

PHYSIOLOGICAL  
MECHANISMS FOR THE  
REGULATION OF WATER-  
SALT METABOLISM IN  
ANIMALS AND HUMANS

L. N. IVANOVA

*Modern concepts of water-salt balance in animals and humans are described. The mechanisms for the regulation of body fluid volumes and plasma osmolality are reviewed. Principles of the integration of different systems for the maintenance of water-salt homeostasis are considered.*

**Излагаются современные представления о механизмах регуляции водно-солевого обмена у человека и животных. Представлены сведения о жидкостных секторах тела, регуляции их объема и осмоляльности. Рассмотрены принципы интеграции различных органов и систем в обеспечении водно-солевого гомеостаза.**

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Л. Н. ИВАНОВА

Новосибирский государственный университет

### ВВЕДЕНИЕ

Среди многочисленного ряда регуляций, свойственных высшим животным и человеку, наиболее точно работают те, которые обеспечивают постоянство минерального состава плазмы крови. Уже у прототипов животного мира на самых ранних этапах эволюции произошла адаптация клеток и всех сложных внутриклеточных биохимических процессов, обеспечивающих жизнь, к определенной пропорции ионов во внешней среде. Биологическая эволюция шла под непрерывным воздействием изменений неживой природы. Для одних существ она заключалась в перестройке клеточных процессов, следующих за изменением солевого состава водной среды. У других же, давших прогрессивно развивающуюся ветвь животного мира, появились специальные физиологические механизмы, позволяющие сохранять постоянство состава межклеточной жидкости и плазмы крови (так называемой внутренней среды организма) и таким образом обеспечивать в изменяющейся внешней среде оптимальные условия для функционирования всех клеток тела, прежде всего клеток мозга. Поскольку клетка отделена от внеклеточной жидкости мембраной, которую пронизывают белковые структуры – поры, легко проницаемые для воды, но не для большинства других компонентов, то при наличии разницы концентраций веществ вода переходит в сектор с более высокой концентрацией раствора по законам осмоса. Любое изменение объема клетки (разбухание при поступлении воды или сморщивание при ее потере) будет сопровождаться нарушением биохимических внутриклеточных процессов. Поэтому осмоляльность плазмы крови является так же, как и ионный состав, одним из строго контролируемых показателей.

В краткой статье невозможно описать многообразие сложнейших способов регуляции всех показателей физико-химического гомеостаза, поэтому в настоящей статье внимание будет сосредоточено лишь на современных представлениях о механизмах регуляции содержания двух главных компонентов жидкостей внутренней среды: воды и натрия.

## ЖИДКОСТНЫЕ СЕКТОРЫ ОРГАНИЗМА, ИХ ОБЪЕМ И СОСТАВ

Структура и размеры жидкостных секторов организма, то есть пространств, заполненных жидкостью и разделенных клеточными мембранами, к настоящему времени достаточно хорошо изучены [1]. Общий объем жидкостей тела, составляющий у млекопитающих примерно 60% массы тела, распределен между двумя большими секторами: внутриклеточным (40% массы тела) и внеклеточным (20% массы тела). Внеклеточный сектор включает объем жидкости, находящейся в интерстициальном (межклеточном) пространстве, и жидкости, циркулирующей в сосудистом русле. Небольшой объем составляет и так называемая трансцеллюлярная жидкость, находящаяся в региональных полостях (цереброспинальная, внутриглазная, внутрисуставная, плевральная и т.д.). Внеклеточная и внутриклеточная жидкости значительно отличаются по составу и концентрации отдельных компонентов, но общая суммарная концентрация осмотически активных веществ примерно одинакова (табл. 1). Перемещение воды из одного сектора в другой происходит уже при небольших отклонениях общей осмотической концентрации. Поскольку большинство растворенных субстанций и молекулы воды довольно легко проходят через эпителий капилляров, происходит быст-

рое перемешивание всех компонентов (кроме белка) между плазмой крови и интерстициальной жидкостью. Многие факторы, такие, как прием, потеря или ограничение потребления воды, усиленное потребление соли или, наоборот, ее дефицит, смещение интенсивности метаболизма и т.д., способны изменять объем и состав жидкостей тела. Отклонение этих параметров от некоего нормального уровня включает механизмы, корректирующие нарушения водно-солевого гомеостаза.

## ОБЩАЯ СХЕМА ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА

Система регуляции водно-солевого баланса имеет два компенсирующих компонента: 1) пищеварительный тракт, который может приблизительно скорректировать нарушения водно-солевого баланса благодаря жажде и солевому аппетиту; 2) почки, способные обеспечить адекватную для сохранения баланса задержку в организме или экскрецию воды и солей. На рис. 1 представлена схема главных путей поступления и выделения воды и солей. Основным каналом поступления воды и солей в плазму крови и другие жидкости тела является желудочно-кишечный тракт. В сутки потребление составляет приблизительно 2,5 л воды и 7 г хлорида натрия. К этому же можно добавить 0,3 л метаболической воды, выделяющейся в результате окислительного

**Таблица 1.** Концентрация электролитов и органических компонентов в жидкостях тела у человека (усредненные данные из разных литературных источников)

Компоненты жидкостей тела	Концентрация веществ в жидкостных секторах		
	плазма крови	интерстициальная жидкость	внутриклеточная жидкость
Электролиты, мМ/л			
Na <sup>+</sup>	135 – 142	144	10
K <sup>+</sup>	3,5 – 5,4	4,0	140 – 160
Ca <sup>2+</sup>	2,2 – 2,7	1,2	2 – 5 ( $\cdot 10^{-4}$ )
Mg <sup>2+</sup>	0,8 – 1,6	0,7 – 1,0	13,5 – 58
Cl <sup>-</sup>	110	114	2 – 25
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27 – 29	30,5	8 – 10
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	2,1 – 4,2	4,0 – 4,4	75 – 80
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	2,1 – 4,2	4,0 – 4,4	75 – 80
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1,1 – 2,2	2,0 – 2,4	4 – 40
Белок, г/л	20 – 50	1,0	160 – 550
Глюкоза, г/л	0,9	–	0 – 0,2
Аминокислоты, г/л	0,3	–	2,0 (?)
Холестерол, г/л	5,0	–	20 – 950
Фосфолипиды, г/л	5,0	–	20 – 950
Нейтральные жиры, г/л	5,0	–	20 – 950
pH	7,36 – 7,4	–	–

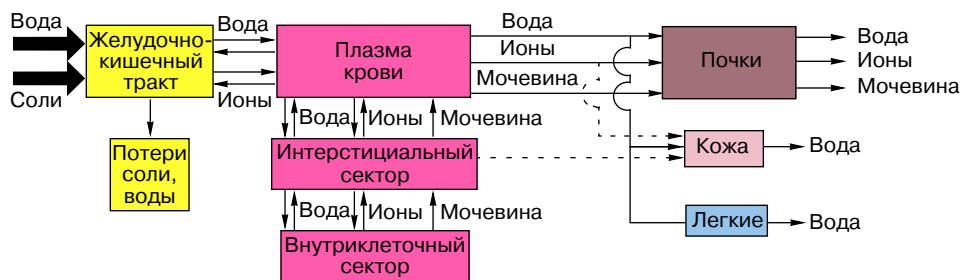


Рис. 1. Основные пути поступления, распределения и выведения воды и солей в организме млекопитающих.

обмена, и 30 г мочевины, конечного продукта белкового обмена, которые поступают через межклеточный сектор в плазму крови. Три основных жидкостных сектора тела являются динамически обменивающимися пулами. Интерстициальный и внутриклеточный секторы способны быстро отвечать на изменения объема и состава плазмы крови. Количество воды и натрия во внеклеточной жидкости в нормальных условиях поддерживается в пределах узких границ благодаря динамическому равновесию между их потерей и поступлением. Из четырех путей выведения жидкости и солей наиболее значимы почки: в сутки почки экскретируют примерно 1,5 л воды, 6,2 г хлорида натрия и почти всю мочевины. Некоторые потери воды происходят при испарении со слизистой респираторного тракта и с кожи (неощутимые потери). Потери воды и солей осуществляются также с потом и каловыми массами. Внепочечные потери составляют примерно 1,3 л в сутки. При несоответствии поступления и выведения нарушается объем и/или состав жидкостей тела. И в этом смысле практически все каналы поступления и выведения, за исключением почечных, могут быть источником возмущений в системе регуляции водно-солевого обмена.

### ЖАЖДА И СОЛЕВОЙ АППЕТИТ

Водный баланс зависит, с одной стороны, от эффективности механизма жажды, который при неизбежных потерях воды может в какой-то мере обеспечить их компенсацию посредством питья, а с другой стороны, определяется точно регулируемой экскрецией воды почками. Работы, выполненные на козах и лабораторных белых крысах за последние 10 лет, обогатили представления о формировании одного из наиболее ярко эмоционально окрашенных состояний — чувства жажды, побуждающего животных и человека к поиску питьевой воды. И хотя во многих экспериментах с применением дипсогенных (стимулирующих жажду) веществ, разрушением или раздражением определенных зон мозга для выявления пространственной организации центров жажды получались порой противоречивые результаты, тем не менее к настоящему времени основные звенья системы регуляции потребления

воды выявлены [1, 2]. Установлено, что физиологическими стимулами жажды являются уменьшение внутри- и внеклеточного жидкостных пространств при потере воды (абсолютная дегидратация, обезвоживание) или при увеличенном поступлении натрия без потери воды (относительная дегидратация). В обоих случаях основной причиной перераспределения воды между клеткой и межклеточной жидкостью является повышение концентрации натрия во внеклеточном пространстве и соответственно увеличение осмоляльности внеклеточной жидкости. Чувство жажды возникает также при уменьшении объема циркулирующей крови (например, при кровопотере или перераспределении крови в сосудистом русле к нижним конечностям, что бывает при резком переходе в вертикальное положение после многодневного постельного режима). Найдены специфические рецепторы, реагирующие на увеличение осмоляльности (осморцепторы) или на уменьшение объема крови, притекающей к сердцу (объемные рецепторы). Они расположены как на периферии, так и непосредственно в области промежуточного мозга (в гипоталамусе). Импульсы от рецепторов слизистой ротовой полости, желудка и рецепторов, расположенных непосредственно в промежуточном мозгу, поступают в так называемый интегративный центр жажды — совокупность ряда нейронных скоплений в различных зонах гипоталамуса, объединенных друг с другом сложными межнейронными связями. Импульсы от рецепторов интегрируются, и в специфических зонах мозга формируются мотивация жажды, стимуляция питьевого поведения. Одновременно с этим стимулируется ограничение экскреции воды почками благодаря выделению в кровь из нейрогипофиза антидиуретического гормона, регулирующего реабсорбцию воды в почечных канальцах.

Поддержание нормальной концентрации натрия во внеклеточной жидкости может осуществляться не только путем контроля экскреции этого иона почками, но частично и благодаря контролю его потребления. Хорошо известно, что животные, обитающие в ареалах, удаленных от морских источников соли, активно ищут солончаки и лижут соль. Не менее хорошо известно страстное желание соленой

пищи у людей, которые вынуждены ограничивать потребление соли. К настоящему времени сведений о механизмах солевого аппетита значительно меньше, чем о механизмах жажды. Тем не менее работами, выполненными на козах и кроликах в Институте экспериментальной физиологии и медицины (Университет Мельбурна, Австралия) и Кембриджском университете (Англия), установлены некоторые механизмы, определяющие потребление соли [1]. Для выявления области мозга, которая вовлекается в индукцию солевого аппетита, была использована методика локального орошения отдельных участков мозга через тончайшие иглы. Оказалось, что в гипоталамусе локализован не только центр жажды, но и центр солевого аппетита, причем зоны двух центров не перекрываются. Стимулом для возбуждения нейронов является снижение концентрации натрия в цереброспинальной жидкости вследствие недостаточного поступления этого иона или потери через желудочно-кишечный тракт. Рецепторы, участвующие в стимуляции солевого аппетита, как и рецепторы жажды, расположены на периферии (в сосудистом ложе) и в мозгу. Однако стимуляция солевого аппетита определяется главным образом рецепторами мозга, реагирующими на изменение концентрации натрия в церебральной жидкости, и менее зависит от концентрации этого иона в плазме крови, то есть от периферических рецепторов.

Различные гормональные факторы могут вовлекаться в регуляцию солевого аппетита. Известно, что солевой аппетит значительно возрастает у беременных или кормящих животных. Этот эффект наблюдается и у ложнобеременных особей, указывая на то, что стимуляция солевого аппетита зависит от изменения гормонального баланса матери (уровня эстрогенов и прогестерона, пролактина и окситоцина), а не от потребностей растущего плода. После отъема молодняка у матерей потребность в соли резко падает. Солевой аппетит возрастает в стрессорной ситуации при нарастании в крови надпочечниковых стероидов.

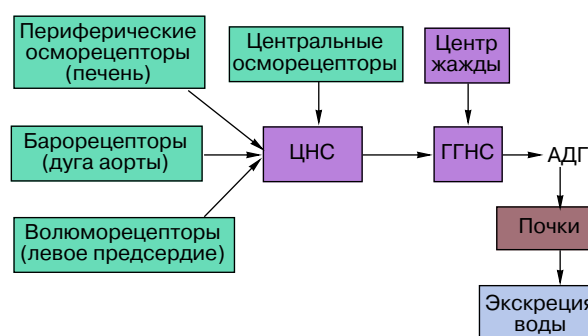
Жажда и солевой аппетит, побуждая к поиску воды и натрия и стимулируя их потребление, могут частично восстановить водно-солевой гомеостаз, то есть нормальный объем циркулирующих жидкостей, концентрацию в них натрия и общую осмоляльность. Однако несомненно, что основную роль в обеспечении постоянства водно-солевых констант плазмы крови играют специальные системы, регулирующие выделение воды и натрия почками в точном соответствии с потребностями организма.

## РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСКРЕЦИИ ВОДЫ, ОСМОРЕГУЛЯЦИЯ

Осмоляльность плазмы крови и внеклеточной жидкости определяется главным образом натрием, поскольку натрий является основным внеклеточ-

ным катионом, и 85% эффективного осмотического давления зависит от натрия с сопутствующими анионами. На долю остальных осмотически активных веществ приходится примерно 15%, и регуляция осмоляльности жидкостей внутренней среды фактически сводится к поддержанию постоянства соотношения воды и натрия. Экскреция воды почкой регулируется антидиуретическим гормоном нейрогипофиза (АДГ) и в конечном итоге определяется теми факторами, которые влияют на скорость синтеза и секреции АДГ и его эффект в почке.

Сенсорный механизм антидиуретической системы представлен осморцепторами с высокой чувствительностью к отклонению осмоляльности плазмы крови (рис. 2). После открытия английским физиологом Е. Вернеем осмочувствительных элементов в гипоталамусе дальнейший прогресс в изучении локализации и функции центральных осморцепторов был обусловлен развитием электрофизиологических исследований и радиоиммунного способа определения концентрации АДГ [1]. В опытах на различных животных было установлено, что при введении через катетер в сонную артерию или непосредственно в мозг через микроэлектрод 2%-ного раствора хлорида натрия увеличивается активность отдельных нейронов, расположенных в зоне III желудочка. Такие нейроны располагались в области супраоптического и паравентрикулярного ядер, то есть скопления крупноклеточных нейронов над перекрестом зрительного тракта и около стенки III желудочка, в которых осуществляется синтез АДГ – стимулятора реабсорбции воды в почке. Осморцепторы мозга сигнализируют об отклонениях от нормального уровня осмоляльности крови, притекающей к мозгу.



**Рис. 2.** Схема регуляции экскреции воды почкой. ЦНС – интегративные центры нервной системы, анализирующие информацию от центральных и периферических рецепторов; ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-нейросекреторная система, включающая супраоптические и паравентрикулярные скопления клеток гипоталамуса, секретирующих антидиуретический гормон, и гипофиз, где гормон выделяется в кровь.

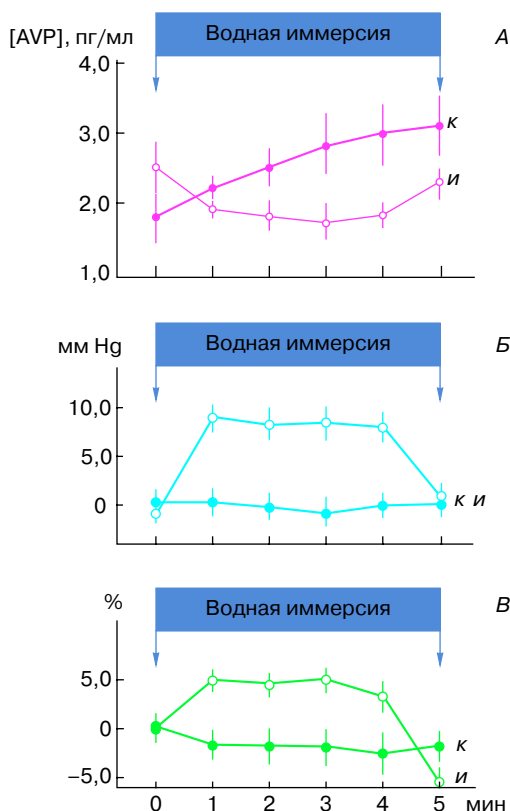
Однако в системе, регулирующей баланс воды, мониторинг осмотического равновесия обеспечивается не только осморепторами мозга. Идея о том, что осморепторы могут локализоваться не только в мозгу, но и в других тканях, прежде всего в печени, куда притекает кровь от желудочно-кишечного тракта, принадлежит А.Г. Гинецинскому [3]. Применение тонких сосудистых зондов, с помощью которых в кровоток вводили гипертонические растворы в таком количестве, что осмоляемость крови отклонялась всего на 2 – 5% только в исследуемом органе, но не изменялась в общем кровотоке, позволило выявить осмочувствительные элементы практически во всех висцеральных органах и в скелетных мышцах конечностей. Наиболее активной оказалась осморепривное поле печени. Электрофизиологическим методом было зарегистрировано повышение импульсной активности в тончайших нервных волокнах, идущих от печени в составе блуждающего нерва и задних корешков мозга в центральную нервную систему [4, 5]. Антидиуретическая реакция, то есть резкое ограничение выделения жидкости почками в ответ на осмотическое раздражение различных зон, имеет рефлекторную природу, так как разрыв нервных связей, идущих в мозг к гипоталамическим ядрам, или перерезка ножки гипофиза, осуществляющей нервную связь гипоталамических ядер с задней долей гипофиза, где АДГ выделяется в кровь, предотвращают развитие антидиуреза.

Антидиуретический гормон – основной гормон, регулирующий реабсорбцию воды в почечных канальцах. Второе название этого гормона – вазопрессин, так как он принимает участие в регуляции сосудистого тонуса, стимулируя сокращение гладких мышц артерий и повышая кровяное давление. В последние годы установлено, что эффекты АДГ-вазопрессина весьма разнообразны вплоть до участия в механизмах памяти. Однако, несмотря на множественность действия этого гормона, у млекопитающих и человека наиболее ярко проявляется его роль в регуляции осмоляемости жидкостей внутренней среды. За последние десятилетия были изучены не только структура и свойства этого пептидного гормона, состоящего из 9 аминокислот, но также структура гена, кодирующего этот гормон и пути его биосинтеза [6].

АДГ синтезируется в нейросекреторных клетках гипоталамуса (супраоптическом и паравентрикулярном ядрах), по отросткам этих клеток с током аксоплазмы перемещается в заднюю долю гипофиза и из окончаний нервных отростков попадает в кровь. При раздражении осморепторов происходит рефлекторная активация нейронов и выбрасывание в кровь АДГ. В обычных условиях АДГ присутствует в плазме крови в очень низкой концентрации (10 пикограмм на 1 л). Но почки чрезвычайно чувствительны к АДГ, и требуются лишь небольшие изменения скорости секреции вазопрессина (2 – 5 пикограмм в минуту на 1 кг массы тела) для проявления

его эффекта. С током крови АДГ достигает клеток конечных отделов почечных канальцев и взаимодействует с белком-рецептором, встроенным в мембрану (типа  $V_2$ ). В других клетках-мишенях действует рецептор  $V_1$  и используются иные внутриклеточные механизмы передачи гормонального сигнала.  $V_2$ -рецептор сопряжен с ферментом аденилатциклазой через особую ГТФ-зависимую единицу. Это приводит к активации образования вторичного посредника – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), к активации специфического фермента протеинкиназы, и завершается цепь встраиванием в мембрану клетки, обращенную в просвет канальца, особого белка аквапорина [7]. Аквапорин образует в липидной гидрофобной мембране поры, проницаемые для воды, и в результате вода диффундирует в интерстициальное пространство, окружающее собирательные трубки. При этом проявляется антидиурез – резкое ограничение выведения воды из организма.

Уровень секреции АДГ находится под непосредственным влиянием изменений не только осмоляемости плазмы крови, но и объема циркулирующей крови и уровня кровяного давления [8]. Впервые в 1956 году Дж. Генри и О. Гауэр в экспериментах на собаках установили, что повышение давления в левом предсердии приводит к увеличению выделения воды почками. Эти данные, а также последующие эксперименты послужили основой для заключения, что рецепторы растяжения левого предсердия, реагирующие на объем притекающей к сердцу крови (волюморепторы), играют важную роль в секреции АДГ, вызывая торможение нейрон супраоптического ядра (рис. 2). В дальнейшем изучение реакции человека на изменение объема крови в области грудной клетки в результате усиления ее притока от нижних конечностей привлекло особое внимание в связи с развитием космической биологии и медицины. Переход от земной гравитации к невесомости [1] приводит к устранению действия силы тяжести на кровь, находящуюся в нижних конечностях и в брюшной полости; она перераспределяется в вышележащие части тела, переполняя сосуды грудной полости и головы. Это приводит к растяжению предсердий, рефлекторному подавлению секреции АДГ и адекватной физиологической реакции – усилению почечной экскреции жидкости, приводящей к нормализации уровня кровяного давления. Напротив, при возвращении из космического полета недонаполнение сосудов грудной полости приводит к стимуляции секреции АДГ и усилению реабсорбции воды почкой. Нормализация уровня гормона в плазме крови происходила у космонавтов в течение недели и зависела от длительности полетов [8]. Моделирование невесомости у испытуемых при погружении в воду до уровня шеи, при так называемой иммерсии, дало возможность проследить в динамике изменение объема крови и концентрации АДГ в крови (рис. 3).



**Рис. 3.** Концентрация антидиуретического гормона в плазме крови (А), давление в венах грудной полости (Б) и изменение объема крови (В) у контрольных субъектов (к) и у испытуемых (и) до и после погружения в теплую воду до уровня шеи (иммерсия). Продолжительность погружения 5 мин. Достоверность различий между группами по критерию Стьюдента при \* $p < 0,01$  и \*\* $p < 0,001$  (по Epstein, 1992).

Данные, полученные при исследовании космонавтов и испытуемых, полностью совпали.

Взаимодействие осмотических и объемных стимулов обеспечивает адекватные для ситуации изменения экскреции воды почкой. В нормальных условиях главной детерминантой секреции АДГ является осмотическая концентрация внеклеточной жидкости. При небольших изменениях объема крови и смещениях осмоляльности в первую очередь выравнивается осмотическая концентрация крови. При значительных изменениях объема внутрисосудистой жидкости независимо от направленности осмоляльности крови соподчиненность систем осмо- и волюморегуляции изменяется и включаются прежде всего механизмы, способствующие восстановлению объема.

## РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ ПОЧКОЙ

Физиологическая роль иона натрия в организме животных многогранна: натрий, удерживая молеку-

лы воды, определяет объем и осмоляльность жидкостей внутренней среды, непосредственно участвует в регуляции кислотно-основного равновесия. Неравномерное распределение ионов натрия, калия и хлора по обе стороны мембраны электровозбудимых клеток (нервных клеток и их отростков, мышечных клеток и т.д.) лежит в основе образования потенциалов покоя и действия. Общее содержание натрия во внеклеточном секторе является основным фактором, определяющим объем внеклеточной жидкости, и регуляция объема внеклеточной жидкости непосредственно связана с балансом натрия.

Регуляция экскреции натрия почкой является многофакторной и очень сложной. В настоящей статье будут рассмотрены лишь два основных механизма, контролирующих выделение натрия почкой, в изучении которых в последние годы достигнут существенный прогресс: 1) ренин-ангиотензин-альдостероновая система, регулирующая реабсорбцию натрия почкой, и 2) семейство пептидов, стимулирующих усиленное выделение натрия.

**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)** включает следующие элементы [1]. Ренин — протеолитический фермент, секретируемый почками в кровь, отщепляет от фрагмента  $\alpha_2$ -глобулина плазмы короткий пептид из 10 аминокислот, так называемый ангиотензин I. Под действием превращающего фермента в легких неактивный ангиотензин I переходит в активную форму — ангиотензин II. Этот низкомолекулярный (8 аминокислот) пептид представляет собой физиологически высокоактивное вещество, обладающее множественными эффектами, среди которых наиболее значимыми являются стимуляция синтеза и секреции из клубочковой зоны коры надпочечников гормона альдостерона и мощное сосудосуживающее действие. Инактивация ангиотензина II с превращением его в ангиотензин III осуществляется системой ангиотенгиназы плазмы крови. Выделяющийся из надпочечников альдостерон стимулирует в почечных канальцах реабсорбцию натрия и приводит к задержке этого иона в организме. Ключевым звеном цепи является секреция почкой ренина. Фермент выделен у животных и человека в очищенном виде. Ренин образуется в особых клетках стенки приносящей артериолы клубочка в так называемом юстагломерулярном аппарате (ЮГА), непосредственно примыкающем к клубочку. Устройство этого аппарата таково, что ренинпродуцирующие клетки чувствительны как к перепадам кровяного давления в приносящей артериоле, так и к интенсивности транспорта натрия клетками дистального канальца при изменении концентрации натрия в канальцевой жидкости. К настоящему времени достаточно хорошо изучены пути биосинтеза ренина как у животных различных видов, так и у человека. Расшифрована структура генов, продуцирующих ренин. Методом генной инженерии некоторые из них синтезированы, в том числе и ген ренина человека. К нему получены клонированные

антитела, которые уже используются для диагностических целей.

Регулируемыми параметрами в РААС служат объем и давление в различных внутрисосудистых компартментах. При этом последовательность событий можно представить следующим образом. При уменьшении объема циркулирующей крови независимо от причин этого ограничивается кровенаполнение системы почечной артерии и при этом уменьшается степень растяжения стенки приносящих артериол клубочка, в которых локализованы ренинпродуцирующие клетки. Снижение напряжения стенки стимулирует секрецию ренина. Уменьшение циркуляторного объема является стимулом также для коррекции кровяного давления с барорецепторных зон дуги аорты и зоны сонной артерии, что результируется в усилении активности центров симпатической нервной системы, в том числе повышается тонус симпатических волокон, иннервирующих ЮГА. Повышение активности ренина в крови приводит к усиленному образованию ангиотензина II, который, с одной стороны, увеличивает тонус сосудов и способствует повышению кровяного давления, а с другой стороны, стимулирует выделение надпочечниками в кровь альдостерона.

Альдостерон относится к группе кортикоидов, производных холестерина. Ангиотензин II контролирует в клубочковой зоне превращение холестерина в прегненолон, лимитирующий этап в цепи биосинтеза кортикостероидов. Альдостерон регулирует объем внеклеточной жидкости, избирательно влияя на транспорт натрия в почке и толстом кишечнике. Помимо этого он регулирует обмен калия и кислотно-основное равновесие, и интенсивность его секреции возрастает при повышении концентрации калия в крови и при смещении рН крови в кислую сторону. Принципиальная схема механизма действия альдостерона к настоящему времени достаточно хорошо изучена, хотя и остается еще много неясных событий. Проникая в клетку, стероид взаимодействует со специфическими цитозольными белками — рецепторами. Образующейся комплекс проникает в ядро и индуцирует синтез определенных мРНК, служащих матрицей для биосинтеза определенных белков. Одним из основных альдостерониндуцирующих белков в клетках почечных канальцев является Na-K-АТФаза, непосредственно обуславливающая транспорт натрия [1]. Поскольку усиленная реабсорбция натрия сопровождается задержкой соответствующего количества воды, это приводит к восстановлению объема жидкости, циркулирующей в кровеносной системе и интерстициальном секторе.

В настоящее время показано, что помимо описанных выше механизмов секреция ренина регулируется (или модулируется) одновременно многими факторами: хеморецепторным механизмом плотного пятна, внеклеточной концентрацией многих ор-

ганических и неорганических веществ, в том числе ионами калия, магния, комплексом гормонов и биологически активных веществ, таких, как вазопрессин, простагландин и т.д. Установлено, что значительную роль в регуляции ЮГА играет отрицательная обратная связь — угнетение секреции ренина образующимися в крови ангиотензинами I и II, что повышает стабильность и эффективность работы этой системы. Многие взаимосвязи остаются неясными, и в решении проблемы регуляции РААС возникает много вопросов. Однако общая направленность реакций такова, что снижение объема внеклеточных жидкостей тела при дефиците натрия, уменьшение объема циркулирующей крови или снижение кровяного давления (гипотония) вызывают усиление секреции ренина почками и активацию всей системы, стимулирующей реабсорбцию натрия.

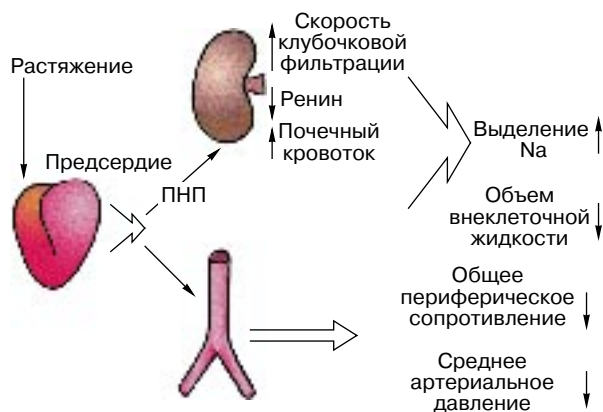
**Натрийуретические пептиды** стимулируют в противоположность РААС выделение натрия почкой (натриурез) при увеличении циркуляторного объема. Поиски гуморального фактора, стимулирующего выделение натрия почкой (натриурез), начались более 30 лет назад, когда Де Варденер показал, что плазма человека или животного после внутривенного введения изотонического солевого раствора приобретает натрийуретические свойства, оказывает тормозящее действие на реабсорбцию натрия почкой. Эти свойства не могли быть объяснены изменением концентрации в крови альдостерона, ангиотензина, АДГ, катехоламинов и других веществ, влияющих на транспорт натрия в почке. Эксперименты с иммерсией, погружением человека в теплую воду до уровня шеи, позволили установить, что стимулом, который приводит к подавлению реабсорбции натрия, является усиленный приток крови к сердцу. В течение многих лет попытки идентифицировать вещество, ответственное за натрийуретический эффект, оставались безуспешными. Наконец, после открытия в 1981 году Де Болдом сильного натрийуретического, диуретического и гипотензивного эффекта в экстрактах из левого предсердия удалось выделить биологически активный предсердный пептид. Более того, за последние годы удалось расшифровать не только структуру предсердного натрийуретического пептида (ПНП) у разных видов животных и человека, но также структуру гена, кодирующего ПНП и пути его биосинтеза. Интерес к ПНП объясняется не только тем, что он является одним из факторов, регулирующих экскрецию натрия; оказалось, что этот пептид играет большую роль в регуляции сосудистого тонуса и нарушение его синтеза способствует развитию гипертонии.

ПНП синтезируется в мышечных клетках левого предсердия. У крысы и человека низкомолекулярные пептиды имеют идентичный состав из 28 аминокислот и различаются только одной аминокислотой. Основным стимулом освобождения ПНП считается увеличение объема крови и соответственно давления в левом предсердии (рис. 4). Эффекты ПНП в

организме включают: 1) увеличение экскреции натрия почкой вследствие увеличения скорости фильтрации в клубочках из-за расширения приносящей артериолы и усиления почечного кровотока, 2) снижение тонуса гладких мышц артериальных сосудов и соответственно их расширение, 3) уменьшение внутрисосудистого объема вследствие увеличения проницаемости капилляров и 4) торможение секреции ренина почками и альдостерона надпочечниками.

В последние годы стало очевидным, что натрийуретические пептиды вырабатываются не только в сердце, но и других органах, например в определенных зонах мозга. Мозговые натрийуретические пептиды являются аналогами ПНП, но частично отличаются аминокислотной последовательностью. В почке также вырабатывается пептид уродилатин, который содержит в N-конце на четыре аминокислоты больше, чем ПНП. Этот пептид способен оказать непосредственное тормозящее влияние на транспорт натрия в почечных канальцах и вызывает выраженный натрийуретический эффект.

Несмотря на явную способность ПНП усиливать почечную экскрецию натрия и жидкости в ответ на увеличение центрального объема крови, его физиологическое значение и механизм действия еще не поняты полностью. По-видимому, в системе регуляции кровообращения и водно-солевого обмена доминирующую роль играет РААС, а ПНП играет роль модулятора, основная функция которого — привести активность системы, обеспечивающей ба-

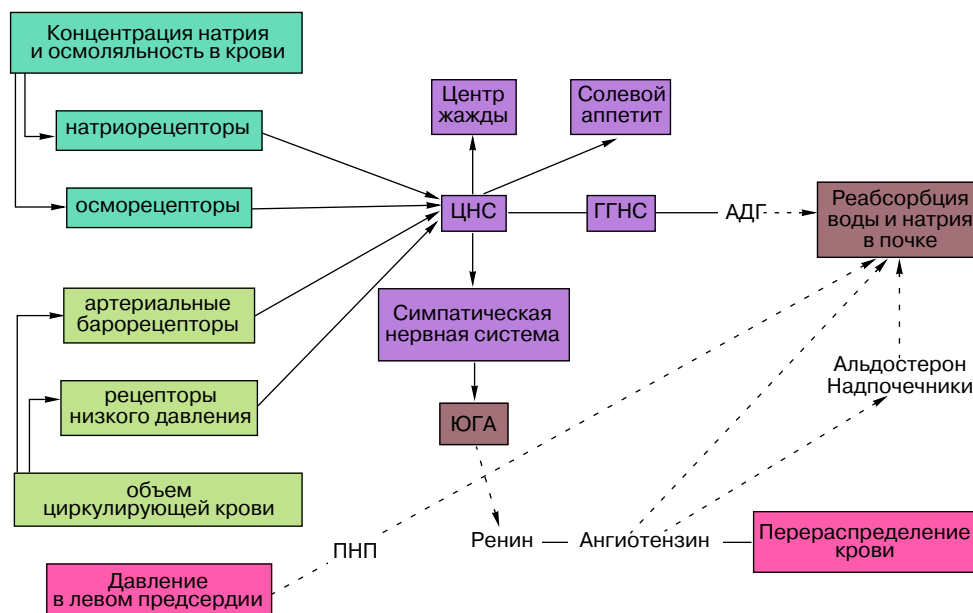


**Рис. 4.** Вовлечение различных процессов в изменение экскреции натрия (натрийуреза) и циркуляции крови при действии предсердного натрийуретического пептида (ПНП). Направление стрелок указывает на увеличение или снижение интенсивности соответствующих процессов (по Ю.В. Наточину [1]).

ланс натрия, в соответствии с потребностями кровообращения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На рис. 5 представлена обобщающая схема основных механизмов регуляции водно-солевого баланса. Очевидно, что поддержание стабильности таких жизненно важных гомеостатических



**Рис. 5.** Обобщающая схема регуляции экскреции воды и натрия (по Ю.В. Наточину [1]).

ЦНС – центральная нервная система; ГГНС – гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система; АДГ – антидиуретический гормон; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; ЮГА – юкстагломерулярный аппарат почки, продуцирующий ренин.



показателей, как объем жидкостных секторов, содержание в них натрия и воды, осуществляется многокомпонентной системой. Информационный блок этой системы представлен рецепторами различной природы, реагирующими на отклонение концентрации натрия, осмоляльности плазмы крови и давление в артериальной и венозной части системы кровообращения. Сенсорные механизмы локализуются как в мозгу, так и в периферических частях тела. Информация анализируется, и для коррекции отклонений регулируемых параметров используются как нервные, так и гормональные механизмы. Объектом этих воздействий является мультифункциональный орган – почка, способная быстро и точно менять экскрецию воды и солей. Адекватная реакция почек при постоянной и чрезвычайно изменчивой потере воды и натрия внепочечным путем (через кишечник, кожу и дыхательные пути) и большой неравномерности потребления воды и солей обеспечивается этой сложной системой, сформировавшейся в процессе длительной эволюции. Регуляторные механизмы, вовлекаемые в стабилизацию объема и осмоляльности внеклеточной жидкости, тесно взаимодействуют друг с другом, и соответственно при конкретных условиях почечная экскреция воды и натрия может определяться динамичным соподчинением различных факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Физиология водно-солевого обмена и почки. СПб.: Наука, 1993.
2. Лакомкин А.И., Мягков И.Ф. Голод и жажда. М.: Медицина, 1975.
3. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1963.
4. Великанова Л.К. Осморепторы. Новосибирск: Наука, 1983.
5. Финкинштейн Я.Д. Осморегулирующая система организма высших животных. Новосибирск: Наука, 1983.
6. Иванова Л.Н., Наточин Ю.В. // Физиол. журн. СССР. 1987. Т. 73. С. 1403.
7. Nielsen S., Chou Ch.-L., Marples D. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1995. V 92. P. 1013.
8. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. В сб.: Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1986.

\* \* \*

Людмила Николаевна Иванова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. лабораторией физиологической генетики Института цитологии и генетики, зав. кафедрой физиологии Новосибирского государственного университета. Автор более 200 публикаций в отечественных и международных журналах.