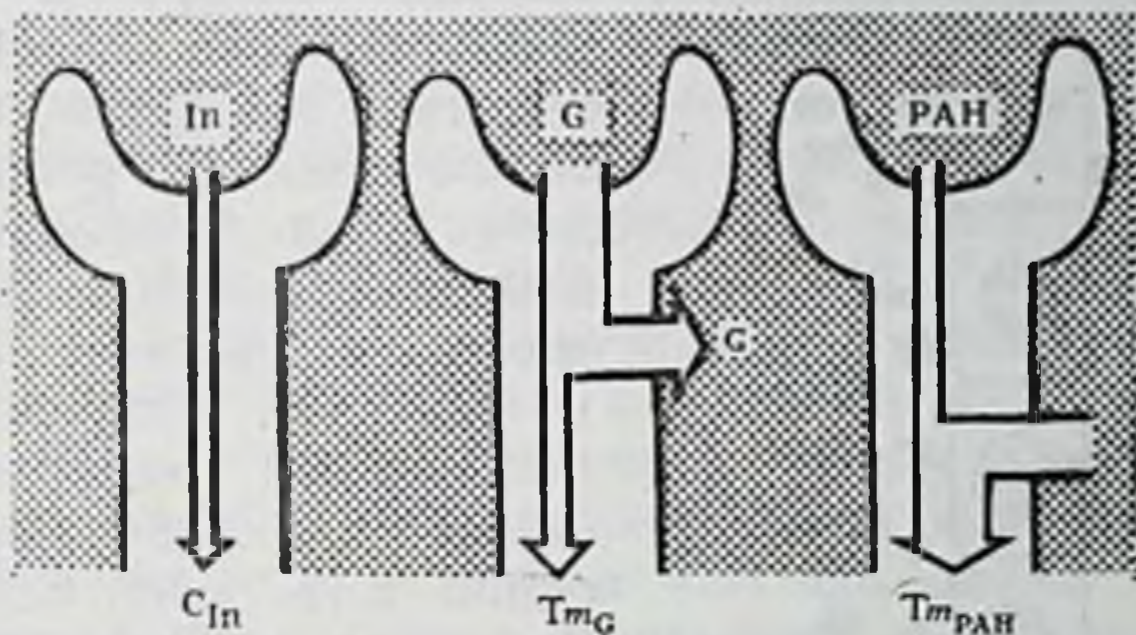


Рис. 14. Схема максимальной канальцевой реабсорбции и секреции.

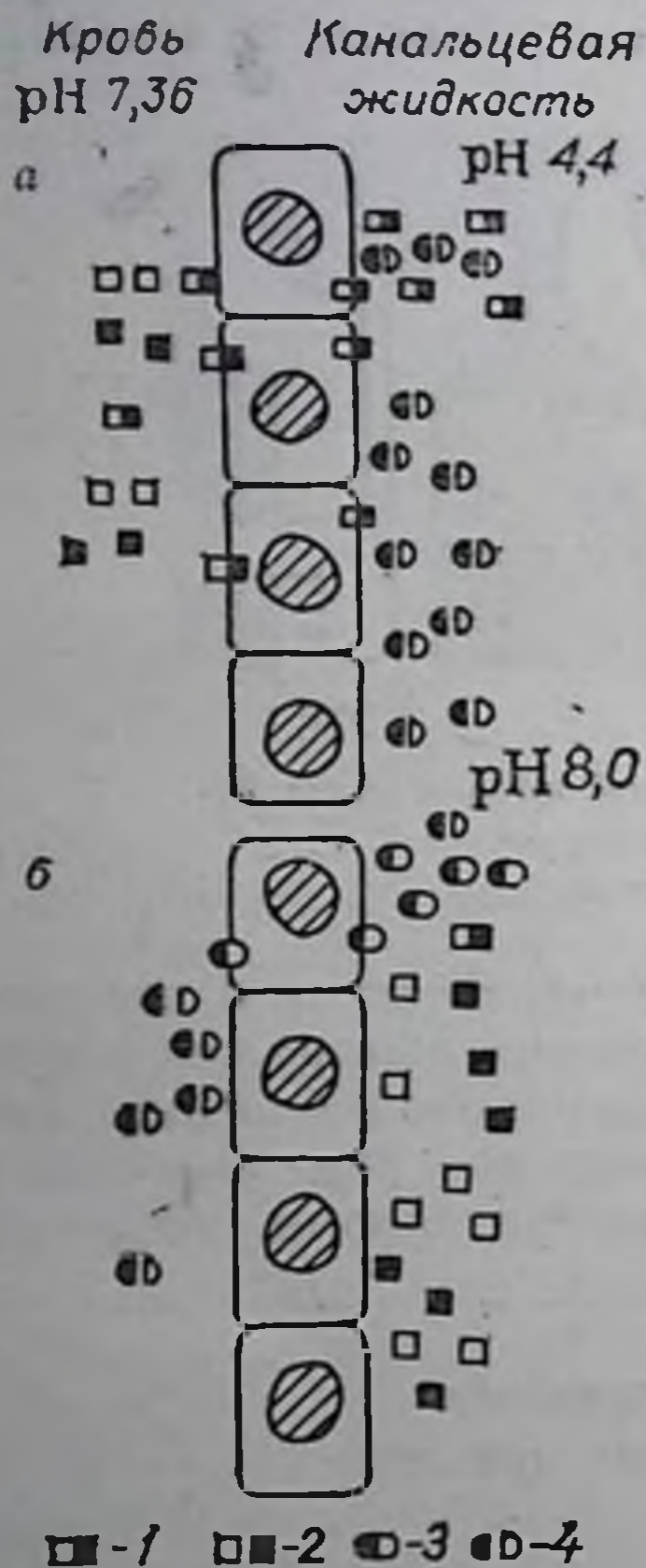
Объяснение в тексте.

ПАГ изменяется при ряде физиологических и патологических состояний. Ее снижение обнаружено при артериальной гипертензии, аддисоновой болезни, гипотиреонизме, анемии, гипотермии; она увеличена при гипертиреонизме, гиперпитунитаризме, нефрозе, гипертермии.

РОЛЬ НЕИОННОЙ ДИФфуЗИИ В ЭКСКРЕЦИИ СЛАБЫХ КИСЛОТ И ОСНОВАНИЙ

Важным механизмом регуляции скорости экскреции слабых кислот и оснований является неионная диффузия. Значение pH внутриканальцевой жидкости может меняться в значительных пределах. При сдвиге в кислую сторону уменьшается диссоциация органических кислот, и равновесие смещается в сторону неионизированных веществ, которые легче проникают через клеточные мембраны и тем самым реабсорбируются из просвета канальца в кровь. При возрастании pH канальцевой жидкости увеличива-

ется степень ионизации кислот, и большее их количество экскретируется с мочой. Обратные отношения характерны для органических оснований, выделение которых с большей скоростью происходит с кислой мочой, чем при выделении слабощелочной мочи (рис. 15) [Wesson L., 1969]. Рассмотрим в упрощен-



ном виде влияние pH на перенос через мембрану слабых оснований — никотина или иона аммония. То значение pH среды, при котором имеется равное количество ионизированных и неионизированных форм вещества в растворе, обозначается рК. Значение рК аммонийной буферной системы в крови человека около 9,15, никотина — 8,1. Величина рК весьма существенна для суждения о скорости реабсорбции или секреции данного вещества в процессе трансмембранного транспорта при разных значениях pH. Так,

Рис. 15. Схема неионной диффузии и реабсорбции слабых органических кислот (а) и оснований (б).

1 и 2 — кислота в неионизированной и ионизированной формах; 3 и 4 — основание в неионизированной и ионизированной формах.

для смеси NH_3 и NH_4^+ при уменьшении pH на единицу отношение неионизированных молекул к ионизированным изменяется в 10 раз; при pH 9,15 оно составляет 1 : 1; при pH 8,15 — 1 : 10, т. е. резко возрастает количество ионизированных молекул. Так как через мембрану клетки легче проходит NH_3 , а не NH_4^+ то, очевидно, скорость трансмембранного переноса и скорость секреции NH_3 из клетки будет зависеть (при прочих равных условиях) от pH жидкости

по обеим сторонам мембраны. Чем более кислой будет жидкость в просвете канальца, тем интенсивнее будет секреция аммиака, образующегося в клетке. Увеличение секреции зависит от того, что аммиак, пройдя через мембрану в просвет канальца, будет тотчас ионизироваться в кислой моче, обратная диффузия NH_4^+ в клетку крайне затруднена, и основное направление транспорта будет в этом случае из цитоплазмы в просвет канальца. Аналогичные процессы идут и с никотином. Он фильтруется в клубочках и при образовании кислой мочи диссоциирован в канальцевой жидкости, плохо всасывается через мембрану, и его экскреция с мочой при pH 5,0 в 3—4 раза выше, чем при pH 7,3. Слабые кислоты, напротив, более интенсивно всасываются из мочи с кислой реакцией, чем с основной.

В общей форме соотношение между концентрацией в растворе слабых кислот (а) в ионизированном (I) и неионизированном (N) состоянии может быть выражено согласно уравнению Гендерсона —

Гассельбалха $\text{pH} = \text{pK}_a - \lg \frac{[\text{I}]}{[\text{N}]}$. Для слабых оснований эта формула приобретает следующий вид:

$\text{pH} = \text{pK}_a - \lg \frac{[\text{N}]}{[\text{I}]}$ [Weiner I. M., 1973]. В соответствии с уравнением следует, что кислоты будут накапливаться в том ограниченном мембранами пространстве, где имеется щелочная среда, а слабые основания, напротив, будут перемещаться в сторону более кислой среды. В конечном счете, скорость диффузии нейтральных молекул через мембрану (или стенку канальца) зависит от ее проницаемости для неионизированной формы вещества, pH растворов по обеим сторонам мембраны, ее площади, скорости перемещения жидкости и градиента концентрации веществ.

Процесс неионной диффузии имеет большое значение для скорости экскреции почкой многих лекарственных средств, являющихся слабыми кислотами или основаниями, например барбитуратов, некоторых диуретиков. В том случае, если желательно замедлить выведение из организма соединения, являющегося слабой кислотой, следует сдвинуть pH мочи в кислую сторону.

ТОНКАЯ ЧАСТЬ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ, ДИСТАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТ И СОБИРАТЕЛЬНАЯ ТРУБКА

Изложение данных, касающихся этих трех частей почечных канальцев, в одном разделе обусловлено функциональной общностью протекающих в них процессов. Эта часть нефрона играет важную роль в ионной и осмотической регуляции, стабилизации кислотно-основного состояния организма.

ТОНКИЙ ОТДЕЛ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

Клетки этого отдела имеют более простое строение по сравнению с клетками других частей нефрона. Кубические, со щеточной каемкой клетки проксимального сегмента сразу сменяются уплощенными клетками эпителия нисходящего отдела петли Генле. На люменальной поверхности имеются отдельные микроворсинки, в области ядра наблюдается выпячивание, так как отдельные участки цитоплазмы истончены. Пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи) хорошо развит в околоядерной зоне, в клетке видно немного мелких митохондрий, имеются отдельные мультивезикулярные тельца и сферической формы пузырьки, небольшое количество рибосом, в почке человека в этих клетках имеется шероховатая эндоплазматическая сеть. Довольно развиты инвагинации плазматической мембраны, образующие так называемый базальный лабиринт. Зона клеточных контактов образована очень коротким соединительным комплексом. Особенности клеток тонкого восходящего отдела по сравнению с нисходящей частью в том, что клетки еще более уплощены, на их апикальной поверхности нет микроворсинок, поверхность базальной плазматической мембраны почти ровная, без складок, лучше развита зона клеточных контактов. Диаметр тонкого восходящего канальца несколько шире, чем нисходящего.

В тонком нисходящем отделе петли Генле, по-видимому, не происходит сколько-нибудь значительной реабсорбции натрия. Особенностью этого отдела служит более высокая проницаемость для воды ($58 \pm 6,2$ мл/см² · мосмоль в минуту) по сравнению

с восходящим отделом петли ($4,4 \pm 1,1$ нл/см² · моль в минуту). Концентрация калия в изолированных перфузируемых нисходящих отделах петель Генле значительно выше, чем в плазме крови. Измерение проницаемости стенки этого канальца для ⁴²K и ²²Na показало довольно близкие значения коэффициента проницаемости — $2,43 \pm 0,43$ и $1,86 \pm 0,34 \cdot 10^{-7}$ см² в 1 с, соответственно, которые указывают на относительно низкую проницаемость стенки канальца для этих ионов. Сопоставление ионной и осмотической проницаемости этих канальцев в растворах с повышенной осмолярностью позволило заключить, что повышение концентрации калия внутри нисходящего колена петли обусловлено извлечением воды из просвета по осмотическому градиенту.

ДИСТАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТ НЕФРОНА СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

В этом сегменте нефрона происходят реабсорбция и секреция неорганических компонентов ультрафильтрата при низкой (иногда регулируемой) проницаемости для воды. Начальная часть дистального сегмента — толстый восходящий отдел петли Генле начинается в месте перехода плоского эпителия тонкого нисходящего (в суперфициальных) или восходящего (в юкстамедуллярных нефронах) колена петли в кубический эпителий. В месте соприкосновения восходящего канальца с клубочком (*macula densa*) начинается дистальный извитой канал, цилиндрический эпителий которого переходит в кубический эпителий короткого связующего отдела. Из связующих отделов канальцевая жидкость поступает в систему собирательных трубок, которые в зоне слияния с нефроном называются начальными отделами собирательных трубок (или кортикальными собирательными трубками).

Клетки дистального сегмента нефрона (рис. 16) имеют ряд структурных особенностей: хорошо выраженная асимметрия клетки, многочисленные митохондрии расположены в ее базальной части; отсутствие щеточной каемки, иногда на апикальной мембра-



Рис. 16. Ультраструктура клеток дистального канальца (электроннограмма Л. Н. Винниченко).

1 — просвет канальца; 2 — люменальная мембрана; 3 — митохондрия;
4 — ядро; 5 — складка базальной плазматической мембраны.

не заметны отдельные короткие микроворсинки; в цитоплазме апикальной части клетки имеются пузырьки и небольшое количество органелл; характерны развитая складчатость базальной плазматической мембраны, хорошо сформированные и удлинённые зоны плотных клеточных контактов. В конечных частях дистального извитого канальца и связующем канальце (если он выражен) выявляются два типа клеток — светлые и темные, цитоплазма которых осмиофильна, с большим числом рибосом и митохондрий.

Функциональные особенности дистального сегмента нефрона: низкая проницаемость для воды, благодаря чему может образовываться гипоосмотическая моча; реабсорбция натрия и хлора против значительного градиента; секреция калия; секреция аммиака и ионов водорода; регуляция транспорта ионов минералокортикоидами, кальцитонином; у некоторых млекопитающих проницаемость для воды регулируется АДГ. В обычных условиях в дистальном сегменте нефрона крыс реабсорбируется около 34% профильтрованного натрия, в том числе в дистальном извитом канальце суперфициального нефрона около 6,8% (0,295 ммоль/мин). Ранее считалось, что реабсорбция в проксимальном канальце зависит от загрузки, а для дистального канальца даже в обычных условиях характерно насыщение систем активного транспорта натрия. Оказалось, однако, что дистальный сегмент нефрона обладает очень большими резервными возможностями и при увеличении загрузки (вливание животному изотонического раствора NaCl) количество реабсорбируемых в дистальном канальце ионов натрия может значительно возрасти. Скорость этого процесса в дистальном извитом канальце составляет около $\frac{1}{3}$ его скорости в проксимальном канальце, однако создается больший градиент. Если в жидкости проксимального канальца концентрация ионов натрия такая же, как в ультраfiltrате (лишь при введении осмотических диуретиков концентрационный показатель снижается до 0,78), то в начале дистального извитого канальца она достигает 0,51, а к концу — 0,22. Это соответствует падению концентрации ионов натрия со 140 до 30 ммоль/л. В некоторых опытах обнаруживалось еще

большее уменьшение концентрации натрия (до $1/10$ его концентрации в ультрафильтрате) в самых конечных отделах дистального извитого канальца.

РЕАБСОРБЦИЯ ИОНОВ ХЛОРА В ТОЛСТОМ ВОСХОДЯЩЕМ ОТДЕЛЕ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

В понимании механизма реабсорбции ионов в дистальном сегменте большую роль сыграли результаты электрофизиологических исследований канальцев в самой почке, а также изолированных участков тех

отделов нефрона, которые недоступны для микропункции. Просвет толстого восходящего отдела петли Генле электроположителен; и разность потенциалов через стенку составляет $+7$ мВ (см. рис. 6). Просвет начальных частей дистального извитого канальца электроотрицателен, разность потенциалов равна -8 мВ, достигая к конечным частям этого канальца $-45-60$ мВ (рис. 17). Несколько лет назад было высказано предположение, что в нефроне активно всасываются не только ионы

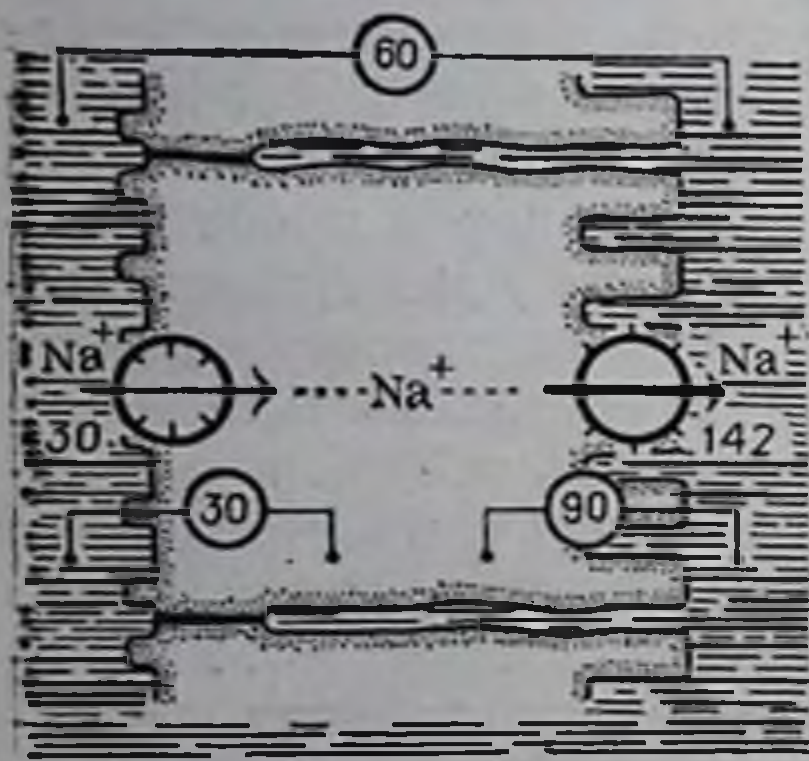


Рис. 17. Реабсорбция натрия и градиент электрического потенциала в клетке дистального извитого канальца нефрона крысы. Цифры в просвете канальца и межклеточной жидкости — концентрация натрия.

натрия, но и хлора. В опытах с перфузией изолированного участка толстого восходящего отдела петли Генле кортикальных нефронов почки кролика было найдено, что внутренняя поверхность стенки канальца электроположительна [Burg M., Stoner L., 1976]. Это привело к выводу, что перенос ионов хлора происходит против градиента электрохимического потенциала, а транспорт ионов натрия (по крайней мере, отчасти) обусловлен его пассивным движением вслед за активно реабсорбируемыми Cl^- . Было показано, что в этом отделе нефрона почки крысы всасывается

только хлорид натрия, а бикарбонат натрия не реабсорбируется. Предположение о существовании активного транспорта хлора подтверждалось опытами с заменой Cl^- на SO_4^{2-} , в этом случае обратимо уменьшалась разность потенциалов. В коже лягушки, где натрий транспортируется активно, в аналогичном опыте наблюдается гиперполяризация. В восходящем отделе петли Генле почки кролика повышение разности потенциалов наступает при замене ионов Na^+ на холин. Хлористый холин в просвете канальца обеспечивает возможность транспорта хлора, а из-за низкой проницаемости канальцевой стенки для холина увеличивается электроположительность внутренней поверхности канальца.

Механизмы анионной проницаемости апикальной мембраны исследованы менее подробно, чем транспорт Na^+ . Остается дискуссионным вопрос о соотношении потоков анионов и катионов через плазматическую мембрану клеток и зону клеточных контактов, механизм поступления анионов внутрь клетки. Трудность объяснения этого процесса состоит в том, что внутренняя поверхность мембраны клетки отрицательно заряжена; если правомерно говорить о движении Na^+ по ионному каналу из раствора с большей концентрацией в клетку с меньшим содержанием по электрохимическому градиенту, то анионы (например, ион хлора) должны проникать в клетку, где имеется высокий отрицательный заряд. В то же время на ряде объектов, в том числе клетках нефрона, установлено, что движение хлора, во всяком случае иногда, происходит трансцеллюлярно. Неясно, обусловлен ли этот процесс участием хлорного насоса или пассивным проникновением иона хлора в клетку под влиянием иона натрия. Пока нет достаточных оснований, чтобы постулировать активный транспорт ионов хлора наряду с натрием. Весьма возможно, что в апикальной плазматической мембране после поступления ионов натрия локально меняется потенциал, что благоприятствует движению вслед за ними Cl^- . Недавно в опытах на проксимальных канальцах и желчном пузыре и коже лягушки такая возможность была обоснована. Амилорид, ингибирующий натриевый канал, оказывает влияние и на транспорт ионов хлора. Предполагают, что блокада

транспорта ионов натрия приводит к уменьшению его внутриклеточной концентрации и изменению соотношения между электролитами в цитоплазме клетки, что, вероятно, снижает концентрацию ионов хлора в клетке и вызывает падение его обменной диффузии. Это позволяет предположить, что, наряду с натриевыми каналами, должны существовать и хлорные (или анионные каналы), а тем самым могут быть найдены соединения, влияющие на их состояние, функцию и проницаемость. В экспериментах на коже лягушек было показано, что фуросемид, этакриновая кислота и ртутные мочегонные увеличивают разность потенциалов после добавления к раствору у ее наружной поверхности; фуросемид усиливает разность потенциалов до 100 мВ при стабильном токе короткого замыкания. Это может быть связано с тем, что фуросемид закрывает канал хлорной проницаемости, хлор не может следовать за натрием, который, в конечном счете, транспортируется клеткой активно, и растет трансэпителиальный потенциал. Определение низкочастотного электрического импеданса кожи лягушки показало, что фуросемид и амилорид действуют однонаправленно — оба вещества при добавлении со стороны наружной плазматической мембраны увеличивают электрическое сопротивление. Можно думать, что повышение сопротивления обусловлено в опытах с амилоридом блокадой натриевых каналов, а в опытах с фуросемидом — хлорных [Наточин Ю. В., 1976]. Микроперфузия изолированных восходящих отделов петель Генле почки кролика растворами, содержащими фуросемид, этакриновую кислоту или мерсалил, показала, что все эти вещества, действуя на апикальную плазматическую мембрану, уменьшают трансканальцевую разность потенциалов, снижая положительный заряд просвета [Burg M., Stoner L., 1976]. В этих экспериментах впервые было высказано предположение о наличии в нефроне (только в этом участке канальцев) процесса активного транспорта хлора и влиянии на эту систему наиболее активных современных диуретиков — фуросемида, этакриновой кислоты и мерсалила.

Итак, в одном случае отчетливо выявляется угнетение фуросемидом хлорной проницаемости (или

хлорных каналов), в другом случае не менее четко обнаруживается угнетение тем же веществом активного транспорта ионов хлора. Нам представляется, что возможно объяснение обоих фактов на основе единого молекулярного механизма действия этих веществ. В случае пассивного движения ионов хлора через апикальную плазматическую мембрану клеток кожи лягушки или через люменальную мембрану клеток восходящего отдела петли Генле у входа в хлорный канал находятся одинаковые или весьма сходно устроенные молекулярные механизмы, «узнающие» ион хлора и пропускающие только его. Пройдя эту структуру, ион хлора попадает при пассивном транспорте в канал, затем достигает цитоплазмы и удаляется из клетки через базолатеральные мембраны вслед за ионами натрия. Если эта схема верна, то фуросемид, блокируя вход, стереоспецифичный для ионов хлора, препятствует проникновению их в канал проницаемости (что приводит к уменьшению пассивного движения хлора вслед за натрием и гиперполяризации кожи лягушки) либо уменьшает транспорт в нефроне (в этом случае наступает снижение потенциала стенки канальца). Предположение, высказанное Р. L. Jorgensen (1978), объясняет механизм транспорта ионов хлора в восходящем отделе петли Генле как пассивный процесс. Ионы натрия входят из просвета канальца в клетку толстого восходящего отдела петли Генле и активно удаляются из нее Na, K-ATPазой базолатеральных мембран. Зона клеточных контактов образована молекулами с отрицательно заряженными группами атомов, что обеспечивает большую подвижность для ионов натрия, чем ионов хлора; прямые измерения показали, что в изолированном толстом восходящем отделе



Рис. 18. Схема механизма транспорта ионов натрия и хлора в толстом восходящем отделе петли Генле.

петли проницаемость для ионов натрия из околоканальцевой жидкости в просвет канальца в 2,7 раза больше, чем для ионов хлора (рис. 18). Это создает условия для перехода части ионов натрия снова в просвет канальца, что приводит к возникновению локального положительного заряда на внутренней поверхности стенки канальца.

ТРАНСПОРТ НАТРИЯ

На примере реабсорбции натрия клетками дистального извитого канальца, а также других отделов нефрона и ряда осморегулирующих органов, удобно обсудить один из центральных вопросов современной физиологии почки, касающийся механизма транспорта натрия. Как уже говорилось ранее, в люменальной мембране локализованы натриевые каналы, а натриевые насосы находятся в базолатеральных мембранах. Натрий поступает в клетку по электрохимическому градиенту, движется по цитоплазме и достигает области ионных насосов, где против электрохимического градиента за счет энергии клеточного метаболизма транспортируется в межклеточную жидкость. В клетках канальцев почки, по-видимому, имеется по меньшей мере два типа натриевых насосов. Один из них представляет собой убаинчувствительную Na , K —АТФазу, другой зависит от энергии обмена веществ клетки, блокируется разобщителями дыхания и фосфорилирования и анаэробнозом, но нечувствителен к убаину. В клетках нефрона продолжается транспорт ионов натрия и хлора при высоких концентрациях убаина, когда полностью угнетена Na , K —АТФаза [Torretti J. et al., 1972]. Транспорт Na^+ через мембрану при участии Na , K —АТФазы происходит в обмен на K^+ , в то же время реабсорбция ионов натрия может не зависеть от поступления в клетку ионов калия из околоканальцевой жидкости. Пока неясны относительная роль каждого из этих насосов в реабсорбции Na *in vivo* и их точная локализация в клетках различных отделов нефрона. В одной и той же клетке, вероятно, имеются оба типа насосов. Предполагается, что система электронного транспорта энергетически обеспечивает реабсорбцию части натрия без участия

в качестве промежуточного агента АТФ. На долю транспорта натрия, осуществляемого Na, K—АТФазой, приходится лишь около 40% общего количества натрия, реабсорбируемого в почке [Lewy P. et al., 1973]. Ингибируемая убаином, чувствительная к ионам натрия и калия, зависящая от магния АТФаза обеспечивает ионную асимметрию клетки по отношению к внеклеточной жидкости и служит для реабсорбции электролитов. В некоторых натрийтранспортирующих органах, например в коже лягушки, убаин и другие сердечные гликозиды полностью угнетают перенос натрия и, следовательно, Na, K—АТФаза представляет единственный насос в этих клетках.

Иные результаты были получены при изучении почки. Сердечные гликозиды угнетают реабсорбцию натрия [Пахмурный Б. А., 1968]. Однако в опытах с введением высоких доз убаина собаке первые признаки натрийуретического эффекта наблюдались после угнетения убаином активности Na, K—АТФазы на 40%, полумаксимальные значения натрийуреза обнаруживались при ингибировании фермента на 60—70%, наконец, при почти полном ингибировании обычно до $\frac{7}{10}$ профильтровавшегося натрия продолжает реабсорбироваться. Получены прямые доказательства выполнения Na, K—АТФазой функции натриевого насоса [Glynn J., Karlish S., 1975; Лишко В. К., 1977]. Высокоочищенный препарат этого фермента встраивали в липидные пузырьки и ферментный насос начинал транспортировать натрий. Трансмембранный перенос натрия в пузырьках ингибировался убаином. Единица каталитической активности Na, K—АТФазы или Na/K ионного насоса имеет молекулярную массу около 100 000, в ее состав входят белок и небольшого размера сialogликопротеин. Методом электронной микроскопии после негативного окрашивания было показано, что над поверхностью мембраны выступают частицы размером 3—5 нм, которые, вероятно, представляют собой каталитические центры белка, контактирующие с водной фазой. Остальная часть белка ионного насоса размером 9—11 нм располагается в мембране. Они, возможно, и образуют путь, по которому ионы проходят через мембрану. Выделенная из мембран транспортная система, способная связать одну молекулу убаина-

на или АТФ и утилизировать одну молекулу фосфата из АТФ, имеет молекулярную массу 280 000, содержит две каталитические белковые цепи и одну или две молекулы сialogликопротеина [Jørgensen P.L., 1978]. При оптимальных условиях протекания реакции один активный центр Na, K—АТФазы (который связывает одну молекулу уабанна) способен в 1 мин расщепить 10 000 молекул АТФ. Максимальная скорость наблюдается при концентрации натрия и калия, близкой их содержанию во внеклеточной жидкости. Полумаксимальная активность фермента выявляется при $\text{Na/K} = 37/113$, т. е. подобно внутриклеточному соотношению этих ионов. При снижении концентрации АТФ изменяется чувствительность фермента к этим ионам, что может предохранять клетки от избыточного расходования АТФ в случае усиленного поступления натрия в клетку.

Действие сердечных гликозидов в основном проявляется в дистальных частях нефрона, хотя они, несомненно, угнетают реабсорбцию натрия и в проксимальном канальце. Активность Na, K—АТФазы наиболее высока в клетках толстого восходящего отдела петли Генле, дистального извитого канальца; она значительно ниже в клетках проксимального извитого и особенно прямого канальца и почти не выявляется в клетках собирательных трубок почечного сосочка. С помощью ряда методических подходов была исследована в различных плазматических мембранах Na, K—АТФаза, но активность ее выявляется только в базолатеральных мембранах клеток эпителия всех отделов нефрона. При описании механизма реабсорбции в проксимальном канальце полагают, что натриевый насос наиболее активен в латеральных плазматических мембранах около клеточных контактов. Здесь в межклеточном веществе локально повышается концентрация натрия и создается осмотический градиент, что вызывает поток воды из просвета канальца в межклеточную жидкость. Однако определение количества ^3H -уабанна, связанного натриевыми насосами мембран, показало, что большее количество Na, K—АТФазы локализовано в базальных частях плазматических мембран, чем в области, прилежащей к зоне клеточных контактов. Эти дан-

ные, казалось бы, противоречат гипотезе стационарного градиента. Однако интересная мысль была высказана Р. L. Jørgensen. Исходя из данных о гетерогенности распределения ионов в цитоплазме клетки эпителия, в апикальных частях которой может быть 40—50 ммоль Na^+ и 60—70 ммоль K^+ , а в базальных соответственно— 10—20 ммоль и 160—180 ммоль, предположили что Na/K отношение в апикальных областях клетки способствует работе натриевого насоса на 70—80% максимальной скорости, а при ином отношении Na/K в базальных частях клетки насос работает всего на 10% возможной активности. Эти данные представляют несомненный интерес для понимания функциональной организации процесса ионного транспорта в клетке, так как следует учитывать не только число и функциональную способность насосов, но и характер их расположения в клетке в связи с гетерогенностью распределения ионов. Этот фактор может иметь значение и для реакции клетки на ингибитор, которая зависит от содержания в цитоплазме ионов. Экспериментально показано, что только при действии сердечных гликозидов натрийурез определяется угнетением Na, K—ATФазы , в то время как другие ингибиторы транспорта Na^+ и Cl^- влияют на иные компоненты системы реабсорбции ионов, но не на Na/K ионный насос. В организме, по-видимому, имеются физиологически активные вещества, способные стимулировать или угнетать Na, K—ATФазу . Одним из стимуляторов работы натриевого насоса является альдостерон, усиливающий синтез этого фермента. Описан и низкомолекулярный ингибитор Na, K—ATФазы , выделенный из гипоталамуса и обладающий натрийуретической активностью.

Применение амилорида сыграло важную роль в понимании природы натриевой проницаемости, анализе механизмов проникновения ионов натрия в клетку через апикальную мембрану и в решении альтернативы: движется ли он по ионному каналу или с помощью переносчика. Расчеты показали, что при участии переносчика через мембрану за 1 с может транспортироваться не более 10^4 ионов натрия, в то время как скорость движения по каналу на несколько порядков выше. Оказалось, что через одну

молекулярную структуру для транспорта Na^+ в апикальной мембране клеток кожи лягушки перемещается около 10^6 ионов за 1 с, что свидетельствует о проникновении Na^+ по ионным каналам. По данным опытов с применением амилорида на 1 мкм^2 находится от 50 до 400 натриевых каналов, которые могут быть то в открытом, то в закрытом состоянии. Наружная часть натриевого канала содержит кислые радикалы; ионизированная группа молекул структуры канала, взаимодействующая с амилоридом, имеет pK_a около 5, у амилорида $\text{pK}_a = 8,7$.

В регуляции реабсорбции натрия в дистальном извитом канальце участвует альдостерон. После адреналэктомии клетки этого канальца почки крыс создают меньший градиент концентрации натрия, который нормализуется после инъекции альдостерона. Гормон усиливает секрецию ионов калия, увеличивая его поступление в клетку через перитубулярную плазматическую мембрану и повышая проницаемость для него люменальной мембраны клетки. Ингибиторы синтеза белка блокируют действие альдостерона на транспорт ионов натрия, но не влияют на способность альдостерона увеличивать проницаемость апикальной мембраны клетки для калия. Во время натрийуретической реакции почки на увеличение объема внеклеточной жидкости важную роль играет уменьшение реабсорбции натрия в проксимальном канальце и собирательных трубках, в то время как дистальный извитой каналец не участвует в этой реакции. Реабсорбция натрия в дистальном сегменте ограничена величиной максимальной скорости транспорта этих ионов. У человека при водном диурезе Tm_{Na}^d составляет около 1,3 ммоль/мин.

Приведенные данные позволяют сделать три вывода: в обычных условиях система транспорта натрия в дистальном канальце является ненасыщенной; при недостаточности проксимального канальца дистальный отдел нефрона может обеспечивать реабсорбцию больших количеств натрия и его сохранение в жидкостях внутренней среды; в отличие от проксимального канальца и собирательных трубок дистальный каналец не участвует в усилении экскреции натрия при увеличении объема внеклеточной жидкости.

Профильтровавшийся калий почти полностью всасывается в отделах нефрона, предшествующих дистальному извитому канальцу. В петле Генле (по-видимому, в ее восходящем колене) реабсорбируются значительные количества ионов калия и в начальные отделы дистального канальца поступает около 10% профильтровавшегося калия. Однако неясно, представляет ли калий, обнаруживаемый в начальных отделах дистального канальца, нереабсорбированную часть профильтровавшихся ионов или был секретирован клетками, а весь калий ультрафильтрата всосался в предшествующих отделах канальцев [Wright F. S., 1977]. При дефиците калия в организме в этом канальце и собирательных трубках продолжается реабсорбция ионов калия и экскретируется моча с очень низкой концентрацией K^+ . Напротив, при потреблении избытка солей калия дистальный извитой каналец и собирательные трубки интенсивно секретируют калий, и его количество, выделяемое с мочой, может превышать фильтруемое в клубочках. Данные экспериментов, в которых измеряли нереабсорбированное количество профильтровавшегося калия в различных частях дистального канальца у контрольных крыс, при избытке и при дефиците калия в рационе позволили рассчитать скорость секреции калия в дистальном извитом канальце суперфициального нефрона. Она составляет 0,03 нмоль/мин, т. е. около 10% от величины одновременно происходящей реабсорбции натрия [Windhager E. E., Constanzo L. S., 1978]. Иначе говоря, 90% ионов Na всасывается с анионами и около 10% обменивается на ионы K , секретируемого в просвет канальца. Пока остаются неясными доля различных типов нефронов и относительный вклад дистального канальца и собирательных трубок в общую величину экскреции калия почкой. Скорость секреции калия зависит от ряда факторов: она увеличивается при алкалозе и уменьшается при ацидозе; возрастает под влиянием минералокортикоидов; при ускорении движения жидкости по канальцу. Ряд веществ способен влиять на секрецию калия. Угнетение секреции калия вызывает хлормеродрин, уменьшая, по-видимому, накопление калия

через перитубулярную мембрану, а также вещества, влияющие на натриевую проницаемость апикальной мембраны клетки, например амилорид. В апикальной плазматической мембране клеток дистального канальца имеются не только каналы калиевой проницаемости, по которым он секретируется из клетки в просвет, но и калиевые насосы, функция которых заключается в реабсорбции калия из просвета (рис. 19).

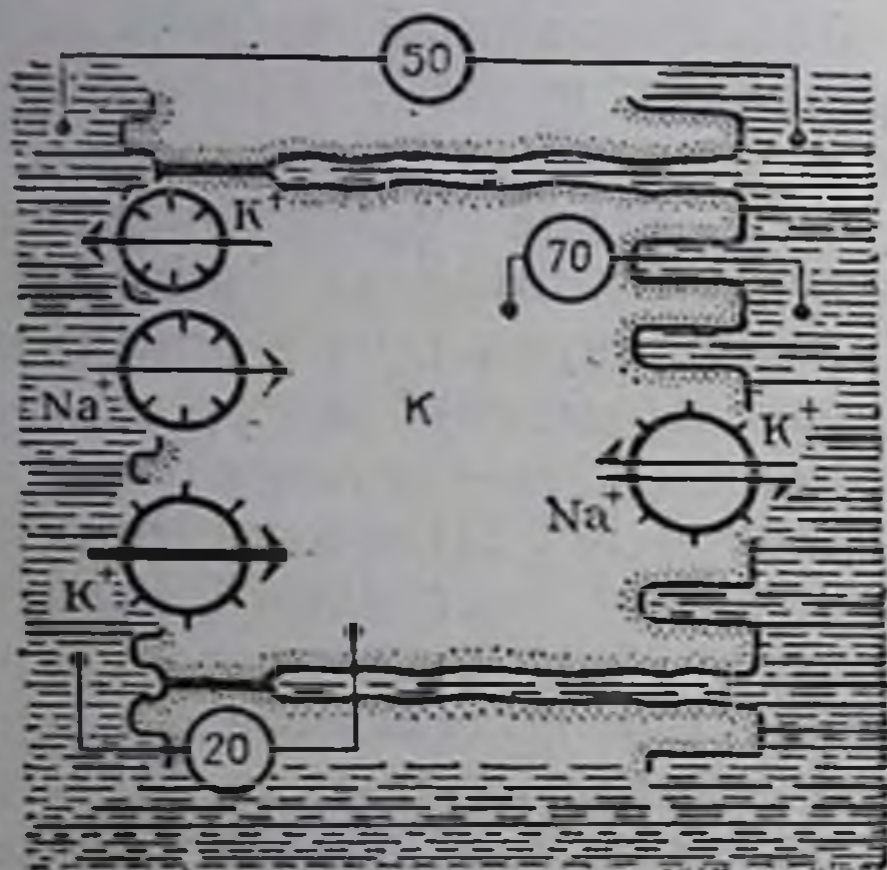


Рис. 19. Схема функциональной организации процесса транспорта калия в клетках дистального сегмента нефрона.

Существование таких насосов подтверждается опытами на животных, рацион которых содержал мало калия и он всасывался в клетку против значительного концентрационного градиента. Реабсорбция ионов калия через апикальную мембрану клеток, по-видимому, ингибируется сердечными гликозидами, введение которых в просвет канальца увеличивает концентрацию калия в канальцевой жидкости. Скорость секреции ионов калия клеткой дистального канальца зависит от внутриклеточной их концентрации, проницаемости для этих ионов апикальной плазматической мембраны и градиента электрохимического потенциала через мембрану, а также от концентрации в канальцевой жидкости не проникающих в клетку анионов [Giebisch G., Stanton B., 1979].

Общее внутриклеточное содержание калия является лишь косвенным показателем эффективной концентрации калия, которая определяет его секрецию. Гетерогенность распределения внутри клетки натрия,

его высокое содержание в ядре, митохондриях, аппарате Гольджи приводит к тому, что в других частях клетки будет выше содержание калия. Возможно, имеется неравномерность распределения в клетке и калия, не ясно соотношение свободного и связанного калия, разная микролокализация и состояние калия в примембранных зонах. Согласно одной из гипотез, трансэпителиальное движение калия происходит через отделенные от остальных частей клетки отсеки малой емкости, но с большей скоростью обмена K^+ с внеклеточной средой, чем в других местах цитоплазмы. Иные результаты были получены при перфузии изолированных собирательных трубок кролика бескальциевым раствором; было установлено, что после добавления ^{42}K к околоканальцевой жидкости удельная активность ^{42}K в клетках и внутри канальца приближалась к величине, характерной для жидкости, окружающей каналец. Это дало возможность заключить, что весь внутриклеточный калий составляет единый фонд и вовлекается в процесс транспорта; секреция калия происходит только через клетки без участия внеклеточных путей. У крыс, рацион которых содержал много калия, его концентрация в клетке дистального канальца повышалась, а при питании животных пищей с малым количеством калия и в условиях метаболического ацидоза снижалась. Значительное увеличение транспортного фонда калия происходит при переходе от реабсорбции к секреции этих ионов. Большая часть клеточного калия вовлекается в процесс транспорта из околоканальцевой жидкости в просвет канальца, и клеточный транспортный фонд калия увеличивается при острой и хронической нагрузке этим веществом.

Второй фактор, от которого зависит уровень секреции ионов калия,— проницаемость апикальной плазматической мембраны. Однако остаются неизвестными молекулярные изменения в мембране, от которых в естественных условиях зависит увеличение калиевой проницаемости. Третий фактор — градиент потенциала через апикальную мембрану клетки. Увеличение разности потенциалов через люменальную плазматическую мембрану при введении животному солей слабо реабсорбируемых анионов или инъекции ингибиторов карбоангидразы повышает секрецию

ионов калия в дистальном канальце. Увеличение секреции этих ионов при введении сульфата натрия, по-видимому, обусловлено наличием в просвете нефрона не проникающего через стенку дистального канальца аниона сульфата, который повышает электроотрицательность канальцевой жидкости и тем облегчает поступление в нее ионов калия. Важная роль трансканальцевой разности потенциалов позволяет считать, что секреция ионов калия в просвет канальца, вероятно, является пассивным процессом и не связана с участием переносчиков. Способность апикальной мембраны клетки дистального канальца участвовать в реабсорбции и секреции калия обусловлена работой системы, сочетающей насос и каналы утечки ионов.

Калий, секретлируемый клеткой, транспортируется из межклеточной жидкости в цитоплазму Na/K насосом базальной плазматической мембраны. Он чувствителен к убаину, который угнетает Na, K—АТФазу. Отношение между транспортом ионов натрия и калия через базальную плазматическую мембрану не является строго заданной постоянной величиной, а меняется при различных экспериментальных условиях. Таким образом, поступление ионов калия в клетку зависит от работы Na/K насоса, и этот калий может секретироваться через апикальную плазматическую мембрану либо диффундировать из клетки в межклеточную жидкость. По-видимому, взаимосвязь между секрецией ионов калия и водорода отражает состояние внутриклеточного катионного баланса и кислотно-основного равновесия. Количество натрия, реабсорбируемого в дистальном канальце, и концентрация его в канальцевой жидкости всегда значительно выше максимального количества секретлируемого калия. Следовательно, не концентрация натрия у места секреции, а перечисленные выше факторы определяют скорость секреции ионов калия.

КАЛЬЦИЙ, МАГНИЙ, ФОСФАТЫ

В петлю Генле поступает 37% от общего количества профильтровавшегося кальция (в проксимальном извитом канальце всасывается 63%), реабсорбируется в ней 23% и около 11% профильтровавшегося

кальция всасывается в самом дистальном извитом канальце. Собираательные трубки реабсорбируют 2,8% ионов кальция и 0,2% экскретируется с мочой. Реабсорбция ионов магния в петле Генле обусловлена активным процессом и характеризуется Tm_{Mg} . После острой нагрузки хлористым магнием возрастает экскретируемая фракция магния. Количество его, поступающее в дистальный каналец нефрона, увеличивается с 15% до 36% от профильтровавшегося в клубочках. Гипермагниемия сопровождается преходящей кальцийурией из-за снижения реабсорбции ионов кальция в конечных частях нефрона; реабсорбция фосфатов, напротив, увеличивается, что может зависеть от уменьшения секреции паратгормона.

Вопрос об участии секреторного механизма в экскреции магния почкой млекопитающих неоднократно возникал в последние годы. После инъекции хлористого магния крысам в ряде случаев экскретируемая фракция магния превышала профильтровавшееся количество магния. Подобные результаты получены и после вливания раствора соли магния пациенту с гипомагниемией, но при расчетах экскретируемой фракции использовалась очень низкая величина концентрации ультрафильтруемого магния. В проксимальном канальце нефрона при различных экспериментальных условиях, включая нагрузку хлористым магнием, всасывалось сравнительно одинаковое количество ионов натрия и магния, а высокая величина экскретируемой фракции рассматривалась как возможное свидетельство добавления магния в просвет дистального канальца, подобно калию. После внутрикапиллярной инъекции ^{45}Ca он проходит в просвет канальца; ^{28}Mg , напротив, ведет себя так же, как 3H -инулин, когда вводится в капилляр или в просвет проксимального канальца. Так как у крыс в этих экспериментах в моче изменялось соотношение между немеченным магнием и ^{28}Mg после нагрузки $MgCl_2$, высказывается предположение о секреции ионов магния в конечных частях канальцев. В то же время ^{32}P и ^{28}Mg в отличие от ^{24}Na и ^{45}Ca никогда не появлялись в моче собак раньше креатинина, одновременно введенного в аорту вблизи ответвления почечной артерии. В почке кроликов ^{28}Mg выделяется подобно инулину, когда оба вещества вводятся

вместе. Все это в большей степени говорит о поступлении ионов магния в просвет нефрона с фильтратом, чем в процессе секреции. Конечно, нельзя исключить, что секреция имеет место не постоянно, а используется в качестве резервного механизма. Предположение о секреции ионов магния в почке млекопитающих не разделяется многими авторами. В опытах, выполненных методом stop-flow при обычном состоянии магниевового обмена и после нагрузки хлористым магнием, установлено, что ни в одном из отделов нефрона не происходит его секреции; он реабсорбируется в разных отделах канальцев, но с различной интенсивностью. Даже в случае очень высокой гипермагниемии, когда собак приходилось подключать к аппарату искусственного дыхания, отношение выделяемого магния по отношению к фильтруемому не превышало 1. В петле Генле до начала дистального канальца, доступного микропункции, всасывается 5—10% профильтровавшихся фосфатов, 10—20% реабсорбируется в конечных отделах дистального сегмента и собирательных трубках. Если по каким-то причинам снижается проксимальная реабсорбция фосфатов, то большая нагрузка падает на дистальные части канальцевой системы, которые могут предотвратить в этих случаях фосфатурию.

СОБИРАТЕЛЬНАЯ ТРУБКА

Дистальный извитой каналец постепенно переходит в связующий каналец и затем в начальный отдел собирательных трубок. В стенках собирательных трубок различают два типа клеток — темные и светлые. По сравнению с клетками извитого канальца в светлых клетках уменьшается количество митохондрий, складок базальной плазматической мембраны, они становятся мельче. В цитоплазме выявляются различные типы телец, содержащих фрагменты митохондрий и других цитоплазматических органелл, редко выявляются мультивезикулярные тельца. В темных клетках собирательных трубок — большое количество митохондрий, рибосом и других цитоплазматических структур. Микроворсинки на люменальной поверхности длиннее и многочисленней, чем в свет-

лых клетках, более развита базальная складчатость. Микротрубочки и микрофиламенты выявляются особенно в апикальной области клетки.

В собирательных трубках реабсорбируются малые количества натрия, но против большого градиента; вследствие этого концентрация Na^+ в моче может достигать десятых долей ммоль/л при его нормальной концентрации в плазме крови (140 ммоль/л). В собирательных трубках мозгового слоя в почке хомяка разность потенциалов при перфузии канальца и околоканальцевой среды идентичными растворами NaCl в среднем равна 55 мВ, а при замене хлора на сульфат она увеличивается до 83 мВ [Boull-raer E. L., 1976]. Собирательные трубки отличаются высоким трансканальцевым электрическим сопротивлением, которое у золотого хомячка составляет около 2000 Ом на см^2 , а у кролика—2700 Ом на см^2 . Скорость реабсорбции ионов натрия в собирательных трубках не зависит от концентрации натрия в интерстициальной жидкости. Собирательные трубки участвуют в реабсорбции ионов калия при дефиците его в организме. Вопрос об участии собирательных трубок в секреции ионов калия подвергался сомнению. Детальный анализ роли собирательных трубок показал, что в обычных условиях при нормальном потреблении калия не наблюдается их существенного вклада в его выделение. Конечные отделы собирательных трубок извлекают калий из канальцевой жидкости при дефиците этого элемента и секретируют его при избытке в организме.

Возможность секреции ионов магния в собирательных трубках установлена при микропункционных исследованиях, в которых после введения собакам раствора сульфата магния и диуретиков количество магния в дистальном канальце по отношению к профильтровавшемуся возрастало с 16% до 65%, а в конечной моче оно могло повышаться с 9% до 80%. Очевидно, что в обычных условиях реабсорбция ионов магния в собирательных трубках снижает его экскретируемую фракцию по сравнению с дистальным канальцем с 16% до 9%, а в условиях нагрузки хлористым магнием возрастание экскретируемой фракции магния с 65% до 80% может объясняться добавлением (секрецией) магния в просвет конечных

отделов нефрона либо зависеть от разного характера обработки магния в суперфициальных, интракортикальных и юкстамедуллярных популяциях нефронов. Раньше этому факту не придавали должного значения, теперь же его нельзя не учитывать. Так как конечная моча образуется в результате работы всех типов нефронов, а приведенные микропункционные данные касались лишь дистального канальца суперфициальных нефронов, то добавление магния юкстамедуллярными нефронами могло бы повышать его экскретируемую фракцию.

Глава 4

ОСМОТИЧЕСКОЕ РАЗВЕДЕНИЕ И КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ МОЧИ

Из проксимального канальца, где всасывается от 75% до 80% фильтрата, жидкость переходит в тонкий нисходящий отдел петли Генле. В суперфициальных нефронах — это короткий каналец, за которым следует толстый восходящий отдел петли Генле. Иная локализация в почке характерна для юкстамедуллярных нефронов, петли Генле которых глубоко спускаются в мозговой слой почки и являются одним из его главных морфологических элементов. Неоднократно было показано, что чем больше длина тонких отделов петли Генле и относительная толщина мозгового вещества почки, тем выше осмотическая концентрация мочи у особей данного вида. Значительные отличия обнаружены в составе канальцевой жидкости в петле Генле и мозговом веществе почки при крайних состояниях водного баланса — гипергидратации и дегидратации. Во время антидиуреза, вызванного обезвоживанием или инъекцией АДГ, концентрация осмотически активных веществ (осмолярность) на вершине мозгового слоя почки становится в несколько раз выше, чем в системном кровотоке, и практически выравнивается с осмолярностью выделяемой в этот момент мочи. Анализ содержимого наиболее глубоких петель Генле показал, что главными осмотически активными веществами в ней являются ионы натрия, хлора и мочевины.

Функциональное назначение петли Генле состоит в создании условий для осмотического концентрирования мочи.

Выяснение механизма этого процесса и разведения мочи явилось одним из наиболее крупных открытий в физиологии почек. До начала 50-х годов считалось, что образование гиперосмотической мочи происходит в результате активного извлечения свободной от солей воды из канальцевой жидкости, изоосмотической плазме.

H. W. Smith (1951) предложил схему процесса разведения и концентрирования мочи, согласно которой после облигатной реабсорбции солей и воды в проксимальном канальце и тонком сегменте петли Генле, где происходит полное осмотическое уравнивание канальцевой жидкости и крови, моча поступает в дистальный сегмент нефрона, осуществляется факультативная реабсорбция воды, регулируемая АДГ. Предполагалось, что в конечных отделах почечных канальцев происходит активная реабсорбция воды против осмотического градиента. Действие этого «водного насоса» непрерывно, независимо от состояния водного обмена, он извлекает константное, характерное для данного вида количество свободной от растворенных веществ воды (у человека 5 мл/мин свободной от солей воды). Во время водного диуреза около 18 мл/мин жидкости поступает в дистальный сегмент нефрона, реабсорбция 5 мл/мин не вызывает значительного концентрирования мочи и почти 13 мл/мин экскретируется почкой. При дегидратации АДГ увеличивает проницаемость стенки дистального канальца для воды, усиливается факультативная реабсорбция воды, и к конечным отделам почечных канальцев поступает около 6 мл/мин жидкости, изоосмотической плазме крови. Реабсорбция из этих 6 мл жидкости 5 мл свободной от солей воды гипотетическим водным насосом приводила бы к почти пятикратному увеличению осмолярности мочи, иными словами, к такому уровню осмотического концентрирования мочи, которое действительно обнаружено у человека.

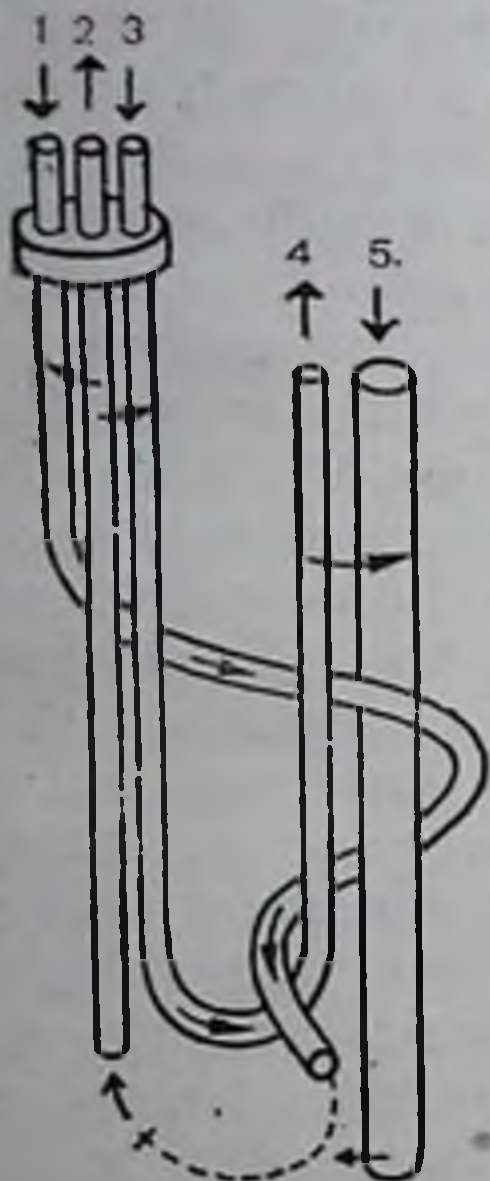
Однако в 50-х годах была экспериментально обоснована принципиально иная гипотеза механизма осмотического концентрирования мочи. В начале

40-х годов физикохимик W. Kuhn, изучая значение противоточной системы для решения ряда задач аналитической химии, высказал идею о возможности применения этого принципа для осуществления процесса осмотического концентрирования мочи. В сотрудничестве с физиологом H. Witz и своим ассистентом B. Hargitay на модели и в эксперименте на почке было показано, что нефроны функционируют как противоточная поворотная множительная система. Эти исследования, подтвержденные и развитые в других лабораториях, позволили отказаться от гипотезы активного транспорта воды и показали, что и в почках образование мочи, гипертонической по отношению к крови, происходит так, что вода на всех этапах мочеобразования движется только пассивно по осмотическому градиенту, т. е. под влиянием физико-химических сил [Witz H., Dirix R., 1973]. Для того чтобы из просвета собирательной трубки в окружающую межуточную ткань всосалась вода без соответствующего количества осмотически активных веществ, необходимо, чтобы в окружающей каналец межуточной ткани осмотическое давление оказалось более высоким, чем осмотическое давление внутри собирательной трубки, а ее стенка была бы проницаема для воды и непроницаема для солей. Действительно, в мозговом веществе почки осмотическая концентрация выше, чем в коре почки. Постепенное нарастание осмотического градиента по направлению от коры к вершине почечного сосочка обусловлено деятельностью всех структур мозгового вещества (канальцев и сосудов) как противоточной поворотной множительной системы. Принцип противоточного обмена известен с начала XIX в.— со времени появления парового котла. Элементарная структура противоточной системы состоит из двух соприкасающихся трубок, по которым жидкость течет в противоположных направлениях. Эта система в зависимости от строения может осуществлять уравнивание, разделение или умножение [Kriz W., Lever A. F., 1969]. Для процесса осмотического концентрирования мочи ведущее значение имеет способность противоточной системы действовать как множитель. Осуществление множительного эффекта требует участия системы U-образных трубок (т. е. сое-

диненных концами), в которых жидкость течет навстречу друг другу, и наличие механизма, работающего с затратой энергии и создающего небольшие различия концентрации между обоими коленами петли. Этот механизм обеспечивает возникновение одиночного эффекта, который умножается, и на противоположных концах трубки или канальца, образующего петлю, появляется значительный концентрационный градиент. Таким образом, в отличие от системы, работающей только в режиме уравнивания, когда поддерживается существующий градиент, противоточный умножитель функционирует с затратой энергии и создает концентрационный градиент.

Ясное представление о морфологии почки, особенно ее мозгового вещества, необходимо для обсуждения вопроса о работе противоточной системы. Ранее обсуждались данные о локализации в почке петель Генле и собирательных трубок (см. рис. 1), структуре клеток этих канальцев; необходимо кратко рассмотреть и особенности сосудистой системы мозгового вещества почки [Kriz W., Lever A. F., 1969]. Эфферентные артериолы юкстамедуллярных нефронов в самой наружной зоне мозгового слоя на границе с корой образуют артериальные прямые сосуды, которые проходят в мозговое вещество в составе конусоподобных пучков. На различных расстояниях от коры прямые сосуды выходят из пучка и обеспечивают кровью расположенное в этом месте капиллярное сплетение. Кровь от сплетений оттекает как по венозным прямым сосудам, входящим в пучок, так и по венозным капиллярам, поднимающимся к области коры вне пучка и вливающимся вместе с прямыми сосудами в дуговые вены. В конусоподобном пучке на горизонтальном сечении различают 3 зоны: центральную, в которой проходят артериальные и венозные прямые сосуды; периферическую, содержащую большую часть нисходящих петель Генле и венозные прямые сосуды; наружную часть, в которой имеются капиллярные сплетения, восходящие отделы петель Генле и собирательные трубки (рис. 20). Такой характер взаимоотношений между сосудами и канальцами имеется как во внешней, так и во внутренней зоне мозгового вещества. Таким образом наиболее благоприятные условия для противо-

точного обмена создаются между восходящими (2) и нисходящими (1) прямыми сосудами, восходящими венозными прямыми сосудами (2) и нисходящими отделами петель Генле (3), восходящими отделами петель Генле (4) и собирательными трубками (5). Характер противоточного обмена в упомянутых выше трех парах сопряженных трубок будет определяться



связью трубок друг с другом — принадлежат ли они одной системе циркуляции или разным. В артериальных и венозных прямых сосудах (1, 2), которые являются одной и той же системой циркуляции, возможен как барьерный эффект противоточ-

Рис. 20. Схема противоточного обмена в мозговом веществе почки [по Kriz W., Lever A. F., 1969].

1—нисходящий прямой кровеносный сосуд; 2—восходящий прямой кровеносный сосуд; 3—нисходящий отдел петли Генле; 4—восходящий отдел петли Генле; 5—собирательная трубка. Стрелками показано движение осмотически активных веществ, поступающих в противоточную систему в мозговом веществе почки и участвующих в противоточном обмене. Стрелки под цифрами—направление движения жидкости.

ного обмена, так и множительный эффект. В случае двух других систем (2—3 и 4—5), казалось бы, наиболее вероятен только процесс уравнивания, так как они принадлежат разным системам. Однако нисходящее и восходящее колена петли Генле объединены друг с другом петлями капиллярных сплетений, которые подобно мостикам, могут соединять их в единый функциональный комплекс.

В наружном мозговом веществе одиночный эффект, который лежит в основе работы всей системы осмотического концентрирования мочи, умножается и, по-видимому, связан с деятельностью ионного насоса клеток восходящего толстого отдела петли Генле (рис. 21). Когда жидкость из проксимального канальца поступает в тонкий нисходящий отдел петли Генле, она попадает в зону наружного мозгового вещества почки, в интерстициальной ткани которой

концентрация осмотически активных веществ выше, чем в коре почки. Это повышение осмолярной концентрации обусловлено деятельностью рядом расположенного толстого восходящего отдела петли Генле, клетки которого активно транспортируют в интерстициальную ткань ионы хлора и натрия без воды. Так как стенка нисходящего отдела петли в отличие от толстого восходящего колена проницаема для воды, но не для ионов, вода переходит из просвета в окружающую межуточную ткань по осмотическому градиенту. В интерстициальной ткани этой области осмолярная концентрация возрастает до 400—600 мосмоль/кг H_2O ; на такую же величину растет и осмолярная концентрация жидкости, находящейся в просвете нисходящего отдела петли. Это обусловлено тем, что через водонепроницаемую стенку в интерстиций по градиенту переходит вода, в то время как осмотически активные вещества остаются в просвете этого канальца. Чем дальше от коры до продольной оси почечного сосочка исследуется жидкость в нисходящем колене петли, тем выше ее осмолярная концентрация. Таким образом, в каждом соседних участках нисходящего отдела петли имеется лишь небольшое нарастание осмотического давления, но от основания к вершине почечного сосочка (внутреннего мозгового вещества) осмолярная концентрация постепенно растет от 300 мосмоль и, вероятно, достигает у человека 1400, т. е. превышает осмолярную концентрацию фильтрата в 4,5 раза. Выше отмечалось, что хотя нисходящее и восходящее колена петли Генле непосредственно не контактируют друг с другом, противоточный обмен и микожительный эффект могут создаваться благодаря тому, что ионы хлора и натрия, реабсорбируемые клетками восходящего отдела, сразу же попадают к интерстициальной ткани нисходящего отдела петли с помощью системы капиллярных сплетений. Тем самым в окружающей нисходящий отдел петли интерстициальной ткани осмотическая концентрация становится выше, чем в содержимом восходящего и нисходящего отдела петли. Так как стенка толстого восходящего отдела петли водонепроницаема, а тонкий нисходящий каналец свободно проницаем для воды, то вследствие повышения осмотической кон-

центрации в околоканальцевой жидкости вода будет всасываться из нисходящего канальца. Тем самым

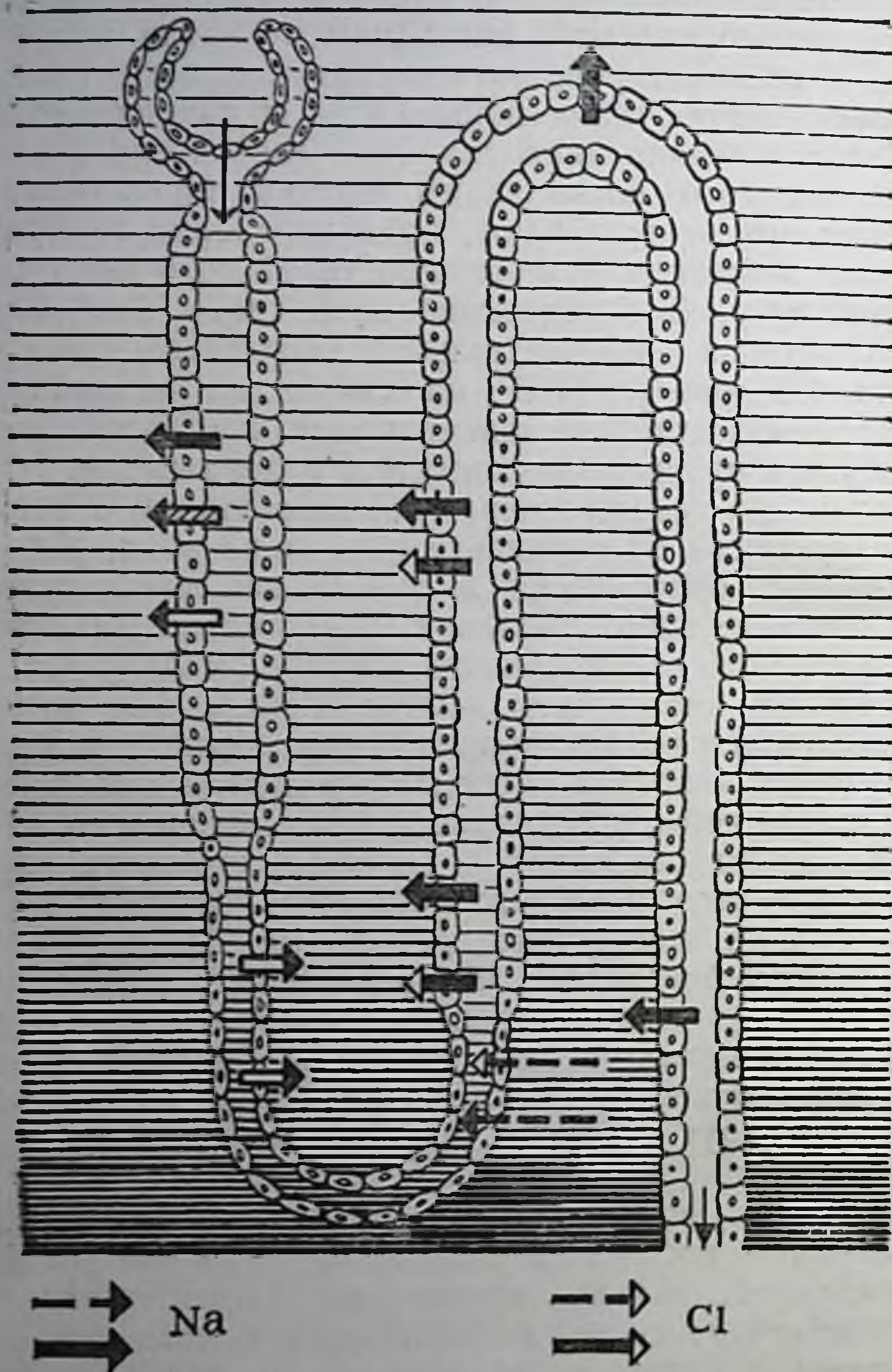
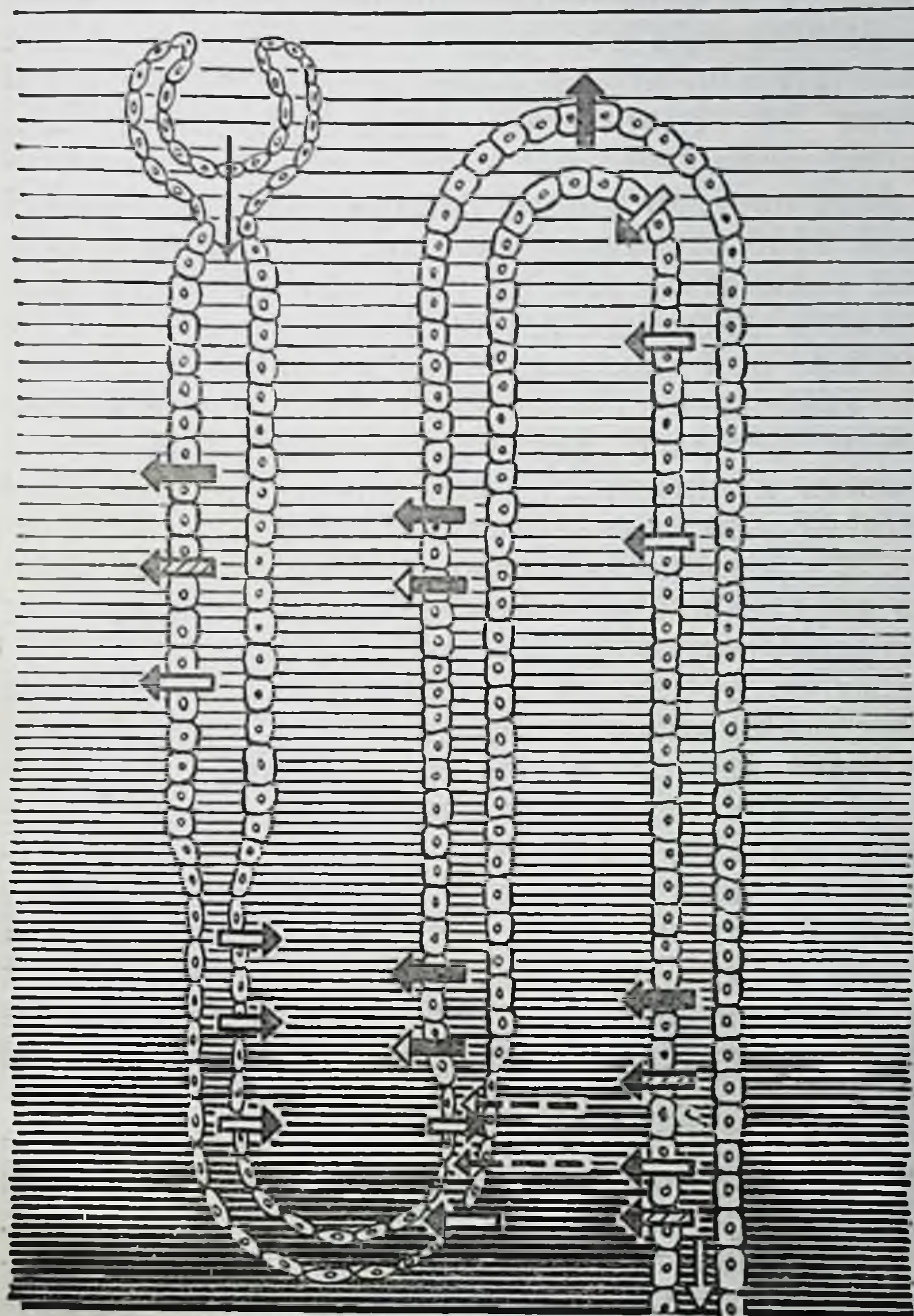
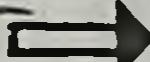


Рис. 21. Схема процесса осмотического разведе
Пунктирные стрелки—диффузия ионов в просвет канальца.
ски активных веществ и соот

осмотическая концентрация его содержимого будет непрерывно возрастать, и чем дальше от границы коры располагается исследуемый участок нисходя-

щего отдела петли Генле в наружной зоне мозгового вещества, тем выше будет осмотическая концентра-



 H_2O

 мочеви́на

дения (слева) и концентрирования (справа) мочи.

Интенсивность штриховки указывает на концентрацию осмотически действующих структур.

ция как в находящейся внутри него, так и окружающей жидкости. Иными словами, функционирует противоточный умножитель, исходный одиночный

эффект которого создается работой ионного насоса клеток восходящего канальца.

Механизм осмотического концентрирования мочи во внутреннем мозговом слое почки остается до сих пор окончательно нерешенным. Хотя исходные представления об осмотическом концентрировании как результате деятельности почечных канальцев и сосудов в виде противоточного умножителя и обменника в полной мере сохранили свое значение, однако конкретные механизмы работы мозгового вещества почки остаются дискуссионными. Методические успехи, достигнутые при микроперфузии изолированных сегментов канальцев, извлеченных из почки кролика, позволили детально изучить их проницаемость и способность к активному транспорту. На основании результатов этих исследований J. Kokko, F. C. Reissig (1972) предложили новую модель, согласно которой во внутреннем мозговом веществе осмотическое концентрирование мочи обеспечивают только пассивные процессы. Нисходящая тонкая часть петли Генле обладает очень высокой проницаемостью для воды и низкой проницаемостью для ионов натрия, хлора и мочевины. Тонкая восходящая часть петли Генле водонепроницаема, но проницаема для хлорида натрия и в меньшей степени для мочевины. Толстый восходящий отдел петли Генле непроницаем для воды, мочевины, и, как отмечалось выше, его клетки участвуют в интенсивном транспорте ионов натрия и хлора из просвета канальца в межклеточную жидкость.

Новые идеи о механизме увеличения осмолярности внутреннего мозгового вещества почки основаны на различиях проницаемости канальцев для ионов, воды и мочевины, а не на наличии системы активного транспорта. Накопление хлорида натрия во внутреннем мозговом веществе обусловлено тем, что стенка тонкого восходящего отдела петли Генле проницаема для ионов натрия и хлора. Как отмечалось ранее, в содержимом тонкого нисходящего отдела петли Генле возрастала концентрация этих ионов, так как стенка канальца проницаема только для воды, а чем глубже располагается в сосочке каналец, тем больше из него всасывается воды из-за высокой осмолярности интерстициальной жидкости.

На сгибе петли Генле свойства стенки меняются, она становится проницаемой для ионов, но теряет водопроницаемость. По мере продвижения жидкости вверх по мозговому слою вследствие возникающего концентрационного градиента ионы натрия и хлора диффундируют в ткань сосочка, пополняя запасы в нем этих ионов. При переходе в наружную зону мозгового вещества тонкий восходящий отдел петли переходит в толстый, высокая ионная проницаемость сменяется на активный ионный транспорт. Важнейшую роль в осмотическом концентрировании во внутреннем мозговом веществе почки млекопитающих играет мочевины. В проксимальном канальце стенка проницаема для мочевины, и в нем подвергается обратному всасыванию около 50% профильтровавшейся мочевины. Однако в начале дистального канальца содержание мочевины даже несколько превышает поступающее с фильтратом ее количество (110%). Это обусловлено функцией системы внутрипочечного кругооборота мочевины. Стенка тонкого нисходящего отдела петли Генле непроницаема для мочевины. В просвет тонкого восходящего отдела петли Генле диффундируют большие количества мочевины, пока жидкость течет по внутреннему мозговому веществу почки. Стенка последующих отделов нефрона и кортикальных частей собирательных трубок снова непроницаема для мочевины. Так как под влиянием АДГ из собирательных трубок всасывается вода, то в них постепенно увеличивается концентрация мочевины. Лишь в собирательных трубках внутреннего мозгового вещества почки АДГ увеличивает проницаемость канальцевой стенки не только для воды, но и для мочевины, которая по градиенту диффундирует в межуточную ткань. Это способствует резкому возрастанию осмолярности мозгового слоя почки, в котором содержание мочевины составляет половину концентрации осмотически активных веществ. Поступив в интерстициальную ткань из собирательных трубок, мочевины проникает в просвет венозного прямого сосуда и тонкий отдел петли Генле. Поднимаясь к коре почки по прямому сосуду, она непрерывно участвует в противоточном обмене, диффундирует в нисходящий отдел прямого сосуда. Тем самым, осуществляя барьерную функцию, конусоподобный пучок,

содержащий прямые сосуды и петли Генле, удерживает мочевины в мозговом веществе почки. Постоянное поступление мочевины и солей натрия, вероятно, составляет основу работы противоточного умножителя в мозговом веществе. Оттекая с кровью восходящих прямых сосудов и подвергаясь противоточному обмену с нисходящими прямыми сосудами и петлями Генле, осмотически активные вещества будут непрерывно возвращаться в область почечного сосочка и обеспечат поддержание высокой осмотической концентрации в этой зоне почки. Важное значение для эффективности противоточного обмена имеют скорость движения жидкости по трубкам этой системы и проницаемость их стенок. Только при оптимальной скорости кровотока по прямым сосудам они обеспечивают сохранение градиента в мозговом веществе почки. При антидиурезе по сравнению с водным диурезом резко повышается концентрация осмотически активных веществ во внутреннем мозговом веществе. Это, по-видимому, зависит от увеличения реабсорбции мочевины, ее включения в противоточный обмен и накопления в мозговом веществе. Наступает уменьшение скорости кровотока в прямых сосудах, что способствует удержанию большого количества осмотически активных веществ на вершине почечного сосочка. Когда возрастал кровоток в мозговом веществе почки при неизменном кровотоке в коре и при константном уровне АДГ, отмечалось снижение осмотической концентрации мочи.

Другая модификация гипотезы о механизме работы противоточной системы мозгового вещества почки была разработана в модели J. L. Stephenson (1978). Автор в качестве главного процесса рассматривает всасывание из петли Генле и собирательных трубок объемов жидкости (т. е. растворенных веществ и воды), а не только осмотически активных веществ, как в моделях других авторов. Другая особенность модели в том, что основной концентрирующей единицей служит не петля Генле, а объединенная нефро-васкулярная система, включающая не только прямые сосуды, но и собирательную трубку, и кортикальную часть дистального отдела нефрона. Основные параметры этой модели, касающиеся проницаемости канальцев, в основном подобны модели J. P. Kokko

и F. C. Rector. Обе модели основаны главным образом на изучении свойств отдельных сегментов почечных канальцев кролика. Нельзя исключить, что свойства канальцевого аппарата, зависящие от соотношения проницаемости и активного транспорта, могут быть иными у других животных. Так, у кролика концентрирование в тонком нисходящем отделе петли Генле зависит преимущественно от извлечения воды через непроницаемую для солей стенку; у пустынного грызуна *Psammomys*, по-видимому, ведущим является добавление растворенных веществ к внутриканальцевой жидкости, у крыс имеют место оба процесса [Burg M., Stephenson J. L., 1978].

Глава 5

МЕХАНИЗМЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ И НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСПОРТА ИОНОВ И ВОДЫ

Одним из наиболее крупных достижений физиологических наук 60—70-х годов явилось открытие внутриклеточного механизма действия гормонов. Было установлено, что изменение функциональной активности клетки под влиянием гормонов и медиаторов обусловлено не прямым действием этих веществ на соответствующую субклеточную структуру, а включает ряд промежуточных биохимических реакций. Когда речь идет о большой группе пептидных гормонов и некоторых медиаторов, внутриклеточным посредником служат циклические нуклеотиды; для многих стероидных гормонов первичной точкой приложения являются генетический аппарат клетки и последующее образование белков в рибосомах.

ПЕПТИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Молекула гормона (например, вазопрессина, паратгормона и др.) из сосудистого русла проникает в межклеточную жидкость и достигает базолатеральных мембран клеток-мишеней. На внешней поверхности этих клеток находятся рецепторы, специфичные для каждого из гормонов и связанные с ферментом аденилатциклазой (рис. 22). Этот фермент локализо-

ван на внутренней поверхности плазматической мембраны и активируется после взаимодействия гормона с рецептором. С помощью аденилатциклазы из АТФ образуется циклический АМФ (цАМФ). Этот циклический нуклеотид, будучи внутриклеточным посредником, связывается с белком, и происходит изменение

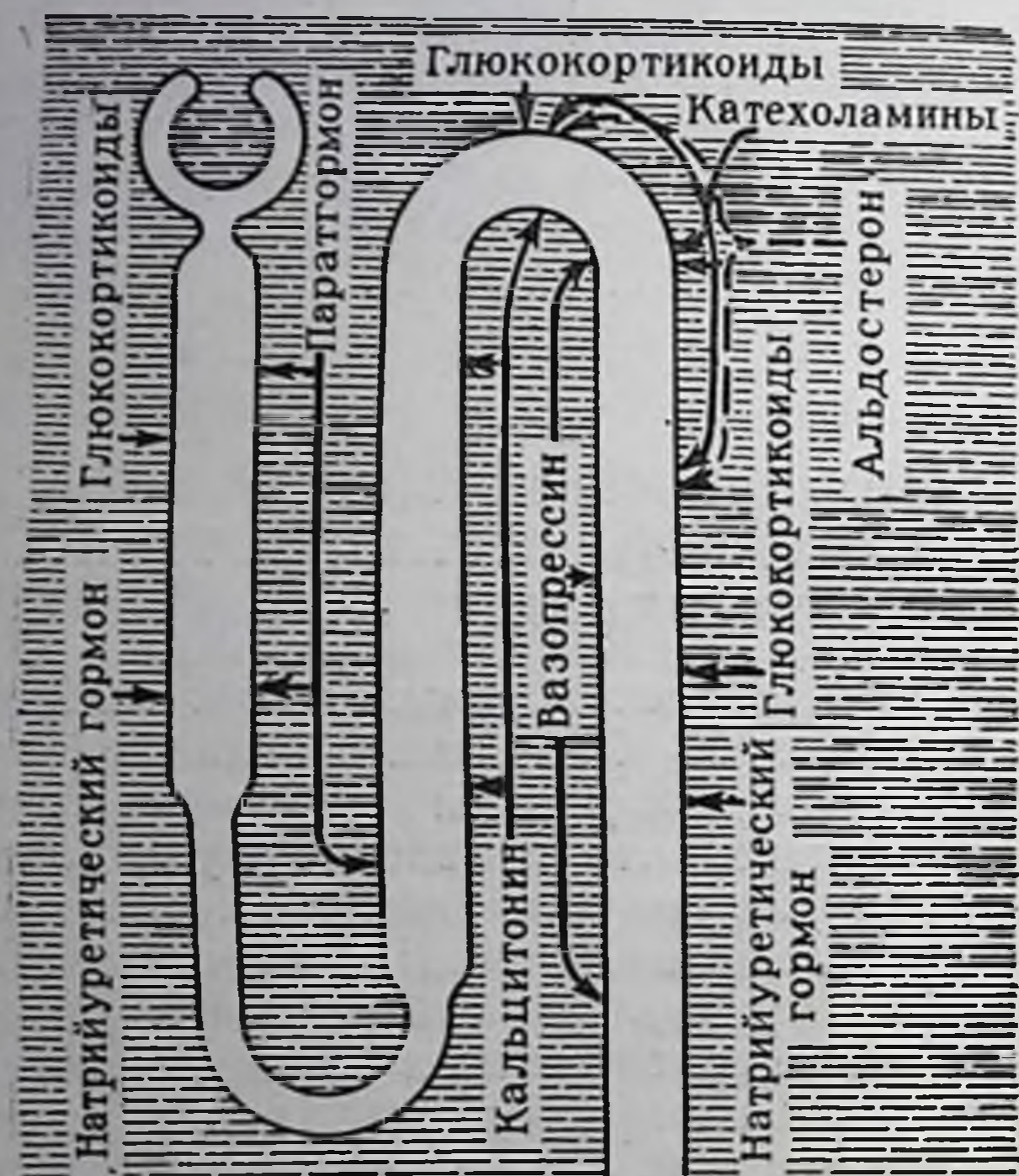


Рис. 22. Локализация действия гормонов в нефроне.

функциональной активности клетки. Часть цАМФ инактивируется ферментом фосфодиэстеразой циклического нуклеотида, некоторое количество цАМФ проникает через апикальную мембрану клетки в мочу. В почке млекопитающих высокая активность чувствительной к вазопрессину аденилатциклазы выявляется в клетках собирательных трубок. Рецепторы для паратгормона в почке человека имеются в клетках проксимального сегмента нефрона, толстого восходящего отдела петли Генле и дистального

канальца, наибольшая активация аденилатциклазы этим гормоном характерна для клеток начальных частей дистального извитого канальца. Кальцитонин активирует аденилатциклазу в клетках толстого восходящего отдела петли Генле и начальных частях дистального канальца; вазопрессин — в конечных частях дистального канальца и собирательных трубках [Chabardes et al., 1980]. В отличие от нефрона человека у крысы, мыши и кролика в клетках толстого восходящего отдела петли Генле, локализованных в мозговом веществе, имеется чувствительная к вазопрессину аденилатциклаза. Возможность реакции клетки одного и того же отдела канальцев на гормоны с противоположным влиянием на обмен кальция — паратгормон и кальцитонин — свидетельствует или о наличии независимых внутриклеточных фондов цАМФ и путей реализации их эффекта, или о чередовании клеток, реагирующих на один из гормонов. Таким образом, один и тот же посредник регулирует разные формы деятельности клетки. Это стало возможным, поскольку рецепторы для каждого из гормонов найдены на мембранах клеток разных отделов канальцев и благодаря существованию на мембранах одной клетки различных рецепторов.

АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН

Образовавшийся в клетке после действия вазопрессина цАМФ должен переместиться от базолатеральных мембран в область люменальной или апикальной мембраны, где реализуется эффект гормона, действующего с помощью этого посредника (рис. 23). Под влиянием цАМФ протеинкиназа диссоциирует на две субъединицы — регуляторную, присоединяющую $\sim P$ от цАМФ, и каталитическую. Фосфорилированная регуляторная субъединица при действии фосфатазы фосфопротейна отщепляет фосфат. Каталитическая субъединица фосфорилируется в присутствии АТФ, и в плазматической мембране отщепляется комплекс специфического фосфорилированного белка, активирующего последующие этапы биохимических реакций, что, в конечном счете, приводит к соответствующему физиологическому эффекту. Применение метода замораживания-скалывания

показало, что под влиянием вазопрессина и цАМФ в люменальной мембране клеток собирательных трубок почки млекопитающих происходит образование внутримембранных агрегатов частиц. В опытах на гомозиготных крысах с наследственным несхарным диабетом было показано, что в эпителии собирательных трубок под влиянием инъекции вазопрессина количество скоплений частиц возрастает с 3 до 117

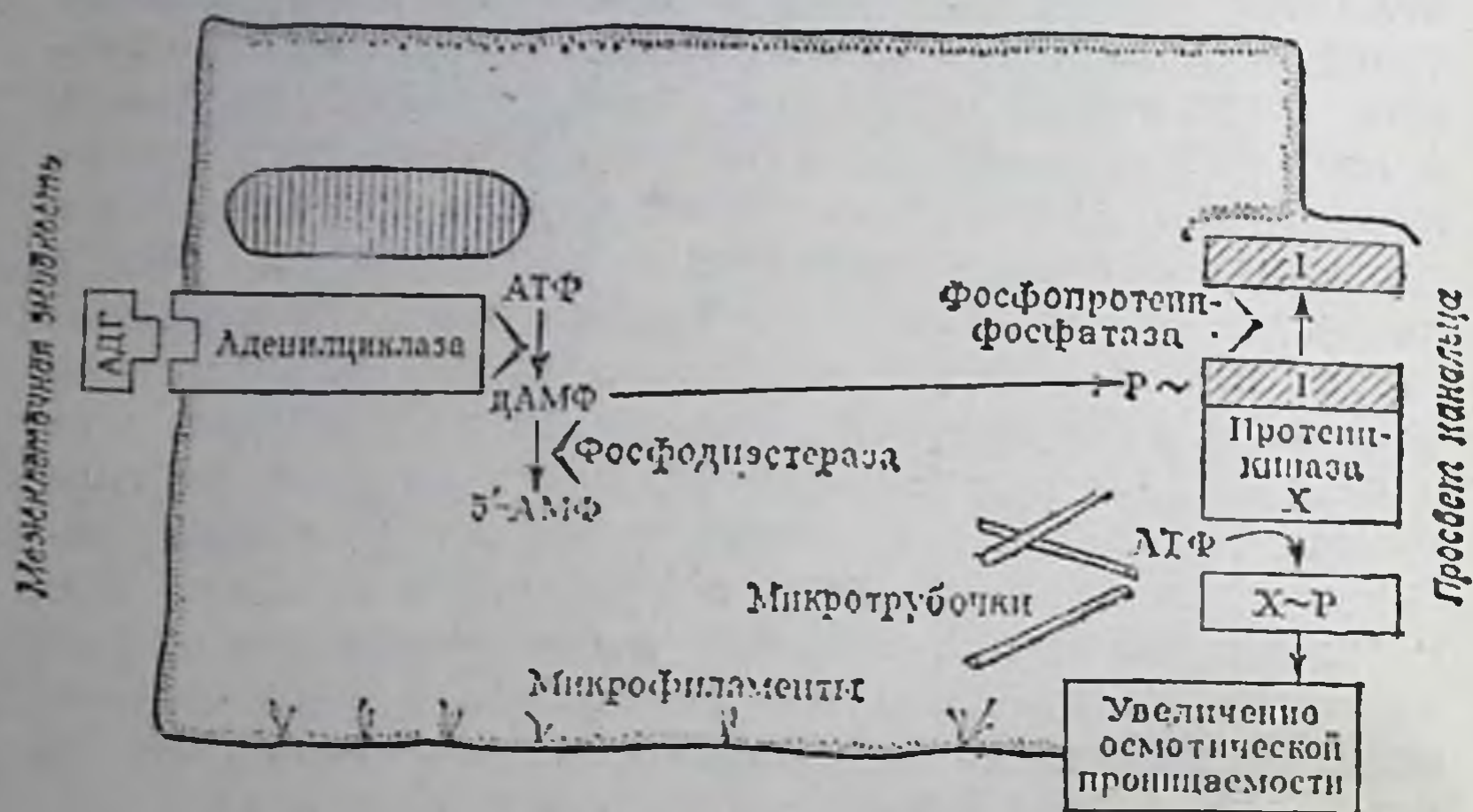


Рис. 23. Механизм действия антидиуретического гормона.

на мкм^2 [Nagmanchi et al., 1978]. При этом образуются не новые внутримембранные частицы, а происходит лишь перераспределение имеющихся, т. е. в люменальной мембране под влиянием цАМФ начинается движение частиц с образованием их агрегатов. Сопоставление количества скоплений внутримембранных частиц у крыс Браттлборо после введения в течение 4 дней вазопрессина и у крыс линии Вистар после водной депривации в течение суток показало, что между ними нет отличий. Следовательно, внутримембранные перестройки в клетках зависят действительно от АДГ, а не от комплекса факторов, обусловленных дегидратацией, изменением физико-химических свойств крови и выделением иных биологически активных веществ. Предполагается, что в этих условиях увеличивается проницаемость для воды люменальной плазматической мембраны и усиливается ее движение по осмотическому гради-

енту. Повышение реабсорбции воды, ее потока из просвета канальца сопровождается резким увеличением расстояния между клетками, хотя структурных изменений в самой зоне клеточных контактов не происходит. Весьма вероятно, что важнейшее значение в изменении состояния межклеточного вещества играет система гиалуронидаза — гиалуроновая кислота. Мысль о том, что АДГ стимулирует секрецию гиалуронидазы в чувствительных к его действию клетках канальцев, в результате чего наступает деполимеризация гиалуроновой кислоты и возрастает проницаемость для воды, была высказана А. Г. Гинецинским (1963) в 1958 г. Позднее было обнаружено, что под влиянием АДГ возрастает экскреция гиалуронидазы с мочой у различных животных и человека, но эта реакция отсутствует при нефрогенном диабете. Новые данные Л. Н. Ивановой с сотр. свидетельствуют, что под влиянием АДГ клетки мозгового вещества почки секретируют β -глюкуронидазу и ряд других гидролитических ферментов, а гиалуронидаза активируется в результате повышения концентрации осмотически активных веществ в этой зоне почки. Введение антисыворотки к очищенной гиалуронидазе мочи крысам после водной депривации в течение 48 ч приводило к увеличению мочеотделения. Оказалось, что уменьшение содержания мукополисахаридов в мозговом веществе почки крыс, обычно наблюдаемое при антидиурезе [Гинецинский А. Г., 1963; Dicker S. E., 1970; Иванова Л. Н., 1972], не происходит у животных, которым вводили антисыворотку. После введения АДГ увеличение реабсорбции воды сопровождается расширением межклеточных промежутков. Эта морфологическая картина была слабо выражена, если предварительно животным вводили антитела к почечной гиалуронидазе. Фермент почечной ткани оказался достаточно специфичен, так как этого явления не наблюдали, если инъецировали крысам антисыворотку к тестикулярной гиалуронидазе. Действие АДГ на реабсорбцию воды зависит от концентрации ионов кальция и калия в крови, наличия различных гормонов (например, глюкокортикоидов) и биологически активных веществ. В последние годы появились данные, указывающие на существование системы обратной связи в действии

АДГ на реабсорбцию воды и наличие биологически активных веществ, ограничивающих влияние этого гормона; наиболее важное значение имеют, по-видимому, простагландины. Эти вещества влияют на действие АДГ на клетку; с другой стороны, АДГ участвует в регуляции биосинтеза простагландинов Е (см. гл. 12). Простагландин E_1 в очень низких концентрациях — около 10^{-9} моль/л — уменьшает реакцию на АДГ изолированных собирательных трубок почки кролика. Вазопрессин, как известно, активирует мембраносвязанную аденилатциклазу и увеличивает концентрацию в клетке цАМФ. Простагландин E_1 ингибирует образование цАМФ в мозговом веществе почки хомяка и в срезах этого слоя почки крыс. Противоположный эффект — усиление транспорта воды через стенку мочевого пузыря жабы — наступает под влиянием АДГ и цАМФ при добавлении индометацина, угнетающего биосинтез простагландина и активность фосфодиэстеразы. Индометацин и другие ингибиторы синтеза простагландинов (аспирин, меклофенамат) усиливают действие АДГ на реабсорбцию воды в почке человека, крысы. Можно полагать, что в результате взаимодействия простагландинов E_1 , E_2 и F уменьшается активность аденилатциклазы и она слабее активируется вазопрессином, тем самым меньше образуется в клетке цАМФ.

ПАРАТГОРМОН

Рассмотрим последовательность ряда внутриклеточных процессов, связанных с действием паратгормона на реабсорбцию жидкости в проксимальном канальце. Долгие годы полагали, что в этом канальце происходит обязательная (облигатная) реабсорбция, уровень которой не регулируется. Оказалось, что одним из физиологически активных веществ, меняющих скорость реабсорбции жидкости в проксимальном канальце, является паратгормон. В микропункционном эксперименте было показано, что в концентрации 10^{-6} моль/л этот гормон вызывает максимальное снижение изотонической реабсорбции жидкости из проксимального канальца, составляющее почти 40% от исходного уровня. Для полумакси-

мального снижения реабсорбции в проксимальном канальце требуется концентрация паратгормона $3 \cdot 10^{-9}$ моль/л [Baumann K. et al., 1977], что совпадает с реально обнаруживаемой в крови концентрацией паратгормона по данным радиоиммунных исследований. Чувствительная к паратгормону аденилатциклаза находится в базолатеральных мембранах клеток проксимального канальца, а зависящая от цАМФ протеникиназа сосредоточена в мембранах апикальной части клетки в микроворсинках щеточной каемки. Иными словами, цАМФ должен мигрировать к противоположному полюсу клетки для осуществления своего действия. Это представление в полной мере совпадает с результатами применения дибутирил-цАМФ, который ингибировал изотоническую реабсорбцию в проксимальном канальце при введении в просвет канальца. Обсуждается также возможность физиологического действия цАМФ не из цитоплазмы, а с наружной поверхности клетки, обращенной в просвет канальца. Ранее высказывалась мысль, что образующийся под влиянием паратгормона цАМФ поступает в просвет канальца и, двигаясь с током жидкости, взаимодействует с рецепторами на поверхности мембран щеточной каемки, что вызывает угнетение реабсорбции и усиление экскреции фосфатов. Этот эффект наблюдается при очень низких концентрациях цАМФ в канальцевой жидкости, вполне сопоставимых с содержанием этого вещества в крови и наблюдаемых в моче после действия паратгормона. Существенно, что цАМФ фильтруется, но не реабсорбируется в почечных канальцах.

Угнетение реабсорбции в проксимальном канальце под действием цАМФ (соответственно и паратгормона) может зависеть от изменения реабсорбции ионов кальция или натрия через клетки или (и) состояния межклеточной проницаемости. Казалось бы, наблюдается парадоксальная ситуация — в мочевом пузыре жабы цАМФ увеличивает натриевую проницаемость апикальной мембраны клетки, в проксимальном канальце наблюдается противоположная картина. В клетках мочевого пузыря активация протенифосфатазы цАМФ уменьшает фосфорилирование белков апикальной мембраны, что, вероятно, способствует увеличению натриевой проницаемости.

В мембране щеточной каемки проксимального канальца цАМФ активирует протеникиназу, что повышает фосфорилирование мембранных белков. Высказывается предположение, что противоположный эффект цАМФ в почке и мочевом пузыре на фосфорилирование апикальных мембран клетки лежит в основе качественных различий изменений реакций системы транспорта натрия в обоих случаях [Baumann et al., 1977], хотя прямых экспериментальных данных о состоянии мембранной проницаемости щеточной каемки пока нет. Введение в просвет проксимального канальца цАМФ или его аналогов приводило к уменьшению изотонической реабсорбции в проксимальном канальце. Это сопровождалось увеличением проницаемости стенки канальцев для маннитола, но не для инулина, что указывает на повышение проницаемости зоны клеточных контактов. Изменение реабсорбции в изолированном проксимальном канальце кролика было связано с обратимым падением разности потенциалов с $-6,9$ до $-5,1$ мВ; при неизменной скорости перфузии всасывание жидкости снижалось на 27%, разность потенциалов уменьшалась на 24%, а проницаемость канальцевой стенки для сахарозы из околоканальцевой жидкости в просвет увеличивалась в 2 раза [Jacobson H. R., 1979]. Эти данные свидетельствуют об увеличении проницаемости парацеллюлярных промежутков под влиянием циклических нуклеотидов, что приводит к повышению обратного тока растворенных веществ и снижению реабсорбции. Приведенные результаты имеют более широкое физиологическое значение и касаются не только механизма действия паратгормона. Возможность регуляции межклеточной проницаемости в проксимальном канальце с помощью физиологически активных веществ представляет большой интерес. Не менее важно и то, что речь идет о возможности повышения проницаемости в эпителии, отличающемся наиболее высокой проницаемостью для электролитов и воды в почке. Наконец, изменение проницаемости в определенной степени селективно, так как зона клеточных контактов проксимального канальца, будучи высоко проницаемой для электролитов и воды, считалась практически непроницаемой в обычных условиях для сахаров и многих других неэлектролитов.

Простая схема регуляции внутриклеточных процессов: гормон — второй посредник (цАМФ) — физиологическая реакция клетки — не отражает полной картины, развертывающейся после взаимодействия рецептора наружной плазматической мембраны с гормоном или медиатором. Перестройка функционального состояния клеток в ответ на действие гормона или медиатора определяется не только образованием цАМФ, но зависит от изменения содержания различных ионов и появления в цитоплазме других нуклеотидов. После активации аденилатциклазы и образования цАМФ под влиянием паратгормона отмечено увеличение концентрации в клетках канальцев цГМФ, которое не зависит от прямого действия гормона. В гомогенатах почки паратгормон не влияет на активность гуанилатциклазы. В то же время увеличение внутриклеточной концентрации кальция, достигаемое с помощью ионофора А 23187, вызывало увеличение концентрации цГМФ, и паратгормон в таком случае не вызывал дальнейшего повышения содержания цГМФ. Следовательно, изменение внутриклеточной концентрации цГМФ зависит от увеличения или уменьшения внутриклеточной концентрации ионов кальция.

АЛЬДОСТЕРОН

Минералокортикостероиды и наиболее активный из них — альдостерон играют важнейшую роль в гомеостазе натрия и калия. Нарушение обмена этих ионов, наблюдаемое у адреналэктомированных животных и при адреналовой недостаточности у человека, нормализуется после введения альдостерона или ДОКА. При отсутствии этих гормонов снижается реабсорбция Na^+ и уменьшается секреция K^+ почкой. Инъекция альдостерона адреналэктомированным крысам восстанавливает реабсорбцию ионов натрия в проксимальном и дистальном отделах канальцев; это обусловлено прежде всего увеличением эффективности работы натриевого насоса; небольшое значение при этом имеет и снижение пассивной проницаемости канальцевой стенки [Бекмухаметова З., 1975]. Альдостерон вызывает разнообразные, не только функциональные, но и метаболические изменения в

клетках почечных канальцев — возрастают индукция специфических белков, синтез фосфолипидов, активация Na , K —АТФазы, протенинфосфатазы, цитрат-синтетазы.

Согласно современным представлениям, механизм действия альдостерона на эпителиальную клетку состоит из ряда этапов. Из плазмы крови альдостерон

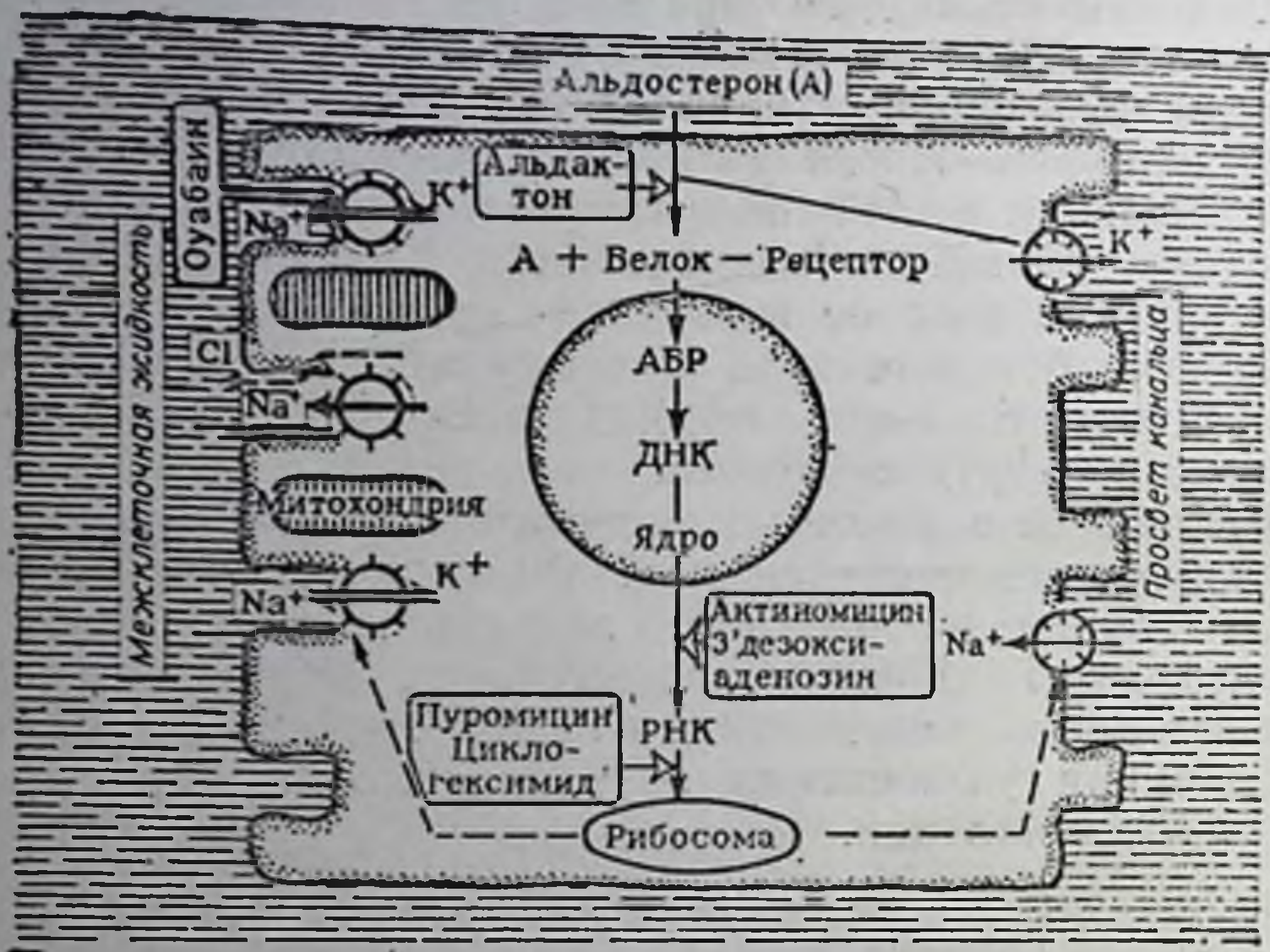


Рис. 24. Механизм действия альдостерона.

проникает в интерстициальную жидкость, через мембрану проходит в цитоплазму клетки, где происходит первичное связывание гормона со стереоспецифичным цитоплазматическим рецептором и перенос комплекса в ядро (рис. 24). В клетке имеется два типа насыщаемых рецепторов, связывающих альдостерон — первый из них имеет малую емкость, но высокое сродство к этому гормону, второй — большую емкость и меньшее сродство. По-видимому, первый тип представляет собой минералокортикоидные рецепторы, второй — глюкокортикоидные. В почке крысы гормон взаимодействует с 4S негистонным хромосомным белком; около 600 молекул альдостерона связываются ядром клетки почечного канальца. Следующий этап действия альдостерона связан с образова-

нием в ядре клетки нескольких типов РНК — информационной РНК (mРНК), которая присоединяется в цитоплазме к рибосомам и определяет последовательность аминокислот синтезируемого белка; рибосомальной РНК, образующейся в ядрышке, подвергающейся дальнейшим превращениям в ядре и поступающей в цитоплазму; наконец, транспортной РНК. Выявлено два варианта mРНК: поли (А) (+) mРНК, при участии которых образуются различные типы клеточных белков, и поли (А) (—) mРНК, кодирующих синтез белков типа гистонов. Оба варианта РНК участвуют в реализации действия альдостерона, способствуя образованию белков — активаторов транспорта натрия [Rossier B. C., 1978]. В опытах на мочевом пузыре жабы было показано, что альдостерон индуцирует синтез нескольких типов белков. Используя синтезированную при действии альдостерона mРНК в бесклеточной системе, приготовленной из ретикулоцитов кролика, удалось активировать синтез двух мембранных белков, подобных по электрофоретической подвижности тем, что появляются при действии альдостерона. Тем самым впервые *in vitro* были синтезированы белки, по-видимому, подобные тем, которые образуются под влиянием альдостерона. Предполагается, что под влиянием альдостерона в клетке синтезируются по меньшей мере два типа функциональных белков — один ускоряет поступление ионов натрия в клетку через апикальную мембрану, другой активирует работу натриевого насоса или сам является насосом. Недавно были получены прямые доказательства увеличения количества натриевых насосов в почке млекопитающих под влиянием альдостерона. В наружной зоне мозгового вещества почки крысы содержится 2,2 мг белка очищенной Na, K—АТФазы на 1 г ткани. После адреналэктомии новый уровень реабсорбции натрия и активности транспортного фермента достигается через 5 дней, когда количество Na, K—АТФазы снижается до 1,2 мг/г ткани [Jørgensen P. L., 1978]. Введение альдостерона увеличивало биосинтез Na, K—АТФазы.

Существенно отметить, что, помимо медленного процесса новообразования или разрушения транспортного белка, важное значение имеет и быстрое

изменение активности Na , K —АТФазы, которое может зависеть от концентрации натрия в клетке, освобождения временно инактивированных активных центров фермента, опосредованное изменением ионного состава внутриклеточной среды. Полученные в последние годы результаты убеждают в том, что справедливы обе высказанные в 60-е годы гипотезы о механизме действия альдостерона. Увеличение транспорта натрия под действием альдостерона связано с возрастанием как натриевой проницаемости апикальной мембраны клеток, так и мощности натриевых насосов клетки. Активация транспорта натрия насосами базолатеральных мембран может зависеть от большей эффективности работы насосов либо от увеличения их числа. При исследовании собирательных трубок коры почки кроликов, которым в течение 11—18 дней внутримышечно вводили ДОКА, было установлено, что за счет увеличения складчатости базолатеральных мембран главных (но не вставочных) клеток этих канальцев поверхность этих мембран возрастает в 2,5 раза. Эти изменения не затрагивают апикальных мембран тех же клеток. Под влиянием кортикостерондов возрастает активность Na , K —АТФазы и на 1 мг белка гомогената почки, но нет отличий в активности этого фермента при расчете на 1 мг белка фракции плазматических мембран. Можно полагать, что под влиянием минералокортикостерондов усиливается синтез плазматических мембран базолатеральной поверхности клеток собирательных трубок, но сохраняется обычным количество ферментов на единицу поверхности мембраны и их активность.

Действие минералокортикостерондов на транспорт калия локализовано в дистальных частях канальцев, где они усиливают секрецию калия в мочу. Эффект этих гормонов на транспорт натрия и калия обеспечивается независимыми клеточными механизмами; альдостерон в малых дозах нормализует баланс натрия, но не влияет на выделение калия. Различие механизмов действия минералокортикостерондов на транспорт натрия и калия проявляется также в том, что при длительном введении гормона наблюдается исчезновение антинатрийуретической реакции, появляется феномен избегания почки от натрийзадерживаю-

щего действия альдостерона, реабсорбция натрия более не активируется гормоном. В то же время альдостерон по-прежнему сохраняет способность усиливать экскрецию калия с мочой. Таким образом, возможно, существуют два независимых пути влияния альдостерона на клетку канальца — один на реабсорбцию натрия, связанный с синтезом новых белков, и второй — на экскрецию калия, осуществляемый иным способом. Актиномицин D не влияет на реабсорбцию натрия, но увеличивает экскрецию калия у адреналэктомированных собак, не получавших альдостерона. Следовательно, калийурез при одновременном введении альдостерона и актиномицина D, по крайней мере отчасти, может зависеть от первичного влияния антибиотика на один из элементов клеточной системы транспорта калия. Действие альдостерона на транспорт калия не устраняется не только актиномицином D, но и циклогексимидом, ингибирующим синтез белка. Два пути действия альдостерона, столь явно выявляемые по отношению к реабсорбции натрия и секреции калия, могут быть проиллюстрированы и в отношении экскреции H^+ и NH_4^+ . Альдостерон стимулирует секрецию обоих ионов, но циклогексимид блокирует действие альдостерона только на секрецию NH_4^+ . Механизм влияния альдостерона на секрецию калия клеткой дистального канальца, по-видимому, определяется двумя факторами. После адреналэктомии снижается проницаемость для калия апикальной плазматической мембраны клетки, обращенной в просвет канальца. Альдостерон увеличивает калиевую проницаемость этой мембраны и накопление калия в клетке вследствие активации Na/K насоса в базальной плазматической мембране, в результате чего активность калия в клетке дистального канальца почки крысы, уменьшенная после адреналэктомии, возрастает.

ВЛИЯНИЕ РАЗДРАЖЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНЫХ НЕРВОВ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧКИ

Эфферентные нервы поступают к почке из нескольких источников. Волокна симпатических нервов идут от нейронов трех нижних грудных и двух

верхних поясничных сегментов спинного мозга [Шва-лев В., 1965]. Преганглионарные волокна образуют синапсы в узлах пограничной симпатической цепочки, ганглиях солнечного сплетения или почечном сплетении. Парасимпатические волокна подходят к почке от блуждающего нерва и тазового сплетения. Афферентные волокна идут к ЦНС в составе чревных нервов. Безмякотные нервные волокна расположены на почечных сосудах и основных отделах канальцев, богато иннервирована область ЮГА. Электронно-микроскопические и гистохимические исследования показали, что адренергические нервные окончания подходят непосредственно к клеткам проксимального и дистального канальцев, будучи отделенными от них только веществом базальной мембраны. Таким образом, имеются морфологические доказательства возможности прямого влияния нервных импульсов по эфферентным нервам на работу канальцевого эпителия, независимо от их вазомоторных воздействий [Bagajcs L., Müller J., 1973].

Проблема, касающаяся роли эфферентных нервов в регуляции деятельности почки, уже более века привлекает внимание физиологов, но до сих пор остается неразрешенной. Речь идет не о констатации возможности изменения отдельных сторон деятельности почки под влиянием нервных стимулов, а о реальном значении нервов, подходящих к почке, в обеспечении ее гомеостатической функции, соотношении между действием нервных и гормональных влияний на работу почки. Рассмотрим основные факты, касающиеся влияния эфферентных нервов на работу почки. Еще в 1859 г. Клод Бернар обнаружил, что после перерезки чревного нерва наступает одностороннее увеличение диуреза и натрийуреза. Обширные исследования школы Л. А. Орбели показали, что денервированная почка функционирует подобно нормально иннервированной, но она менее быстро и точно приспособляется к работе в новых условиях. В лаборатории А. Г. Гинецинского (1963) в хронических опытах с раздражением эфферентных нервов была установлена возможность их влияния на реабсорбцию воды и натрия, показано повышение чувствительности денервированной почки к адреналину, что указывало на роль адренергических структур в регуляции

функции канальцев. Эти данные находят подтверждение в новейших работах Мореля, где была выявлена в ряде отделов нефрона аденилатциклаза, активируемая катехоламинами. В микропункционном эксперименте при неизменной клубочковой фильтрации обнаружено уменьшение реабсорбции солей и воды в проксимальном канальце после перерезки чревного нерва [Takacs L. et al., 1978; Gottschalk C., 1979]. Однако в последующих отделах нефрона — петле Генле, дистальном извитом канальце и собирательных трубках — избыток натрия, поступившего из проксимального канальца, всасывался более интенсивно. Натрийурез и диурез, наблюдающиеся в денервированной почке, могут быть приостановлены электрическим раздражением дистального конца перерезанного нерва. Необходимо подчеркнуть, что регуляторное влияние нервной системы касается не только клеточных систем реабсорбции натрия и воды, в проксимальном канальце после денервации уменьшаются порог реабсорбции глюкозы и величина максимальной способности к ее реабсорбции, снижается канальцевая реабсорбция фосфатов в проксимальном канальце. Опыты на изолированных почечных канальцах свидетельствуют, что эффект стимуляции эфферентных нервов может быть воспроизведен при добавлении в инкубационную среду I-норадреналина, т. е. в основе изменения работы почки при действии на нее нервных стимулов лежит прямая реакция клеток канальцев, а не только сдвиги гемодинамики. Очевидно, что представленные выше данные говорят о возможности нервной регуляции деятельности почки, но не дают еще оснований для суждения о реальном значении в приспособлении почки к выполнению ею разнообразных функций. Нет ясности в понимании трофической роли почечных нервов. Афферентные нервы почки, имеющиеся в ее паренхиме механорецепторы и хеморецепторы, играют несомненную роль в интероцептивной информации о составе внутренней среды, оказывают влияние на взаимосвязь деятельности обеих почек, служат основой реноренальных рефлексов. Несомненно значение в регуляции механизма мочеобразования локальных рефлексов, меняющих работу почки, в частности в системе интерорецепторов самой почки.

ДИУРЕЗ И ДИУРЕТИКИ

ВОДНЫЙ И ОСМОТИЧЕСКИЙ ДИУРЕЗ

Увеличение мочеотделения может быть обусловлено двумя причинами: уменьшением проницаемости канальцевой стенки для воды или усилением экскреции растворенных веществ и воды, необходимой для их растворения. В первом случае развивается водный диурез, во втором — осмотический. При водном диурезе количество органических и неорганических веществ, выделяемых почкой, может оставаться относительно постоянным, но резко возрастает объем выводимой жидкости вследствие усиленной экскреции осмотически свободной воды. Основной причиной водного диуреза в обычных условиях является уменьшение секреции, а значит, и концентрации в крови АДГ, в результате чего стенка конечных отделов почечных канальцев становится водонепроницаемой, соли продолжают всасываться с прежней скоростью, и почка выводит большие объемы гипотонической мочи. Ее концентрация может снижаться до 50 мосм/л, а объем (у человека) превышать 15 мл/мин на 1,73 м² поверхности тела. В условиях патологии причиной водного диуреза при наличии значительной концентрации АДГ в крови может быть снижение реактивности клеток канальцев к этому гормону, что может наблюдаться при ряде состояний (гиперкальциемия, гипокалиемия, действие на клетку некоторых простагландинов).

Главной причиной осмотического диуреза служит наличие в канальце нереабсорбируемых осмотически активных веществ, которые противодействуют всасыванию воды по осмотическому градиенту. Скорость мочеотделения может возрасти при осмотическом диурезе до 20 мл/мин и более на 1,73 м² поверхности тела; осмотическая концентрация мочи при этом лишь несколько выше, чем в плазме (обычно U_{osm}/P_{osm} колеблется от 1,2 до 1,3). Можно выделить несколько вариантов осмотического диуреза. Один из них (собственно осмотический) обусловлен фильтрацией в клубочках больших количеств органических

нереабсорбируемых (маннитол, сахароза, полиэтиленгликоль 400), плохо реабсорбируемых (мочевина) или пороговых (глюкоза) веществ, которые остаются в просвете канальца, из-за чего уменьшится объем всасываемой в проксимальном канальце жидкости, что приводит к увеличению мочеотделения. В опытах на крысах диурез после введения в вену полиэтиленгликоля 400 возрастал более чем в 100 раз. Другой вариант (солевой диурез) обусловлен уменьшением канальцевой реабсорбции солей, которое может быть вызвано увеличенной фильтрацией порогового или слабореабсорбируемого иона (например, бикарбоната, трис(гидроксиметиламинометана) или сульфата), а также введением некоторых диуретиков, уменьшающих всасывание ионов в канальцах. В отличие от водного диуреза, который определяется изменением свойств наиболее дистальных частей почечных канальцев, в основе обоих вариантов осмотического диуреза первичным является изменение реабсорбции электролитов в проксимальном отделе нефрона. Возможность большого осмотического диуреза обусловлена рядом функциональных свойств проксимального канальца — постоянно высокой проницаемостью для воды, способностью к интенсивному транспорту натрия против очень малого градиента; значительными шунтирующими потоками ионов натрия из интерстициальной жидкости по межклеточным промежуткам внутрь канальца. Когда в просвете канальца находится нереабсорбируемое или слабореабсорбируемое осмотически активное органическое вещество, то вначале всасывается Na^+ с анионами и изоосмотическое количество воды. Осмотическое давление содержимого канальца, как и в нормальных условиях, будет таким же, как и в плазме крови, но состав канальцевой жидкости существенно отличается. Если в обычных условиях, несмотря на реабсорбцию, концентрация натрия остается постоянной, то при наличии осмотически активного органического вещества она снижается. Концентрация натрия уменьшается с 140 до 110 ммоль/л, его место в жидкости занимает осмотически активное вещество, например маннитол или глюкоза при осмотическом диурезе в случае сахарного диабета. Как только концентрация натрия снижается до 110 ммоль/л,

реабсорбция жидкости прекращается, ибо, хотя системы активного транспорта натрия продолжают работать, они действуют вхолостую — он диффундирует через межклеточные щели внутрь канальца и уравнивает всасывание. Тем самым из просвета проксимального канальца всасывается не $2/3$ — $3/4$ объема профильтровавшейся жидкости, а значительно меньше. Большие объемы жидкости устремляются в петлю Генле и конечные отделы канальцев, клетки которых, хотя и всасывают соли натрия и другие электролиты, но их мощности при интенсивном осмотическом диурезе явно недостаточно для всасывания всех солей, избежавших реабсорбции в проксимальном канальце. Интенсивный поток жидкости нарушает и нормальный процесс накопления осмотических активных веществ в мозговом слое почки, в нем снижается осмотический градиент по отношению к коре почки. В конечном счете, выделяются большие объемы гипотонической мочи.

Сходный по принципу механизм лежит в основе солевого диуреза, возникающего при снижении реабсорбции солей в проксимальном канальце. Как уже отмечалось, он может развиваться из-за появления в этом канальце избытка слабореабсорбируемого аниона (например, HCO_3^- или SO_4^{2-}), уменьшения под влиянием ингибитора (ацетазоламид) реабсорбции всасываемого в естественных условиях бикарбоната. Механизм этого явления обусловлен различием пассивной проницаемости канальцевой стенки для ионов — каналец более проницаем для ионов натрия, чем для бикарбоната или сульфата, а разные участки канальца обладают неодинаковой проницаемостью для ионов хлора. Физико-химической основой этого явления служит размер пор для разных веществ, что определяется по величине коэффициента отражения (коэффициент Ставермана). Если мембрана свободно проходима для данного вещества, то оно не задерживается и переносится на другую сторону, коэффициент отражения равен 0; если поры в мембране совсем не пропускают вещество, то коэффициент отражения равен 1, т. е. все молекулы не проходят, отражаются мембраной. Очевидно, что возможно и любое промежуточное значение коэффициента отражения (от 0 до 1). При угнетении карбоангидразы

ацетазоламидом реабсорбция HCO_3^- уменьшена, а Na^+ системами активного транспорта переносится в межклеточную жидкость. Стенка канальца слабо проницаема для HCO_3^- , поры не пропускают его и коэффициент отражения высок. Для Na^+ , напротив, стенка канальца более проницаема, и, несмотря на то, что он уже перешел в интерстициальную жидкость, натрий снова возвращается по межклеточным путям в просвет канальца для электростатического уравновешивания отрицательно заряженных ионов HCO_3^- . Этот процесс происходит при постоянном движении жидкости по канальцу, и поэтому больший объем жидкости достигает последующих отделов нефрона. Если в них не успевает реабсорбироваться избыток солей и воды, то наблюдается солевой диурез.

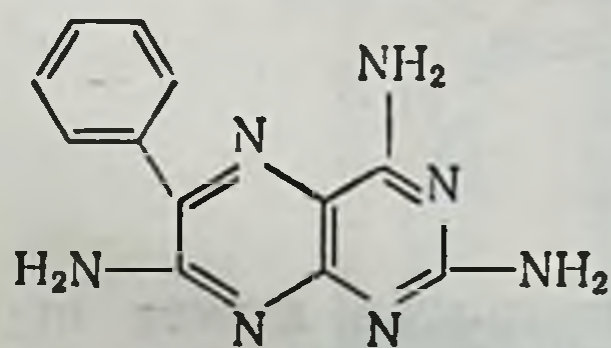
Осмотические диуретики в основном действуют внутри канальца, а не непосредственно на клеточную систему транспорта натрия. Однако при оценке их мочегонного действия следует принимать во внимание, что эти вещества оказывают свое влияние как вследствие увеличения концентрации в просвете канальца нереабсорбируемых веществ, так и изменения внутрипочечной гемодинамики, вымывания натрия из мозгового вещества почки и снижения кортико-медулярного градиента. Максимальный натрийурез наблюдается при условии, что нереабсорбируемое вещество составляет около $1/4$ общего количества осмотически активных веществ фильтрата. При оценке механизма действия осмотических диуретиков следует учитывать и возможность уменьшения реабсорбции ионов натрия вследствие повышения осмотической концентрации крови. Увеличение осмолярности раствора Рингера угнетает транспорт натрия в клетках мочевого пузыря и кожи амфибий. При введении осмотических диуретиков резко увеличивается объем внеклеточной жидкости, что сопровождается усилением секреции натрийуретических факторов, уменьшением выделения антидиуретического гормона и альдостерона. Все это может оказывать влияние на реабсорбцию ионов натрия при осмотическом диурезе. Примером значения регуляторных влияний для натрийуретического действия маннита и мочевины

являются результаты работы Л. Е. Пинегина. Введение маннита больным с опухолями головного мозга, оказывающими первичное воздействие на гипоталамус, вызывало в 4 раза больший натрийурез по сравнению с больными, у которых опухоль располагалась на отдалении от гипоталамуса, несмотря на одинаковую скорость выведения маннита. Эти данные весьма показательны — хотя очевидно ведущее значение физико-химических механизмов в действии осмотических диуретиков, но их эффективность зависит от состояния нейрогуморальных механизмов регуляции функции почек.

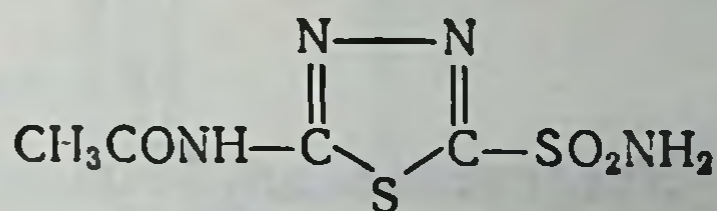
КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДИУРЕТИКОВ

В новых руководствах по физиологии почки обычно включают главу, посвященную физиологии диуретиков. Этот ранее традиционный раздел фармакологии привлекает все большее внимание физиологов, поскольку с помощью диуретиков удастся глубже изучить и понять мембранные и клеточные механизмы транспорта ионов в почечных канальцах. Можно полагать, что каждый из элементов системы транспорта регулируется специфическими физиологически активными веществами. В данном случае успехи фармакологии во многом определяются прогрессом физиологических и биохимических исследований. В свою очередь, применение фармакологических средств с точно известным механизмом действия позволяет выяснить последовательность элементарных актов, обеспечивающих осуществление функции [Лебедев А. А., 1972; Goldberg M., 1975; Лебедев А. А., Кантария В. А. 1976; Берхин Е. Б., 1979б]. Диуретики представляют собой разнообразную в химическом отношении группу веществ, обладающих способностью увеличивать мочеотделение, усиливать выведение солей и воды почкой. Используемые в клинике препараты этой группы первично уменьшают реабсорбцию солей и тем самым усиливают выведение осмотически связанной с ними воды, поэтому в последние годы их чаще называют салуретиками. Среди салуретиков имеются производные антраниловой кислоты, феноксиуксусной кислоты,

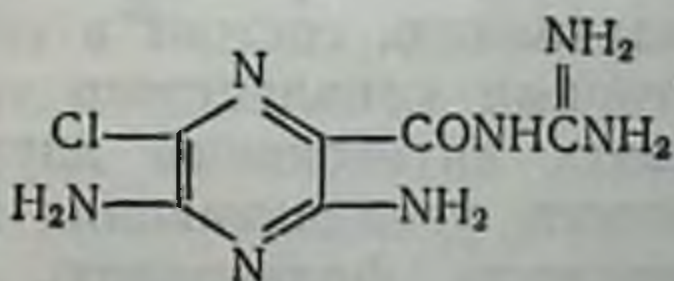
птеридина, спиронолактоны и соединения ряда других химических групп. Были предприняты попытки различных вариантов классификации диуретиков. Наиболее перспективна физиологическая классификация этих веществ, приуроченная к тем элементам транспортной цепи ионов в клетках нефрона, на которую действуют эти соединения, и локализации их влияния в нефроне. Единство обоих подходов, мембранного (основанного на механизме действия диуретиков) и анатомического (характеризующего место действия их в нефроне), состоит в том, что клетки разных отделов нефрона отличаются по характеру транспортируемых веществ, интенсивности противогradientного транспорта, проницаемости канальцевой стенки, активации реабсорбции и секреции гормонами. Все эти свойства обусловлены химическими отличиями клеток и межклеточного вещества в соответствующих отделах канальцев. Физиологическая классификация веществ, точкой приложения которых является почка, включает следующие элементы: ионные каналы апикальной (люменальной) плазматической мембраны; внутриклеточную регуляторную систему, меняющую интенсивность транспорта ионов и чувствительную к гормонам и медиаторам; аппарат энергоснабжения транспорта и сопряжения с насосным механизмом; ионные насосы базолатеральных мембран; состояние зоны клеточных контактов; состояние компонентов сосудистой системы почки [Наточин Ю. В., 1974б].



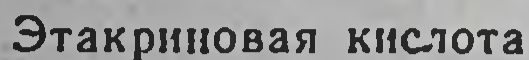
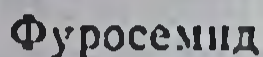
Триамтерен



Ацетазоламид



Амилорид



122

(рис. 25). Сердечные гликозиды, улучшая общую гемодинамику, также способствуют усилению клубочковой фильтрации. Восстановление сниженного объема фильтрации наблюдается на некоторых стадиях применения мочегонных средств других групп (осмотических диуретиков, фуросемида), но этот эффект не является определяющим в механизме их действия. Диметилксантины (теофиллин) ингибируют фосфодиэстеразу циклического нуклеотида, что удлиняет продолжительность жизни в клетке цАМФ и тем самым меняются сила и длительность эффекта медиаторов и гормонов, регулирующих различные стороны работы почки при участии цАМФ. Это, весьма вероятно, объясняет влияние диметилксантинов в разных элементах почки — на сосуды, проксимальный каналец, где реабсорбция регулируется паратгормоном, и собирательные трубки, где действует вазопрессин. Фуросемид кратковременно увеличивает почечный кровоток, снижая сосудистое сопротивление. После его введения заметно снижается кровоснабжение наружного мозгового слоя почки. Характер прямого вазоактивного действия фуросемида зависит от исходного тонуса сосудов и присутствия вазопрессина. Этакриновая кислота снижает, а гидрохлортиазид увеличивает сосудистое сопротивление почки. В первом периоде действия на максимуме эффекта фуросемида и этакриновой кислоты отмечается увеличение клубочковой фильтрации. Большое значение в угнетении проксимальной реабсорбции имеют ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид, фирменные названия — диамокс, диакарб, фонурит). Эти диуретики уменьшают всасывание бикарбоната; невсосавшийся бикарбонат поступает в последующие отделы нефрона, что и обуславливает увеличение мочеотделения. В нормальных условиях реабсорбция бикарбоната натрия через малопроницаемую для хлора стенку извитого проксимального канальца вызывает увеличение концентрации ионов хлора в просвете нефрона. Это способствует реабсорбции ионов хлора и натрия в прямом отделе проксимального канальца. После введения ингибиторов карбоангидразы концентрация ионов хлора не растет в просвете начальных отделов нефрона, что не создает предпосылок для всасывания Cl^- по градиенту в прямом отделе

проксимального канальца, и большие количества HCO_3^- , Cl^- , Na^+ поступают в последующие отделы нефрона. Одним из наиболее эффективных диуретиков, действующих в проксимальном канальце, являются осмотические диуретики (маннитол). В этом же канальце, как говорилось выше, действуют и ксантиновые диуретики, усиливая натрийуретический эффект паратгормона и цАМФ.

В толстом восходящем отделе петли Генле действует ряд наиболее эффективных диуретиков. В опытах на срезах почек и на изолированных эпителиальных слоях (кожа и мочевого пузыря амфибий), функционально похожих на почечные канальцы, было показано, что этакриновая кислота угнетает транспорт натрия в концентрациях, значительно превосходящих те, что действуют на почку в организме, фуросемид даже в очень высоких дозах не влиял на активный транспорт натрия. Долгое время в различных лабораториях искали подходы к выяснению механизма салуретического действия этих препаратов, и, наконец, почти одновременно разными авторами был найден ключ к решению этой задачи. Оказалось, что фуросемид действует не из межклеточной жидкости, а из просвета канальца, угнетая транспорт хлора (см. стр. 77). Сопоставляя имеющиеся данные, можно сформулировать суть клеточного действия фуросемида, этакриновой кислоты, буметанида и ртутных диуретиков. Все эти вещества связываются с белками в плазме, и поэтому их поступление в просвет нефрона обусловлено не столько фильтрацией в клубочках, сколько секрецией клетками проксимального канальца. Эти вещества с током канальцевой жидкости движутся в восходящие отделы петли Генле, где они воздействуют на систему транспорта хлора, локализованную в той мембране клетки, которая обращена в просвет канальца [Burg M., Stoner L., 1976]. Так как они являются кислотами (у фуросемида pK 3,7, у этакриновой кислоты pK 3,5), то могут блокировать молекулярные «ворота» для ионов хлора в люменальной мембране, которые, весьма возможно, имеют катионную природу. Блокируя вход ионов хлора, эти диуретики способствуют прекращению всасывания, а из-за этого не реабсорбируются ионы натрия и воды, что вызывает

обильный салурез и диурез. Существенно, что хлоруретическое действие выражено в 100 раз сильнее у комплекса этакриновой кислоты с цистеином, чем у свободной этакриновой кислоты. Возможно, образование такого комплекса предотвращает токсическое действие этакриновой кислоты в организме и усиливает способность этого соединения влиять на выделение хлора.

Необходимо отметить, что, хотя основным механизмом действия фуросемида и этакриновой кислоты является угнетение реабсорбции ионов хлора, при действии этих препаратов уменьшается накопление осмотически активных веществ в мозговом веществе почки, а увеличение притока ионов натрия и хлора к дистальным сегментам нефрона способствует увеличению калийуреза. Сульфаниламидные диуретики (тиазидовые и нетиазидовые), по-видимому, в основном действуют на клетки кортикальной части толстого восходящего отдела петли Генле, хотя нельзя исключить их влияния на проксимальный каналец [Jacobson H. R., Kokko J. P., 1976]. Механизм их клеточного действия неясен.

Дистальный извитой каналец характеризуется активным транспортом ионов натрия, реабсорбцией ионов калия при его дефиците в организме и пассивной секрецией последних, определяющей уровень их экскреции с мочой. Натриевую проницаемость люменальной мембраны уменьшают амилорид и триамтерен. Эти вещества действуют из просвета канальца, они обладают большим сродством к каналам натриевой проницаемости, закрывают их, не проходя в клетку сами, и препятствуют поступлению в нее натрия. Так как ионы натрия не входят при этом в клетку, на люменальной мембране на стороне, обращенной в просвет канальца, не увеличивается отрицательный заряд — один из ведущих факторов секреции ионов калия. Таким образом, эти препараты уменьшают реабсорбцию Na^+ в дистальном извитом канальце и препятствуют секреции K^+ . Так как в этом канальце всасывается сравнительно мало ионов натрия, величина натрийуретического эффекта этих средств мала, но их следует применять в сочетании с другими мочегонными средствами для устранения таких неблагоприятных проявлений действия силь-

ных диуретиков, как потеря избыточных количеств калия с мочой.

Последние данные свидетельствуют, что эффект альдостерона локализован в почке в основном в собирательных трубках. Суть клеточного действия конкурентных антагонистов альдостерона, таких, как альдактон (верошпирон), заключается в том, что они препятствуют связыванию альдостерона с белковым рецептором в клетке и тем самым уменьшают реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ , т. е. влияют на процессы, которые, в свою очередь, стимулируются минералокортикоидами. В этом же отделе действуют триамтерен и амилорид. Собирательные трубки являются и точкой приложения антидиуретического гормона (АДГ), который увеличивает их проницаемость для воды. Этакриновая кислота и ртутные диуретики являются антагонистами АДГ, ослабляют его действие, в результате чего возрастает выделение воды почкой.

Существенное клиническое значение места действия мочегонного в нефроне состоит в том, что сила натрийуретического эффекта препарата определяется не только степенью уменьшения всасывания ионов натрия, хлора или бикарбоната, но и тем, насколько ослабляется действие препарата реабсорбцией ионов в других отделах нефрона. Даже значительное снижение реабсорбции в проксимальном канальце может мало сказаться на конечном результате, так как в восходящем отделе петли Генле имеются большие резервные возможности для всасывания ионов. В то же время в конечных отделах дистального сегмента и собирательных трубках количество всасываемых ионов невелико, эти отделы предназначены для реабсорбции небольших количеств ионов против высокого градиента, а также для секреции ионов калия, поэтому воздействие на эти два процесса имеет решающее значение для регуляции потери калия с мочой и состояния водного баланса. Анализ данных, приведенных в табл. 2, позволяет заключить, что наибольшая величина экскреции профильтровавшихся ионов натрия наблюдается после введения препаратов, уменьшающих реабсорбцию ионов в восходящем отделе петли Генле; значительно слабее действуют вещества, влияющие на функцию проксимального и дистального канальцев, а также собирательных трубок.

Характеристика действия диуретиков

Локализация эффекта	Препарат	Максимальная экскретируемая фракция натрия, %	Продолжитель- ность действия, ч
Клубочек	Амниофиллин (эуфил- лин)	5	6
Проксимальный каналец	Ацетазоламид (фону- рит)	5	12
	Осмотические диурети- ки	19	6
Восходящий толстый от- дел петли Генле	Фуросемид (лазикс)	25	6
	Этакриновая кислота	25	6
	Ртутные мочегонные	20	12
Кортикальная часть тол- стого восходящего от- дела петли Генле	Гипотиазид (хлорти- азид)	8	12
	Клопамид (бриналь- дикс), гигротон	5	12
Дистальный извитой ка- налец, собирательные трубки	Триамтерен (птерофен)	2	12
	Амилорид (модуретик)	2	12
	Альдактон (верошпи- рон)	2	24

Примечание: Данные о величине максимальной экскретируемой фракции натрия для большинства препаратов по M. Goldberg (1973), продолжительности их действия — по O. Schück, J. Stribrna (1971).

Сравнительные данные о силе и продолжительности действия существенны при назначении препаратов, так как ряд из них позволяет бороться в некоторых случаях с острым отеком, в других — их сочетания дают возможность длительно регулировать водно-солевой баланс, препятствуя задержке солей.

Проблема использования диуретиков как средств оценки состояния молекулярных и мембранных систем почечной клетки, степени поражения различных отделов нефронов пока лишь поставлена. Эти исследования проводятся в настоящее время в содружестве с клиницистами, и перспективность такого подхода состоит в возможности выявить особенности нарушения транспортных функций того или иного отдела

нефрона при различных патологических состояниях почки или систем ее регуляции. Эти нарушения могут быть двоякого рода: либо связанными с поражением транспортной системы и тогда исчезает субстрат действия диуретика и становится нецелесообразным его применение, либо, напротив, система будет гипертрофирована, ее функция резко напряжена и относительная эффективность диуретика возрастет по сравнению с его действием на интактную почку. Хорошо известным в клинике показанием для применения антагонистов альдостерона является гиперальдостеронизм. Ярким примером измененной реакции на диуретики могут служить больные с патологией гипоталамуса. Оказалось, что у этих пациентов изменена реакция даже на осмотические диуретики. По-иному действуют диуретики на почку в восстановительном периоде после острой почечной недостаточности и на почку больных с хронической почечной недостаточностью. В педиатрической практике приходится давать препараты детям, почка которых находится на различных стадиях созревания. Можно было предполагать, что в этом случае у здорового ребенка либо постепенно усиливается функциональная способность всех типов ионотранспортирующих систем, либо отдельных типов, так как транспортные системы находятся на разных стадиях формирования. Исследование формирования реакции почек у детей на основные типы современных диуретиков показало, что в течение первых 6 мес жизни формируется натрийуретическая реакция почек на диуретики, причем в разные сроки не только неодинакова сила действия отдельных препаратов, но и в отдельные возрастные периоды может отсутствовать реакция на них.

Для целостного представления об оптимальных условиях действия диуретиков нельзя не подчеркнуть, что наиболее сильные из них (фуросемид, bumетанид, этакриновая кислота) влияют на процесс транспорта не со стороны сосудистого русла и межклеточной жидкости, а из просвета нефрона. Очевидно, что для эффекта необходима определенная концентрация этих веществ в канальцевой жидкости. Она создается тремя процессами: фильтрацией диуретика в клубочке, его секрецией в просвет канальца клетками проксимального отдела нефрона и

уменьшением в процессе мочеобразования объема канальцевой жидкости, что, не меняя количества, повышает концентрацию нереабсорбируемых веществ в просвете канальца. Одной из причин снижения реакции на фуросемид при хронической почечной недостаточности является уменьшение его секреции клетками проксимальных канальцев. Это требует резкого увеличения вводимой дозы для получения терапевтического эффекта. Необходимость увеличения дозы связана с тем, что из-за присутствия в крови органических веществ, конкурирующих с фуросемидом за секрецию клетками проксимального канальца, необходимо повысить количество фильтруемых молекул фуросемида, чтобы в просвете восходящего отдела петли Генле была достигнута эффективная концентрация препарата. По-видимому, при хронической почечной недостаточности происходит не снижение клеточной реакции на фуросемид, а уменьшение его секреции и концентрации в месте действия. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что подбор диуретиков с различным механизмом действия позволяет достичь желаемого эффекта, устранив неблагоприятные последствия, связанные с потерей калия. При необходимости вызвать интенсивный диурез наилучшие результаты дает сочетание внутривенного введения маннитола и фуросемида — через 20 мин диурез возрастает в 100, а натрийурез — в 300 раз и более. Уменьшение потери калия достигается применением таких препаратов, как амилорид или триамтерен, которые уменьшают электрический потенциал на апикальной мембране и снижают пассивную секрецию ионов калия. Применение диуретиков у детей различного возраста и у пациентов с различной формой патологии свидетельствует о возможности изменения чувствительности почки к диуретикам и необходимости учета функционального состояния почки и систем ее регуляции для эффективной терапии мочегонными средствами.

Раздел II.

Функции почки

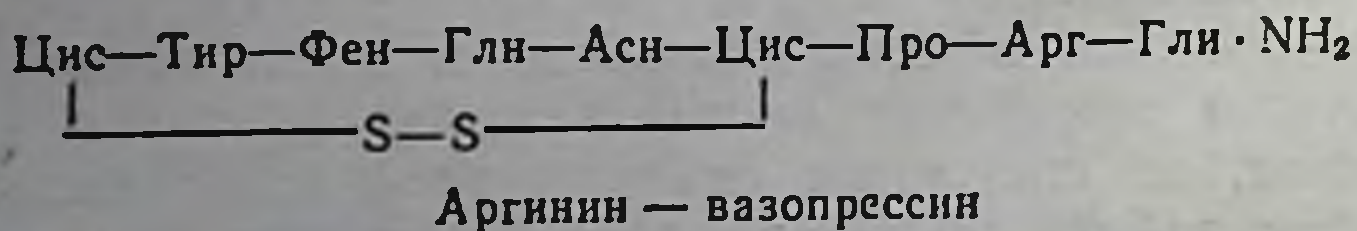
Глава 7

ОСМО- И ВОЛИОМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИИ ПОЧКИ

В водно-солевом и циркуляторном гомеостазе важнейшую роль играют механизмы, обеспечивающие постоянство объема крови и всей внеклеточной жидкости, а также стабильную концентрацию в ней осмотически активных веществ и отдельных ионов. Системы регуляции обладают различного рода рецепторами, интеграция поступающей от них информации происходит в центральной нервной системе, и соответствующие нервные и гуморальные стимулы передаются основному эффекторному органу системы водно-солевого обмена у человека и других млекопитающих — почке. В зависимости от состава внутренней среды меняется выделение воды и солей почкой и обеспечивается оптимальный состав и объем крови и внеклеточной жидкости. Следует учитывать, что в регуляции водно-солевого обмена важное место занимает потребление воды и солей, зависящее от чувства жажды и солевого аппетита, выделения этих веществ желудочно-кишечным трактом; определенную роль играет образование воды и конечных продуктов обмена в ходе метаболизма, испарение воды при дыхании легкими, с поверхности кожи. Состояние сердечно-сосудистой системы во многом определяется деятельностью почки, поскольку стабилизация водно-солевого обмена способствует адекватному наполнению сосудистой системы жидкостью; с другой стороны, от состояния сердечно-сосудистой системы зависят работа почки, кровоснабжение других органов, участвующих в водно-солевом гомеостазе. Главное назначение системы регуляции состоит в том, чтобы обеспечить динамическое равновесие между поступлением воды и солей в организм и их экскрецией, что создает стабильность объема и состава жидкостей внутренней среды [Кравчинский Б. Д.,

1963; Есипенко Б. Е., 1974; Koushanpour E., 1976].

В организме человека концентрация осмотически активных веществ в различных жидкостных фазах практически одинакова — в плазме крови, внеклеточной и внутриклеточной жидкости, хотя объем и электролитный состав этих фаз существенно отличаются друг от друга. После того как в организм поступает вода, она довольно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и равномерно распределяется между жидкостными фазами. Вода разбавляет эти жидкости, падает концентрация осмотически активных веществ в крови и межклеточном пространстве, что воспринимается специальными чувствительными аппаратами — осморецепторами, локализованными в области супраоптического ядра мозга [Verguey E. B., 1947], а также в печени, сердце, почках и других органах [Гинецинский А. Г., 1963; Финкинштейн Я., 1972; Великанова Л. К., 1978]. Согласно осморецепторной гипотезе Е. В. Verguey, освобождение АДГ из нейрогипофиза обусловлено увеличением осмолярности плазмы крови, причем несущественно, какой агент это вызывает — сахара или хлорид натрия. При повышении осмотической концентрации крови раздражаются осморецепторы, активируются нейроны супраоптического ядра, и в окончаниях аксонов этих клеток в задней доле гипофиза под влиянием соответствующих стимулов освобождается в кровь аргинин — вазопрессин (схема 1). Он является антидиуретическим гормоном (АДГ) у человека и большинства млекопитающих; у некоторых млекопитающих эту функцию выполняет лизин-вазопрессин.



Этот гормон с током крови достигает почки и увеличивает реабсорбцию воды в канальцах, что повышает осмотическую концентрацию мочи. У человека в норме осмолярность крови может снижаться до 280 мосмоль/кг H_2O , при этом прекращается сек-

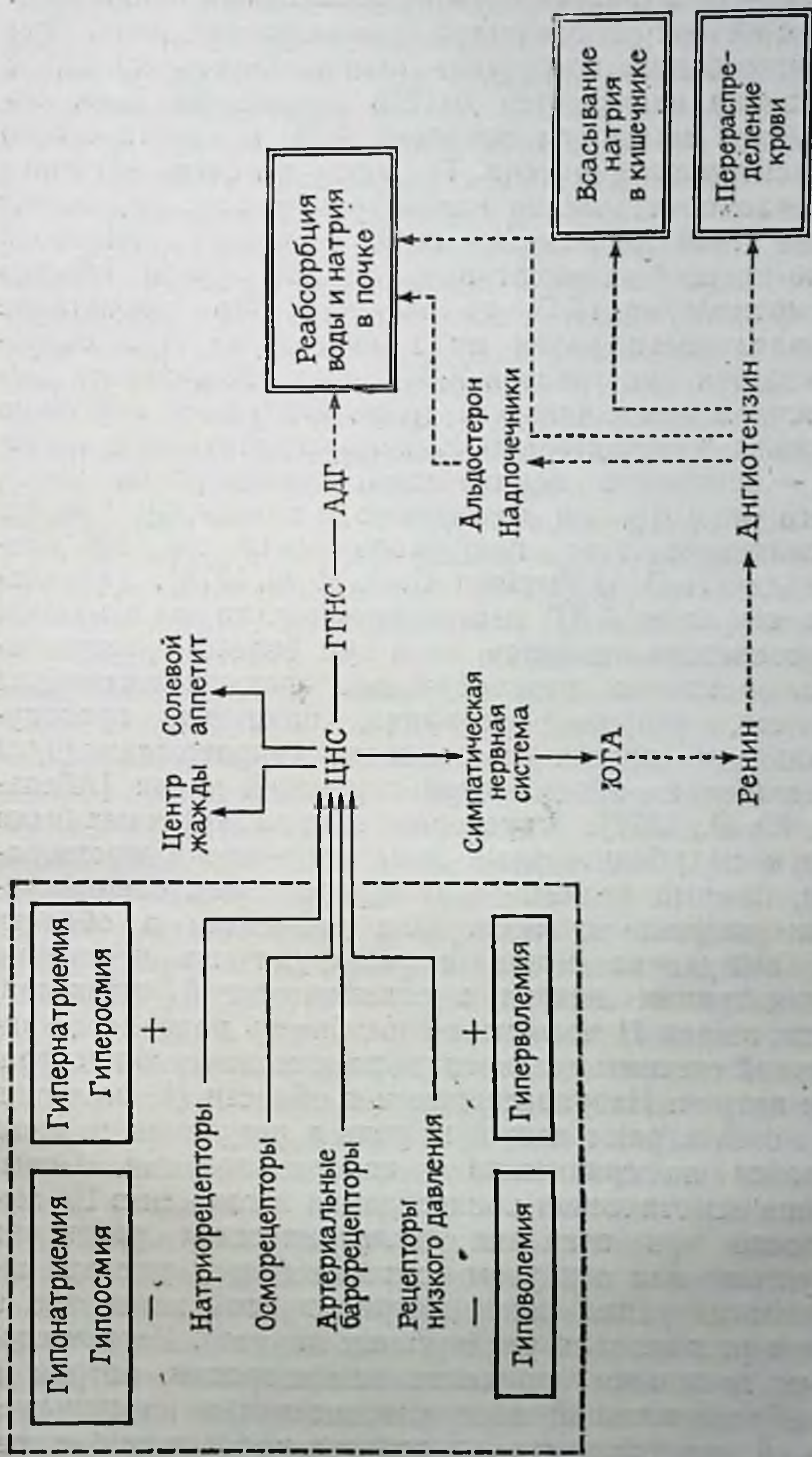


Схема 1. Схема волюмо- и осморегуляции

реция АДГ и развивается максимальный водный диурез с низкой осмотической концентрацией мочи. При обезвоживании возрастает осмоляльность крови, и когда она повышается до 295 мосмоль/кг H_2O , достигается максимум секреции АДГ и осмотического концентрирования мочи. Так как у человека наиболее высокая осмотическая концентрация мочи составляет около 1450 мосмоль/кг H_2O , а предел изменений осмотической концентрации плазмы крови обычно 15 мосмоль/кг H_2O , то очевидно, что возрастание осмоляльности крови на 1 мосмоль/кг H_2O сопровождается при участии АДГ почти 100-кратным увеличением осмоляльности мочи. Обращает внимание высокая чувствительность осморегулирующей системы — изменение осмотической концентрации крови всего на 0,3% по отношению к исходному уровню увеличивает этот показатель мочи на 100 мосмоль/кг H_2O [Robertson G. L. et al, 1976]. Увеличение секреции АДГ наступает не только под влиянием осмотических стимулов, но и при болевом раздражении, введении разнообразных фармакологических средств, например морфина, никотина, кровопускании и других состояниях, сопровождающихся уменьшением объема циркулирующей крови [Абельсон Ю. О., 1977]. В экспериментах на животных были получены убедительные доказательства существования, помимо волюмо- и осморецепторов, специфических натриорецепторов. Они находятся в области III желудочка мозга и реагируют на изменение концентрации натрия в спинномозговой жидкости. Ангиотензин II повышает способность натрийчувствительной системы реагировать на изменение концентрации натрия. Натриорецепторы в области III желудочка мозга играют ведущую роль в регуляции водного баланса по сравнению с осморецепторами. Повышение осмотической концентрации жидкости в III желудочке при введении гипертонических растворов фруктозы или сахарозы сопровождалось уменьшением концентрации ионов натрия в этой жидкости, а почки реагировали увеличением диуреза. Иными словами локальное снижение концентрации натрия в цереброспинальной жидкости, несмотря на повышение ее осмоляльности, приводит к уменьшению секреции вазопрессина [Eriksson L., 1974].

Роль печени в регуляции водно-солевого обмена и функции почки многопланова. Портальная система и печень находятся на пути веществ, всасываемых из желудочно-кишечного тракта, в этом месте локализован рецепторный аппарат распознавания поступающих во внутреннюю среду организма веществ. Они могут временно задерживаться в печени, чтобы сгладить сдвиги состава внеклеточной жидкости; часть веществ выделяется с желчью в просвет кишечника (например, кальций). Введение в воротную вену печени гипо- или гипертонических растворов хлорида натрия, глюкозы, маннита вызывало адекватную диуретическую или антидиуретическую реакцию почки. Вливание этих же веществ в системный кровоток не изменяло мочеотделения [Финкинштейн Я. Д., 1972]. Осморцепторы и натриорецепторы печени передают импульсы в центральную нервную систему по афферентным волокнам, проходящим в составе блуждающего нерва. Чувствительные элементы системы регуляции объема крови — волюморепторы — локализованы в артериальной и венозной системах в зонах низкого и высокого давления. Одна группа волюморепторов, относящихся функционально к рецепторам растяжения, находится в стенке левого предсердия и реагирует на изменение объема венозной крови, поступающей в левое предсердие. При увеличенном притоке венозной крови стенка левого предсердия растягивается; раздражаются волюморепторы; импульсы по афферентным волокнам блуждающего нерва поступают в сосудодвигательный центр продолговатого мозга и к супраоптическому ядру гипоталамуса; в конечном счете, уменьшаются синтез и секреция вазопрессина, усиливается выделение воды почкой (см. схему 1). Физиологический смысл этого рефлекса вполне понятен — повышение объема крови, увеличение центрального венозного давления и давления в левом предсердии вызывают адекватную реакцию, связанную с усилением мочеотделения и благодаря этому восстановление должного объема внутрисосудистой жидкости. Другая группа волюморепторов находится в зоне высокого давления (в артериальной системе); эти рецепторы локализованы в сонном синусе, расположенном во внутренней сонной артерии, вблизи деления общей сонной артерии,

и в стенке дуги аорты. Уменьшение артериального давления в сонной артерии, действуя на барорецепторы сонного синуса, рефлекторно усиливает секрецию вазопрессина. Помимо гуморальных факторов, вовлекаются и симпатические нервы, оказывающие непосредственное влияние на работу почки (см. схему 1). Волюморецепторы левого предсердия более чувствительны к изменению объема крови, чем барорецепторы сонного синуса и дуги аорты. Пока изменения объема циркулирующей крови не превышают 10%, регуляция осуществляется при участии рецепторов левого предсердия, лишь в случае более значительной кровопотери и уменьшения объема внутрисосудистой жидкости включаются барорецепторы сонного синуса и дуги аорты.

Деятельность систем осморегуляции и волюморегуляции тесно связана и соподчинена. При нормальном объеме крови изменение ее осмотической концентрации сопровождается реакцией задней доли гипофиза и сдвигом секреции АДГ. Однако возможны и конфликтные ситуации в организме, когда гиповолемиа сочетается с гипоосмией либо гиперволемиа с гиперосмией. В первом случае выделение воды почкой могло бы нормализовать ее осмотическую концентрацию, но это привело бы к еще большей гиповолемии; при гиперволемии с гиперосмией жажда и потребление воды вызывали бы дальнейшее увеличение объема внутрисосудистой жидкости. Оказалось, что характер соподчиненности этих систем определяется степенью изменения объема крови [Gaier O., Henry J., 1976]. Опыты на собаках с одновременным изъятием около 10% крови и введением воды в сонную артерию показали, что увеличения мочеотделения не наступало; диуретическая реакция началась только после вливания извлеченной крови. При небольших изменениях объема внутрисосудистой жидкости в первую очередь выравнивается осмотическая концентрация крови (осморегуляция). При значительном изменении объема крови соподчиненность систем регуляции изменяется и включаются механизмы, способствующие восстановлению объема крови, а уже на второй план отходит проблема осморегуляции. Возможность эффективной координации деятельности этих систем для обеспечения водно-со-

левого гомеостаза, по-видимому, объясняется тем, что ведущую роль в восстановлении острых нарушений объема и осмотического равновесия играет один и тот же эффекторный механизм — секреция вазопрессины нейрогипофизом [Пронина Н. Н., Сулаквелидзе Т. С., 1969].

Очевидна роль в водно-солевом метаболизме поступления в организм воды и солей, что во многом определяется чувством жажды и солевым аппетитом. Имеются две группы факторов, стимулирующих желание пить [Лакомкин А. И., Мягков И. Ф., 1975; Fitzsimons J. T., 1979]. К первичным относятся водная депривация, потребление гипертонических растворов осмотически активных веществ, дефицит в организме калия, кровотечение, уменьшение объема внеклеточной жидкости. Чувство жажды в этих случаях возникает в результате уменьшения объема клеток, объема внеклеточной жидкости или увеличения в ней концентрации осмотически активных веществ. Вторичные факторы — циркадный ритм, прямая стимуляция нейронов центра жажды, действие фармакологических агентов. Чувство жажды возникает при действии на клетки гипертонических растворов только таких веществ, которые не проникают внутрь клеток и тем самым вызывают их обезвоживание. Следовательно, жажда обусловлена дегидратацией клеток, а не увеличением осмолярности самой по себе. Хотя ясно, что ответственна за восприятие сигналов клеточной дегидратации гипоталамическая область, природа рецепторов не установлена. Дискуссионным является и вопрос о том, обусловлено ли чувство жажды натрий- или осмочувствительными рецепторами, локализованными в мозге. Уменьшение объема внеклеточной жидкости сразу же проявляется в чувстве жажды, позднее усиливается натриевый аппетит. Главным стимулом служит гиповолемия, воспринимаемая рецепторами крупных сосудов в зоне низкого давления и предсердий (см. схему 1). Физиологически активные вещества могут оказывать прямое влияние на центр жажды или изменять потребление воды и натрия вторично, в результате сдвигов в водно-электролитном составе жидкостных фаз тела. Ведущее значение в активации чувства жажды, вероятно, имеет ангиотензин II, который не только влияет на

секрецию АДГ и альдостерона, реабсорбцию в почке натрия и связанной с ним воды, но и оказывает прямое действие на клетки центральной нервной системы. Инъекция ангиотензина II в системный кровоток или аппликация на некоторые отделы мозга стимулирует желание пить. Экспериментально обосновано значение ренин-ангиотензинной системы мозга в дипсогенных реакциях. При гиповолемии ренин-ангиотензинная система способствует увеличению объема крови за счет перераспределения жидкостных фаз, антидиуреза и антинатрийуреза, восполнения объема жидкости вследствие усиления жажды и натриевого аппетита. Ангиотензин рассматривается как основной гормон, регулирующий объем крови. Информация от различных типов натриорецепторов, а также осмо- и волюморецепторов поступает в высшие отделы центральной нервной системы, формируя характерные поведенческие акты, в частности связанные с регуляцией натриевого и водного аппетита. Основным сигналом, заставляющим животное искать и потреблять соли натрия, является гиповолемия. Определенное значение имеют различные эндокринные факторы в формировании чувства потребности натрия. Показано, что ангиотензин активирует натриевый аппетит. Изменение последнего зависит не только от содержания натрия в организме, но и от функционального состояния механизмов, контролирующих распределение натрия между клеткой и внеклеточной жидкостью, а тем самым и от внутриклеточного содержания натрия. Среди механизмов, регулирующих выделение почкой жидкости при изменении объема и осмотической концентрации внеклеточной жидкости, выделяют следующие: изменение гломерулярной фильтрации; изменение гемодинамики и состава крови; влияние симпатической нервной системы на почку; изменение уровня альдостерона в крови; секреция натрийуретических факторов.

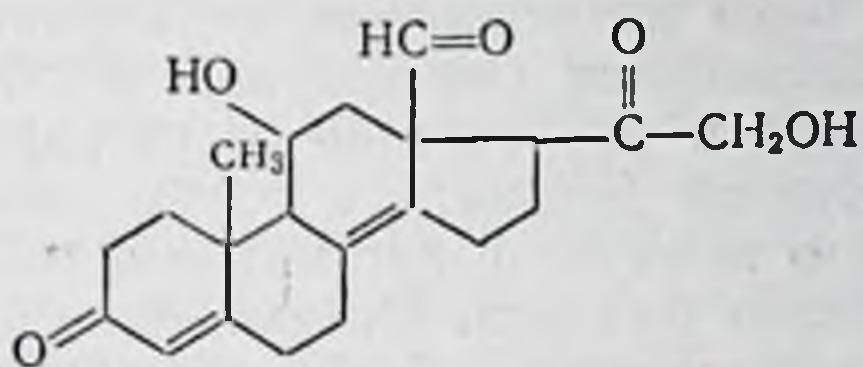
Анализ литературы последних трех десятилетий показывает, сколь противоречивы были мнения о роли клубочковой фильтрации в волюморегуляции — от полного игнорирования участия начального этапа мочеобразования в регуляции натриевого баланса до признания его важного значения в стабилизации объема жидкостей тела. Выше уже шла речь о том,

что клубочковая фильтрация различна в разных популяциях нефронов; она изменяется в зависимости от функционального состояния организма, и имеется система обратной связи, поддерживающая определенный баланс между ультрафильтрацией и реабсорбцией в каждом нефроне. Увеличение объема жидкости во внеклеточном пространстве сопровождается усилением клубочковой фильтрации. Это благоприятствует повышению экскреции натрия, но ведущую роль в регуляции его выведения играет скорость реабсорбции в канальцах. Резюмируя современный взгляд на роль изменений клубочковой фильтрации в регуляции натриевого баланса, следует сказать, что у организма имеется возможность использовать или не использовать разную степень доставки натрия в просвет нефрона для регуляции уровня его экскреции за счет изменения скорости канальцевой реабсорбции. Вероятно, такой подход позволяет применить единый критерий для объяснения результатов тех исследований, где значительное уменьшение или увеличение объема клубочковой фильтрации сопровождалось или при иных условиях протекало без сопутствующих изменений натрийуреза. Гиповолемия, уменьшение объема крови в сосудах рефлекторно в результате реакции со стороны рецепторов зоны низкого давления, а при значительном падении артериального давления и артериальных барорецепторов вызывает рефлекторное увеличение секреции ренина из-за усиления влияний симпатической системы. Существенное значение в активации секреции ренина имеет локальное изменение гемодинамики, в данном случае уменьшение кровенаполнения афферентной артериолы и обусловленное этим повышение секреции ренина ЮГА. Выделение ренина усиливается под влиянием некоторых из этих стимулов и в центральной нервной системе. В результате возрастает образование ангиотензина, который оказывает многообразные эффекты: увеличение чувства жажды, усиление натриевого аппетита, вазоконстрикцию и вследствие этого перераспределение крови, мобилизацию в сосудистое русло тканевой жидкости, активацию секреции альдостерона, повышение всасывания натрия в кишечнике и в почечных канальцах, стимуляцию секреции вазопрессина и вследствие этого

возрастание реабсорбции воды в почечных канальцах (см. схему 1). Все перечисленные многообразные эффекты преследуют одну цель — восстановление нарушенного гомеостаза, нормализацию объема внутрисосудистой жидкости. Ведущим стимулом для секреции ренина является уменьшение объема внутрисосудистой жидкости, точнее, появление несоответствия между объемом этой жидкости и емкостью сосудистого русла. С этой точки зрения можно объяснить роль тех многочисленных факторов, которые приводят к секреции ренина. Она наблюдается при кровотечении, дегидратации, после введения диуретиков, при сужении почечных артерий, аорты, нижней полой вены, изменении положения тела — при переходе в вертикальное положение и вызванного этим перераспределения крови с уменьшением притока крови к грудной полости. Снижение объема внеклеточной жидкости и возрастание секреции ренина описано при потреблении пищи, содержащей мало солей натрия, при недостаточности коры надпочечников и тем самым усиленной потере натрия почками, после интенсивных физических упражнений и обильного потоотделения. Повышение секреции ренина наблюдается при отеках, циррозе печени с асцитом, беременности, после введения катехоламинов, при злокачественной гипертонии, стимуляции симпатических нервов.

До последнего времени считалось, что раздражение осморецепторов способствует секреции АДГ и этот гормон служит фактически единственным регулятором водовыделительной функции почки. В опытах на кошках было показано, что при перфузии внутренней сонной артерии или желудочков мозга гипо- и гипертоническими растворами хлорида натрия найдено увеличение электрической активности симпатических нервов почек в условиях действия растворов с повышенной осмолярностью. Эти данные рассматриваются как указание на роль симпатических нервов в осморегулирующих реакциях почки. Острые изменения баланса натрия в организме, равно как и объема крови, сопровождаются реакцией со стороны коры надпочечников. Секреция альдостерона резко возрастает при ограничении соли в рационе, уменьшении объема внеклеточной жидкости или притока

венозной крови к сердцу. Противоположные по характеру физиологические состояния сопровождаются угнетением выделения альдостерона в кровь.



Альдостерон

Увеличение реабсорбции натрия в почке наступает при действии на нее альдостерона [Колпаков М. Г. 1978]. Следует отметить, что отчетливая реакция на альдостерон и задержка натрия в организме наблюдаются главным образом после его введения адреналэктомированным животным. Альдостерон восстанавливает ряд функций клеточных мембран и митохондрий почки, нарушенных в результате адреналэктомии [Бабаева А. Х. 1972]. У животных с удаленными надпочечниками гидрокортизон восстанавливает способность почки экскретировать большие объемы жидкости, однако специфичность ионорегулирующей реакции почки остается значительно сниженной. Это выражается в большей экскреции ионов натрия при вливании раствора трис-HCl и ионов хлора при вливании раствора сульфата натрия, чем у контрольных крыс. Альдостерон, напротив, не восстанавливая полностью способность почки экскретировать большой объем введенной жидкости, нормализует функцию почки по реабсорбции ионов натрия и хлора: канальцы реабсорбируют эти ионы, создавая для них высокий концентрационный градиент. Хотя объем мочи в опытах введением раствора хлорида натрия не уменьшался, но во всех сериях опытов с инъекцией альдостерона понижено выделение натрия и хлора. Альдостерон значительно повышает специфичность экскреции почкой именно инъецированного иона, а неспецифическая экскреция парного иона сведена до минимума. Таким образом, глюкокортикоиды играют важнейшую роль в поддержании функциональной способности почки к экскреции больших объемов жидкости по типу водного или осмотического диуреза,

а альдостерон обеспечивает специфическую деятельность канальцев по транспорту натрия и хлора, создание высоких градиентов концентрации этих ионов. Многие годы на основании этих фактов альдостерон рассматривался как ведущий регулятор натриевого баланса и реабсорбции этого иона в почке. Однако постепенно накопились факты, которые свидетельствуют о наличии в организме и иных регуляторов натриевого баланса. Оказалось, что организм человека и животных способен поддерживать баланс натрия и объем внеклеточной жидкости при отсутствии секреции альдостерона. При патологических состояниях, связанных с гиперпродукцией этого гормона, или при инъекции больших доз минералокортикоидов развивается феномен «избегания» организма от влияния этих гормонов на реабсорбцию натрия. Более того, сохраняется способность выделять избыток натрия и жидкости, несмотря на введение альдостерона в организм. Все эти факты следует учитывать при оценке значения альдостерона в целостной картине регуляции натриевого баланса. Появление в процессе эволюции ренин-ангиотензинной системы и альдостерона как факторов регуляции натриевого баланса почкой [Bentley P., 1971], вероятно, сопровождалось формированием и системы натрийуретических факторов. В кровь млекопитающих могут выделяться вещества с выраженными натрийуретическими свойствами [Wardener H. et al., 1961; Lichardus B., 1978]. Синтезированы пептиды с высокой натрийуретической активностью. Важную роль в регуляции натрийуреза придают простагландинам A_2 и E_2 , из плазмы крови и мочи выделены натрийуретические факторы с молекулярной массой 500—700 и 10 000—50 000. Среди органов, продуцирующих натрийуретические вещества, назывались мозг, почки, печень. Высказывалось предположение, что калликреиновая система почки выполняет роль натрийуретического фактора.

В почке млекопитающих АДГ может изменять проницаемость для воды, не влияя на экскрецию ионов натрия. Натрийуретическая реакция на АДГ требует ряда специальных условий для своего проявления, в частности она выражена при введении больших доз вазопрессина. Можно полагать, что увеличение

экскреции натрия почкой млекопитающих не является следствием прямого действия АДГ на какое-либо звено реабсорбирующей натрий системы почечной клетки, а зависит от комплекса факторов. Одной из причин натрийуреза могло быть повышение осмолярности в мозговом веществе почки и уменьшение реабсорбции натрия в собирательных трубках. Становится все более очевидным, что проблема регуляции почкой объема внеклеточной жидкости и натриевого баланса не может быть сведена к влиянию на деятельность почки одного или двух факторов. Вначале основное внимание уделялось роли клубочковой фильтрации; в 50-е и 60-е годы ведущее значение приписывалось альдостерону. Когда стало ясно, что почка все же способна участвовать в волюморегуляции, поддержании натриевого баланса при различном уровне поступления солей с пищей, но при стабильном уровне клубочковой фильтрации и концентрации альдостерона, возникла мысль о существовании «третьего фактора», названного натрийуретическим гормоном. Несмотря на большое количество попыток выделить его в чистом виде, этого пока сделать не удалось, но исследования показывают, что имеется несколько физиологически активных веществ, регулирующих транспорт ионов натрия в почечных канальцах. Существенное значение имеют физические факторы, определяющие градиент давления через стенку проксимального канальца, состояние межклеточного вещества, эфферентные нервные влияния на деятельность канальцев. Поэтому проблему регуляции натриевого баланса следует рассматривать без излишнего упрощения, не затушевывая неясных взаимосвязей в мозаичном панно целостной системы тонкой перестройки натрийуретической функции почки. Лучшим и наиболее очевидным доказательством точности работы этой системы является постоянство массы тела человека, несмотря на большую неравномерность потребления солей и воды. Обнаружено много факторов, которые участвуют в регуляции баланса натрия, но в естественных условиях уровень реабсорбции ионов натрия, как, впрочем и любая другая функция клетки, зависит от интеграции многих одновременных влияний на почку (табл. 3) [Ратнер М. Я. и др., 1973; Lichardus B., 1978; Kramer H., Krück F., 1978].

Т а б л и ц а 3
Естественные факторы, участвующие в регуляции экскреции ионов натрия почкой

Деяствующее начало	Экскреция натрия почкой	Локализация действия	Особенности или механизм действия
Норадреналин	Увеличение реабсорбции	—	Активация β-рецепторов
Допамин	То же	—	То же
Ингибиторы синтеза простагландинов	Увеличение реабсорбции ионов хлора	Толстый восходящий отдел петли Генле и собирательные трубки наружной зоны коры почки	—
Простагландины	Упение реабсорбции ионов хлора	Толстый восходящий отдел петли Генле	Участвуют в натрийуретической реакции при иммерсии (человек)
Аргинин-вазопрессин	Увеличение экскреции	—	—
Гормон роста	Увеличение экскреции	—	Прямое канальцевое действие
Окситоцин	Минимальный натрийуретический эффект	—	Во время водного диуреза (крыса Браттлборо)
Натрийуретический фактор почечного происхождения	Увеличение экскреции	—	Молекулярная масса — 45 000. Его образование или секрция требуют присутствия простагландинов, но они не участвуют в его действии

Натрийуретический фактор из плазмы крови собак (эндоксин)	Увеличение экскреции	—	По-видимому, является ингибитором Na, K — АТФазы
Ангиотензин III	Угнетение реабсорбции	Проксимальный каналец	Эффективная концентрация: 10^{-11} м
Ангиотензин II	То же	То же	$3 \cdot 10^{-6}$ м
Натрийуретический фактор из печени	»	»	—
Натрийуретический фактор плазмы крови человека	Увеличение экскреции	—	Пептид малой молекулярной массы
Альдостерон	Увеличение реабсорбции	Кортикальные отделы собирательных трубок	—
Эстрогены	Увеличение экскреции	—	—
Натрийрегулирующие факторы почечного происхождения	Модуляция транспорта в другой почке	—	Не выделяются при подавлении синтеза простагландинов. Изолированная почка
Острая гиповизэктомия	Уменьшение экскреции	Проксимальный каналец и собирательная трубка	—
Натрийуретический гормон	Увеличение экскреции	Собирательные трубки	—
Денервация	То же	—	—
Натрийуретический фактор при увеличении объема крови	»	Собирательные трубки	—
Ацетилхолин	»	—	По-видимому, опосредовано освобождением простагландинов

Натрийуретическая реакция почек на острое введение в организм избытка натрия обусловлена изменением соотношений в работе клубочкового и канальцевого аппаратов. У животных повышается клубочковая фильтрация, причем более значительно в суперфициальных, чем в юкстамедуллярных нефронах. Одной из причин увеличения клубочковой фильтрации служит возрастание почечного кровотока. При небольшом увеличении загрузки нефрона натрием его реабсорбция в проксимальном канальце возрастает пропорционально увеличению количества профильтровавшегося натрия, а усиление его экскреции обусловлено главным образом изменением реабсорбции в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках. Реабсорбция ионов натрия и воды в проксимальном сегменте нефрона снижалась только у животных, выделявших с мочой более 12% от профильтрованного количества натрия. Эти данные хорошо сопоставимы с положением, что пропорциональность между фильтруемым количеством натрия и его проксимальной реабсорбцией существует лишь в определенных пределах. В условиях неизменной клубочковой фильтрации, поддерживаемой у собак с помощью аортального зажима, при гипернатриемии возрастал фильтрационный заряд натрия и увеличивались его реабсорбция и экскреция (до 40% от увеличения фильтруемого количества натрия). Найдена корреляция между концентрацией натрия в плазме и величиной натрийуреза.

Значение клубочкового и канальцевого механизмов в выделении избытка натрия находит подтверждение в исследованиях деятельности почек при необходимости экономить натрий. У людей и животных, получавших пищу с низким содержанием натрия, уменьшаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация, возрастает реабсорбция натрия. Гипонатриемия способствует увеличению реабсорбции натрия в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках. Для понимания соотношения почечных и экстраренальных механизмов, определяющих натрийуретическую реакцию, важная роль принадлежит экспериментам на изолированной перфузируемой почке [Nizet A., 1974]. Оказалось, что изолированная почка собаки способна увеличивать выделение

натрия при гипернатриемии без вмешательства гемодинамических, нервных и гормональных факторов. Автономная реакция почки на нагрузку гипертоническим раствором хлорида натрия проявляется в уменьшении канальцевой реабсорбции ионов натрия вследствие увеличения его концентрации в плазме крови. Среди факторов, от которых зависит натрийуретическая реакция, помимо объема клубочковой фильтрации, называют концентрацию белка в околоканальцевых капиллярах, показатель гематокрита, величину артериального давления, концентрацию калия в плазме крови и др. Способность почек теплокровных к интенсивному натрийурезу основана на высоком уровне клубочковой фильтрации и проксимальной реабсорбции, уменьшение которой может способствовать усиленной экскреции натрия.

Глава 8

ИОНРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧКИ

Почки являются важным эффекторным органом системы ионной регуляции. В организме имеются рефлекторные системы регуляции обмена ряда ионов, в некоторых случаях клетки эндокринных желез непосредственно реагируют на изменение концентрации в крови соответствующего иона. Структура афферентной части системы осмотической и ионной регуляции неодинакова. После потребления воды или при дегидратации меняется осмотическая концентрация внеклеточной жидкости и клеток, напротив, после введения в организм избытка солей калия, магния и других электролитов избыток этих ионов быстро исчезает из сосудистого русла, в плазме крови может сохраняться нормальный ионный состав, а экскреция увеличена в течение длительного времени, пока не восстановится баланс иона в организме. Избыток ионов, по-видимому, поступает во временные клеточные депо, что рефлекторно или с участием гуморальных агентов влияет на транспорт ионов почечной клеткой.

Нормальная концентрация калия в сыворотке крови колеблется у отдельных людей в значительных пределах — от 3,5 до 5,6 ммоль/л, однако у каждого данного индивидуума она изменяется в меньшей степени. Физиологическое значение калия как доминирующего катиона внутриклеточной водной фазы широко известно. Основное количество калия в организме позвоночных животных и человека находится в клетках, и лишь малая часть — во внеклеточной жидкости. Так, у здорового человека, в теле которого содержится около 160 г (~ 4000 ммоль) калия, во всей внеклеточной жидкости находится 2%. С пищей человек получает в день 50—150 ммоль калия, т. е. почти столько же, сколько содержится во внеклеточной жидкости и в обычных условиях выделяется почками. Тем самым очевидна важнейшая роль почек в гомеостазе калия, концентрация которого в плазме крови должна поддерживаться в особо узких пределах, ибо даже небольшое ее увеличение или снижение чревато серьезными нарушениями в работе клеток различных органов и тканей. В регуляции почкой баланса калия основное значение имеет канальцевый аппарат; из 700—900 ммоль калия, фильтруемого в сутки в клубочках, экскретируется около 10%, а очищение от калия составляет 10—12 мл/мин. Для работы клеток различных органов и систем нежелательно как увеличение концентрации калия во внеклеточной жидкости, так и ее уменьшение. Имеется ряд причин, вызывающих изменение содержания калия в крови, одна из них — нарушение кислотно-основного равновесия. При алкалозе наступает гипокалиемия вследствие перехода ионов калия из внеклеточной жидкости в клетки; ацидоз способствует гиперкалиемии, вызывая движение ионов калия из клеток. Среди других факторов, приводящих к гипокалиемии, следует назвать дефицит калия в пище, избыток в крови ряда гормонов и медиаторов (инсулин, адреналин и др.). Недостаточность калия может возникнуть вследствие избыточной его потери при хроническом пиелонефрите, почечном канальцевом ацидозе, альдостеронизме. Гиперкалиемия наблюдалась при деструкции клеток, сопровождающей-

ся нарушением функции почек, избытке в крови тироксина, гистамина, ацетилхолина.

Механизм выделения калия почкой существенно отличается от выделения натрия и других ионов: профильтровавшийся калий почти полностью реабсорбируется, а количество калия, экскретируемого с мочой, зависит от его секреции клетками дистального сегмента нефрона и собирательных трубок. Если потребляемая пища содержит мало калия, он реабсорбируется в канальцах нефрона и в собирательных трубках. В опытах на крысах была показана связь между поступлением калия в организм и его выделением почкой. Калий более интенсивно реабсорбируется в канальцах крыс, получающих пищу с малым содержанием калия; экскретируемая фракция калия составляет всего 3% (у контрольной группы — 17%). При кормлении пищей, содержащей избыток калия, эта величина возрастает до 151%, что, несомненно, указывает на значение секреторного процесса для выделения калия. После введения солей калия в организм животных и человека независимо от способа введения (в вену, в мышцу, с пищей) возрастает его экскреция почкой. Система регуляции баланса калия состоит из ряда элементов — афферентных и центральных аппаратов, эфферентных путей, включающих гуморальные или гормональные факторы, влияющие на работу почки, имеется и депо, где временно находится избыток калия. В естественных условиях соли калия поступают с пищей в желудочно-кишечный тракт. Печень является первой преградой на пути поступления солей калия в организм. Оказалось, что печень не только является временным депо калия, из которого он постепенно переходит в другие органы и ткани, но в печени локализована и афферентная часть одного из рефлекторных механизмов регуляции выделения калия. При поступлении калия в воротную вену печени наблюдается усиление калийуреза, а введение KCl в вену системного кровотока вызывало очень слабую и отставленную во времени реакцию почек. Калиевые рецепторы имеются и в других органах, в частности в почке. При введении раствора KCl в почечную артерию одной почки ненаркотизированной собаки усиливалось выделение калия обеими почками. Доказательство

наличия регуляции транспорта калия заключается в том, что в сыворотке крови в общей системе циркуляции в конце вливания раствора KCl наблюдается не повышение, а снижение концентрации калия с 4,6 до 4,1 ммоль/л ($P < 0,01$). Это может означать, что при введении KCl в почечную артерию раздражаются соответствующие рецепторные аппараты либо клетки, выделяющие гуморальный фактор в ответ на повышение концентрации калия в крови; этот фактор способствует временному депонированию калия и усилению экскреции калия почкой (пока не будет нормализован баланс калия) — в конечном счете обеспечивается стабилизация концентрации калия в жидкостях внутренней среды [Наточин Ю. В., 1976]. Опыты, о которых шла речь выше, свидетельствуют о существовании системы регуляции транспорта калия в почках, но они не позволяют с полным основанием говорить о действии на почку нервных или только гуморальных стимулов. В отношении последних имеется достаточно обширная литература, касающаяся роли гормонов коры надпочечников и поджелудочной железы в регуляции калийуретической функции почки. Адреналэктомия приводит к повышению концентрации калия в плазме и уменьшению выделения его почкой. Такое состояние нормализуется после введения минералокортикоидов. Инъекции дезоксикортикостерона и альдостерона человеку и животным способствовали увеличению реабсорбции ионов натрия и экскреции ионов калия. Действие минералокортикоидов на транспорт калия в нефроне локализовано в дистальном сегменте. Существенно отличается механизм клеточного действия альдостерона на секрецию ионов калия по сравнению с влиянием этого гормона на реабсорбцию ионов натрия (см. стр. 109). Механизм влияния альдостерона на секрецию калия клеткой дистального канальца, по-видимому, определяется двумя факторами. После адреналэктомии снижается проницаемость для ионов калия плазматической мембраны клеток, обращенной в просвет канальца. Альдостерон увеличивает калиевую проницаемость этой мембраны. Помимо влияния на калиевую проницаемость, альдостерон увеличивает активное накопление калия с помощью Na/K насоса в базальной плазматической

ческой мембране, в результате чего активность калия в клетке дистального канальца крысы, уменьшенная после адреналэктомии, возрастает при введении альдостерона.

Другим важным фактором регуляции транспорта калия в канальцах являются гормоны поджелудочной железы. Инсулин уменьшал выделение калия изолированной почкой собаки. Это действие гормона является прямым и не связано с изменением Na/K обмена, так как одновременно возрастает и реабсорбция ионов натрия. О возможном участии инсулина в регуляции калийуретической функции почки свидетельствуют опыты на здоровых испытуемых, у которых введение глюкозы вызывало быстрое снижение секреции K^+ в дистальном канальце, в то время как экскреция Na^+ возрастала. Другим аргументом в пользу предположения об участии гормонов поджелудочной железы в регуляции обмена калия служат эксперименты с определением эндогенного уровня инсулина и глюкагона при введении калия в вену. В ответ на вливание раствора KCl концентрация в крови обоих гормонов росла. Чтобы выяснить функциональное значение каждого из гормонов, калиогенную секрецию инсулина предотвращали предварительным введением аллоксана. При отсутствии инсулина [Santeusanio F. et al., 1973], как и гормонов коры надпочечников, снижается устойчивость (толерантность) к введению в организм избытка калия. Концентрация глюкагона и глюкозы в крови при вливании раствора KCl резко увеличивалась, а введение инсулина восстанавливало толерантность к калию. Участие надпочечников и поджелудочной железы в гомеостазе калия, возможно, заключается в том, что при поступлении избытка калия в организм секреция альдостерона способствует увеличению экскреции калия и его транспорта в клетки, инсулин также активирует переход глюкозы и калия в клетки, чтобы противодействовать гиперкалиемии, повышая тем самым толерантность к калию. Учитывая важное значение нормального уровня глюкозы в крови, чтобы избежать гипогликемии после введения калия в связи с избыточным поступлением в кровь инсулина, поджелудочная железа секретирует глюкагон, поддерживающий нормальный уровень глюкозы

в крови. Помимо нервных и гуморальных факторов, существенное влияние на уровень экскреции калия оказывают его концентрация в интерстициальной жидкости и кислотно-основное равновесие. Алкалоз сопровождается увеличением выделения калия почкой, а ацидоз приводит к уменьшению калийуреза.

ХЛОРИДЫ

Поддержание стабильной концентрации ионов хлора в плазме крови является наиболее важным доказательством существования в организме систем, точно регулирующих уровень реабсорбции (а соответственно и выделения) ионов хлора. Клинические и экспериментальные исследования показывают, что существуют значительные отличия между выделением почкой ионов натрия и хлора, зависящие от состава внутренней среды, а также кинетики их обмена в почечной клетке. У крыс, в течение нескольких недель получавших пищу с ограниченным количеством хлоридов, уменьшалась концентрация ионов хлора в плазме и возрастала их канальцевая реабсорбция. В литературе нет данных, которые позволили бы охарактеризовать физиологические механизмы специфической регуляции транспорта ионов хлора в почечных канальцах. Очевидно, однако, что реабсорбция ионов хлора не может быть объяснена только пассивным, неселективным механизмом, сопряженным с переносом натрия. Почка (по-видимому, подчиняясь воздействию соответствующих регуляторных систем) специфически изменяет экскрецию ионов натрия и хлора в зависимости от поступления их в организм. Так, после вливания раствора сульфата натрия экскреция Na^+ с мочой резко возрастает, в то время как выделение Cl^- не изменяется, а концентрация хлоридов в моче резко падает. Обратная картина наблюдается в опытах с вливанием хлорида трис (HCl -оксиметиламинометана). Следовательно, ионы натрия и хлора могут экскретироваться независимо друг от друга, и почка может в широком диапазоне изменять их выделение. Однако дело могло быть не столько в специфическом изменении экскреции (соответственно и реабсорбции) одного из ионов — натрия и хлора, сколько в при-

сутствии в просвете нефрона вместе с натрием слабо реабсорбируемого аниона (сульфата) или (при вливании трис- HCl) нереабсорбируемого катиона (трис), которые могут вызывать осмотический диурез. Опыты с инфузией раствора сульфата трис опровергают это возражение. После вливания этого раствора увеличение диуреза было таким же, как и при введении раствора сульфата натрия и трис- HCl , однако экскреция ионов натрия и хлора была значительно выше, чем выделение натрия в опытах с трис- HCl и хлора в опытах с сульфатом натрия. Этот факт, по-видимому, может указывать на специфическое усиление реабсорбции натрия при уменьшении его концентрации по сравнению с хлором в опытах с вливанием трис- HCl . Такое же заключение может быть высказано и в отношении опытов с введением сульфата натрия. Следовательно, уровень реабсорбции ионов натрия (и хлора) независимо регулируется даже при осмотическом диурезе. Однако чем выше диурез, тем большая доля профильтровавшихся веществ экскретируется почкой и менее специфична реакция почки. Таким образом, почки способны к избирательной экскреции ионов как натрия, так и хлора. Несомненно, что специфичность реакции определяется деятельностью клеток канальцев и главным образом дистальных, но количество экскретируемых ионов зависит и от того, сколько их поступит в просвет канальцев при фильтрации. Важную роль в регуляции этой функции почки играет альдостерон (см. стр. 141).

СУЛЬФАТЫ

Концентрация сульфатов в сыворотке крови человека и животных колеблется в пределах от 0,19 до 2,4 ммоль/л. Система обратного всасывания сульфатов чувствительна к поступлению в просвет нефрона ряда неорганических анионов, всасываемых в почечных канальцах. Максимальная способность к реабсорбции сульфатов снижается в почке собак после введения фосфата и ацетата, а также тиосульфата. В отличие от перечисленных анионов, которые реабсорбируются клетками канальцев, ферроцианид при внутривенном введении не оказывает никакого влия-

пия на обратное всасывание сульфата. Бикарбонат очень слабо действовал на реабсорбцию сульфатов — она снижалась в среднем лишь на 7% от исходной величины и не зависела от дозы бикарбоната, его концентрации в плазме и времени после начала вливания [Berglund F., 1960]. Все эти факты дали основание предполагать, что избыток только тех анионов, которые всасываются клетками канальцев, угнетает реабсорбцию сульфатов. Стабильность концентрации сульфата в плазме крови дает основание предполагать, что либо клетки нефрона реабсорбируют постоянное количество сульфатов, а избыток профильтровавшихся в клубочках сульфатов не подвергается обратному всасыванию и экскретируется с мочой, либо имеется система регуляции содержания этого аниона в жидкостях внутренней среды. Эта система могла бы изменять уровень реабсорбции сульфатов, иными словами, регулировать величину Tm_{SO_4} при постоянстве клубочковой фильтрации. В опытах на крысах после введения в вену сульфата натрия увеличиваются концентрация SO_4^{2-} в крови и его выделение почкой. Через несколько минут после введения в вену раствора сульфата натрия концентрация SO_4^{2-} в плазме еще была повышена, но уже понижалась его реабсорбция; на 20-й минуте после инъекции количество фильтруемого SO_4^{2-} достоверно не отличалось от исходной величины, но была значительно уменьшена реабсорбция SO_4^{2-} и увеличена его экскреция. Усиленную экскрецию сульфата нельзя объяснить только повышенной нагрузкой нефрона, она зависит от изменения реабсорбции в канальцах. Следовательно, организм обладает весьма чувствительной системой регуляции баланса сульфатов, которая быстро восстанавливает ионный состав внутренней среды путем увеличения загрузки нефрона при повышении уровня сульфата в плазме и изменения работы систем канальцевого транспорта сульфатов. Ряд гормонов оказывает влияние на способность к максимальной реабсорбции сульфатов. Она возрастает после введения гормона роста и глюкокортикоидов, но не дезоксикортикостерона. Данные о влиянии гормона роста на Tm_{SO_4} хорошо сопоставимы с результатами обследования больных акромегалией в

активном периоде, у которых Tm_{so_4} достигал 0,29 ммоль/мин на 1,73 м² поверхности тела. Эта величина более чем в 2 раза превышает нормальный уровень их транспорта в почечных канальцах. Возможно, что при действии гормона роста увеличение Tm_{so_4} носит неспецифический характер, и обусловлено возрастанием клубочковой фильтрации и реабсорбции основных компонентов ультрафильтрата.

КАЛЬЦИЙ, МАГНИЙ, ФОСФАТЫ

Общее количество кальция в организме человека составляет около 2% от веса тела (~ 30 моль). Кальций является важнейшим элементом скелета, его концентрация в крови и содержание в клетках влияют на активность ряда ферментов, проницаемость плазматических мембран и межклеточного вещества, силу действия некоторых гормонов (например, АДГ), свертываемость крови, мышечное сокращение. Биологическая эффективность кальция определяется концентрацией его ионов. Общая концентрация кальция в сыворотке крови у человека составляет $2,48 \pm \pm 0,29$ ммоль/л ($\pm 2\sigma$), причем свободного кальция — $1,34 \pm 0,03$ ммоль/л и в виде комплексов — $0,17 \pm \pm 0,02$ [Walser M., 1973]. В нормальной сыворотке крови, по данным E. W. Moog (1972), ионизированного кальция менее половины от общего количества — $1,136 \pm 0,126$ ммоль/л. Коэффициент активности кальция в сыворотке крови значительно ниже, чем в стандартном растворе равной ионной силы и концентрации из-за того, что значительная часть кальция связывается с белком и часть его комплексов (около 5% от общего количества) не диссоциирует в растворе. Комплексы с ним составляют главным образом три аниона: HCO_3^- , фосфат и цитрат. В физиологических растворах уменьшение активности кальция обусловлено в основном ионом HCO_3^- .

Магний играет важнейшую роль во внутриклеточном обмене, являясь активатором многих ключевых ферментов, а концентрация магния в крови регулируется с большой точностью. В организме человека содержится около 20 г магния, его суточная потребность при обычном питании — 10 мг/кг. При полном

отсутствии магния в пище через 7—10 дней развивается магниевая недостаточность. Гипомагниемия, как и гипермагниемия имеют характерную симптоматику [Maxwell M., Kleeman C., 1972; Leaf A., Cotran R., 1976]. Содержание магния в клетках выше, чем в межклеточной жидкости. Очень варьирует количество магния в различных органах и тканях; при расчете на сухое вещество оно колеблется от 5 ммоль/кг в сухожилии до 256 ммоль/кг в зубах. В желудочках сердца, мозге, поджелудочной и щитовидной железах, семенниках его содержание составляет 35—50 ммоль/кг сухого вещества. В сыворотке крови человека концентрация магния находится на уровне 0,8—0,9 ммоль/л, причем ионизированного магния около $0,64 \pm 0,08$ ммоль и в виде комплексов — $0,10 \pm 0,03$ ммоль.

Общее содержание фосфора в организме человека массой 70 кг равно 670 г. Концентрация неорганических фосфатов в сыворотке крови колеблется от 1 до 2 ммоль/л. Данные об ультрафильтруемой фракции фосфатов сыворотки крови противоречивы. Согласно одним исследователям, свободно фильтруется около 76% фосфатов плазмы у человека, подобные же результаты сообщались для крыс и собак. W. F. Neuman и M. W. Neuman (1961), напротив, привели данные о свободной ультрафильтрации неорганических фосфатов сыворотки крови.

В почке человека в сутки фильтруется около 270 ммоль кальция, 135 ммоль магния и 208 ммоль фосфатов. Суточная экскреция кальция почкой колеблется от 1,5 до 15 ммоль, магния — 3—9 ммоль. Многие факторы оказывают влияние на количество выделяемых почкой двухвалентных ионов. Среди них следует назвать суточный ритм (максимум падает на утренние часы); характер пищи (углеводы усиливают выделение ионов кальция и магния); постельный режим и гиподинамию, которые вызывают гиперкальциурию; состояние кислотно-основного равновесия; потребление солей с пищей. Найдена зависимость между очищением от кальция и одновременно измеренным очищением и выделением натрия. Выделение магния в меньшей степени зависит от экскреции других солей. При длительных исследованиях, когда анализируется суточная экскреция электролитов, при-

ходится лишь удивляться специфичности и точности работы ионорегулирующих систем. При обследовании здоровых испытуемых, получивших избыток натрия в пище при обычной подвижности и гиподинамии, возрастание в несколько раз выделения почкой Na^+ у человека при гиподинамии не сопровождалось значительным кальцийурезом. После парентерального введения человеку солей магния в течение первых же суток почки выделяют всю полученную дозу магния. Описанное в ряде работ сопряжение между транспортом Na^+ и Ca^{2+} в нефроне указывает лишь на возможность взаимосвязи систем транспорта этих ионов, а не на их обязательную зависимость друг от друга. Реабсорбция ионов кальция и магния осуществляется весьма сходными системами: усиленное выведение одного из этих катионов сопровождается увеличением выделения другого иона, причем возможности изменения экскреции магния почкой собаки значительно больше, чем кальция.

Современные представления о регуляции выделения почкой двухвалентных ионов весьма ограничены. Аfferентные аппараты, чувствительные к изменениям концентрации магния, обнаружены в печени, стоящей на пути всасывания солей из кишечника, в почке и поджелудочной железе. Длительное местное действие повышенной концентрации магния в сосудах одной почки, поджелудочной железы или печени (куда по коллатералям могла частично оттекать кровь) вызывало изменение реабсорбции магния гуморальным или рефлекторным путем в обеих или противоположной почке. Так как это увеличение концентрации магния было локальным и в системном кровотоке не обнаруживалось, а после вливания в вену ноги раствора с тем же количеством магния его экскреция почкой не увеличивалась, можно думать о существовании аfferентных аппаратов, чувствительных к увеличению содержания магния. После инъекции солей фосфата кальция и магния избыток этих ионов быстро исчезал из русла крови и их концентрация в ней приближалась к исходной (в пределах чувствительности примененных методов), в то время как изменение экскреции было длительным и общее количество выделяемого вещества приближалось к количеству введенного. Можно предположить, что аfferентные

системы тесно связаны с депо этих ионов и избыток накопившихся в клетках ионов изменяет условия их деятельности и рефлекторным (либо гуморальным) путем влияет на транспорт ионов почечной клеткой. Другая возможность заключается в том, что афферентные системы реагируют на скорость и интенсивность изменения концентрации ионов в крови и надолго меняют режим работы почечной клетки.



Рис. 26. Схема регуляции баланса кальция.

В настоящее время наиболее разносторонне исследованы механизмы регуляции обмена кальция и фосфора, в отношении магния сведения более ограничены. Кальций, поступающий с пищей, в процессе всасывания способствует секреции гормонов, стимулирующих выделение тирокальцитонина, входит по воротной вене в печень, которая часть кальция выделяет с желчью [Романенко В. Д. 1975], а остальной кальций переходит в системный кровоток, причем увеличение концентрации в крови ионизированного кальция активирует выделение в кровь тирокальцитонина (рис. 26). Гастрин или близкие ему по структуре гормоны желудочно-кишечного тракта играют важную роль в стимуляции секреции тирокальцито-

нина. При введении гастрина или пентагастрина в артерию щитовидной железы стимулируется секреция тирокальцитонина парафолликулярными клетками щитовидной железы.

В организме человека регуляция концентрации кальция в крови (колебания в течение суток меньше 3%) обусловлена действием паратгормона, тирокальцитонина и активной формы витамина D₃. Специфической реакцией на введение паратгормона млекопитающим является увеличение концентрации Ca²⁺ и снижение содержания фосфатов в плазме крови, а тирокальцитонин обладает гипокальциемическим и гипофосфатемическим действием. В почке млекопитающих тирокальцитонин уменьшает реабсорбцию и усиливает экскрецию кальция, фосфатов и натрия [Bogle A. B., 1974]. Данные о характере действия тирокальцитонина на обмен магния и его выделение почкой остаются противоречивыми. Среди гормонов, регулирующих выделение кальция почкой, наибольшее значение принадлежит паратгормону. После удаления паращитовидных желез резко увеличивается кальцийурез, несмотря на уменьшение количества фильтруемого кальция из-за гипокальциемии, и возрастает реабсорбция фосфатов. При недостаточности паращитовидных желез, при введении в организм кальция и витамина D₃ сохраняется высокий уровень экскреции кальция, что свидетельствует о влиянии паратгормона на процесс реабсорбции Ca²⁺ клетками канальцев. О справедливости этого заключения говорят результаты опытов с инъекцией экстрактов паращитовидных желез, которые уменьшают экскрецию кальция почкой и увеличивают выделение неорганических соединений фосфора. Фосфатурия начинается у человека через 15 мин после внутривенного введения гормона. При любом содержании фосфатов в крови очищение от них возрастает пропорционально повышению концентрации в крови паратгормона. Опыты, проведенные на собаках методом временной остановки мочеотделения, показали, что угнетение реабсорбции фосфатов при действии гормона паращитовидных желез связано с его влиянием на клетки дистальных частей проксимального канальца. Микропункционные эксперименты также указывают на действие паратгормона в проксимальном канальце

нефрона. Одним из характерных проявлений почечной недостаточности является усиленная экскреция двухвалентных катионов и фосфатов. Предполагается, что фосфатурия обусловлена вторичным гиперпаратиреонизмом. В отличие от паратгормона гормон роста увеличивает реабсорбцию фосфатов, повышая Tm_{PO_4} . Данные о влиянии паратгормона на экскрецию магния почкой противоречивы — в некоторых случаях наблюдалось усиление его выделения, в других же — увеличивалась реабсорбция и снижалось выделение. Витамин D_3 увеличивает концентрацию кальция в плазме и, возможно, вследствие этого растет кальцийурез. Реабсорбция фосфатов возрастает у нормальных и паратиреоидэктомированных крыс под влиянием витамина D , причем этот же витамин усиливает и экскрецию магния почкой [Dennis V. et al., 1979].

Повышение объема внеклеточной жидкости уменьшает реабсорбцию не только Na^+ , но и Ca^{2+} , и Mg^{2+} . Альдостерон и кортизон не влияют на канальцевую реабсорбцию и выделение почкой ионов кальция и магния. Антидиуретический гормон увеличивает экскрецию этих катионов и фосфатов. Реабсорбция фосфатов происходит и в дистальном канальце, где она может, по-видимому, угнетаться паратгормоном. Взаимосвязь между экскрецией натрия, кальция и фосфатов почти исчезает после паратиреоидэктомии: выделение натрия и кальция остается большим, а фосфатов — резко снижается. Считается, что необходимы интактные паращитовидные железы для фосфатурии после увеличения объема внеклеточной жидкости. В условиях острой нагрузки хлоридом кальция и когда увеличивалась его концентрация в плазме и ультрафильтрате, относительная реабсорбция Ca^{2+} уменьшалась, а абсолютная — оставалась без изменений. Значительное возрастание количества реабсорбируемого Ca^{2+} обнаружено в петле Генле, возможно, из-за повышенной загрузки. Гиперкальциемия, снижая секрецию паратгормона, тем самым стимулировала реабсорбцию фосфатов, по-видимому, в конечных отделах нефрона. Приведенные выше данные указывают на то, что наиболее важными регуляторами гомеостаза ионов кальция и фосфатов являются паратгормон, кальцитонин и активная форма

витамина D₃. В сжатой схематической форме резюмируем сведения о действии этих гормонов:

Гиперкальциемия	$\begin{bmatrix} \text{паратгормон} & - \\ \text{кальцитонин} & + \\ 1,25(\text{OH})_2\text{—D}_3 & - \end{bmatrix}$	$\longrightarrow$	резорбция Са в кости ↓ всасывание Са в кишке ↓ экскреция Са почкой ↑
Гипокальциемия	$\begin{bmatrix} \text{паратгормон} & + \\ \text{кальцитонин} & - \\ 1,25(\text{OH})_2\text{—D}_3 & + \end{bmatrix}$	$\longrightarrow$	резорбция Са в кости ↑ всасывание Са в кишке ↑ экскреция Са почкой ↓

Примечание. Знаками + и — обозначено увеличение или снижение секреции гормонов при гипо- или гиперкальциемии, а направление стрелок указывает на то, возрастает или падает в этих условиях интенсивность указанных процессов.

Глава 9

РЕГУЛЯЦИЯ ПОЧКОЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Нормальное протекание различных физиологических процессов зависит от строгого поддержания рН крови на среднем уровне 7,4, причем колебания не превышают сотых долей — 7,36—7,44. Крайне тяжелое состояние, которое может привести к смерти, наступает при смещении значения рН на несколько десятых долей в кислую (ацидоз) или основную (алкалоз) сторону. Окислительный метаболизм у человека сопровождается образованием от 13 000 до 20 000 ммоль СО₂ в сут. СО₂ подвергается гидратации:



В плазме крови человека при температуре тела имеется 500 молекул СО₂ на каждую молекулу Н₂СО₃. При нормальных условиях, когда рН крови равен 7,4, парциальное давление (напряжение) углекислоты Р_{СО₂} составляет 5,33 кПа (40 мм рт. ст.), а концентрация НСО₃[−] — 25 ммоль/л. Эти показатели тесно связаны между собой. Исходя из известного значения рК угольной кислоты 6,1 (когда 50% молекул находятся в диссоциированном состоянии $\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = 1$) и используя константу для пересчета

P_{CO_2} при $38^\circ C$ в ммоль/л, можно написать уравнение:

$$\begin{aligned} pH &= 6,1 + \lg \frac{[HCO_3^-]}{P_{CO_2} \cdot 0,03} = 6,1 + \lg \frac{24 \text{ ммоль/л}}{40 \text{ мм рт. ст.} \cdot 0,03} = \\ &= 6,1 + \lg \frac{24 \text{ ммоль/л}}{12 \text{ ммоль/л}} = 6,1 + 1,3 = 7,4. \end{aligned}$$

Помимо углекислоты, в процессе обмена обычно образуется от 40 до 60 ммоль нелетучих кислот (серная кислота — при окислении содержащих серу аминокислот и фосфорная кислота — в результате катаболизма фосфолипидов). Однако при некоторых состояниях у человека продукция нелетучих кислот может увеличиться во много раз, например при тяжелой мышечной работе (молочная кислота) или нелеченом сахарном диабете (ацетоуксусная кислота, β -оксимасляная кислота). Организм человека располагает механизмами, предотвращающими резкое изменение рН крови и обеспечивающими быстрое восстановление до нормальных значений этого важнейшего параметра. В первую очередь это — буферные свойства крови и внеклеточной жидкости, затем легочное дыхание, обеспечивающее удаление углекислоты. При понижении рН крови дыхание углубляется, снижается P_{CO_2} в артериальной крови и компенсируется сдвиг рН.

РЕАБСОРБЦИЯ HCO_3^- И СЕКРЕЦИЯ ИОНОВ ВОДОРОДА

В почке имеется ряд механизмов, которые способствуют ее участию в кислотно-основном гомеостазе. Нормальная концентрация HCO_3^- в крови очень близка порогу его реабсорбции в почке, при увеличении загрузки нефрона HCO_3^- вследствие увеличения его содержания в плазме он появляется в моче. Следовательно, надежной защитой от алкалоза служит узкий диапазон концентраций HCO_3^- между нормальной и пороговой его реабсорбцией. В отличие от глюкозы, где порог реабсорбции определяется количеством переносчиком, обратное всасывание HCO_3^- зависит от P_{CO_2} и увеличивается при возрастании парциального давления углекислоты. Так, при P_{CO_2} около

13,3 кПА (100 мм рт. ст.) порог реабсорбции HCO_3^- увеличивается до 40 ммол/л. Этот фактор имеет важное значение для понимания механизма участия почки в компенсации дыхательного ацидоза и алкалоза [Robinson J., 1969; Warnock D., Rector F., 1979]. Основное количество бикарбоната реабсорбируется в проксимальном канальце. Помимо приведенных выше данных, об этом же свидетельствует и определение рН внутриканальцевой жидкости, величина которого снижается к концу извитой части проксимального канальца на 0,5 — с 7,4 до 6,9. Используя приведенные выше уравнения (см. стр. 162), можно рассчитать концентрацию HCO_3^- в этом участке канальца:

$$7,4 = 6,1 + \lg \frac{26}{0,03 \cdot 43} \quad 6,9 = 6,1 + \lg \frac{X}{0,03 \cdot 43},$$

откуда $X = 8$ ммоль/л.

Зная начальную (26) и ориентировочную конечную концентрацию (8) HCO_3^- в извитой части проксимального канальца, можно рассчитать общую его реабсорбцию в этом отделе:

$$C_{In} \cdot TF_{\text{HCO}_3^-}^1 - \frac{C_{In}}{TF/P_{In}} \cdot TF_{\text{HCO}_3^-}^2 \quad (\text{где } 1 — \text{начальная, } 2 — \text{конечная часть проксимального канальца}).$$

$$120 \text{ мл/мин} \cdot 9,026 \text{ ммоль/мл} - \frac{120}{2,5} \text{ мл/мин} \cdot 0,008 \text{ ммоль/мл} = \\ = 3,12 - 0,38 = 2,74 \text{ ммоль/мин, или } 88\% \text{ профильтровавшегося бикарбоната всасывается в этом канальце.}$$

Ведущее значение для реабсорбции HCO_3^- имеет секреция H^+ в просвет канальца, где в результате образуется H_2CO_3 . В щеточной каемке клеток проксимального канальца, как полагают некоторые исследователи, локализована обращенная в сторону просвета карбоангидраза, ускоряющая образование H_2O и CO_2 . Распад H_2CO_3 предотвращает значительное подкисление содержимого канальца. CO_2 движется в цитоплазму клеток канальца, где под влиянием карбоангидразы из CO_2 образуется H_2CO_3 , H^+ секретируется в просвет канальца, а HCO_3^- реабсорбируется пассивно через базолатеральные мембраны в межклеточную жидкость (рис. 27). Этому благоприятствует градиент электрического потенциала на

мембране, внутренняя поверхность которой имеет отрицательный заряд, а наружная — положительный. Ранее было показано, что при реабсорбции молекулы бикарбоната один ион водорода секретруется в просвет канальца. Так как в сутки фильтруется около 5000 ммоль HCO_3^- , из которых лишь менее 1% экскретируется с мочой, очевидно, что только в связи с реабсорбцией HCO_3^- секретруется около 5000 ммоль H^+ , из которых более 90% — в проксимальном сегменте нефрона, а остальные — в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках. Однако секретированные в просвет нефрона H^+ отнюдь не выделяются с мочой, а тотчас же соединяются с HCO_3^- , образуя угольную кислоту. Суточная экскреция H^+ составляет обычно около 60 ммоль, что должно было бы дать концентрацию в суточной моче (1,5 л) 40 ммоль/л. При такой концентрации H^+ в моче в виде сильных кислот ее рН был бы 1,4, в действительности он никогда не бывает ниже 4,4—4,5, а максимальная концентрация ионов водорода не бывает выше 0,07 ммоль/л. Следовательно, H^+ лишь в очень небольшом количестве находятся в виде свободных ионов, в основном они содержатся в составе так называемых титруемых кислот и аммония при секреции аммиака. Секреция ионов водорода в различных отделах нефрона является, вероятно, активным процессом. Об этом свидетельствует сопоставление измеренной величины рН внутриканальцевой жидкости и расчетного значения потенциала на апикальной мембране.

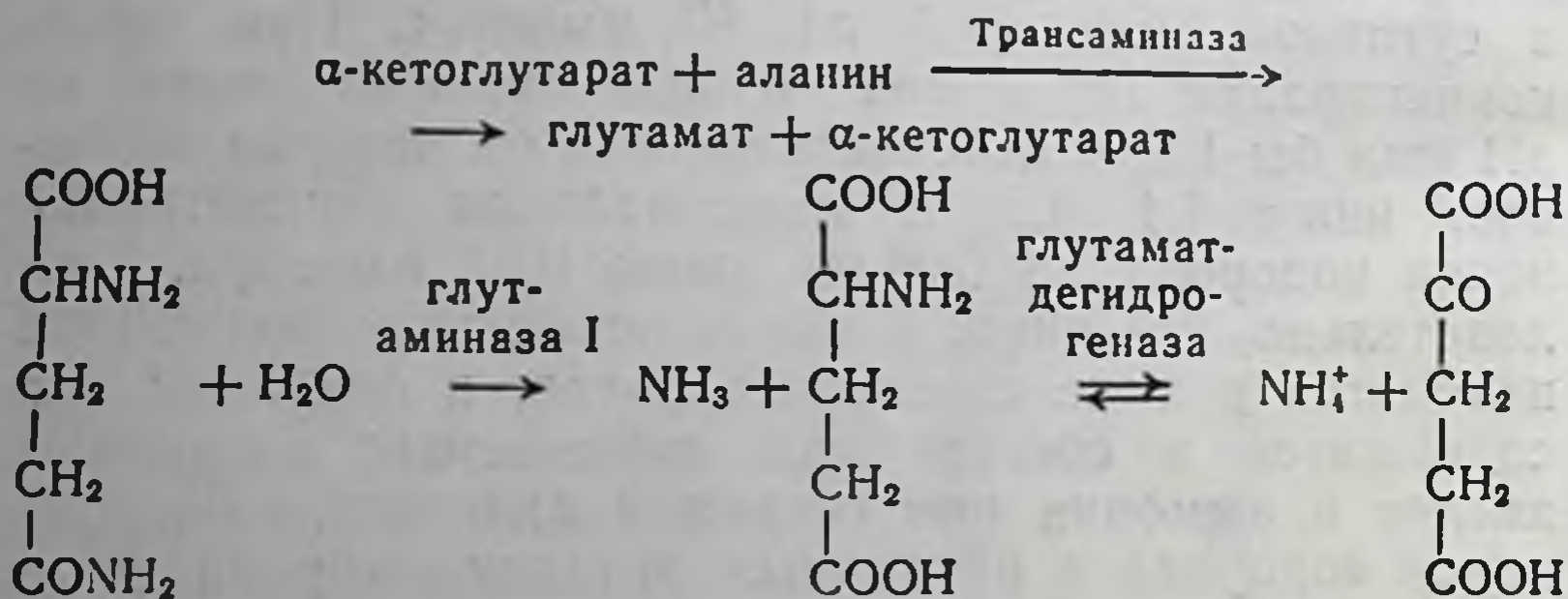
ЭКСКРЕЦИЯ ТИТРУЕМЫХ КИСЛОТ

В результате разрушения фосфолипидов и белков образуются фосфорные кислоты, которые при рН крови представлены в основном в форме двузамещенного фосфата натрия Na_2HPO_4 . Экскреция этой соли нежелательна для организма из-за потери больших количеств натрия, а так как обычно выделяется кислая моча, то возможно выводить не дву-, а однозамещенный фосфат натрия (см. рис. 27). При нормальном значении рН в плазме крови 80% соли находится в форме Na_2HPO_4 и 20% — NaH_2PO_4 . При

pH 6,8 отношение между ними становится 1 : 1, а в кислой моче с pH 4,5 более 99% фосфата натрия представлено в форме NaH_2PO_4 . Превращая Na_2HPO_4 в NaH_2PO_4 , организм экономит до 30 ммоль натрия и экскретирует столько же ионов водорода с нелетучими кислотами.

ВЫДЕЛЕНИЕ АММИАКА

В клетках почечных канальцев NH_4^+ образуется при дезаминировании аминокислот, из которых основным источником является глутамин (до 60%) и могут использоваться аланин и глицин. Эти две последние аминокислоты участвуют также в реакциях переаминирования с образованием глутаминовой кислоты, которая затем дезаминируется:



Аммиак свободно диффундирует через липидный слой мембраны, но, присоединив H^+ и превратившись в ион аммония, он теряет эту способность. Направление движения NH_3 связано с градиентом pH — вектор переноса сдвинут в сторону кислых значений среды, где концентрация NH_3 падает из-за присоединения H^+ и образования NH_4^+ . Величина pK для NH_4^+ равна 9, уже при pH 7 более 99% аммиака находится в моче в форме NH_4^+ , при подкислении мочи еще более облегчаются условия для присоединения H^+ к диффундирующему из клеток аммиаку. В обычных условиях аммоний выделяется в сутки в количестве от 30 до 50 ммоль, причем до 50% аммиака образуется в клетках проксимального канальца. Скорость образования и количество выделяемых солей аммония резко возрастают при ацидозе.

Мембранные и молекулярные механизмы участия почки в регуляции кислотно-основного состояния в значительной степени связаны с действием карбоангидразы, почти в 10 000 раз ускоряющей дегидратацию H_2CO_3 и гидратацию CO_2 . Этот фермент локализован на мембране щеточной каемки и в клетках проксимального канальца, его активность выше в клетках дистального канальца и собирательных трубках, где он выявляется лишь в цитоплазме. Специфическим ингибитором карбоангидразы является ацетазоламид, а также ряд соединений с незамещенной сульфамидной группой. Введение этих веществ приводит к постепенному развитию ацидемии вследствие утраты почкой способности к подкислению мочи и экскреции щелочной мочи. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что общее количество секретлируемых в почке ионов водорода (S_{H^+}) равно количеству реабсорбированных ионов бикарбоната ($T_{\text{HCO}_3^-} = C_{\text{In}} \cdot P_{\text{HCO}_3^-} - U_{\text{HCO}_3^-} \cdot V$), выделению аммония ($U_{\text{NH}_4^+} \cdot V$) и титруемых кислот ($U_{\text{TA}} \cdot V$). Количество ионов водорода, выделяемых с нелетучими кислотами, определяется при титровании кислой мочи щелочью до рН крови. Таким образом, $S_{\text{H}^+} = T_{\text{HCO}_3^-} + U_{\text{NH}_4^+} \cdot V + U_{\text{TA}} \cdot V$ и выражается в ммоль/мин. Однако большая часть ионов водорода участвует в реабсорбции HCO_3^- , и истинное количество H^+ , экскретируемых с мочой, равно выделению H^+ в виде аммония и титруемых кислот.

К сожалению, остается мало разработанным вопрос о путях регуляции функции почки, связанной с поддержанием кислотно-основного равновесия. В этой главе в соответствии с имеющимися в литературе данными, обсуждался механизм участия почки в стабилизации рН крови. Не менее важен, но несравненно меньше разработан вопрос о том, как регулируется эта функция почки. Помимо физико-химических механизмов, о которых шла речь выше, определенное значение имеет нейрогуморальная регуляция этой стороны деятельности почки. В опытах на собаках Г. И. Кокощук показал, что при введении в сонную артерию хлорида аммония в дозе, не вызывающей изменений кислотно-основного состояния в системном

кровоотоке, развивается ацидурическая реакция, весьма напоминающая метаболический ацидоз. На основе этих экспериментов обосновывается предположение о существовании гуморального фактора, регулирующего участие почки в выделении H^+ . Определенное значение имеют и гормоны коры надпочечников; известно, что при адреналовой недостаточности, например при аддисоновой болезни, выявляются гиперкалиемия и метаболический ацидоз; напротив, при гиперсекреции этих гормонов, наблюдающейся при синдроме Кушинга и синдроме Конна, наступают гипокалиемия и метаболический алкалоз. Несомненно, проблема регуляции этой функции почки нуждается в разностороннем исследовании.

Глава 10

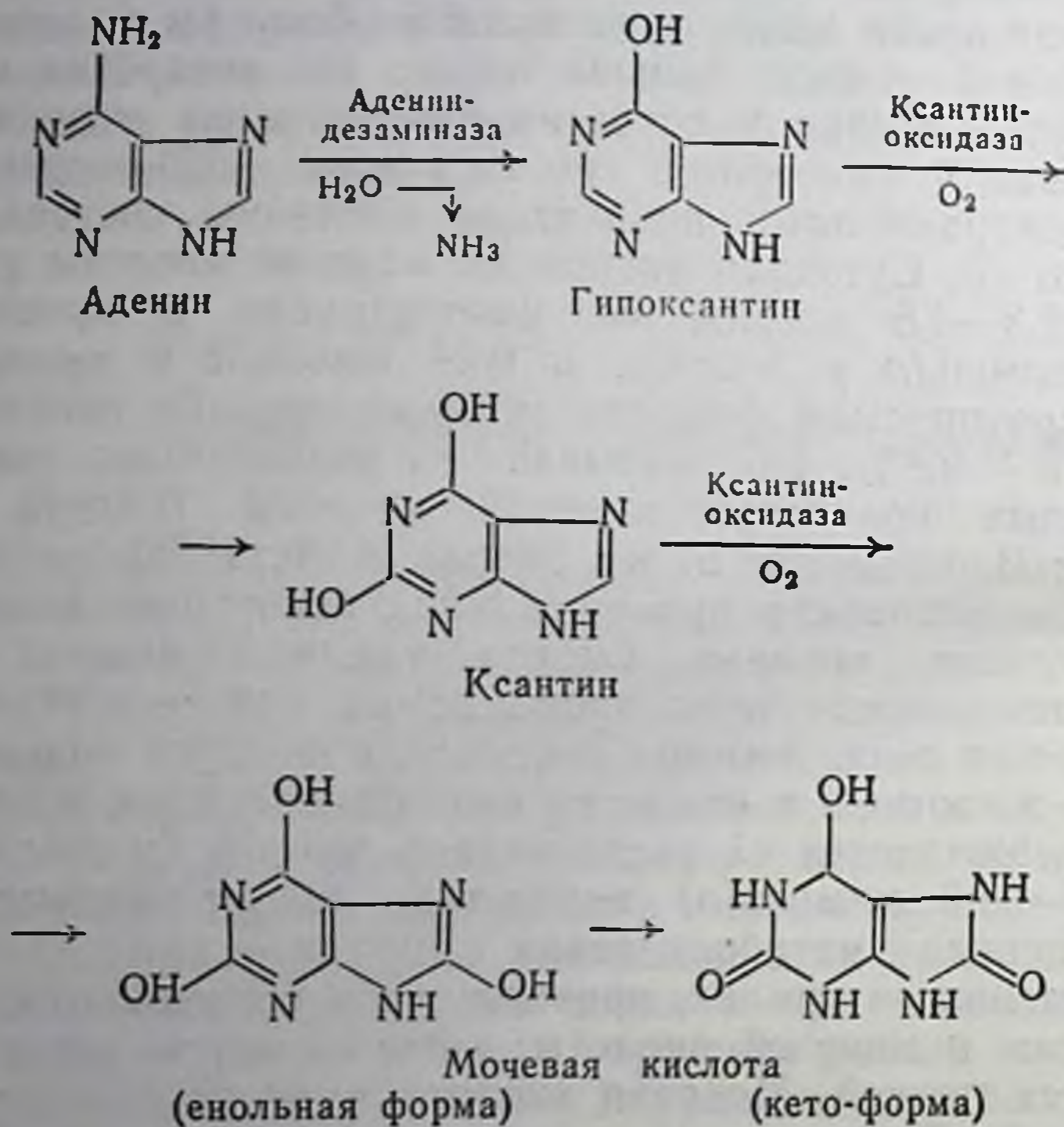
ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧКИ

Почки играют ведущую роль в выделении из крови нелетучих конечных продуктов обмена и чужеродных веществ, попавших во внутреннюю среду. С мочой могут экскретироваться вещества, в обычных условиях в ней не обнаруживаемые, например глюкоза, аминокислоты; эти вещества всасываются в канальцах, но когда имеется их избыток в крови, то насыщаются системы реабсорбции и они начинают поступать в мочу. Усиленная экскреция этих веществ наблюдается при патологии почки и при нормальном содержании в крови, когда нарушена работа клеток, всасывающих эти вещества. В процессе метаболизма белков и нуклеиновых кислот образуются различные конечные продукты азотистого обмена. Их характер во многом определяется типом водного обмена живых существ. Различают аммонотелические организмы, которые экскретируют преимущественно аммиак; урикотелические, выделяющие азот в виде главным образом мочевой кислоты и подобных ей соединений; уреотелические, когда основным продуктом азотистого обмена является мочеви́на. Развитие в почке системы осмотического концентрирования мочи позволило млекопитающим использовать осмотически

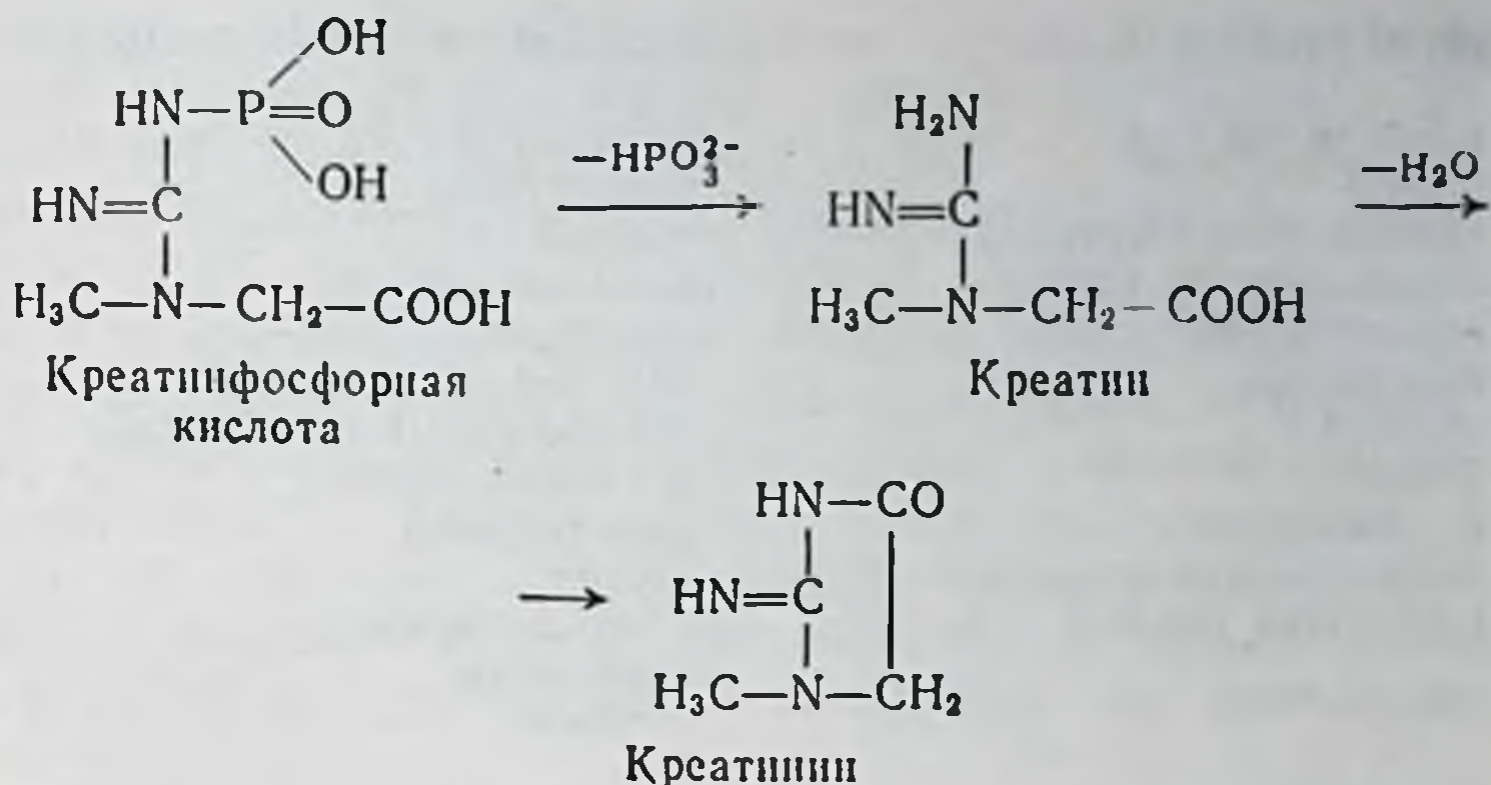
высокоактивную мочевины для экскреции продуктов азотистого метаболизма. Обычно человек потребляет в день около 100 г белка который содержит приблизительно 16 г азота. Более 90% азота экскретируется с мочой в виде мочевины. Это составляет около 30 г мочевины (500 ммоль) в сутки. Так как осмотическая концентрация мочи в обычных условиях не превышает 1000—1200 мосмоль/л, то минимальное количество воды для выведения мочевины равно 500—400 мл. Если бы выделялась изотоническая плазме крови моча, то необходимо было бы выделить воды в 3—4 раза больше только для экскреции мочевины. Обычно у человека концентрация мочевины в крови 5 ммоль/л, в суточной моче — 330 ммоль/л, концентрационный показатель мочевины составляет около 70. Суточная экскреция мочевой кислоты равна 2,3—4,5 ммоль, ее концентрация в крови — 0,3 ммоль/л у мужчин и 0,24 ммоль/л у женщин. Экскретируемая фракция мочевой кислоты довольно низка — 9,8%, что указывает на реабсорбцию значительных количеств мочевой кислоты [Fanelli G., 1977; Варшавский Б. Я., Зверев Я. Ф.; 1978].

Аммонотелия присуща лишь некоторым водным животным, которые быстро удаляют аммиак во внешнюю среду через проницаемые для него участки покровов тела. Аммиак токсичен, поэтому у большинства животных и человека его концентрация в крови поддерживается на очень низком уровне (у человека 0,03—0,08 мкмоль/л) вследствие обезвреживания в различных метаболических циклах — при синтезе глутамина, в циклах, приводящих к образованию мочевины и мочевой кислоты, которая затем экскретируется почкой. Мочевая кислота подвергается сложной обработке в почке — она фильтруется в клубочках, до 80% ее реабсорбируется, и часть мочевой кислоты одновременно секретируется. Повышение концентрации мочевой кислоты в крови может быть следствием высокой скорости ее синтеза, снижения клубочковой фильтрации, усиления канальцевой реабсорбции или снижения секреции мочевой кислоты. Некоторые фармакологические средства нарушают транспорт мочевой кислоты в канальцах. Изучение особенностей обработки мочевой кислоты в почке приобретает все большее практическое значение.

В 1968 г. зарегистрировано на 1300% больше случаев подагры, чем в 1948 г. В клетках живых организмов имеется полный набор ферментов, обеспечивающих катаболизм пуриновых оснований до углекислоты и аммиака, но в организме некоторых животных, обоезьях Нового Света и у человека этот процесс практически останавливается на уровне образования уратов, которые и экскретируются почкой:



Креатинфосфорная кислота (фосфаген) является одним из важнейших компонентов мышечных клеток, особенно скелетных мышц. После отщепления фосфата от креатинфосфорной кислоты образуется креатин, дегидратация молекулы которого вызывает образование креатинина. Суточная продукция этого вещества является довольно постоянной величиной у каждого человека, поскольку



она зависит не столько от содержания мяса в пище, сколько от мышечной массы тела. Важными факторами, определяющими уровень продукции креатинина, являются пол, возраст, степень развития мускулатуры, интенсивность обмена веществ. В среднем за 1 сут образуется и экскретируется почкой 1,8 г (15,8 ммоль) креатинина. У различных людей концентрация креатинина в плазме крови колеблется от 60 до 100 мкмоль/л. Суточное образование в организме креатинина меняется мало, поэтому при уменьшении клубочковой фильтрации пропорционально будет возрастать концентрация креатинина в плазме крови. Это весьма существенно для клинициста, и по изменению содержания креатинина в крови в известной степени можно судить о степени ухудшения клубочковой функции. Контролем должно служить измерение суточной экскреции креатинина, которая будет стабильна.

Трудно перечислить те разнообразные вещества, которые удаляет или разрушает в своей паренхиме почка. Определенное представление об этом может дать перечисление некоторых из них, накапливаемых в плазме крови больных с тяжелой почечной недостаточностью при резко выраженной олигурии или анурии, клинически проявляющихся в уремическом синдроме:

мочевина
креатинин
метилгуанидин
гуанидинопояитарная кислота

глюкагон
паратгормон
гастрин
ренин

другие гуанидины

мочевая кислота

ЦАМФ

производные пиридина

алифатические амины

ароматические амины

полиамины

индолы

фенолы

миоинозитол

глюкуроновая кислота

щавелевая кислота

желудочный ингибиторный пеп-
тид

панкреатический полипептид

кальцитонин

пролактин

β_2 -микроглобулин

α_1 -микроглобулин

лизоцим

ретинолсвязывающий белок

β_2 -глокопротенин

рибонуклеаза

ацетон

2,3-бутиленгликоль

липохромы

инсулин

Глава 11

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ПОЧКИ

Оба этих понятия четко различаются — метаболическая функция почки ответственна за ее участие в гомеостазе белков, липидов, углеводов; эта функция, в равной степени как и все другие, выполняемые почкой, осуществляется с помощью огромного разнообразия протекающих в ней биохимических процессов; иными словами, в основе их лежит метаболизм почки. Изучение особенностей обмена веществ в почке имеет длительную историю; в тесном сотрудничестве физиологов и биохимиков проявлялось стремление понять сущность метаболических реакций, лежащих в основе экскреторной и многих других функций почки [Stoff J. et al., 1976; Guder W., Schmidt U., 1978]. В последние годы стала интенсивно разрабатываться новая глава физиологии почки — изучение ее роли в белковом, липидном и углеводном обмене организма. Интерес к этим исследованиям стимулировался двумя причинами: своеобразием почки как объекта биохимических изысканий и потребностями клиники. Применение искусственной почки, использование различных форм гемодиализа, пересадка почки позволили значительно продлить жизнь больных с тяжелыми формами хронической почечной недостаточности, но все большее значение в клинической картине их заболеваний стали иметь нарушения неэкскреторных функций почки [Рябов С. И., Ко-

жевников А. Д., 1980]. Участие почки в обмене органических веществ связано с их реабсорбцией в канальцах или экскрецией их избытка, образованием новых или разрушением циркулирующих в крови углеводов, липидов и пептидов. В почке происходит утилизация, а в случае иного направления метаболизма — синтез глюкозы, пептидных гормонов, процессы превращения аминокислот, синтез фосфатидилсерина и многие другие процессы, лежащие в основе метаболической функции почки, связанной с поддержанием стабильного уровня в крови ряда компонентов углеводного, белкового и липидного обмена.

Участие в обмене белков. В процессе клубочковой фильтрации в просвет капсулы проходят все низкомолекулярные пептиды, но фильтр практически не проницаем для альбуминов и глобулинов. В канальцы непрерывно поступают гормоны — инсулин, вазопрессин, паратгормон, АКТГ, ангиотензин, гастрин и др. Расщепление до аминокислот этих физиологически активных пептидов имеет двойное функциональное значение — в кровь поступают аминокислоты, используемые для синтетических процессов в различных органах и тканях, и организм непрерывно освобождается от поступивших в кровоток биологически активных соединений, что улучшает точность регуляторных влияний. Снижение функциональной способности почки по удалению этих веществ приводит к тому, что при почечной недостаточности может наступить гипергастринемия, появляется избыток в крови паратгормона (помимо увеличения его секреции). С другой стороны, из-за замедления инактивации инсулина в почке у больных диабетом при развитии почечной недостаточности может снижаться потребность в инсулине. Нарушение процесса всасывания и расщепления низкомолекулярных белков приводит к появлению канальцевой протенинурии. При нефротическом синдроме, напротив, протенинурия обусловлена увеличением фильтрации белков, низкомолекулярные белки при этом по-прежнему реабсорбируются, а в мочу поступают альбумины и крупномолекулярные белки. Канальцевая реабсорбция отдельных аминокислот, расщепление и реабсорбция полипептидов, всасывание белков путем эндоцито-

за — каждый из этих процессов является насыщаемым, т. е. имеет свою величину T_m . Это подтверждает представление о различии механизмов всасывания отдельных категорий белков. Существенное значение имеет большая скорость фильтрации в клубочках денатурированных альбуминов по сравнению с нативными. Весьма вероятно, это служит одним из механизмов удаления из крови, расщепления клетками канальцев и использования аминокислот тех белков, которые изменились, стали функционально неполноценными. Имеющиеся данные указывают на возможность извлечения некоторых белков и полипептидов клетками нефрона из околоканальцевой жидкости и их последующего катаболизма. К ним относятся, в частности, инсулин и β_2 -м-глобулин. Таким образом, почка играет важную роль в расщеплении низкомолекулярных и измененных (в том числе денатурированных) белков. Это объясняет значение почки в восстановлении фонда аминокислот для клеток органов и тканей, в быстром устранении из крови физиологически активных веществ и сохранении для организма их компонентов.

Участие в обмене углеводов. Вклад почки в гомеостаз углеводов и особенно глюкозы зависит от соотношения между фильтрацией и реабсорбцией профильтровавшейся глюкозы, ее использованием для выработки энергии и глюконеогенезом в почке. В обычных условиях скорости утилизации и синтеза глюкозы в почке практически близки по величине; синтез глюкозы в ней происходит из субстратов с более короткой цепью и из фруктозы. При оптимальных условиях в срезах коры почки скорость образования глюкозы может в 10 раз превышать ее утилизацию. Способность к глюконеогенезу характерна для коры почки, в мозговом ее веществе интенсивно протекает гликолиз. Остается нерешенным вопрос о точном количестве глюкозы, расходуемой для выработки энергии в почке; по некоторым данным на окисление глюкозы расходуется лишь 13% от общего потребления O_2 почкой.

Гомеостатическое значение почки в обмене углеводов рассмотрим на примере метаболизма глюкозы при изменении рН крови. При хроническом метаболическом алкалозе потребление глюкозы почкой воз-

растает в несколько раз по сравнению с хроническим метаболическим ацидозом, но увеличение рН способствует сдвигу реакций в направлении образования лактата. При глюконеогенезе в условиях ацидоза образование глюкозы из кислых предшественников способствует нормализации рН крови; при алкалозе снижается скорость глюконеогенеза за счет кислых субстратов. Роль почки в углеводном обмене недооценивалась — интенсивность глюконеогенеза на 1 г вещества коры почки выше, чем в печени. При длительном голодании в почке может синтезироваться половина глюкозы, поступающей в кровь. Показана возможность избирательной активации ферментов глюконеогенеза только в почке — при ацидозе возрастает активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы в коре почки, в печени активность этого фермента не меняется. Механизм этого процесса, по-видимому, заключается в превращении в условиях ацидоза мономеров фермента в активную димерную форму и замедлении разрушения фермента. Тем самым благодаря активации ряда ключевых ферментов глюконеогенеза в почке возрастает образование глюкозы из предшественников. Так, оксалацетат при участии фосфоенолпируваткарбоксикиназы превращается в фосфоенолпируват; в конечном счете возникает глюкозо-6-фосфат и из него освобождается глюкоза. В состоянии ацидоза усилено дезаминирование глутамина, углеродный скелет которого восстанавливается в почке в глюкозу. Важную роль в регуляции скорости глюконеогенеза в почке играют гормоны (паратгормон, глюкагон) и медиаторы, увеличивающие образование цАМФ в клетках канальцев. Этот посредник способствует усилению процессов превращения в митохондриях ряда субстратов (глутамин, сукцинат, лактат и др.) в глюкозу. Важное значение в регуляции играет содержание ионизированного кальция, который участвует в увеличении митохондриального транспорта субстратов, обеспечивающих образование глюкозы.

Превращение различных субстратов в глюкозу, поступающую в общий кровоток и доступную для утилизации в различных органах и тканях, свидетельствует о том, что почке присуща важная функция, связанная с участием в энергетическом балансе

организма. Интенсивная синтетическая активность некоторых клеток почки зависит, в частности, от состояния углеводного обмена. В почке высокая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется в клетках *macula densa*, проксимального канальца и части петли Генле. Этот фермент играет важнейшую роль в окислении глюкозы по гексозомонофосфатному шунту. Его активация наблюдается при уменьшении содержания натрия в организме, что приводит, в частности, к интенсификации синтеза и секреции ренина. Почка оказалась основным органом окислительного катаболизма инозитола. В ней миоинозитол окисляется в ксилулозу и затем, через ряд стадий, в глюкозу. В ткани почки синтезируется фосфатидинозитол, являющийся необходимым компонентом плазматических мембран и в значительной степени определяющий их проницаемость. Синтез глюкуроновой кислоты имеет большое значение для образования кислых мукополисахаридов, содержание которых высоко в интерстиции внутреннего мозгового вещества почки и столь существенно для процесса осмотического разведения и концентрирования мочи. Метаболическая функция почки не должна рассматриваться вне связи с другими сторонами деятельности почки как гомеостатического органа. В почке происходит синтез глутамина из глутамата и аммиака; при ацидозе глутамин используется как основной источник образования аммиака в почечных канальцах. При тяжелых физических упражнениях возрастает концентрация в крови молочной кислоты, повышаются ее реабсорбция и синтез в клетках глюкозы, которая поступает в кровь. Во время ацидоза, когда повышается дезаминирование глутамина, оставшаяся часть его молекулы в клетках нефрона превращается в глюкозу, которая используется в процессе энергоснабжения вместо α -кетоглутарата.

Обмен липидов. Общее содержание липидов в коре почки при расчете на сырое вещество составляет около 3,3%, в мозговом веществе — 2%; в сухом веществе почки содержание липидов равно 20%. Доля фосфолипидов в корковом слое достигает 83% от общего количества липидов, в мозговом веществе их меньше — 68,4%. Основными фосфолипидами почки являются фосфатидилхолин и фосфатидилэтанола-

мин, в меньших количествах в ней содержатся сфингомиелин, фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин и др. Существенно отличаются скорости обмена отдельных фракций, что служит косвенным указанием на их разное функциональное значение. Липиды выполняют ряд важнейших функций в деятельности почки. Рассмотрим лишь две из них: использование в энергетическом обмене и синтез новых молекул липидов. Свободные жирные кислоты связаны в плазме крови с альбуминами, поэтому они не подвергаются ультрафильтрации в клубочках и извлекаются клетками со стороны базолатеральных мембран; этот процесс происходит при участии транспортных систем, аналогичных или весьма подобных тем, которые обеспечивают перенос ПАГ и других органических кислот. ПАГ, пробенецид конкурентно уменьшают накопление клетками проксимальных канальцев неэстерифицированных жирных кислот. Механизм накопления этих жирных кислот клетками других отделов канальцев, где не происходит секреции ПАГ, остается не изученным. Поступив в клетку, свободные жирные кислоты окисляются и служат существенным энергетическим источником для клеток коры почки. Скорость их накопления и последующего использования в процессе метаболизма зависит от концентрации свободных жирных кислот в плазме крови; при нормальном их содержании в крови около 0,5 ммоль/л, по имеющимся данным, они являются важнейшим источником энергии для транспорта натрия, и на их окисление расходуются большие количества потребляемого почкой кислорода. Накопление из крови свободных жирных кислот зависит от мембранных систем их трансцеллюлярного транспорта; метаболизм в почечных клетках тесно связан с обменом лактата. Почки участвуют в синтезе триацилглицеринов. Свободные жирные кислоты быстро включаются в фосфолипиды почки, что является важным условием нормального протекания разнообразных транспортных процессов, происходящих в почке. Синтез в почке триацилглицеринов и фосфолипидов, которые затем поступают в кровоток, указывает на роль почки в липидном метаболизме организма.

Витамины. Большая литература посвящена вопросу о роли витаминов в деятельности почки и роли

почки в метаболизме витаминов. Основные типы обмена веществ в клетках почечных канальцев такие же, как и в других органах и тканях. В почке человека содержание витамина B_1 составляет 8,3 нмоль/г (2,8 мкг/г) сырого вещества, витамина B_2 — 54,6 нмоль/г (20 мкг/г), витамина B_6 — 5,15 нмоль/г (1,06 мкг/г), витамина B_{12} — 0,15 нмоль/г (0,2 мкг/г), фолиевой кислоты — 2,05 мкг/г, никотиновой кислоты — 2985,7 нмоль/л (37 мкг/г), витамина С — 266,8 нмоль/г (47 мкг/г), витамина Е — 12—24 нмоль/г (5—10 мкг/г), витамина А — 2,79 нмоль/г (0,8 мкг/г) [Weber F., Wiss O., 1971]. В почке амфибий, рептилий и некоторых других позвоночных синтезируется аскорбиновая кислота; у человека, приматов и морских свинок этого не происходит, и необходимо поступление этого витамина с пищей. Профильтровавшаяся аскорбиновая кислота реабсорбируется в проксимальном канальце, в небольших количествах она секретруется дистальными канальцами. Витамин B_{12} полностью фильтруется в клубочках и не подвергается реабсорбции и секреции, что позволяет использовать меченые его соединения для измерения объема гломерулярной фильтрации. Витаминная недостаточность приводит к значительным изменениям метаболизма и функции почек. У крыс в условиях экспериментального дефицита витаминов B_2 , B_6 и пантотеновой кислоты снижаются объем гломерулярной фильтрации, способность к экскреции воды. Недостаток витамина B_6 приводит также к нарушению концентрационной функции почки, что зависит от изменения обмена аминокислот и уменьшенной продукции мочевины. При недостаточности витаминов B_1 и B_2 наблюдается гипертрофия почек. Дефицит никотиновой кислоты проявляется в тяжелой дегенерации канальцевого эпителия. Отсутствие витамина С приводит к деструкции клеток нефрона. Гиповитаминоз А находит выражение в слущивании эпителия канальцев, увеличении дистального канальца. Гипервитаминоз В вызывает гипертрофию почки. Таким образом, структурная и функциональная целостность почки требует полноценной по содержанию витаминов пищи.

Локализация некоторых ферментов в клетках.
Данные цитохимических и электронно-цитохимиче-

ских исследований свидетельствуют о гетерогенном распределении активности ферментов в клетке почечного канальца. Рассмотрим эти данные на примере клетки проксимального канальца почки. Щелочная фосфатаза найдена во всех частях плазматической мембраны — как в щеточной каемке, так и в базальном лабиринте. Na, K — АТФаза локализована лишь в базолатеральных мембранах, но ее нет в мембранах микроворсинок щеточной каемки. Сукцинатдегидрогеназа является характерным митохондриальным энзимом. Карбоангидраза была одним из первых ферментов, раскрытие функционального значения которого сыграло важную роль в понимании механизма регуляции почечными канальцами кислотно-основного равновесия. Карбоангидраза катализирует реакцию образования угольной кислоты из двуокиси углерода и способствует появлению достаточного количества ионов водорода для процессов ионного обмена. В почке интенсивность цитохимической реакции на карбоангидразу наиболее высока в клетках дистального извитого канальца и толстого восходящего отдела петель Генле. Отчетливо выражена реакция и в клетках проксимального извитого канальца, несколько слабее реакция обнаружена в клетках прямого отдела проксимального канальца, такая же или более слабая — в начальных отделах собирательных трубок. Ферментативная активность в почках не обнаружена в клубочках, тонких отделах петель Генле и конечных частях собирательных трубок. Таким образом, наиболее высока активность карбоангидразы в клетках дистального сегмента нефрона, меньше — в проксимальном канальце; в остальных отделах нефрона ферментативная активность низка.

Аденозинтрифосфатаза — Na, K — АТФаза рассматривается как интегральная часть натриевого насоса либо как молекулярный механизм транслокации иона натрия за счет энергии макроэргических связей АТФ. Это предопределило интерес к изучению локализации АТФазы и особенно Na, K — АТФазы в клетках нефрона. Активность Na, K — АТФазы выше в наружном мозговом веществе почки, чем в корковом, что объясняется важной ролью этого фермента в транспорте ионов натрия клетками толстых

восходящих отделов петли Генле при осмотическом концентрировании мочи. Совершенствование техники биохимического анализа позволило проводить определение активности Na, K—АТФазы как на отдельных выделенных участках почечных канальцев, так и в срезах почки адекватными методами количественной и электронной цитохимии. Активность Na, K—АТФазы наиболее высока в клетках восходящего толстого отдела петли и дистального извитого канальца, значительно ниже — в клетках проксимального извитого и особенно прямого канальца. При цитохимическом исследовании не обнаружен фермент в клетках собирательных трубок почечного сосочка. Данные микробиохимических исследований говорят о существенном отличии ферментативной активности в клетках одних и тех же отделов корковых и юкстамедуллярных нефронов. Активность Na, K—АТФазы выше в клетках проксимальных канальцев юкстамедуллярных нефронов, чем суперфициальных.

Нефрон является удобным объектом для выяснения связи окислительного обмена с функцией, ибо клетки различных отделов нефрона имеют общее эмбриональное происхождение, но выполняют неодинаковые функции в процессе мочеобразования. В почке взрослых крыс активность сукцинатдегидрогеназы в клетках клубочков почти не обнаруживается. Довольно высокая активность этого фермента отмечена в проксимальных извитых канальцах, значительно ниже она в их прямых отделах. Особенно же интенсивно дегидрирование янтарной кислоты происходит в восходящих отделах петель Генле и дистальных извитых канальцах, тогда как в эпителии тонких отделов петель энзим не обнаруживается. В связующих отделах и собирательных трубках коры почки наблюдается небольшая активность сукцинатдегидрогеназы. В собирательных трубках почечного сосочка активность фермента выявляется только в темных клетках.

Такое распределение сукцинатдегидрогеназы хорошо совпадает с тем, что известно о реабсорбции ионов натрия в отдельных сегментах нефрона (см. раздел I). В клубочках, тонком отделе петли Генле и конечных коллекторах собирательных трубок не

происходит интенсивного активного аэробного транспорта натрия. Во всех этих отделах почки не обнаружено и высокой активности сукцинатдегидрогеназы. В проксимальном сегменте нефрона реабсорбируется около $\frac{2}{3}$ профильтровавшегося количества натрия, но процесс осуществляется против небольшого градиента. В клетках этого канальца отмечается невысокая активность фермента. Наибольшая же интенсивность процесса дегидрирования янтарной кислоты имеет место в тех отделах нефрона, где выше всего реабсорбция ионов натрия и хлора против градиента — в восходящих отделах петель Генле и дистальных извитых канальцах. Оказалось, что характер распределения в нефроне дегидрогеназ, даже связанных с одной и той же липоамиддегидрогеназой, неодинаков. Высокая активность дегидрогеназ яблочной, глутаминовой, изолимонной и молочной кислот выявляется в клетках сосочка почки крысы при почти полном отсутствии реакции на сукцинатдегидрогеназу (рис. 28).

При введении ДОКА и альдостерона адреналэктомизированным крысам активность сукцинатдегидрогеназы увеличивается в тех отделах нефрона, в которых минералокортикоиды увеличивают реабсорбцию ионов натрия. Установлено активирующее действие ДОКА на сукцинатдегидрогеназу при непосредственном введении гормона в почечную артерию одной почки у собаки. Следовательно, выявляемое повышение ферментативной активности, вероятно, указывает на увеличение числа ферментных комплексов под влиянием минералокортикоидов, что сопоставимо с современными представлениями об усилении синтеза специфических белков при действии этих гормонов. При нарушении транспорта натрия в почке вследствие патологического процесса (экспериментальный гидронефроз) резко уменьшалась активность различных дегидрогеназ, в несколько раз снижалось дегидрирование сукцината. Установлена корреляция между количеством натрия, реабсорбируемого в нефроне, и активностью сукцинатдегидрогеназы при расчете на 1 мг почечной ткани. Характерной особенностью аэробного окислительного обмена почек является то, что клетки, участвующие в активном транспорте натрия, отличаются не только высоким уровнем окисления

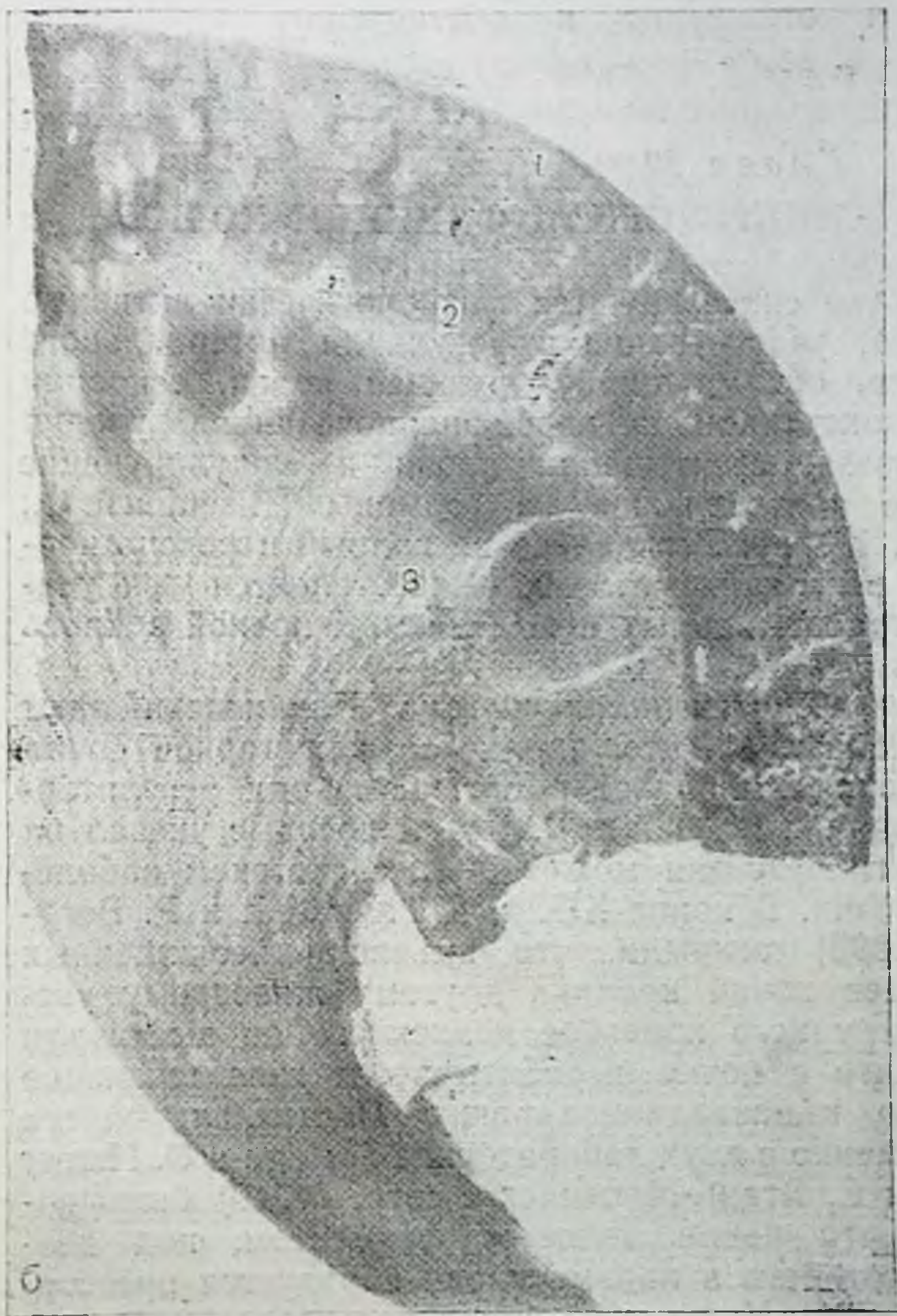
сукцината и α -кетоглутарата, но в них могут сравнительно слабо дегидрироваться малат, изоцитрат и глюкозо-6-фосфат; в то же время в соседних клет-



Рис. 28. Активность сукцинатдегидрогена
1—наружная и 2—внутренняя зоны коркового слоя;

ках, выполняющих иную функцию, зачастую обнаруживаются обратные отношения интенсивности дегидрирования этих субстратов. Сопоставление данных цитохимических и электронно-микроскопических

исследований показало, что своеобразие окислительного обмена клеток проксимального и дистального канальцев находит выражение и в структурных отли-



зы (а) и лактатдегидрогеназы (б) в почке.

3 — наружное мозговое вещество.

чиях их митохондрий [Наточин Ю. В., 1976]. Более развитые внутренние мембранные структуры в митохондриях клеток дистального сегмента обусловлено, вероятно, особенностями их аэробного метаболизма.

Таким образом, для клеток дистального отдела нефрона по сравнению с проксимальным (у всех позвоночных) характерна более высокая активность всех ферментов аэробного энергетического обмена, имеющих отношение к обеспечению транспорта ионов.

Глава 12

ИНКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧКИ

В почке синтезируются физиологически активные вещества, участвующие в регуляции артериального давления, объема циркулирующей крови, секреции минералокортикоидов корой надпочечников, уровня эритропоэза, свертывания крови и модулирующие реакцию клеток почки на гормоны [Eisenbach G., Brod J., 1978a]. Это далеко не полный перечень процессов, регуляция которых осуществляется при участии вырабатываемых и выделяемых почкой в кровь веществ.

Ренин-ангиотензинная система. Клинический опыт давно показывал, что, наряду с экскреторной функцией, почка выполняет в организме ряд регуляторных функций. В 1827 г. R. Bright впервые указал на то, что гипертензия может быть следствием заболеваний почки. В конце XIX в. R. Tigerstedt и P. Bergman (1898) открыли, что инъекция неочищенных экстрактов почки кролика другому животному увеличивает у него кровяное давление. Они высказали мысль, что в почке вырабатывается гипертензивное вещество, и назвали его «ренин». Почти 40 лет спустя одновременно в двух лабораториях J. Page и O. Nemer (1940) и E. Braun-Merendez с сотр. (1940) было показано, что ренин является ферментом, под действием которого в плазме крови образуется прессорное вещество. Каждая из групп исследователей дала собственное название этому веществу, и лишь в 1958 г. они нашли компромиссное название, ставшее общепотребительным — ангиотензин. Гипотеза о роли гранулярных клеток ЮГА в секреции ренина была высказана N. Goormaghtigh (1944). В настоящее время достигнуты большие успехи в изучении роли почки в секреции ренина и функциональном значении

ренин-ангиотензинной системы. Секреция ренина в почке происходит в ЮГА. Эта структура находится в каждом нефроне у входа в клубочек (рис. 29). ЮГА имеет вид треугольника, основание которого образовано клетками плотного пятна дистального канальца, а стороны — афферентной и эфферентной артериолами клубочка. В области ЮГА гладкомышечные клетки афферентной артериолы замещаются

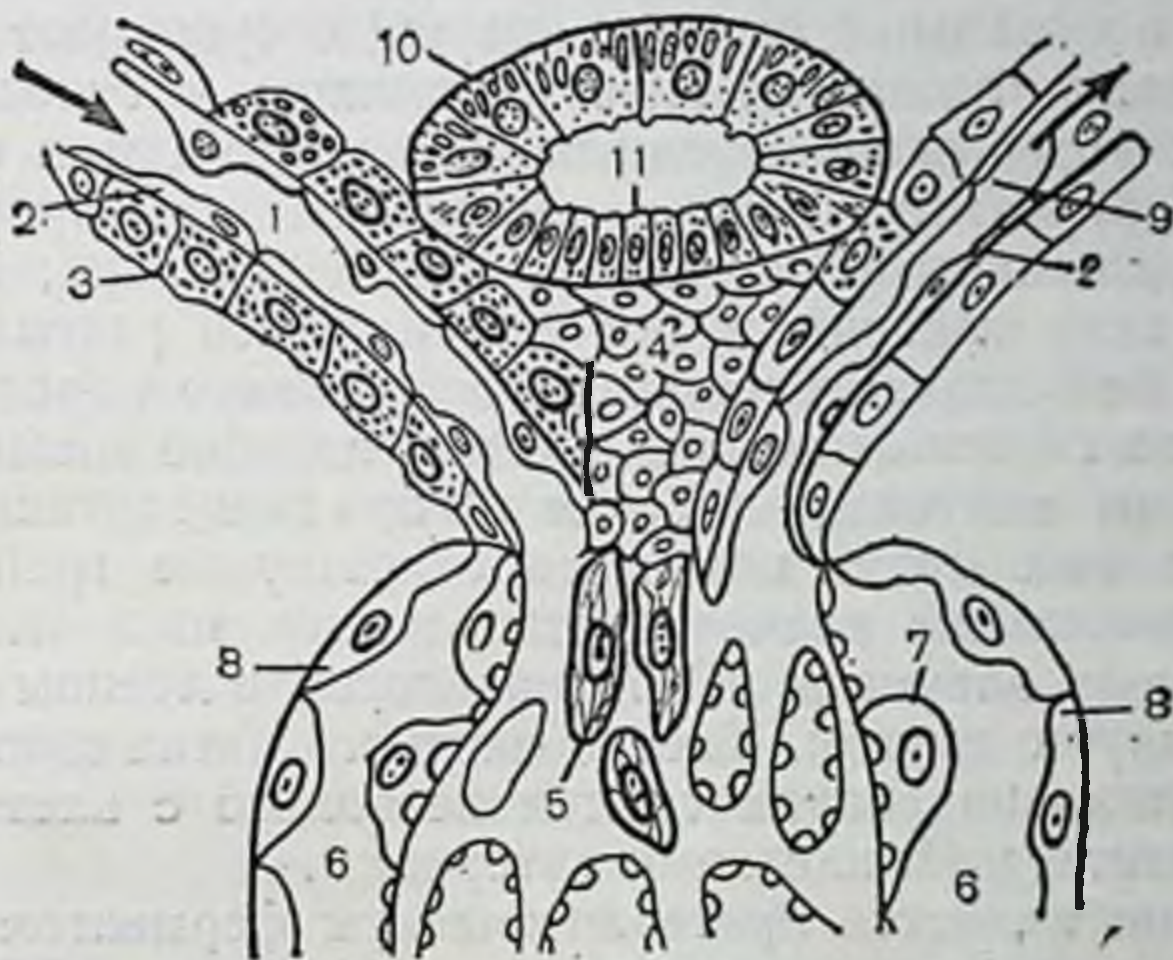


Рис. 29. Строение юкстагломерулярного аппарата.

1—афферентная артериола; 2—эндотелий; 3—миоэпителиальная клетка; 4—клетка Гурмагтга; 5—мезангий; 6—полость капсулы; 7—подоцит; 8—париетальный листок капсулы; 9—эфферентная артериола; 10—дистальный извитой каналец; 11—*macula densa*.

крупными миоэпителиальными клетками. Главными морфологическими элементами ЮГА являются: 1) специализированные миоэпителиоидные (гранулярные) клетки стенки афферентной артериолы; некоторые исследователи находили гранулы в редких случаях и в клетках стенки эфферентной артериолы; 2) клетки *macula densa* дистального извитого канальца; 3) клетки Гурмагтга, занимающие пространство в ЮГА между афферентной и эфферентной артериолами и дистальным канальцем. В качестве резервного элемента ЮГА рассматриваются мезангиальные клетки клубочка. Миоэпителиоидные клетки занимают срединную оболочку артериолы. В этих клетках хорошо развиты эндоплазматическая сеть и

пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи). Главной морфологической особенностью этих клеток являются многочисленные цитоплазматические гранулы. Клетки *macula densa* существенно отличаются от соседних клеток дистального извитого канальца — в них меньше и мельче митохондрии; слабее выражена складчатость базальной плазматической мембраны, пластинчатый комплекс расположен не в апикальной, а в базальной стороне клетки; отсутствуют кровеносные и лимфатические капилляры у основания клеток, которые непосредственно примыкают к клеткам Гурмагтига. Последние сходны по строению с мезангиальными клетками, лишены гранул, в их цитоплазме найдены пучки фибрилл, что рассматривается как доказательство их возможного происхождения из гладкомышечных клеток, подобно миоэпителиоидным клеткам, тем более что при гиперактивности ЮГА в них могут появиться секреторные гранулы. Функциональное значение этих клеток пока неясно. Отдельные элементы ЮГА находятся в тесном контакте друг с другом. Клетки плотного пятна дистального канальца соприкасаются не только с клетками Гурмагтига, но и клетками артериолы.

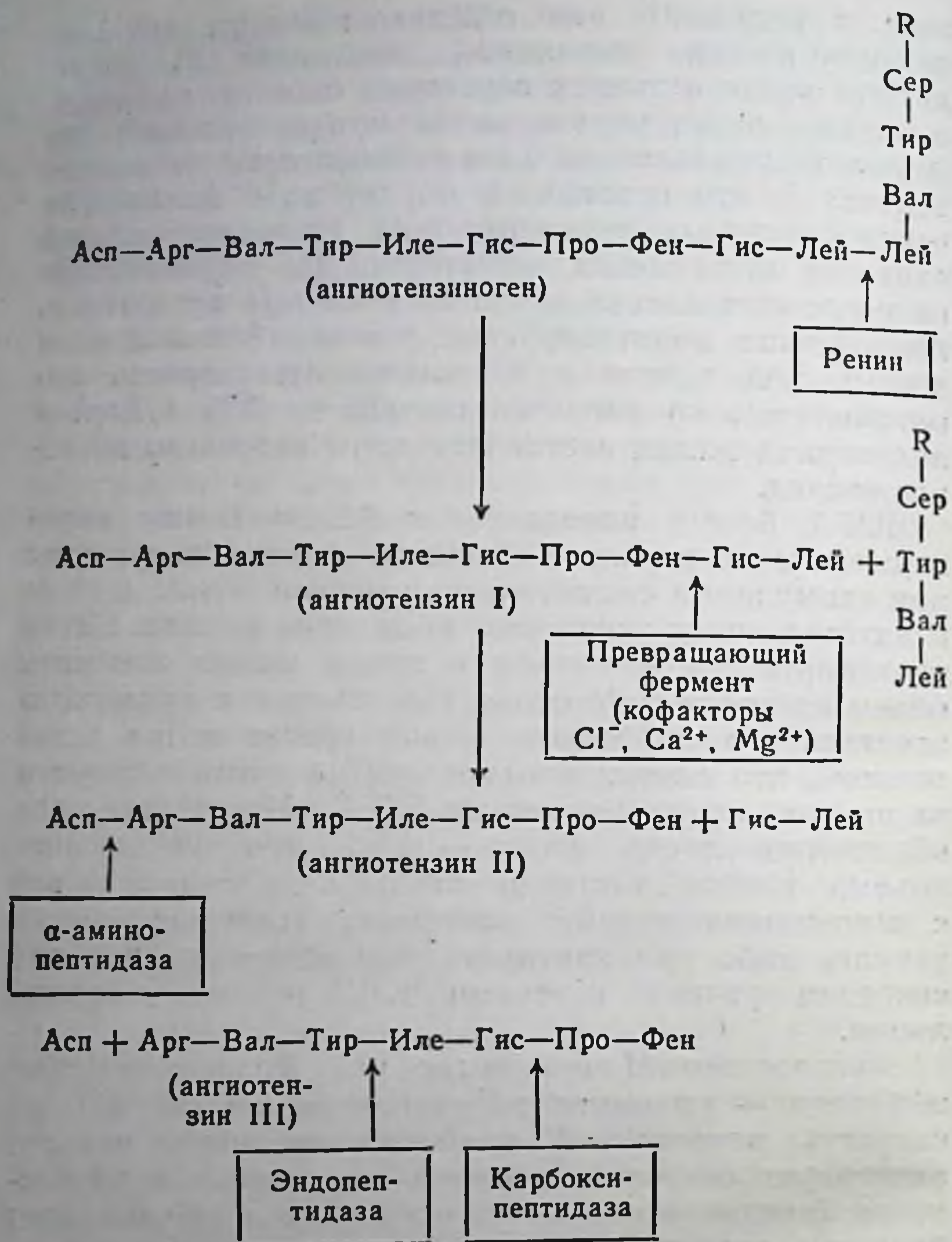
Ренин является протеолитическим ферментом, который содержится в различных элементах ЮГА; в обычных условиях более 90 % фермента находится в гранулах миоэпителиоидных клеток афферентной артериолы, менее 1 % — в клетках эфферентной артериолы, около 3 % — в клетках Гурмагтига, очень небольшая активность выявляется в клетках клубочка и плотного пятна. Таким образом, основное количество ренина сосредоточено в гранулах миоэпителиоидных клеток; неясно, однако, находится ли фермент в активной форме или в виде предшественника ренина. Расчеты показали, что активность ренина в ЮГА в 10^{16} раз выше, чем в плазме системного кровотока. Кроме почек, изоферменты ренина образуются в матке, мозге и некоторых других органах.

В плазме крови во фракции α_2 -глобулина находится синтезируемый в печени гликопротеин (ангиотензиноген), являющийся субстратом действия ренина. Суть действия ренина состоит в расщеплении связи между двумя молекулами лейцина в ангиотензино-

гене, в результате чего отделяется ангиотензин I — физиологически неактивный декапептид. В сосудистом русле и тканях некоторых органов, особенно в легких, очень высока активность превращающего фермента, отщепляющего две аминокислоты от ангиотензина I, что приводит к образованию физиологически активного ангиотензина II. Не менее активен оказался гептапептид ангиотензина III, образующийся после отщепления от ангиотензина II аспарагина. Ангиотензин инактивируется с очень большой скоростью под влиянием ангиотенгиназ; скорость его метаболического клиренса составляет 2,23 л/мин, а полупериод жизни составляет всего несколько десятков секунд.

ЮГА богато иннервирован безмякотными адренергическими нервами. Секреция ренина возрастает при стимуляции симпатических нервов почки; цАМФ и катехоламины усиливают выделение ренина. Сдвиг транспорта ионов натрия и хлора может изменять объем клеток *macula densa*. При изучении с помощью электронного микроскопа серии срезов почки установлено, что клетки плотного пятна контактируют с негранулярными элементами ЮГА. Могут быть два объяснения этого факта — либо при увеличении объема клеток плотного пятна они, соприкасаясь с миоэпителиоидными клетками, угнетают синтез ренина, либо при контакте этих клеток происходят секреция ренина клетками ЮГА и их дегрануляция.

Ангиотензин II оказывает ряд физиологических эффектов — вызывает вазоконстрикцию, влияет на скорость канальцевой реабсорбции ионов натрия, активирует секрецию альдостерона корой надпочечников (предполагается, что ангиотензин III обладает большим сродством к рецептору и поэтому эффективнее стимулирует секрецию альдостерона, чем ангиотензин II). Сосудосуживающее действие ангиотензина приводит к уменьшению клубочковой фильтрации и почечного кровотока, он угнетает секрецию ренина в дозе, не меняющей кровотока и клубочковой фильтрации в почке. Ангиотензин II стимулирует секрецию катехоламинов и вазопрессина, вызывает чувство жажды при прямом действии на чувствительные к нему нейроны.



Последовательность реакций активации и разрушения ангиотензина.

Регуляция секреции ренина в ЮГА осуществляется несколькими механизмами. Один из них, по-видимому, связан с раздражением рецепторов растяжения, локализованных или в стенке афферентной артериолы, или в самих мезангиальных клетках. Секреция ренина повышается, когда уменьшается кровенаполнение, а значит, и растяжение артериол. Хорошо известно, что сужение почечной артерии сопровождается усилением секреции ренина. Другой механизм регуляции секреции ренина локализован в области *macula densa*. К. Thurgau считает, что при повышении концентрации ионов хлора (ранее полагали — натрия) в этой области дистального канальца усиливается секреция ренина, уменьшаются кровоток и клубочковая фильтрация в данном нефроне. Этот процесс, возможно, лежит в основе явления клубочково-канальцевого баланса, и с его помощью предотвращается возможность избыточной потери хлористого натрия. Альтернативного взгляда придерживается А. Vander, который обнаружил, что усиленная секреция ренина у собак может быть устранена введением диуретиков, повышающих концентрацию натрия в области *macula densa*. Гомеостатическое значение ренин-ангиотензинной системы состоит в поддержании объема внеклеточной жидкости и баланса натрия в организме. Усиление секреции ренина ЮГА наступает при гиповолемии, уменьшении кровенаполнения афферентной артериолы, при сниженном поступлении соли в организм, стенозе почечной артерии. Гомеостатическое значение обеих описанных выше реакций (уменьшение секреции ренина в ответ на растяжение афферентной артериолы или повышенную концентрацию хлорида натрия в области *macula densa* дистального канальца) в том, что они направлены на стабилизацию баланса натрия в организме и тем самым, как при участии механизмов осморегуляции, так и при постоянстве осмотического давления внеклеточной жидкости, на поддержание адекватного объема крови и внеклеточной жидкости. Вызванное секрецией ренина локальное образование ангиотензина II приводит к сужению афферентной артериолы и снижению клубочковой фильтрации, что способствует сохранению циркулирующего объема крови и предотвращению потери натрия почкой. Это

поясняет важное значение места расположения ЮГА, который может воспринимать и изменения состава внутриканальцевого содержимого, и регулировать клубочковую фильтрацию в зависимости от состояния кровенаполнения артериолы и состояния натриевого баланса. Тем самым секреция ренина и образование ангиотензина имеют важнейшее значение для циркуляторного гомеостаза — происходит сужение сосудов, устанавливается соответствие гемодинамики почки с потребностями организма; возрастание секреции альдостерона усиливает реабсорбцию солей натрия, способствуя сохранению объема внеклеточной жидкости в организме.

Активная форма витамина D₃. Почки играют важную роль в секреции физиологически активного регулятора метаболизма кальция. После удаления обеих почек или при тяжелых хронических нарушениях их функций наступают выраженные патологические изменения обмена кальция, например остеомаляция. Эта гормонообразующая функция почки напоминает по характеру биохимических реакций процесс, происходящий в коре надпочечников при образовании некоторых стероидных гормонов. В организме происходит ряд процессов, приводящих к образованию активной формы витамина D₃, которая и выполняет функцию гормона, регулирующего обмен кальция. В коже под влиянием ультрафиолетовых лучей из 7-дегидрохолестерина (провитамин D₃) образуется холекальциферол, который с током крови достигает печени. В ней происходит ферментативное превращение витамина D₃ при участии витамина D₃-25-гидроксилазы в 25-оксихолекальциферол (схема 2). Этот прогормон поступает в кровь и находится в ней во фракции α-глобулинов довольно долго, так как полупериод его пребывания в крови достигает 20—25 дней. Подобно тому как клетки коры надпочечников из крови аккумулируют холестерол, в почке накапливается 25-ОН-витамин D₃. В митохондриях происходит его гидроксилирование и превращение в активную форму — 1,25 (ОН)₂-витамин D₃ или менее активный 24, 25 (ОН)₂-D₃. В кровь выделяется также триоксипроизводное холекальциферола 1, 24, 25 (ОН)₂-D₃, но полагают, что у человека оно не играет значительной роли в регуляции обмена

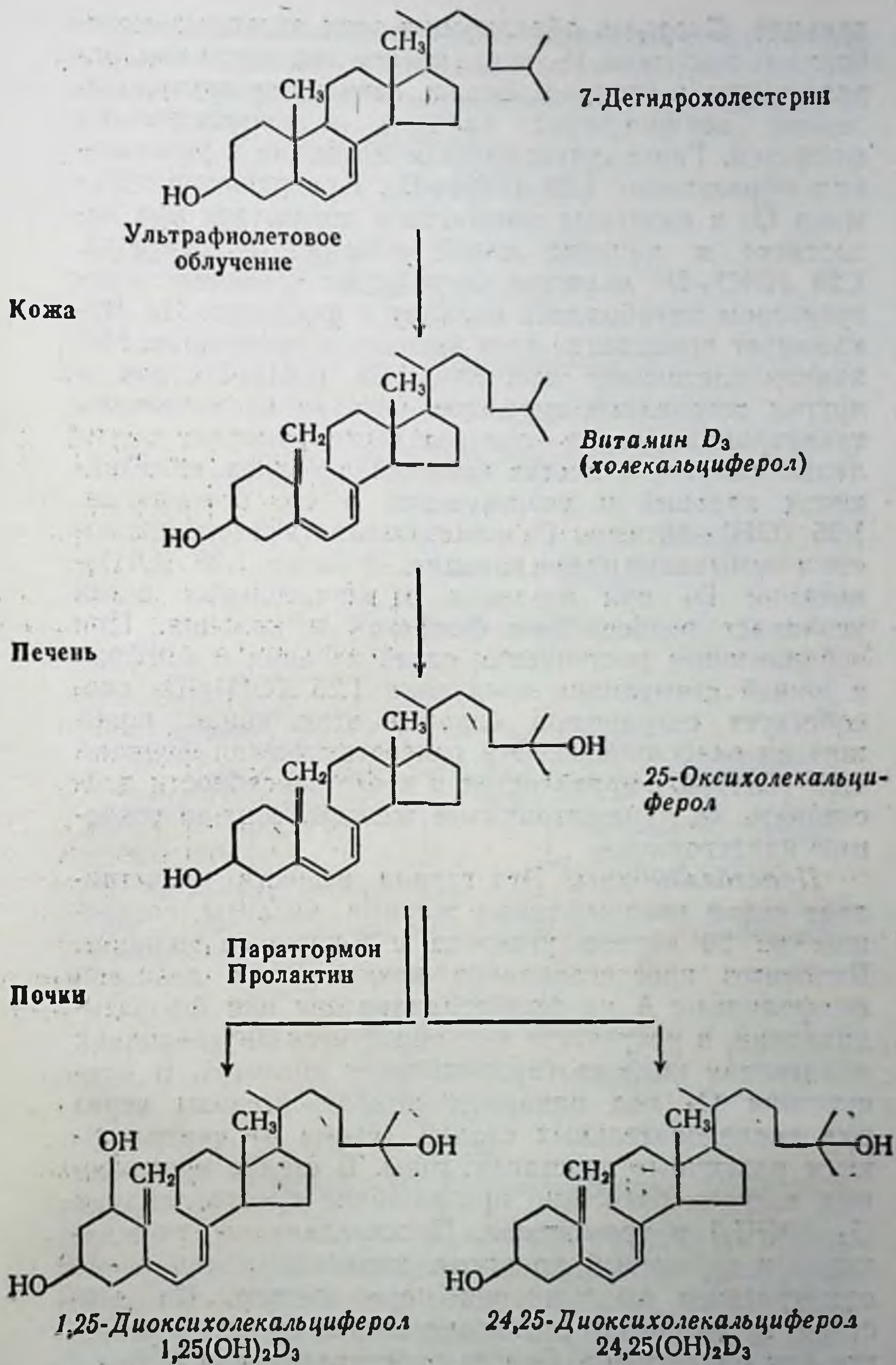


Схема 2. Образование активных форм витамина D₃.

кальция. Скорость образования этих активных метаболитов витамина D_3 усиливается под влиянием паратгормона и гипокальциемии, зависит от внутриклеточной концентрации кальция и неорганических фосфатов. Гипопаратиреонизм приводит к уменьшению образования $1,25 (OH)_2-D_3$. Превращение витамина D_3 в активные метаболиты возрастает при недостатке в рационе солей кальция и фосфора. $1,25 (OH)_2-D_3$ является стероидным гормоном — регулятором метаболизма кальция и фосфатов. Он стимулирует всасывание этих веществ в кишечнике. Механизм клеточного действия $1,25 (OH)_2-D_3$, как и других стероидных гормонов, основан на активации транскрипции, что, в конечном счете, приводит к усилению синтеза в клетке кишечника белков, связывающих кальций и участвующих в его всасывании. $1,25 (OH)_2$ -витамин D_3 может вызывать резорбцию кости и вымывание из нее кальция. В почке $1,25 (OH)_2$ -витамин D_3 при введении в значительных дозах усиливает реабсорбцию фосфатов и кальция. При ограниченном поступлении солей кальция и фосфора с пищей стимуляция продукции $1,25 (OH)_2-D_3$ способствует сохранению баланса этих ионов, повышая их реабсорбцию. Эта гомеостатическая функция $1,25 (OH)_2-D_3$ проявляется и в его способности действовать на паращитовидные железы, снижая секрецию паратгормона.

Простагландины. Эта группа веществ представляет собой ненасыщенные жирные кислоты, состоящие из 20 атомов углерода с 5-членным кольцом. Биосинтез простагландинов начинается с действия фосфолипазы А на фосфатидилинозит или фосфатидилхолин, в результате чего образуется 20-углеродная полиеновая кислота (арахидоновая кислота). В присутствии O_2 под влиянием циклооксигеназы через ряд последовательных стадий (схема 3) синтезируются различные простагландины. В стенке кровеносных сосудов возможно превращение простагландина G_2 (PGG_2) в тромбоксан. Простагландины, попадающие в системный кровоток, инактивируются после однократного прохождения через легкие. Их действие проявляется преимущественно в том органе, где они образуются. Синтез простагландинов в почке происходит, по меньшей мере, в трех типах структур:

в интерстициальных клетках мозгового вещества, в клетках конечных частей дистального сегмента нефрона и собирательных трубок, а также в почечной арте-

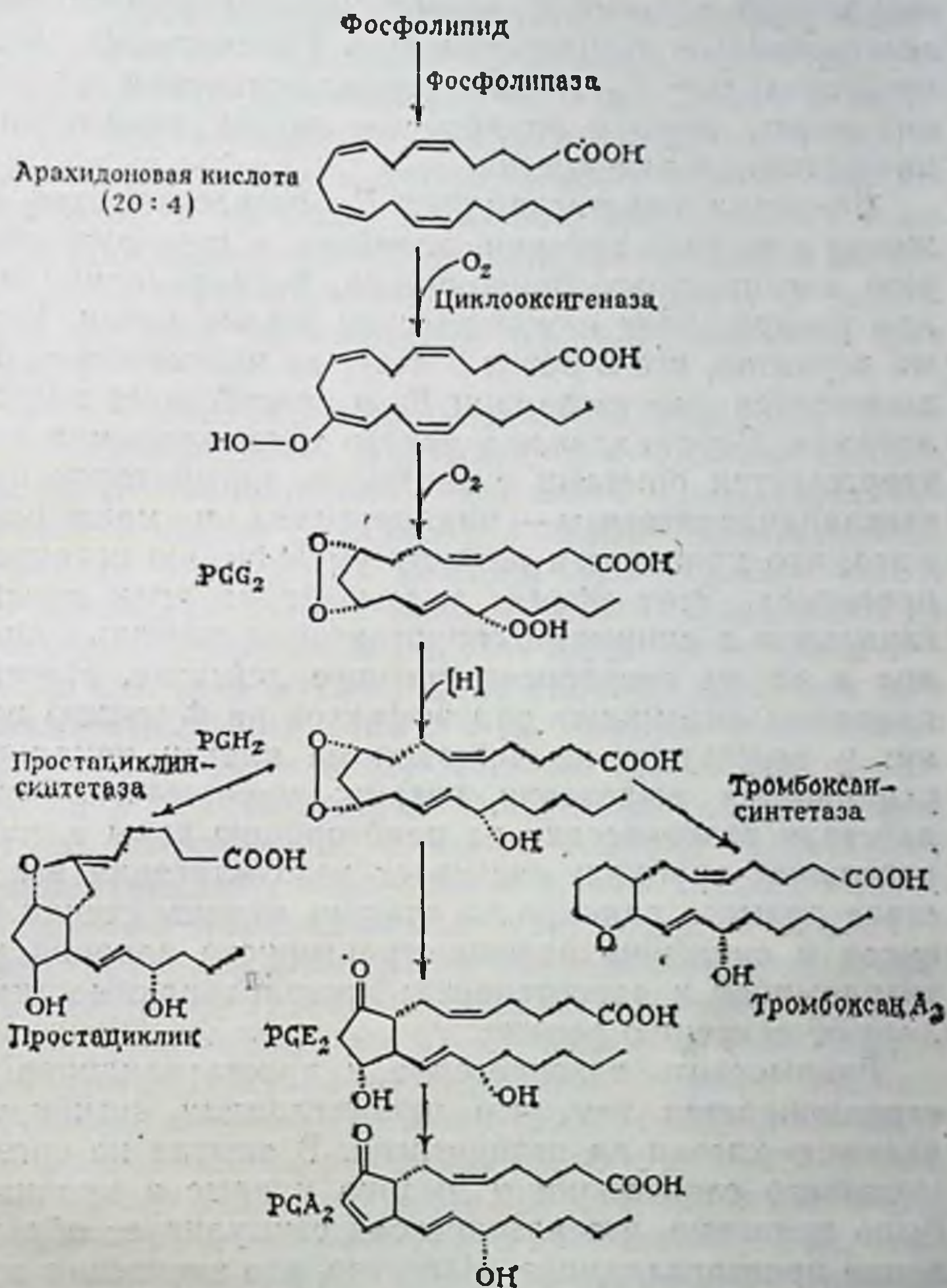


Схема 3. Синтез простагландинов.

рии и ее разветвлениях. В клетках сосудов из арахидоновой кислоты образуется в основном простаглицлин. При изучении мозгового вещества почки было показано, что простагландины синтезируются в эндоплазматической сети. В клетке хранятся предшественники простагландинов, а после конечных этапов син-

теза они быстро секретируются и, по-видимому, не накапливаются в ней. Большинство выделившихся простагландинов и простагландин действуют локально на сосудистую систему и вскоре инактивируются соответствующими дегидрогеназами. По-видимому, лишь простагландин E_2 и калликреин-кининовая система оказывают прямое влияние на клетки канальцев и интерстициальные клетки.

Секреция простагландина E_2 возрастает при сужении почечной артерии, вливании в почечную артерию ангиотензина, брадикинина, норадреналина или при раздражении симпатических нервов почки. Весьма вероятно, что в почке в ответ на вазоконстрикцию выделяется простагландин E_2 и способствует вазодилатации. Справедливость такого предположения подтверждается опытами с введением ингибиторов простагландинсинтетазы — индометацина и меклофената, что приводит к резкому уменьшению почечного кровотока. Этот эффект указывает на роль простагландинов в снижении сопротивления почечных сосудов и на их сосудорасширяющее действие. Простагландины оказывают ряд эффектов на функцию почки: в результате их действия на клетки канальцев усиливается выделение натрия; уменьшается сила действия вазопрессина на реабсорбцию воды в собирательных трубках; наступает вазодилатация вследствие прямого влияния на гладкие мышцы стенки сосудов и снижения вазоконстрикторного влияния катехоламинов и ангиотензина; простагландины стимулируют секрецию ренина.

Взаимосвязь вазопрессина и простагландинов не ограничивается тем, что простагландин ингибирует реакцию клетки на вазопрессин. В опытах на срезах мозгового слоя почки и *in vivo* у крыс и кроликов было показано, что вазопрессин стимулирует образование простагландинов. Известно, что экскреция простагландинов с мочой отражает уровень их синтеза в почке. После инъекции препарата вазопрессина крысам с наследственным несахарным диабетом (Браттлборо) суточная экскреция простагландина E_2 возросла с 39 до 217 нг в день, простагландина $F_{2\alpha}$ — с 40 до 221 нг. В культуре ткани интерстициальных клеток мозгового вещества почки вазопрессин стимулирует образование простагландина E_2 .

Существенно, что в отличие от действия вазопрессина на проницаемость для воды его влияние на синтез простагландинов не воспроизводится при добавлении цАМФ или теофиллина. Ингибитор фосфолипазы ме-пакрин угнетает биосинтез простагландина, стимулированный АДГ, в результате чего возрастает осмотическая проницаемость. Подобным действием обладают индометацин, напроксен, ибупрофен и меклофенаминовая кислота, в то же время добавление предшественника простагландина арахидоновой кислоты способствует биосинтезу простагландина и уменьшает влияние вазопрессина на проницаемость для воды.

Таким образом, простагландины, вероятно, являются естественными модуляторами физиологического эффекта вазопрессина, они могут менять чувствительность клетки к гормону и служат противодействием для чрезмерного влияния АДГ. Показательно, что в мочевом пузыре жабы для полумаксимального увеличения проницаемости для воды требуется в 7—10 раз большая концентрация вазопрессина, чем для полумаксимальной стимуляции синтеза простагландинов. Тем самым в одном и том же органе и, возможно, в той же клетке (например, собирательной трубки) вазопрессин, с одной стороны, активирует аденилатциклазу, образование цАМФ и способствует увеличению проницаемости для воды, с другой — стимулирует фосфолипазу и образование простагландина E_2 . Представленные данные позволяют думать, что простагландины являются одним из регуляторов клеточного действия вазопрессина, служат важным элементом системы обратной связи, с помощью которой можно менять реактивность клетки к этому гормону. Нарушение секреции простагландинов имеет разнообразные клинические проявления. Так, при синдроме Барттера, характеризующемся тяжелой гипокалиемией, гиперплазией клеток ЮГА с повышенной концентрацией в крови ренина и ангиотензина, но при нормальном уровне артериального давления и резистентности организма к прессорному действию ангиотензина, лечебный эффект оказывают ингибиторы синтеза простагландинов. В основе синдрома Барттера, вероятно, лежит нарушение реабсорбции Cl^- в восходящем отделе петли Генле, что

приводит к резкой активации ренин-ангиотензинной системы и гиперсекреции простагландинов.

Почки и свертывание крови. Участие почек в регуляции свертывания крови связано как с экскрецией ряда коагулирующих веществ, в частности, тромбопластического фактора и фибриногена, так и с выработкой в паренхиме почки урокиназы, активирующей важнейший фибринолитический фактор крови — плазминоген. Наибольшей фибринолитической активностью обладает мозговое вещество почки, в ее корковом слое предполагается наличие ингибитора, уменьшающего фибринолиз; в то же время ряд исследователей полагают, что высокая фибринолитическая активность присуща каким-то элементам ЮГА [Ярошевский А. Я., 1971; Ярошевский А. Я., Жаворонкова И. К., 1972]. Основное количество урокиназы поступает в плазму крови, лишь малая часть проникает в канальцы, где предупреждает образование сгустков при попадании белков в мочевой тракт.

Допамин. В почке обнаружена способность к образованию значительных количеств непосредственного предшественника норадреналина — допамина, которое происходит при действии в клетках канальцев допадекарбоксилазы на дигидрооксифенилаланин. Допамин обладает способностью вызывать в зависимости от исходного состояния вазоконстрикцию или вазодилатацию, но не установлено, зависит ли это от его прямого влияния или связано с превращением в норадреналин. Функциональное значение образующегося в почке допамина пока неясно.

Калликреин-кининовая система. В почке, как и в некоторых железах, плазме крови и кишке, секретируется пептидаза-калликреин, которая отщепляет от кининогена, входящего в состав α_2 -глобулина пептид кинин. Выделено несколько кининов, среди них, кроме декапептида каллидина, известен брадикинин, состоящий из 8 аминокислот. Это биологически очень активные пептиды; после инъекции каллидина в почечную артерию наблюдается выраженная натрийуретическая реакция. Брадикинин вызывает натрийурез и вазодилатацию, его действие зависит от состояния простагландиновой системы. Калликреин-кининовая система участвует в регуляции почечного кровотока и натрийуретической функции почки

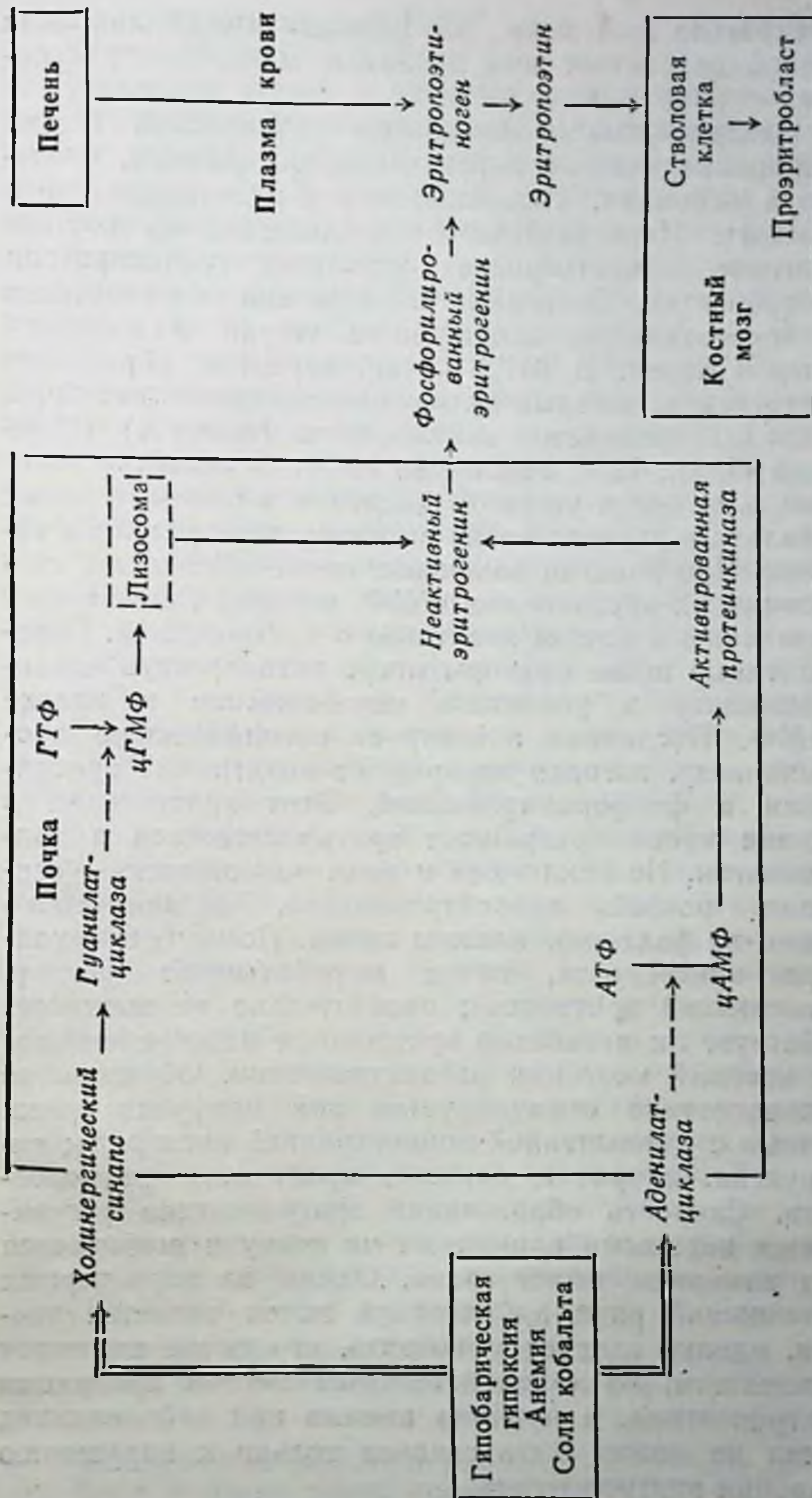


Схема 4. Участие почки в регуляции эритропоэза.

[Некрасова А. А. и др., 1977]. Выделение калликреина почкой возрастает под влиянием минералокортикоидов.

Эритропоэтин и ингибитор эритропоэза. Почки принимают участие в регуляции эритропоэза, синтезируя вещества, способные его и стимулировать, и угнетать. Непосредственное воздействие на костномозговое кроветворение оказывает гликопротеин эритропоэтин. Полагают, что в печени синтезируется эритропоэтиноген, входящий в состав α -глобулина плазмы крови. В ЮГА почки, вероятно, образуется эритрогенин, который активирует эритропоэтиноген, и в плазме появляется эритропоэтин (схема 4) [Монеева О. Н., 1970; Fischer J., 1977]. В условиях гипоксии, а также в условиях введения в организм солей кобальта в клетках почки активируется циклазная система. При участии холинергических механизмов стимулируется образование цГМФ, который способствует выделению в клетке неактивного эритрогенина. Перечисленные выше факторы могут активировать аденилатциклазу и усиливать освобождение в клетке цАМФ. Последний активирует специфическую протеинкиназу, которая превращает неактивный эритрогенин в фосфорилированный. Этот эритрогенин в плазме крови превращает эритропоэтиноген в эритропоэтин. Не исключена и иная возможность — секреция почкой проэритропоэтина, активируемого каким-то фактором плазмы крови. Помимо стимулятора эритропоэза, почки вырабатывают фактор, угнетающий эритропоэз; окончательно не выяснено, действует ли ингибитор эритропоэза непосредственно на костный мозг или на эритропоэтин. Образование эритропоэтина стимулируется при перфузии почки кровью с уменьшенной концентрацией кислорода; гипероксия, напротив, снижает продукцию эритропоэтина. Скорость образования эритропоэтина регулируется нервными влияниями на почку и повышается под влиянием тестостерона. Одним из характерных осложнений ряда заболеваний почек является анемия, однако следует учитывать, что почки являются важнейшим, но не единственным местом продукции эритропоэтина, и причина анемии при заболеваниях почки не может быть сведена только к нарушению секреции эритропоэтина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С каждым годом, с каждым новым экспериментом становится все яснее, сколь дифференцирована работа нефрона (рис. 30), сколь разнообразна регуляция даже одной и той же функции почки. Это подтверждает один из непреходящих законов физиологии, сформулированный J. Barcroft — дублирование функций, их осуществление самыми различными путями. «Меня всегда удивляет,— писал J. Barcroft, — что в организме только одно сердце!». Можно было бы привести немало примеров, помимо тех, что были на страницах этой книги, как достигается один и тот же результат при участии разных, зачастую противоположных способов; в регуляции, вероятно, всегда участвует не один, а несколько факторов. Не менее важно представлять всю сложность взаимосвязей регуляторных систем врачу, ибо в условиях патологии и применения фармакологических средств может существенно измениться ход метаболизма.

Книга рассчитана на начинающего специалиста. Д. И. Писарев в статье «Генрих Гейне» точно отразил желание вступающего в жизнь человека найти книгу «Развитие», где было бы изложено все, интересующее читателя. Само собой разумеется, это стремление не дано удовлетворить ни одной книге. Не будет исключением и этот очерк физиологии почки, назначение которого — введение в физиологию почки, изложение лишь ее основ, а не всеобъемлющих сведений о работе почки. Разработка проблем физиологии почки ведется в последние годы очень интенсивно во многих странах мира; открываются новые грани работы почки, новые механизмы ее деятельности, которые нередко вначале после их описания казались невозможными и отрицались. Так, не сразу была признана роль противоточной системы мозгового вещества в осмотическом концентрировании. Хорошо известно, как часты такие примеры в истории науки, впору вспомнить строки из Гамлета:

There are more things in heaven and earth, Horatio,
Than are dreamt of in your philosophy¹.

¹ Есть многое на свете, друг Горацио,
Что и не снилось нашим мудрецам.

В физиологии, несмотря на строгость естественно-научных знаний, возможно весьма различное толкование одних и тех же фактов, изложение в разных

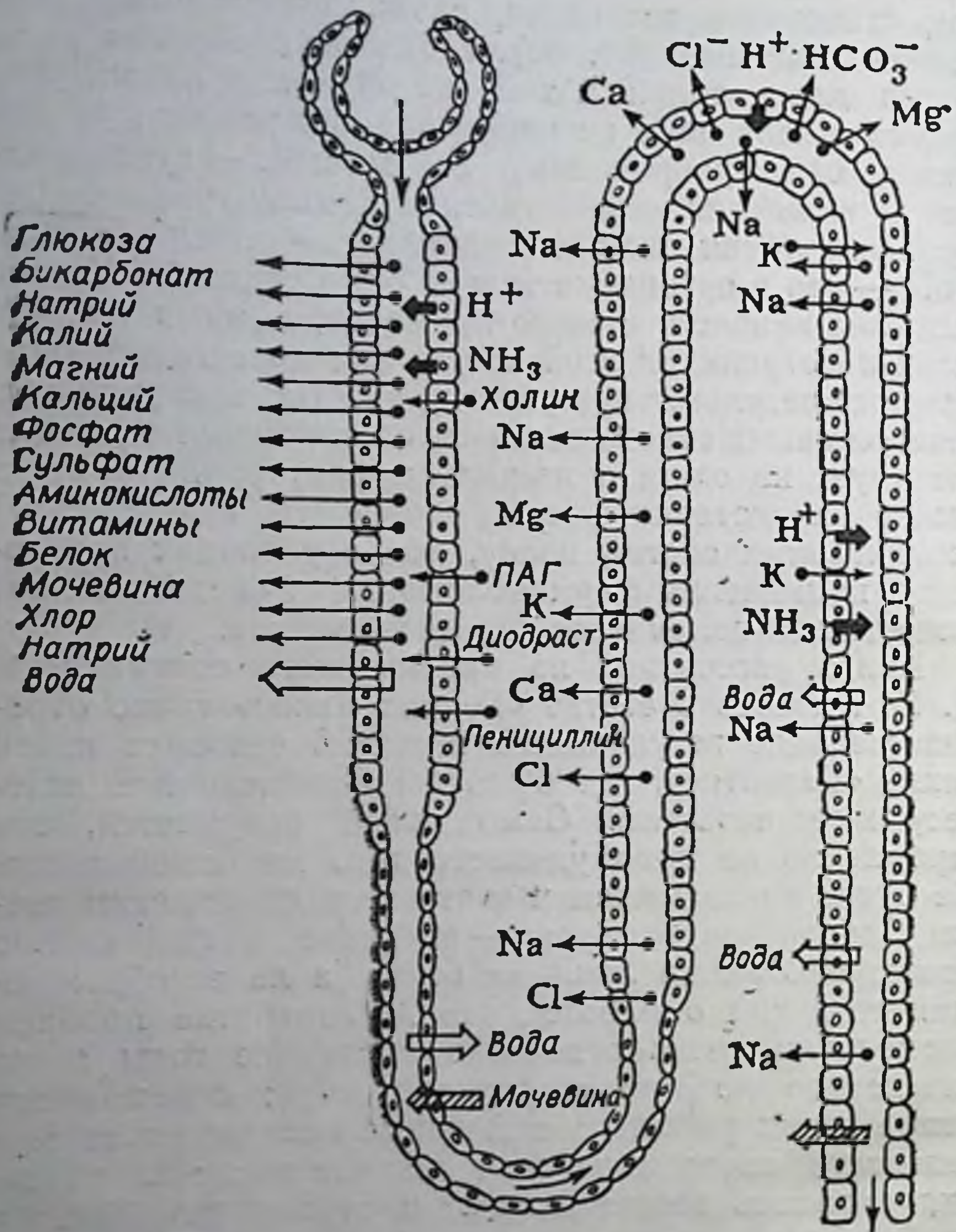


Рис. 30. Локализация реабсорбции и секреции веществ в нефроне.

вариантах и с разных позиций одного и того же процесса. Хотелось бы надеяться, что написанная в этой книге картина работы почки близка оригиналу.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Абельсон Ю. О. Регуляция секреции антидиуретического гормона. — Успехи физиол. наук, 1977, № 6, с. 109—133.
- Бабаева А. Х. Клеточные механизмы регуляции водно-солевого обмена. — Ашхабад, 1972.
- Берхин Е. Б. Секреция органических веществ в почке. — Л., 1979а.
- Берхин Е. Б. Фармакология почек и ее физиологические основы. — М., 1979б.
- Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972.
- Бекмухаметова З. У. Гормональная регуляция транспорта ионов. — Ташкент, 1975.
- Варишавский Б. Я., Зверев Я. Ф. Почечный транспорт уратов. — В кн.: Регуляция функции почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1978, с. 24—40.
- Великанова Л. К. Осмо-, волюмо- и ионорегуляция. — В кн.: Регуляция функции почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1978, с. 63—72.
- Гинецинский А. Г. Методы количественной оценки функции почек. — В кн.: Физиологические методы в клинической практике. — Л., 1959, с. 139—185.
- Гинецинский А. Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. — М.: Л., 1963.
- Зарецкий И. И. Клиническая физиология и методы функциональной диагностики почек. — М., 1963.
- Зуфаров К. А., Гонтмахер В. М., Хидоятов Б. А. Цитофункциональные особенности почки. — Ташкент, 1974.
- Колпаков М. Г. Механизмы кортикостероидной регуляции функций организма. — Новосибирск, 1978.
- Кравчинский Б. Д. Современные основы физиологии почек. — Л., 1958.
- Кравчинский Б. Д. Физиология водно-солевого обмена. — Л., 1963.
- Лакомкин А. И., Мягков И. Ф. Голод и жажда. — М., 1975.
- Лебедев А. А., Кантария В. А. Диуретики. — Куйбышев, 1976.
- Лишко В. К. Натриевый насос биологических мембран. — Киев, 1977.
- Моисеева О. И. Почки и эритропоэз. — Л., 1970.
- Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л., 1974а.
- (Наточин Ю. В.) *Natochin Yu. V. Renal pharmacology: comparative, developmental and cellular aspects.* — Ann. Rev. Pharmacol., 1974b, v. 14, p. 75—90.
- Наточин Ю. В. Ионорегулирующая функция почки. — Л., 1976.
- Наточин Ю. В., Чапек К. Методы исследования транспорта ионов и воды. — Л., 1976.
- Некрасова А. А., Соколова Р. И., Левицкая Ю. В. и др. Роль простагландино-кининовой системы почек в транспорте натрия и воды. — Кардиология, 1977, № 3, с. 108—114.
- Основы нефрологии. Тареев Е. М. (ред.). — М., 1972. Т. 1—2.
- Пахмурный Б. А. Сердечные гликозиды, почки и водно-солевой обмен. — В кн.: Регуляция функции почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1968, с. 17—23.

- Пронина Н. Н., Сулаквелидзе Т. С. Гормоны в регуляции водно-солевого обмена. Антидиуретический гормон. — Л., 1969.
- Ратнер М. Я., Пронченко И. А., Ермакова И. П. Современные представления о ренальных механизмах регуляции натриевого гомеостаза. — В кн.: Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. — М., 1973. Т. 12, с. 7—43.
- Ратнер М. Я., Серов В. В., Томилина Н. А. Ренальные дисфункции. — М., 1977.
- Романенко В. Д. Физиология кальциевого обмена. — Киев, 1975.
- Рябов С. И., Кожевников А. Д. Почки и обмен веществ. — Л., 1980.
- Финкинштейн Я. Д. Аfferентные и центральные механизмы регуляции водовыделительной и натриуретической функции почек. — В кн.: Физиология почки. — Л., 1972, с. 190—205.
- Фармакология канальцевого транспорта натрия/Под ред. А. А. Лебедева. — Куйбышев, 1972.
- Физиология и патология почек и водно-солевого обмена/Под ред. Б. Е. Есипенко. — Киев, 1974.
- Физиология почки/Под ред. Ю. В. Наточина. — В кн.: Руководство по физиологии. — Л., 1972.
- Хроническая почечная недостаточность/Под ред. Рябова С. И. — Л., 1976.
- Швалев В. Н. Иннервация почек. — М.; Л., 1965.
- Ярошевский А. Я. Клиническая нефрология. — Л., 1971.
- Ярошевский А. Я., Жаворонкова Е. К. Почки и свертываемость крови. — Л., 1972.
- Balint P. Normale und pathologische Physiologie der Niere. — Berlin, 1969.
- Barajas L., Müller J. The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules: a quantitative analysis by serial section electron microscopy. — J. Ultrastruct. Res., 1973, v. 43, p. 107—132.
- Baumann K., Chan Y.-L., Bode F. Effect of parathyroid hormone and cyclic adenosine 3,5-monophosphate on isotonic fluid reabsorption: polarity of proximal tubular cells. — Kidney Int., 1977, v. 11, p. 77—85.
- Bentley P. J. Endocrines and osmoregulation. A comparative account of the regulation of water and salt in vertebrates. — Berlin, 1971.
- Bergeron M., Dubord L., Hausser C. Membrane permeability as a cause of transport defects in experimental Fanconi syndrome. — J. Clin. Invest., 1976, v. 57, p. 1181—1189.
- Berglund F. Transport of inorganic sulfate by the renal tubules. — Acta Physiol. Scand., 1960, v. 49, suppl. 172, p. 1—37.
- Biochemical nephrology/W. G. Guder, U. Schmidt (Eds.). — Bern, 1978.
- Blantz R. C. Disorders of glomerular filtration. — In: Physiology of membrane disorders. — New York, 1978, p. 967—985.
- Borle A. B. Calcium and phosphate metabolism. — Ann. Rev. Physiol., 1974, v. 36, p. 361—390.
- Boulpaep E. L. Recent advances in electrophysiology of the nephron. — Ann. Rev. Physiol., 1976, v. 38, p. 20—36.
- Brenner B. M., Deen W. M., Robertson C. R. Determinants of glomerular filtration rate. — Ann. Rev. Physiol., 1976, v. 38, p. 9—19.

- Brenner B. M., Rector F. C. (Eds.). The kidney. — Philadelphia, 1976. V. 1, 2.*
- Bresler E. N. Ludvig's theory of tubular reabsorption: the role of physical factors in tubular reabsorption. — Kidney Int., 1976, v. 9, p. 313—322.*
- Burg M., Stoner L. Renal tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. — Ann. Rev. Physiol., 1976, v. 38, p. 37—45.*
- Burg M., Stephenson J. L. Transport characteristics of the loop of Henle. — In: Physiology of membrane disorders. — New York, 1978, p. 661—679.*
- Chabardes D., Gagnan-Brunette M., Imbert-Teboul M. et al. Adenylate cyclase responsiveness to hormones in various portions of the human nephron. — J. Clin. Invest., 1980, v. 65, p. 439—448.*
- Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism/M. N. Maxwell, C. R. Kleeman. (Eds.). — New York, 1979.*
- Deetjen P., Boylan J. W., Kramer K. Physiology of the kidney and of water balance. — New York, 1975.*
- Dennis V. W., Stead W. W., Myers J. L. Renal handling of phosphate and calcium. — Ann. Rev. Physiol., 1979, v. 41, p. 257—271.*
- Dicker S. E. Mechanisms of urine concentration and dilution in mammals. — London, 1970.*
- Eriksson L. Effect of lowered CSF sodium concentration on the central control of fluid balance. — Acta Physiol. Scand., 1974, v. 91, p. 61—68.*
- Fanelli G., Jr. Urate excretion. — Ann. Rev. Med., 1977, v. 28, p. 349—354.*
- Fitzsimons J. T. The physiology of thirst and sodium appetite. — Cambridge, 1979.*
- Gauer O. H., Henry J. P. Neurohormonal control of plasma volume. — Intern. Rev. Physiol., Cardiovasc. Physiol., 1976, 11, v. 9, p. 145—190.*
- Giebisch G., Stanton B. Potassium transport an the nephron. — Ann. Rev. Physiol., 1979, v. 41, p. 241—256.*
- Glynn J. M., Karlish S. J. The sodium pump. — Ann. Rev. Physiol., 1975, v. 37, p. 13—45.*
- Goldberg M. The renal physiology of diuretics. — In: Renal physiology. Washington, 1973, p. 1003—1031.*
- Gottschalk C. W. Renal nerves and sodium excretion. — Ann. Rev. Physiol., 1979, v. 41, p. 229—240.*
- Grantham J. J. Fluid secretion in the nephron: relation to renal failure. — Physiol. Rev., 1976, v. 56, p. 248—258.*
- Grantham J. J., Irish J. M., Hall D. A. Studies of isolated renal tubules in vitro. — Ann. Rev. Physiol., 1978, v. 40, p. 249—277.*
- Harmanchi M. C., Kachadorian W. A., Valtin H. Antidiuretic hormone-induced intramembranous alterations in mammalian collecting ducts. — Am. J. Physiol., 1978, v. 235, p. F440—F443.*
- Jacobson H. R. Altered permeability in the proximal tubule response to cyclic AMP. — Am. J. Physiol., 1979, v. 236, F71—F79.*
- Jacobson H. R., Kokko J. P. Diuretics: sites and mechanisms of action. — Ann. Rev. Pharmacol., 1976, v. 16, p. 201—214.*

- Jorgensen P. L.* Structure and function of the Na, K-ion pump or Na, K-ATPase in mammalian kidney. — In: Biochemical nephrology. — Bern, 1978, p. 133—142.
- Khuri R. N., Agulian S. K., Bogharian K.* Electrochemical potentials of potassium in proximal renal tubule of rat. — Pflüg. Arch., 1974, Bd. 346, S. 319—329.
- Kidney and urinary tract physiology/K. Thirau (Ed.).* — London, 1974.
- Kidney hormones/J. M. Fischer (Ed.).* — London, 1977. V. 2.
- Kokko J. P., Rector F. G., Jr.* Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. — Kidney Int., 1972, v. 2, p. 214—223.
- Koushanpour E.* Renal physiology: principles and functions. — Philadelphia, 1976.
- Kriz W., Lever A. F.* Renal countercurrent mechanisms: structure and function. — Am. Heart J., 1969, v. 78, p. 101—118.
- Leaf A., Coltran R. S.* Renal pathophysiology. — New York, 1976.
- Lewy P. R., Quintanilla A., Levin N. M.* Renal energy metabolism and sodium reabsorption. — Ann. Rev. Med., 1973, v. 24, p. 365—384.
- Lichardus B.* Mechanizmu rychlej renalnej regulacie objemu extracelularnej tekutiny. — Bratislava, 1978.
- Membrane transport in biologia/G. Giebisch, D. C. Tosteson, H. Ussing (Eds.).* Berlin, 1979. V. IVA, IVB.
- Moffat D. B.* The mammalian kidney. — Cambridge, 1975.
- (Moore E. W.) Мур Э.* Исследование биологических жидкостей с помощью ионообменных кальциевых электродов. — В кн.: Ионоселективные электроды. — М., 1972, с. 221—279.
- Natriuretic hormone/H. J. Kramer, F. Krück (Eds.).* — Berlin, 1978.
- Navar L. G.* The regulation of glomerular filtration rate in mammalian kidneys. — In: Physiology of membrane disorders. — New York, 1978, p. 593—627.
- Начев Н., Вичев Е., Братанова Ц. и др.* Бъбрек и телесни течности. София, 1968.
- New aspects of renal function/H. G. Vogel, K. J. Ullrich (Eds.).* — Amsterdam, 1978.
- Nizet A.* La regulation de la reabsorption proximale. — In: Europ. Coll. on Renal Physiol. — Paris, 1974, p. 27—34.
- Non-vasoactive renal hormones/G. M. Eisenbach, J. Brod (Eds.).* — Basel, 1978b.
- Pitts R. E.* Physiology of the kidney and body fluids. — Chicago, 1968.
- Renal physiology/J. Orloff, R. W. Berliner (Eds.).* — In: Handb. Physiol., sect. 8. — Washington, 1973.
- Robertson G. L., Shelton R. L., Athar S.* The osmoregulation of vasopressin. — Kidney Int., 1976, v. 10, p. 25—37.
- (Robinson J. R.) Робинсон Д. Р.* Основы регуляции кислотно-щелочного равновесия. — М., 1969.
- Rossier B. C.* Role of RNA in the action of aldosterone on Na transport. — J. Membr. Biol., 1978, v. 40S, p. 187—197.
- Rouiller C., Muller F.* The kidney. Morphology, biochemistry, physiology. — New York, 1969—1971. V. I—IV.
- Ryan G. B.* Ultrastructural studies of the mechanisms of proteinuria in glomerular disease. — In: Progress in glomerulonephritis. New York, 1979, p. 145—156.

- Santeusano F., Faloona G. R., Knochel J. P.* Evidence for a role of endogenous insuline and glucagon in the regulation of potassium homeostasis. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1973, v. 81, p. 809—817.
- Schafer J. A., Andreoli T. E.* Rheogenic and passive Na^+ absorption by the proximal nephron. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, v. 41, p. 211—227.
- (Schück O.) Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага, 1975.
- Schück O., Stribrna J.* Taschenbuch der Diuretica-Therapie. — München, 1971.
- Smith H. W.* The kidney. Structure and function in health and disease. — New York, 1951.
- Smith H. W.* Principles of renal physiology. — New York, 1956.
- Stephenson J. L.* Countercurrent transport in the kidney. — *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1978, v. 7, p. 315—339.
- Stoff J. S., Epstein F. H., Narins R.* Recent advances in renal tubular biochemistry. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1976, v. 38, p. 46—68.
- Sullivan L. P.* Physiology of the kidney. — Philadelphia, 1974.
- (Takacs L., Bencsath P., Szalay L.) Такач Л., Бенчат П., Салаи Л. О первой регуляции транспорта веществ в почке. — *Физиол. журн. СССР*, 1978, № 3, с. 323—334.
- Torretti J., Hendler E., Weinstein E.* Functional significance of Na^+ - K^+ -ATPase in the kidney: effect of ouabain inhibition. — *Am. J. Physiol.*, 1972, v. 222, p. 1398—1405.
- Ullrich K. J.* Recent advances in nephrology, physiological aspects. — In: *Proc. 4th Int. Congr. Nephrol.* — Basel, 1970. V. I, p. 8—9.
- Ullrich K. J.* Sugar, amino acid and Na^+ cotransport in the proximal tubule. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979a, v. 41, p. 181—195.
- Ullrich K. J.* Renal transport of organic solutes. — In: *Membrane transport in biologia* — Berlin, 1979b. V. IVA, p. 413—448.
- Valtin H.* Renal function: mechanisms preserving fluid and solute balance in health. — Boston, 1973.
- Valtin H.* Renal dysfunction: mechanisms involved in fluid and solute imbalance. — Boston, 1979.
- Vasoactive renal hormones*/G. M. Eisenbach, J. Brod (Eds.). — Basel, 1978.
- Venkatachalam M. A., Rennke H. G.* The structural and molecular basis of glomerular filtration. — *Circulat. Res.*, 1978, v. 43, p. 337—347.
- Verney E. B.* The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1947, v. B 135, p. 25—125.
- Walser M.* Divalent cations: physicochemical state in glomerular filtrate and urine and renal excretion. — In: *Renal Physiology*. Washington, 1973, p. 555—586.
- Wardener H. E., de, Mills I. H., Glapham W. F.* Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. — *Clin. Sci.*, 1961, v. 21, p. 249—258.
- Warnock D. G., Rector F. C., Jr.* Proton secretion by the kidney. — *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, v. 41, p. 197—210.

- Weber F., Wiss O. The kidney and vitamins. — The Kidney. New York, 1971. V. 4. p. 271—295.
- Weiner I. M. Transport of weak acids and bases. — In: Renal physiology. Washington, 1973, p. 521—554.
- Wesson L. G., Jr. Physiology of the human kidney. — New York, 1969.
- Windhager E. E., Constanzo L. S. Transport functions of the distal convoluted tubule. — In: Physiology of membrane disorders. — New York, 1978, p. 681—706.
- Wirz H., Dirix R. Urinary concentration and dilution. — In: Renal physiology. — Washington, 1973, p. 415—430.
- Wright F. S. Sites and mechanisms of potassium transport along the renal tubule. — Kidney Int., 1977, v. 11, p. 415—432.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Условные обозначения	5
Введение	6

Раздел I. Механизм мочеобразования

Глава 1. Элементы структуры и функции почки	7
Глава 2. Клубочковая фильтрация	16
Глава 3. Реабсорбция и секреция в почечных канальцах	34
Проксимальный сегмент нефрона	34
Тонкая часть петли Генле, дистальный сегмент и собирательная трубка	70
Глава 4. Осмотическое разведение и концентрирование мочи	90
Глава 5. Механизмы гормональной и нервной регуляции транспорта ионов и воды	101
Глава 6. Диурез и диуретики	116

Раздел II. Функции почки

Глава 7. Осмо- и волюморегулирующая функции почки	131
Глава 8. Ионорегулирующая функция почки	147
Глава 9. Регуляция почкой кислотно-основного состояния	161
Глава 10. Экскреторная функция почки	168
Глава 11. Метаболическая функция и метаболизм почки	172
Глава 12. Инкреторная функция почки	184
Заключение	199
Список основной литературы	201

Юрий Викторович Наточин

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ПОЧКИ

Редактор Н. А. Габузов

Художественный редактор О. Н. Советникова

Обложка художника Б. И. Дышленко

Технический редактор Э. П. Выборнова

Корректор Р. И. Гольдина

ИБ № 2517

Сдано в набор 07.09.81. Подписано в печать 02.03.82. М-34349. Формат бумаги 84X108¹/₃₂. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 10,92. Усл. кр.-отт. 11,24. Уч.-изд. л. 10,55. Тираж 7000 экз. Заказ № 1297. Цена 1 р. 10 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство „Медицина“, Ленинградское отделение. 191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ленинградская типография № 2 головное предприятие ордена Трудового Красного Знамени Ленинградского объединения „Техническая книга“ им. Евгения Соколовой Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 198052, Ленинград, Л-52, Измайловский проспект, 29.

1 р. 10 к.

Медицина · 1982