

О.І. Набока

ОСНОВНІ БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: біохімічні механізми, сечовидільна функція нирок, ангіотензин-альдостеронова система

В огляді наведені дані наукової літератури про основні біохімічні механізми сечовидільної функції нирок. Особлива роль відведена ренін-ангіотензин-альдостеронової системі.

Водно-сольовий гомеостаз досягається внаслідок балансу між виведенням з організму (в основному шляхом регульованої секреції сечі і поту) і споживанням води та електролітів, передусім натрію, яке регулюється за рахунок питної збудливості і "сольового апетиту" [6].

Біохімічні механізми, які регулюють виділення натрію і води, можна умовно поділити на дві групи [4]: антидіуретичні (ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатoadреналова система, аргініновий вазопресин, естрогени тощо) та діуретичні (натрійуретичні пептиди, опіодні пептиди, дофамін, глюкокортикостероїдні гормони та інші).

У процесі регуляції функції нирок істотна роль належить антидіуретичному гормону (АДГ, аргініновий вазопресин), який продукується в супраоптичному та паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса і секретується нейрогіпофізом [5]. Вплив АДГ призводить до активації реабсорбції нирками води, Ca^{2+} , Mg^{2+} , звуження артеріол, сповільнення серцевих скорочень і зменшення серцевого викиду. Взаємодія АДГ з V_2 -рецепторами мембран епітеліоцитів збірних трубочок призводить до активації аденілатциклази і збільшення утворення внутрішньоклітинного месенджера цАМФ, що дифундує до апікальної мембрани і разом із іонами Ca^{2+} активує проникність клітини для води, стимулюючи систему трансмембранних білків аквапоринів [30,32,34]. Підвищення внутрішньоклітинного вмісту Ca^{2+} відбувається внаслідок впливу вазопресина через два механізми: посиленого його притоку із позаклітинного простору (цей процес пов'язаний зі змінами обміну фосфатидилінозиту) і вивільненням у цитозоль зі зв'язаного стану в мітохондріях (результат дії цАМФ-залежних протеїнкіназ) [4]. Здійснення внутрішньоклітинних ефектів Ca^{2+} тісно пов'язане з функціонуванням специфічного Ca^{2+} -зв'язуючого білка кальмодуліна, однією з функцій якого є активація фосфодіестерази, яка розщеплює цАМФ. Зростання внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} також супроводжується збільшенням внутрішньоклітинного вмісту цГМФ, що гальмує надходження Ca^{2+} у клітину [24]. У дистальних каналцях під впливом АДГ відбувається вихід із клітини гіалуронідази, яка розщеплює гіалуронову кислоту міжклітинного простору,

стимулює підвищення проникності епітелію каналців і збірних трубочок для води і пасивний транспорт її з фільтрату до паренхіми нирки згідно осмотичного градієнту [19,22]. Взаємодія АДГ із V_1 -рецепторами призводить до утворення всередині клітин інозитолтрифосфату і діацилгліцерола, які є інгібіторами синтезу внутрішньоклітинного цАМФ [4]. Зниження внутрішньоклітинної концентрації месенджера цАМФ найважливіше для ниркових артеріол, які звужуються, що веде до зменшення клубочкової ультрафільтрації. Антидіуретичний гормон у крові швидко руйнується ($T_{1/2}$ близько 25 сек.), що обумовлює необхідність постійної секреції. Стимулами для утворення АДГ у супраоптичному та паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса є підвищення осмотичного тиску плазми, зниження артеріального тиску, зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини [24].

Надзвичайно важливою для діяльності нирок є ренін-ангіотензин-альдостеронова система [16,17]. Основні ефекти її пов'язані з дією ангіотензину II [24], який є продуктом біохімічного каскаду, що запускається реніном [23]. Ренін, що секретується юкстагломерулярними клітинами аферентних артеріол, перетворює ангіотензиноген (α_2 -глобулін плазми крові) в ангіотензин I, який потім трансформується в ангіотензин II [7]. Рецептори до ангіотензину II знайдені в кровоносних судинах, серці, нирках, надниркових залозах, гіпофізі тощо [24], що пояснює численні ефекти цієї речовини [2,19]. Ангіотензин II має здатність звужувати артеріоли, підвищуючи системний артеріальний тиск і зменшуючи клубочкову фільтрацію в нирках [4,19]. Паралельно з цим ангіотензин II та його метаболіт ангіотензин III стимулюють синтез мінералокортикостероїдних гормонів у клітинах клубочкової зони кіркової речовини надниркових залоз, таким чином посилюючи антидіуретичний ефект [23]. Окрім цього, ангіотензин II посилює секрецію аргінінового вазопресину [7], стимулює центр спраги у гіпоталамусі [4], підвищує тонус симпатичної нервової системи через сприяння секреції норадреналіну в синапсах [18,19].

Важливими гуморальними факторами, які стимулюють реабсорбцію Na^+ і води в дистальному відділі нефрона і збірних трубочках, є гормони клубочкової



зони кори надниркових залоз альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон, 18-оксидезоксикортикостерон [17]. Найактивнішим з мінералокортикоїдів є альдостерон [23]. Специфічні мембранні і цитозольні рецептори до альдостерону виявлені в нирках, шлунку, слинних і потових залозах, гіпокампі, товстій кишці, паразитовидних залозах, серці, печінці, селезінці та гіпофізі [16,24]. Стимулами для секреції альдостерону є ангіотензин II, ангіотензин III, зниження концентрації іонів Na^+ , надлишок іонів K^+ , меншою мірою – концентрація адренкортикотропного гормону в крові [2,23]. Альдостерон знижує втрати натрію з сечею, активує всмоктування його в кишечнику і стимулює "сольовий апетит" [24]. Вплив альдостерону здійснюється через геномні та негеномні механізми. Під геномними ефектами розуміють зв'язок гормону з цитозольними рецепторами, транспортування в клітинне ядро, де він викликає експресію відповідних генів і активацію синтезу Na^+/K^+ -АТФ-ази та інших білків, що беруть участь у транспорті іонів внаслідок відкриття каналів в апікальній мембрані. Негеномні ефекти включають стимуляцію транспорту Na^+/K^+ і існуючих молекул Na^+/K^+ -АТФ-ази внаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації Na^+ [17]. Геномні та негеномні ефекти альдостерону аддитивні і спрямовані на збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Na^+ , K^+ і Ca^{2+} . Енергетичне забезпечення клітинних ефектів альдостерону здійснюється за рахунок підвищення активності Na^+/K^+ -АТФ-ази базолатеральної мембрани. Очевидно, альдостерон бере участь також і у швидкій регуляції активності іонного транспорту внаслідок активації протеїнкінази С і фосфорилування α -субодиниці натрієвого насоса [17]. Встановлено існування власної аутокринної альдостеронової системи міокарда, яка відіграє важливу роль у розвитку хронічної серцевої недостатності і кардіосклерозу [21,35]. Інгібітором секреції альдостерону в клітинах клубочкової зони надниркових залоз є дофамін [24].

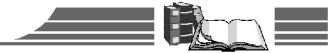
Естрогени збільшують реабсорбцію води в проксимальних відділах звитих каналців, що очевидно пов'язане зі здатністю посилювати продукцію антидіуретичного гормону [2].

Ефективними регуляторами ниркового кровообігу і реабсорбції іонів натрію є натрійуретичні пептиди [14,15,31]. Це група структурно подібних речовин, які мають в основі молекули кільце з 17 амінокислот [12]. Окрім передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП, НУГ, ANP) [10,38], що синтезується в основному в передсердях (виявляється він також у шлуночках серця, мозку, передній частці гіпофіза, легенях і нирках) [28,29], існують мозковий НУП (МНП, BNP) [13,33], що синтезується головним чином у міокарді шлу-

ночків [9], а також натрійуретичний пептид Ц (ЦНП, CNP), який секретується судинним ендотелієм [12] та епітелієм каналців [31] і збірних трубочок нирок [38]. У нирках, в результаті розщеплення про-ПНП, утворюється пептид уродилітин [12], який має аутокринно-паракринну активність [10]. Передсердний і мозковий натрійуретичні пептиди зв'язуються з А-рецепторами [33] і знімають блокаду внутрішньоклітинної гуанілатциклази [20,24], в результаті чого з ГТФ утворюється цГМФ [12], дії якого опосередковують натрійурез, вазодилатацію і посилення клубочкової фільтрації [4], блокаду вазопресина та адренкортикотропного гормону [38], гальмування секреції ренину, альдостерону і синтезу в плазмі ангіотензину II [25,29], гальмування росту мезангіальних клітин, судинних гладком'язових клітин [12,36], серцевих фібробластів [28,37] і ендотеліальних клітин [9,37]. Ц-пептид, зв'язуючись з В-рецепторами, через дію гуанілатциклази і цГМФ здійснює вазодилатуючу дію і пригнічує ріст гладком'язових клітин судин [9,37]. С-рецептори є кліренс-рецепторами для натрійуретичних пептидів [1,12,33]. Одним з механізмів інактивації всіх НУП є протеоліз за участю ферменту нейтральної ендопептидази [24,28], яка зосереджена, головним чином, в епітелії проксимальних каналців нефрона, легень і ендотелії [12,28]. Активність цього ферменту регулює рівень натрійуретичних пептидів у крові [31].

Важлива роль у регуляції водно-сольового обміну належить дофаміну. Рецептори до дофаміну розташовані в судинах, кишечнику, нирках, головному мозку, гіпофізі [24], паразитовидних та надниркових залозах, підшлунковій залозі, на норадренергічних нервових закінченнях [4]. Взаємодія дофаміна з D_1 -рецепторами плазматичної мембрани клітин призводить до активації аденілатциклази, збільшення утворення цАМФ, що спричиняє фосфорилування α -субодиниці Na^+/K^+ -АТФ-ази [19]. Активація D_2 -рецепторів гальмує активність аденілатциклази ГТФ-залежним чином [27].

З активацією D_1 -рецепторів пов'язане розслаблення гладких м'язів судин нирок, кишечника, мозку, серця [24]. Дофамін знижує артеріальний тиск за рахунок вазодилатації, стимулюючи постгангліонарні D_1 -рецептори і пресинаптичні D_2 -рецептори, які викликають релаксацію артеріол шляхом накопичення цАМФ і зменшення симпатичного судинозвужуючого впливу за рахунок пригнічення виділення норадреналіну [96]. Дофамін також підвищує об'ємний коронарний кровообіг через активацію пресинаптичних D_2 -рецепторів і постсинаптичних D_1 -рецепторів вінцевих судин, виявляючи кардіопротекторну дію. Збуджуючи D_1 -рецептори гладком'язових клітин ниркових артерій та D_2 -рецептори постсинаптичної мембрани в судинах нирок, дофамін розширює артеріоли,



посилує нирковий кровообіг і підвищує клубочкову ультрафільтрацію [4]. Активація D_1 -рецепторів епітеліоцитів каналців викликає інгібування Na^+/H^+ -обміну й активності Na^+/K^+ -АТФ-ази [19], взаємодія з D_2 -рецепторами викликає стимулювання Na^+/K^+ -обміну в проксимальних каналцях нирок [27]. Зазначені зміни призводять до підвищеного виведення із сечею натрію і води. Дофамінові рецептори клітин клубочкової зони кори надниркових залоз, не сполучені з аденілатциклазою, беруть участь в інгібуванні секреції альдостерону, таким чином попереджаючи антидіуретичні ефекти цього гормону [16].

Участь у розвитку діурезу таких глюкокортикостероїдних гормонів, як кортизол, кортизон, кортикостерон та інші, вивчена недостатньо. Відомо, що у терапевтичних концентраціях їм притаманна деяка мінералокортикоїдна, отже антидіуретична, активність [23]. Водночас у фізіологічних концентраціях глюкокортикоїди справляють діуретичний ефект і є необхідними для ініціації діурезу у відповідь на навантаження рідиною [4].

Ефект практично всіх гормонів, які регулюють реабсорбцію електролітів, інтегрований з локальними регуляторами діяльності нирок – кінінами та простагландінами [8]. Найактивніший з кінінів – брадикінін – є активним вазодилататором і підвищує діурез, розширюючи ниркові артеріоли і збільшуючи клубочкову фільтрацію [4]. Простагландіни, передусім з групи E_2 , стимулюють діурез внаслідок розширення артеріол і посилення ниркового кровообігу [3], зниження реабсорбції сечовини і пригнічення реабсорбції Na^+ на рівні висхідної частини петлі Генле та збиральних трубочок кіркової речовини нирок [19]. Адреналін у фізіологічних умовах звужує виносні артеріоли нирок, внаслідок чого збільшуються гломерулярна фільтрація і діурез. У великих дозах і умовах стресу він звужує не лише виносні, але й приносні артеріоли, що веде до падіння клубочкової фільтрації і зниження діурезу [4].

В сучасній науковій літературі зустрічаються суперечливі повідомлення щодо впливу на діурез тиреоїдних гормонів. Деякі дослідники повідомляють про натрійзатримуючу, отже антидіуретичну, дію тироксину та тетраїодтироніну [26]. Інші джерела свідчать про діуретичний ефект тироксину внаслідок збільшення клубочкової фільтрації та зростання концентрації в сечі осмотично активних, зокрема азотистих, речовин в результаті активації метаболічних процесів. Припускається, що тироксин діє як інгібітор антидіуретичного гормону [2]. На нашу думку, непрямим доказом сечогінної дії тироксину може слугувати наявність гіпергідратації у випадках клінічного або експериментального гіпотиреозу [11].

ЛІТЕРАТУРА

1. Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. Профилактика та лікування гострої ниркової недостатності: пошук нових підходів // Вісник фармації.-2005.-Т.44, №4.-С.52-55.
2. Балаболкин М.И., Левитская З.И. Гормональная регуляция водно-электролитного обмена // Терапевт. архив.-1984.-Т.61, №10.-С.83-87.
3. Боголепова А.Е., Кузнецова А.А., Лукичев Б.Г. Исследования роли простагландина E_2 в регуляции мочеотделения при хронической почечной недостаточности и ночном энурезе // Нефрология.-2001.-Т.5, №2.-С.44-48.
4. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ.-5-е изд.-СПб.: Питер, 2000.-256с.
5. Вороніна Л.М. Біологічна хімія.-Х.: Основа; Вид-во НФАУ, 2000.-С.539.
6. Глезер Г.А. Диуретики.-М.: Интербук, 1993.-352с.
7. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-К., 1987.-45с.
8. Гоженко А.И., Куксань Н.И., Котюжинський А.Л. Функціональний стан нирок при блокаді синтезу NO у щурів // Фізіол. журнал.-1998.-Т.44, №3.-С.135.
9. Гуревич М.А., Мравян С.Р., Веселова Т.Е. Значение системы предсердных натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности и артериальной гипертензии // Кардиология.-2003.-№9.-С.81-86.
10. Де Лемос Д., Морроу Д., Бенгли Д. Прогностическое значение натрийуретического пептида типа В у больных с острыми коронарными синдромами // Междунар. медицинский журнал.-2002.-№1.-С.555-560.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова.-К.: Авіцена, 2001.-С.292-307, С.74-97, С.196-203, С.272-283.
12. Елисеєв О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив.-2003.-Т.75, №9.-С.50-57.
13. Жебель В.М., Старжинська О.Л., Гефтер Ю.О. Місце системи натрійуретичних пептидів у діагностиці серцево-судинних захворювань // Врачебная практика.-2004.-№4.-С.29-35.
14. Иванов Ю.И., Орловский В.Ф. "Преувеличенный" натрийурез при экспериментальной гипертензии и роль натрийуретического фактора // Cor et vasa.-1980.-V.22, №1-2.-P.95-101.
15. К механизму действия калия оротата на экскрецию натрия из организме / Л.И. Власык, Р.Б. Косуба, Т.Л. Невская, Ю.И. Иванов // Фармакол. и токсикол.-1988.-№2.-С. 91-92.
16. Логвиненко Н.С. Современные представления о молекулярном механизме действия альдостерона в дистальном сегменте нефрона почки / Материалы 2-ой науч. конф. "Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии".-Новосибирск, 2002.-С.41.
17. Логвиненко Н.С., Иванова Л.Н. Молекулярные механизмы быстрой регуляции активности натриевого



- насоса в дистальных сегментах нефрона // Нефрология.-2001.-Т.3, №3.-С.106.
18. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ.-М.-СПб.: "Изд-во БИНОМ"- "Невский Диалект", 2000.-368с.
 19. Мушкхамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология.-М.: МИА, 2003.-535с.
 20. Петрюк А.Е. К механизму действия натрийуретического гормона на почки // Фармакология и токсикология. Респ. межв. сборник МЗ УССР.-К.: Здоров'я, 1987.-Вып.22.-С.70-74.
 21. Питт Б., Заннад Ф., Ремм В. Влияние спиронолактона на течение заболевания и смертности больных с тяжелой сердечной недостаточностью // Клин. медицина.-2000.-Т.78, №10.-С.72.
 22. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.-СПб.: Лань, 1997.-304с.
 23. Сергеев П.В. Стероидные гормоны.-М.: Наука, 1984.-238с.
 24. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.Н. Рецепторы физиологически активных веществ.- Волгоград: Изд-во "Семь ветров", 1999.-508с.
 25. Ситникова М.Ю., Беляева О.Д., Сычева Ю.А. Гемодинамика и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности // Кардиология.-2000.-№9.-С.64-68.
 26. Тернер А.Я. Тиреоидные гормоны в механизме поддержания натриевого гомеостаза / Материалы 2-ой науч. конф. "Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии".-Новосибирск, 2002.-С. 18-19.
 27. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки.-М.: Бином, 2003.-268с.
 28. Chen H.H., Lainchbury J.G., Burnett J.C. Natriuretic peptide receptors and neutral endopeptidase in mediating the renal actions of a new therapeutic synthetic natriuretic peptide Dendroaspis natriuretic peptide // Journal of the American College of Cardiology. - 2002. - Vol.40. - P.1186-1191.
 29. Cheng V.L., Krishnaswamy P., Kazanegra R. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure // Journal of the American College of Cardiology.-2001.-Vol.37.-P.386-391.
 30. Cheng V.L., Krishnaswamy P., Kazanegra R. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure // Journal of the American College of Cardiology.-2001.-Vol.37.-P.386-391.
 31. Farrell A.P., Olson K.R. Cardiac natriuretic peptides: a physiological lineage of cardioprotective hormones? // Physiol Biochem Zool.-2000.-Vol. 73, N1.-P.1-11.
 32. FDG excretion with and without application of diuretics / M. Diehl, M. Manolopoulou, J.H. Risse, W.T. Kranert, C. Menzel, F.Grunwald / Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.-2002.-Vol.29, Ap.1.-P.262.
 33. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP // Eur.J.Heart Failure.-2004.-N6.-P.257-260.
 34. Laski M.E., Pressley T.A. Aquaporin mediated water flux as a target for diuretic development // Semin. Nephrol.-1999.-Vol. 19, N6.-P.533-536.
 35. McMullan R., Silke B. Spironolactone prescribing in heart failure // Ulster Med.J.-2001.-Vol. 70, N2.-P.111-115.
 36. Schmitt M., Nightingale A.K. Atrial natriuretic peptide regulates venous capacitance in man / Europ. Heart J.-2001.-N.22.-P.380.
 37. Tamura N., Ogawa Y., Chusho H. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide // Proc. Natl. Acad. Sci.-2000.-Vol.97.-P.4239-4244.
 38. Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects // Europ. J. Heart Failure.-2004.-N.6.-P.261-268.

Надійшла 12.05.2007р.

О.И.Набока

Основные биохимические механизмы водно-солевого гомеостаза организма. Обзор литературы

В обзоре приведены данные научной литературы об основных биохимических механизмах мочевыделительной функции почек. Особо выделена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ключевые слова: биохимические механизмы, мочевыделительная функция почек, ангиотензин-альдостероновая система

О.І.Набока

The basic biochemical mechanisms of a water-salt homeostasis of an organism. The review of the literature

In the review data of the scientific literature on the basic biochemical mechanisms urine-secretory are cited functions of kidneys. The role renin-angiotensin-aldosterone to system is especially allocated

Key words: biochemical mechanisms, urine-secretory function of kidneys, angiotensin- aldosterone system

Відомості про авторів:

Набока О.І., здобувач кафедри патологічної фізіології НФаУ.

Адреса для листування:

Набока Ольга Іванівна, 61002, м.Харків, вул.Мельникова, 12, НФаУ, кафедра патологічної фізіології.

Тел.: 8(057)-706-30-66; e-mail: pathology@ukrfa.kharkov.ua.