

© А.Е.Боголепова, Ю.В.Наточин, 2005  
УДК 616.63:616.613

*А.Е. Боголепова, Ю.В. Наточин*

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИЙ ПОЧКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ДИУРЕЗА

*A.E. Bogolepova, Yu.V. Natochin*

## PHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF KIDNEY FUNCTIONS IN DIFFERENT TYPES OF DIURESIS

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Ключевые слова:** водный диурез, антидиурез, осмотический диурез, салурез, простагландин E<sub>2</sub>

**Key words:** water diuresis, antidiuresis, osmotic diuresis, saluresis, prostaglandin E<sub>2</sub>

### ВВЕДЕНИЕ

Почка является основным эффекторным органом системы водно-солевого обмена у млекопитающих. Она способна в широких пределах и с высокой избирательностью изменять интенсивность экскреции воды и ионов, обеспечивая постоянство состава жидкостей внутренней среды [1-3]. Увеличение мочеотделения может быть обусловлено двумя основными причинами: уменьшением проницаемости канальцевой стенки для воды или усилением экскреции растворенных веществ и воды, необходимой для их растворения. Принято выделять следующие типы диуреза: водный диурез, антидиурез, осмотический диурез [3], однако к этому перечню следует добавить салурез, отличающийся по механизму от осмотического диуреза [4]. Целью данной работы явилось исследование локализации и физиологических механизмов, участвующих в изменениях функций канальцев почки при различных типах мочеобразования. Поскольку в регуляции уровня диуреза наряду с нервными и гуморальными факторами участвуют локальные механизмы регуляции, была изучена роль аутокидов в этих процессах.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на самках крыс линии Вистар с массой тела 150–200 г в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными. Водный диурез вызывали введением ненаркотизированным животным с помощью зонда в желудок 5 мл воды на 100 г массы тела, антидиурез у крыс изучали в опытах, когда животные в течение 24 ч, предшествующих эксперименту, были лишены доступа к воде и пище.

При водном диурезе и антидиурезе мочу собирали при произвольном мочеиспускании у бодрствующих ненаркотизированных крыс, помещенных в клетки-пеналы с проволочным полом, через поры которого моча стекала по воронке в пробирки. Исследование салуреза и осмотического диуреза выполнено на наркотизированных крысах. С этой целью животным на 100 г массы тела внутрибрюшинно вводили 0,5 мл раствора, содержащего 0,75% нембутала и 0,37% хлоралозы (Олайнский завод химреактивов, Латвия), накладывали фистулу мочевого пузыря, с помощью которой в течение 4 ч собирали пробы мочи. Осмотический диурез вызывали инфузией в v.femoralis superficialis 0,7 мл на 100 г массы тела 40% раствора полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400; Shuchardt, Германия) [5]. Стимулом салуреза служила внутривенная инфузия 0,1 мл на 100 г массы тела 1% раствора лазикса (Hoechst, Индия). Контролем служили бодрствующие ненаркотизированные (виварный контроль) или наркотизированные (с фистулой мочевого пузыря) самки крыс линии Вистар.

В каждой порции мочи осмоляльность определяли криоскопическим методом на миллиосмометре МТ-4 («Буревестник», Санкт-Петербург), концентрацию креатинина – методом Поппера и соавт. [6] на спектрофотометре СФ-16, концентрацию ионов натрия и калия – в воздушно-пропановом пламени на пламенном фотометре «Corning-410» (Англия), концентрацию ионов магния – в воздушно-ацетиленовом пламени на атомном абсорбционном спектрофотометре «Hitachi-508» (Япония). В аликвоты мочи, предназначенные для определения ПГЕ<sub>2</sub>, добавляли ингибитор циклооксигеназы индометацин (10 мкг/мл пробы), после

чего немедленно помещали в холодильную камеру при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для определения концентрации ПГЕ<sub>2</sub> использовали наборы для иммуноферментного анализа («R&D Systems», Великобритания). Измерение оптической плотности и расчет концентрации ПГЕ<sub>2</sub> осуществляли на автоматическом ридере ELx800 («BIO-TEK Instruments», США) в 96-луночных планшетах по методике соответствующей тест-системы.

Статистическая обработка: все данные представлены в виде  $\bar{X} \pm m$ , для сравнения и оценки достоверности использован t-тест.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение мочеотделения при осмотическом диурезе наблюдается после внутривенного введения гипертонических растворов сульфата натрия, мочевины, сахарозы, маннитола и ряда других веществ. Он развивается из-за угнетения реабсорбции жидкости в проксимальном канальце [3]. Осмотическое сопряжение переноса натрия и воды при реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона приводит к тому, что в норме 2/3 профильтровавшихся веществ и воды всасываются в кровь. Когда в просвет канальца поступает значительное количество нереабсорбируемого осмотически активного вещества, развивается осмотический диурез. Он проявляется увеличением мочеотделения за счет ненормально высокой концентрации в клубочковом фильтрате вещества, которое реабсорбируется не полностью или не реабсорбируется вовсе в проксимальном канальце [1, 7]. Обычно для этого используют концентрированные растворы пороговых (глюкоза) или нереабсорбируемых (маннитол) веществ. Ранее у нас возникла мысль применить для увеличения мочеотделения по механизму осмотического диуреза низкомолекулярные, жидкие при комнатной температуре полимеры [5]. С этой целью в настоящем исследовании был применен ПЭГ-400, но его вводили в вену не безводным, что требовало бы минимального объема, а 40%-м, что позволяло проводить инфузию очень тонкой иглой. Внутривенное введение 40%-го раствора ПЭГ-400 наркотизированным крысам привело к резкому увеличению диуреза, превышавшего на максимуме реакции аналогичный показатель контрольной группы в десятки раз (табл. 1). Возможность интенсивного мочеотделения при

введении ПЭГ-400 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 проксимального канальца находится нереабсорбируемое или слабореабсорбируемое осмотически активное вещество, то вначале реабсорбируется натрий с анионами и изосмотическим количеством воды. Осмотическое давление содержимого канальца, как и в нормальных условиях, будет таким же, как и в плазме крови, то есть в просвете канальца жидкость остается изосмотичной, но ее состав существенно меняется. Если в обычных условиях, несмотря на реабсорбцию, концентрация натрия остается постоянной, то при наличии в просвете канальца осмотически активного нереабсорбируемого органического вещества она снижается, в то же время экскреция натрия увеличивается в связи с нарастанием диуреза (см. табл. 1). Концентрация натрия в просвете канальца уменьшается, поскольку его место в канальцевой жидкости занимает ПЭГ-400, что проявляется характерной для данного типа диуреза зависимостью мочеотделения от экскреции осмотически активных веществ ( $r=0,89$ ,  $p<0,001$ ). Как только концентрация натрия в канальцевой жидкости снижается до 110 ммоль/л, его реабсорбция прекращается, ибо, хотя системы активного транспорта натрия продолжают работать, но они действуют вхолостую – натрий диффундирует в просвет канальца через зону межклеточных соединений и уравнивает его всасывание в кровь [8,9]. Тем самым из просвета проксимального канальца всасывается не 2/3–3/4 объема профильтровавшейся жидкости, как в норме, а значительно меньше. Микрорункционное исследо-

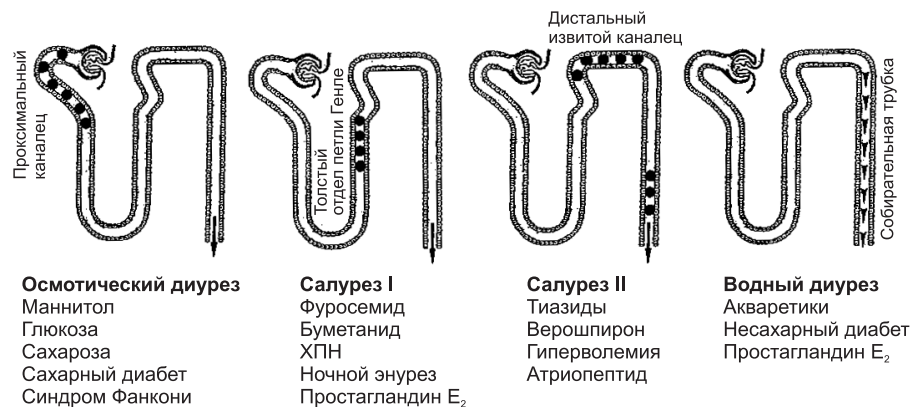


Рисунок. Локализация в нефроне изменений реабсорбции при осмотическом диурезе, салурезе и водном диурезе.

Таблица 1

**Показатели деятельности почки  
у наркотизированных крыс при осмотическом  
диурезе и салурезе**

| Показатели<br>функции почек                        | Контроль<br>(n=10) | ПЭГ-400<br>(n=20) | Фуросемид<br>(n=10) |
|----------------------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| V, мкл/мин                                         | 0,6±0,3            | 67±8**            | 23±3**              |
| C <sub>Cr</sub> , мкл/мин                          | 66±5               | 345±60            | 190±10*             |
| U <sub>Osm</sub> V, мкосм/мин                      | 0,42±0,03          | 31,7±3,4**        | 8,8±0,98**          |
| U <sub>Na</sub> V, мкмоль/мин                      | 0,046±0,003        | 5,4±0,6**         | 2,6±0,2**           |
| EF <sub>Na</sub>                                   | 0,5±0,04           | 9,2±1             | 10±0,5**            |
| U <sub>K</sub> V, мкмоль/мин                       | 0,057±0,0045       | 0,44±0,06*        | 0,45±0,029*         |
| EF <sub>K</sub>                                    | 18±1,7             | 48±2              | 61±4*               |
| T <sub>C</sub> <sup>H<sub>2</sub>O</sup> , мкл/мин | 0,9±0,1            | 41±5*             | 7,1±0,1*            |
| U <sub>PGE2</sub> V, нг/мин                        | 96,4±14,8          | 824±208*          | 168,5±40,2          |

Примечание: показатели деятельности почки (в расчете на 100 г массы тела) даны для максимума диуреза, экскретируемая фракция (EF) – в %; достоверность отличий рассчитана по отношению к контролю: \* – p<0.05; \*\* – p<0.001.

вание канальцев при осмотическом диурезе показало, что к последней трети проксимального канальца снижается концентрационный показатель инулина [8]. Это означает, что уменьшается реабсорбция жидкости, в канальце остается больше ультрафильтрата. В результате концентрационный показатель натрия становится ниже 0,7 и его фракционная экскреция не превышает 23% [10]. При этом жидкость в просвете канальца по-прежнему изоосмотична плазме крови, но в ней кроме ионов натрия, калия и хлора присутствуют осмотически активные нереабсорбируемые вещества – осмотические диуретики. Вследствие сниженной реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона большие объемы жидкости устремляются в петлю Генле и далее в конечные отделы нефрона. Хотя клетки дистальных канальцев нефрона способны всасывать ионы натрия и другие ионы, но их возможностей при интенсивном осмотическом диурезе явно недостаточно для всасывания растворенных веществ, избежавших реабсорбции в проксимальном канальце [8]. Осмотический диурез в условиях секреции вазопрессина характеризуется повышением обратного всасывания осмотически свободной воды (см. табл.1), что связано с повышенным поступлением канальцевой жидкости в собирательные трубки на фоне высокой проницаемости для воды их стенок под действием вазопрессина. Его секреция гипофизом происходит в результате преходящего повышения осмоляльности сыворотки крови после введения осмотического диуретика. Увеличенный поток жидкости по нефрону снижает нормальный процесс накопления осмотически активных веществ в мозговом слое почки, что приводит к уменьшению осмотического градиента в мозговом веществе почки по отношению к ее коре. В конечном счете выделяются большие объемы

мочи, осмоляльность которой незначительно превышает осмоляльность плазмы крови.

Экскреция ПГЕ<sub>2</sub> на фоне осмотического диуреза, вызванного инфузией ПЭГ-400, возрастала по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Хотя *in vitro* в проксимальном канальце не была обнаружена экспрессия мРНК циклооксигеназы и ПГЕ<sub>2</sub>-синтазы [11], это не исключает изменения функций эпителиальных клеток канальца под влиянием ПГЕ<sub>2</sub>, так как эти клетки обладают рецепторами к ПГЕ<sub>2</sub> на базолатеральной и на люменальной поверхностях мембраны.

**Салурез** – увеличение мочеотделения, обусловленное угнетением реабсорбции ионов в дистальном сегменте нефрона и собирательных трубках. В толстом восходящем отделе петли Генле может реабсорбироваться до 25% фильтруемого количества натрия и хлора и 10% объема профильтровавшейся в клубочках воды. Это отличает петлю Генле от проксимального канальца, где всасывание является изоосмотическим процессом. Вероятно, можно отличать 2 формы салуреза. Одна из них вызывает увеличение мочеотделения из-за уменьшения реабсорбции ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, где действуют наиболее эффективные «петлевые» диуретики. Фуросемид оказывает эффект не из межклеточной жидкости, а из просвета канальца, блокируя Na,K,2Cl-котранспортер, локализованный в люменальной мембране клеток толстого восходящего отдела петли Генле [4,10,12,13]. Блокируя реабсорбцию ионов натрия и хлора [14], фуросемид способствует прекращению реабсорбции воды, что вызывает салурез и обильный диурез (см. табл. 1). При действии фуросемида уменьшается накопление осмотически активных веществ в мозговом слое почки, в то же время увеличивается экскреция ионов натрия, калия и хлора. Таким образом, салурез и осмотический диурез отличаются по механизму действия и локализации эффекта [4].

В момент максимума реакции на введение фуросемида диурез у крыс по сравнению с контрольной группой возрастал более чем в 35 раз (p<0,001). Нарастание мочеотделения сопровождалось повышением скорости клубочковой фильтрации (p<0,05), падением реабсорбции ионов и осмотически связанной с ними воды (см. табл. 1). Внутривенная инфузия фуросемида привела к увеличению поступления жидкости в собирательные трубки, что повысило реабсорбцию осмотически свободной воды. Увеличение мочеотделения после введения фуросемида зависело от повышения скорости клубочковой фильтрации; однако ведущую роль играло нарастание экскреции осмотически

Таблица 2

**Показатели деятельности почки у бодрствующих крыс при водном диурезе и антидиурезе**

| Показатель                                  | Контроль<br>(n=10) | Водный диурез<br>(n=20) | Антидиурез<br>(n=20) |
|---------------------------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------|
| V, мкл/мин                                  | 3 ± 0,6            | 48 ± 7*                 | 1 ± 0,04*            |
| C <sub>Cr</sub> , мкл/мин                   | 186 ± 20           | 302 ± 28*               | 163 ± 10             |
| U <sub>Osm</sub> , мкосм/г H <sub>2</sub> O | 547 ± 54           | 140 ± 34*               | 2389 ± 47**          |
| U <sub>Osm</sub> V, мкосм/мин               | 1,56 ± 0,13        | 3,76 ± 0,44*            | 1,69 ± 0,1           |
| U <sub>Osm</sub> /P <sub>Osm</sub>          | 2,16 ± 0,27        | 0,48 ± 0,11*            | 7,9 ± 0,13*          |
| U <sub>Na</sub> , ммоль/л                   | 13,1 ± 0,13        | 3,7 ± 0,12*             | 139 ± 14**           |
| U <sub>Na</sub> V, мкмоль/мин               | 0,033 ± 0,006      | 0,38 ± 0,08**           | 0,103 ± 0,009*       |
| U <sub>K</sub> V, мкмоль/мин                | 0,175 ± 0,021      | 0,28 ± 0,06             | 0,103 ± 0,006        |
| U <sub>Mg</sub> V, мкмоль/мин               | 0,006 ± 0,001      | 0,033 ± 0,006*          | 0,005 ± 0,001        |
| C <sub>H<sub>2</sub>O</sub> , мкл/мин       | -0,1 ± 0,4         | 35 ± 7**                | 5 ± 0,3*             |
| U <sub>PGE<sub>2</sub></sub> V, нг/мин      | 32,6 ± 3,4         | 294 ± 30*               | 49,9 ± 8,7           |

Примечание: см. табл. 1.

активных веществ, в том числе ионов натрия. Появилась корреляция между выведением ионов натрия и экскрецией ионов магния ( $r=0,81$ ,  $p<0.0005$ ), указывающая на ключевую роль толстого восходящего отдела петли Генле в диуретической реакции на фуросемид.

Толстый восходящий отдел петли Генле является местом действия ряда физиологически активных веществ. Известно, что вазопрессин, влияя на V<sub>2</sub>-рецепторы базолатеральной мембраны клеток этого сегмента нефрона, увеличивает в нем всасывание ионов натрия, калия, магния, кальция и хлора [15]. В толстом восходящем отделе петли Генле имеются ферменты, ответственные за синтез простагландинов и специфические рецепторы, опосредующие эффекты ПГЕ<sub>2</sub>. Этот простагландин является антагонистом вазопрессина. Проведенные нами исследования показали, что при салурезе после инъекции фуросемида увеличивалось выведение ПГЕ<sub>2</sub> (см. табл. 1), появлялась зависимость диуреза от экскреции ПГЕ<sub>2</sub> ( $r=0,55$ ,  $p<0,005$ ) и корреляция между выведением ПГЕ<sub>2</sub> и экскрецией ионов натрия ( $r=0,49$ ,  $p<0,0045$ ). В клинических условиях и в эксперименте возникают ситуации, когда необходимо вызвать максимальное усиление мочеотделения. Этого можно добиться, используя сочетание диуретических агентов с разным механизмом действия, в частности, при совместном введении осмотического диуретика и салуретика. Для исследования функций почки крысы при интенсивном мочеотделении, вызванном действием осмотического диуретика, эффективно в проксимальном канальце, и «петлевого» диуретика, влияющего на транспорт в толстом восходящем отделе петли Генле, одновременно в вену вводили раствор, содержащий фуросемид и ПЭГ-400 [16]. Диурез достигал максимума уже к 20-й минуте эксперимента и превышал аналогичный показатель контрольной группы в 124 раза, натрийурез возрастал в 242 раза. В основе повышения диуреза и экскреции ионов лежало главным образом уменьшение канальцевой реабсорбции ионов и воды. Расчеты показали, что при введении ПЭГ-400 или фуросемида экскретируется около 29% фильтрата, а при сочетанной инфузии обоих веществ – 77%. Так как их действие суммируется, а взяты дозы, близкие к максимальным, можно говорить о том, что ПЭГ-400 и фуросемид действуют на разные механизмы мочеобразования. ПЭГ-400 только фильтруется и уменьшает реабсорбцию ионов и жидкости в проксимальном канальце. Введение фуросемида, блокирующего транспорт ионов натрия, калия и хлора в толстом

восходящем отделе петли Генле, приводит к более выраженному, чем при введении только ПЭГ-400, нарастанию мочеотделения.

Уменьшение реабсорбции ионов, приводящее к салурезу, может быть локализовано в разных участках дистального сегмента нефрона. Это толстый восходящий отдел петли Генле, дистальный извитой каналец, связующий отдел и разные участки собирательных трубок. Механизмы, вызывающие салурез, могут отличаться. Это может быть блокада котранспортера в люминальной мембране клеток, как в случае эффекта «петлевых диуретиков», либо изменение активного транспорта ионов.

**Водный диурез** развивается в результате снижения реабсорбции осмотически свободной воды в собирательных трубках, которая зависит, по меньшей мере, от четырех факторов. Первый из них, проницаемость канальцевой стенки для воды, которая определяется концентрацией в крови антидиуретического гормона; он повышает осмотическую проницаемость апикальной мембраны клеток эпителия собирательных трубок. Второй – осмоляльность мозгового вещества почки, обуславливающая величину осмотического градиента между интерстицием мозгового вещества почки и просветом собирательных трубок. Третий фактор – скорость движения жидкости по канальцу и возможная интенсивность всасывания из нее воды [17]. Четвертый – наличие в жидкости дистального сегмента и собирательных трубок веществ, реабсорбция которых может менять их количество в собирательных трубках по мере продвижения мочи.

Гипергидратация после введения крысам 5 мл воды на 100 г массы тела *per os* является стандартным методом для создания водного диуреза благодаря практически полному подавлению эндогенной продукции антидиуретического гормона. На фоне водной нагрузки резкое увеличение диуреза коррелирует с падением реабсорбции осмотичес-



ки свободной воды ( $r=-0,97$ ,  $p<0,0001$ ) из-за выраженного снижения проницаемости стенок собирательных трубок для воды. Реабсорбция осмотически свободной воды при отсутствии вазопрессина сменяется ее экскрецией (табл. 2) – стенка конечных отделов почечных канальцев становится водонепроницаемой, а из протекающей по канальцу жидкости клетки продолжают реабсорбировать соли натрия. Регулируемая вазопрессином реабсорбция воды происходит в отделах канальцев, расположенных за дистальным извитым канальцем, а всасывание натрия осуществляется во всех частях дистального сегмента нефрона и собирательных трубках. Поэтому в указанных участках нефрона внутриканальцевая концентрация натрия может меняться в широких пределах. Минимальная концентрация натрия обусловлена тем, что дистальные сегменты выстланы эпителием, который препятствует всасыванию воды при отсутствии вазопрессина (на фоне транспорта натрия) из просвета канальца, несмотря на высокий электрохимический градиент, облегчающий диффузию ионов. В результате выделяется моча с низкой концентрацией ионов натрия и других осмотически активных веществ (см. табл. 2).

Воду, выделяемую с мочой, условно делят на две фракции – изоосмотичную сыворотке крови и свободную от растворенных веществ. Последняя образуется вследствие реабсорбции солей через водонепроницаемую стенку почечных канальцев.

Максимальное выведение воды при водном диурезе достигалось увеличением всасывания растворенных веществ (в том числе реабсорбцией ионов натрия) и снижением реабсорбции осмотически свободной воды за счет уменьшения осмотической проницаемости стенок собирательных трубок.

Собирательные трубки являются основным местом действия вазопрессина на реабсорбцию воды. Этот гормон стимулирует встраивание в люменальную мембрану аквапорина 2, что обуславливает повышение водной проницаемости собирательных трубок. На основании данных о наличии в дистальных отделах почечных канальцев различных подтипов рецепторов ПГЕ<sub>2</sub> и ферментов, обеспечивающих продукцию простаноидов, можно говорить о существенной роли этих аутокоидов в регуляции проницаемости для воды и транспорта ионов в собирательных трубках. ПГЕ<sub>2</sub> при добавлении к клеткам собирательных трубок резко уменьшает реабсорбцию воды, вызванную вазопрессином [18], что соответствует полученным *in vivo* данным о диуретическом эффекте введения ПГЕ<sub>2</sub> [19,20]. Однако добавление ПГЕ<sub>2</sub> со стороны базолатеральной мембраны в отсутствие АДГ значительно повышает всасывание воды в собирательных трубках [18,20,21]. ПГЕ<sub>2</sub> ингибирует всасывание ионов натрия в собирательных трубках. Таким образом, можно говорить о различных эффектах ПГЕ<sub>2</sub> на транспорт воды и ионов в собирательных трубках: ингибирование АДГ-стимулированного вса-

Таблица 3

**Ключевое значение отдельных частей почечных канальцев в развитии различных типов диуреза при патологических процессах и действии лекарственных препаратов**

| Отдел почечного канальца, тип диуреза                             | Фармакологическое средство                                   | Формы и механизмы патологии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Проксимальный сегмент нефрона<br><b>Осмотический диурез</b>       | Маннитол<br>Глюкоза<br>Сахароза<br>ПЭГ-400                   | Сахарный диабет I и II типа<br>Почечная глюкозурия (наследственный дефект транспорта глюкозы)<br>Синдром Олбрайта-Батлера-Блумберга (наследственный дефект реабсорбции фосфатов)<br>Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони (наследственный дефект реабсорбции глюкозы, аминокислот и фосфатов)<br>Проксимальный почечный канальцевый ацидоз (наследственный дефект реабсорбции бикарбонатов)<br>Аминоацидурия |
| Толстый восходящий отдел петли Генле<br><b>Салурез, I тип</b>     | Фуросемид<br>Буметанид                                       | Синдром Бартера I типа (наследственный дефект Na, K, 2Cl-котранспортера)<br>Ночной энурез, терминальная ХПН (повышение мочеотделения на фоне гиперпродукции ПГЕ <sub>2</sub> )                                                                                                                                                                                                                       |
| Дистальный извитой каналец<br><b>Салурез, II тип</b>              | Тиазиды<br>Верошпирон                                        | Рецепторный псевдогипоальдостеронизм<br>Синдром Гительмана (псевдогиперальдостеронизм, наследственный дефект тиазид-чувствительного Na, K-котранспортера)<br>Синдром Лиддла (наследственный дефект транспорта ионов натрия из-за нарушения инактивации Na-каналов люминальной мембраны)                                                                                                              |
| Собирательные трубки<br><b>Водный диурез</b><br><b>Антидиурез</b> | Акваретики<br>Водная нагрузка<br>Десмопрессин<br>Вазопрессин | Несахарный диабет<br><br>Синдром неадекватной секреции АДГ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

сывания воды, снижение реабсорбции натрия и связанной с ним воды. Имеются данные о повышении синтеза ПГЕ<sub>2</sub> в ситуации с минимальным уровнем эндогенной секреции АДГ у женщин [22]. На фоне водного диуреза у крыс отмечалось нарастание экскреции ПГЕ<sub>2</sub>, превысившей аналогичный показатель контрольной группы в 11 раз (см. табл. 2). При водном диурезе появляется отсутствовавшая в контрольной группе зависимость диуреза от экскреции ПГЕ<sub>2</sub> ( $r=0,51$ ,  $p<0,005$ ). Также выявлена прямая корреляция между очищением от осмотически свободной воды и экскрецией ПГЕ<sub>2</sub> ( $r=0,65$ ,  $p<0,01$ ).

**Антидиурез** возникает в результате действия вазопрессина на собирательные трубки. Он характеризуется увеличением проницаемости стенки конечных отделов дистального канальца и собирательных трубок для воды. Антидиуретический эффект обусловлен действием гормона на главные клетки собирательных трубок при стимуляции расположенных в базолатеральных мембранах V<sub>2</sub>-рецепторов [23]. Увеличение осмоляльности плазмы крови или уменьшение ее объема стимулирует секрецию вазопрессина, падение диуреза главным образом происходит из-за увеличения всасывания осмотически свободной воды в собирательных трубках (табл. 3), о чем свидетельствует прямая зависимость между этими показателями ( $r=0,95$ ,  $p<0,0001$ ). При антидиурезе выводится минимальное количество мочи с очень высокой концентрацией осмотически активных веществ, составлявшей почти 2400 мкмоль/г Н<sub>2</sub>O (см. табл. 2). Резкое увеличение осмоляльности мочи происходило, в частности, за счет повышения концентрации в моче ионов натрия, содержание которых по сравнению с контрольной группой увеличилось более чем в 8 раз. Таким образом, реакция почки на дегидратацию зависела от резкого увеличения реабсорбции осмотически свободной воды в собирательных трубках. В результате выводилось малое количество мочи с очень высокой концентрацией растворенных веществ. Минимальное выведение воды при антидиурезе достигалось нарастанием реабсорбции осмотически свободной воды за счет повышения проницаемости стенок собирательных трубок для воды.

Исследование концентрации ПГЕ<sub>2</sub> в моче показало, что при антидиурезе выведение ПГЕ<sub>2</sub> практически не отличается от аналогичного показателя контрольной группы (см. табл. 2). При дегидратации не обнаружено зависимости между экскрецией ПГЕ<sub>2</sub> и диурезом, экскрецией осмотически активных веществ, скоростью клубочковой фильтрации и реабсорбцией осмотически свободной воды.

Различны механизмы изменения диуреза при патологических состояниях (см. табл. 3). При глю-

козурии различного генеза (сахарный диабет I и II типов, почечная глюкозурия), наследственных дефектах транспортных систем проксимального канальца (синдром Олбрайта-Батлера-Блумберга, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони, проксимальная форма почечного канальцевого ацидоза, аминокидурии) происходит уменьшение реабсорбции органических и неорганических веществ в проксимальном канальце, что приводит к осмотическому диурезу. Имеются формы патологии, затрагивающие функции толстого восходящего отдела петли Генле. В нем локализованы системы транспорта ионов, влияние на которые вызывает салурез I типа, к ним относится синдром Барттера. Он возникает при наследственном дефекте Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>-котранспортера [24]. Такой же тип салуреза выявлен при ночном энурезе у детей [25] и терминальной стадии хронической почечной недостаточности, когда снижается всасывание ионов и воды в толстом восходящем отделе петли Генле [26]. Изменение функций дистального канальца (салурез II-го типа) отмечается при рецепторном псевдогипоальдостеронизме, дистальной форме почечного канальцевого ацидоза, синдромах Гительмана [24] и Лиддла [27]. Осмотическая непроницаемость эпителия собирательных трубок и картина водного диуреза развиваются при несахарном диабете различной этиологии из-за снижения концентрации антидиуретического гормона в сыворотке крови либо нефрогенном несахарном диабете. Противоположное состояние отмечается при неадекватной, в том числе эктопической, секреции антидиуретического гормона (синдром Пархона) [28].

Таким образом, предлагаемая классификация типов мочеобразования (рисунок) позволяет увязать ее с клинической картиной различных форм патологии. Она включает осмотический диурез, ряд форм салуреза, отличающихся по механизму действия и локализации в нефроне, водный диурез и антидиурез. Эта классификация позволяет проанализировать формы и механизмы изменения мочеотделения у человека и других млекопитающих. У представителей иных классов позвоночных из-за особенностей структуры нефрона и молекулярной организации клеток почечных канальцев может не быть той или иной формы диуреза. У низших позвоночных скорость клубочковой фильтрации при расчете на массу тела (площадь поверхности тела) в 10–50 раз ниже, чем у млекопитающих, что исключает возможность возникновения у них осмотического диуреза, у этих животных низкий уровень проксимальной реабсорбции, а потому осмотические диуретики оказываются неэффективными, отсутствует осмотическое концентрирование мочи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена классификация типов мочеобразования, охарактеризована локализация процессов в почечных канальцах и механизм изменения реабсорбции ионов и воды, приводящий к изменению мочеотделения. Нарастание мочеотделения при водном диурезе, осмотическом диурезе и салурезе коррелирует с повышением экскреции простагландина  $E_2$ . Экскреция простагландина  $E_2$  при антидиурезе не изменяется.

*Благодарность. Работа поддержана грантами РФФИ (№ 05-04-49836) и программы «Ведущие научные школы» (НШ-2106.2003.4).*

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вандер А. *Физиология почек*. Пер. с англ. Питер, СПб., 2000; 256
2. Гинецинский АГ. *Физиологические механизмы водно-солевого равновесия*. Изд. АН СССР, М.- Л., 1963; 427
3. Smith HW. *The kidney: structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York, 1951; 1049
4. Наточин ЮВ. *Физиология почки: Физиология почки и водно-солевого обмена*. В сер.: Основы современной физиологии. Наука, СПб., 1993; 202–416
5. Наточин ЮВ, Шахматова ЕИ. Диуретическое действие полиэтиленгликолей. *Бюл эксп-биол* 1970; 69 (4): 79–81
6. Popper H, Mandel E, Mayer H. Zur Kreatininbestimmung in Blute. *Biochem Z* 1937; 291: 906–907
7. Gennari FG, Kassirer JP. Osmotic diuresis. *N Engl J Med* 1974; 291: 714–720
8. Leyssac PP, Holstein-Rathlou N-H, Scott O. Renal blood flow, early distal sodium and plasma renin activity concentrations during osmotic diuresis. *Am J Physiol* 2000; 279: R1268–R1276
9. Ullrich KJ, Schmidt-Nielsen B, O'Dell R et al. Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney. *Am J Physiol* 1963; 204: 527–531
10. Greger R. Sodium transport in the kidney. *Am J Med Sci* 2000; 319 (1): 51–62
11. Vitzthum H, Abt I, Einhellig S, Kurtz A. Gene expression of prostanoid forming enzymes along the rat nephron. *Kidney Int* 2002; 62: 1570–1581
12. Prandota J. Furosemide: progress in understanding its diuretic, anti-inflammatory and bronchodilating mechanism of action. *Am J Ther* 2002; 9 (4): 317–328
13. Puschett JB, Winaver J. Effects of diuretics on renal function. In: Windhager EE, ed. *Handbook of physiology: Section 8: Renal Physiology*. Oxford University Press, New York: 1992; 1249–1289
14. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000; 319 (1): 38–50
15. Rouffignac Ch de. Multihormonal regulation of nephron epithelia achieved through combinational mode. *Am J Physiol* 1995; 269: 739–748
16. Шахматова ЕИ, Наточин ЮВ, Пинегин ЛЕ и др. Выделение ионов почкой крысы при угнетении реабсорбции в проксимальном канальце и восходящем отделе петли Генле. *Физиол журн СССР им ИМ Сеченова* 1978; 64 (3): 315–322
17. Wesson LG. *Physiology of the human kidney*. Grune and Stratton, New York, London, 1969; 712
18. Hebert R, Jacobson H, Fredin D, Breyer M. Evidence that separate  $PGE_2$  receptors modulate water and sodium transport in the rabbit cortical collecting ducts. *Am J Physiol* 1993; 265: F643–F650
19. Grantham JJ, Burg MB. Effect of  $PGE_2$  on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3'5'-monophosphate and theophylline. *J Clin Invest* 1968; 47: 1154–1161
20. Johnston HH, Herzog JP, Lauler DP. Effect of PGE on renal hemodynamics, sodium and water excretion. *Am J Physiol* 1967; 213: 939–946
21. Sakairi Y, Jacobson HR, Noland TD, Breyer MD. Luminal  $PGE_2$  receptors regulate salt and water transport in rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol* 1995; 269: F257–F265
22. Roberts DG, Strife RJ, Gerber JS et al. Effect of sustained water diuresis on prostaglandin  $E_2$  excretion in humans. *Am J Physiol* 1985; 248 (6): F830–F834
23. Morel A, Lolait SJ, Brownstein MJ. Molecular cloning and expression of rat V1 and V2 arginine-vasopressin receptors. *Regul Pept* 1993; 45 (1–2): 53–59
24. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insight from Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 2000; 279 (4): F616–F625
25. Кузнецова АА, Наточин ЮВ, Папаян АВ. Физиологический анализ ионорегулирующей функции почки детей при энурезе. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 1996; 82 (12): 80–86
26. Наточин ЮВ, Боголепова АЕ. Возможные механизмы полиурии при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2000; 72 (6): 15–20
27. Auberson M, Hoffmann-Pochon N, Vandewall A et al. Epithelial  $Na^+$  channel mutants causing Liddle's syndrome retain ability to respond to aldosterone and vasopressin. *Am J Physiol* 2003; 285 (3): F459–F471
28. Имам Х, Сауэрс Д. Нарушения секреции и действия АДГ. В: Лавина Н, ред. *Эндокринология*. Пер. с англ. Практика, М.: 1999; 116–135

Поступила в редакцию 14.02.2005 г.