Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Реферат на тему:

"Пути переноса натрия в почках"

Пенза 2010

# План

Введение

1. Механизм транспорта натрия в почках
2. Ингибиторы карбоангидразы

Литература

Введение

Среди лекарственных веществ, влияющих на функцию почек, наибольший практический интерес представляют диуретики. К ним относятся, однако, не все вещества, усиливающие выделение мочи. Так, например, алкоголь, тормозя секрецию АДГ, может повышать диурез. Однако при этом не усиливается выделение солей, вследствие чего развивается жажда, и потери воды восполняются питьем. В связи с этим к диуретикам относят вещества, усиливающие выделение не только воды, но и электролитов и особенно натрия — основного иона, обуславливающего задержку воды в организме при отеках.

Все современные диуретики оказывают прямое влияние на почки, снижая реабсорбцию натрия из просвета канальца, что приводит к уменьшению объема внеклеточной жидкости. Однако в принципе возможно существование мочегонных средств с иной точкой приложения, например, влияющих на экстраренальные факторы, способствующих задержке натрия и воды. Элементы такого действия встретятся нам при разборе некоторых групп. До последних лет основное внимание исследователи уделяли локализации действия диуретиков в нефроне. Несмотря на обилие применявшихся методик (а может быть благодаря этому), были получены настолько противоречивые результаты, что их критический разбор является весьма трудной задачей. Складывается впечатление, что лишь некоторые диуретики имеют, бесспорно, точку приложения в нефроне, а остальные действуют в разных его отделах, судя по данным разных авторов. Молекулярные механизмы почечного транспорта электролитов начали активно разрабатываться сравнительно недавно. В связи с этим приходится с большой осторожностью строить фармакологические представления, которые быстро меняются сообразно с успехами развития смежных наук.

1. Механизм транспорта натрия в почках

Исследование транспорта натрия через клеточные мембраны имеет многолетнюю историю. При этом особенно подробно изучались возбудимые ткани. По сравнению с ними клетки почечного эпителия, специализированные на переносе многих веществ в обоих направлениях, имеют ряд особенностей, а исследование их функции — ряд трудностей.

Наиболее ярким отличием канальцевой клетки является ее полярность. Плазматическая мембрана почечной клетки в разных ее местах устроена неодинаково. Перенос веществ через апикальную мембрану, обращенную в просвет канальца, и базальную, обращенную к интерстицию, протекает различно. Состав жидкости, омывающей клетку с обеих сторон, тоже неодинаков. Транспорт натрия через апикальную (люменальную) мембрану идет по электрохимическому градиенту. В связи с этим он не нуждается в энергии. Эта мембрана проницаема для натрия и калия, но вход натрия облегчается присутствием белкового переносчика ("пермеазы"), синтез которого стимулируется альдостероном. Поскольку имеются диуретики, препятствующие действию альдостерона, мы вернемся к этому вопросу позже. Базальная (перитубулярная) мембрана проницаема для калия, но плохо проницаема для натрия. Для того чтобы преодолеть базальную мембрану против электрохимического градиента, необходим активный транспорт с затратой энергии. В связи с этим на базальной мембране существуют особые транспортные механизмы — так называемые насосы.

Ионная асимметрия внутри и вне клетки, свойственная большинству животных тканей, создает трансмембранный электрический потенциал, который в клетке почки, особенно в дистальном отделе, неодинаков на противоположных поверхностях, вследствие чего создается еще и транстубулярный потенциал. При этом внутренняя поверхность канальца по отношению к наружной несет отрицательный заряд. Это, между прочим, создает условия для диффузии калия из интерстиция в мочу, особенно в дистальном отделе нефрона. Не исключается и существование в дистальном отделе ионообменного механизма, благодаря которому калий обменивается на натрий, особенно при сниженной реабсорбции последнего в вышележащих отделах, что наблюдается при действии многих диуретиков. Еще недавно этому обмену придавали главенствующее значение, но теперь признано, что основой "секреции" калия является его пассивная диффузия, зависящая от проницаемости апикальной мембраны для калия и активного поступления его в клетку через базальную мембрану. Транспорт натрия связан с "секрецией" не только калия, но и двухвалентных катионов.

Как уже упоминалось, активный транспорт натрия требует энергетических затрат. Почки расходуют примерно 10% кислорода, поступающего в организм, и по затратам на единицу массы ткани стоят на первом месте среди других органов. Основная часть освобождающейся при этом энергии расходуется на реабсорбцию натрия. Найдена линейная зависимость между транспортом натрия и потреблением кислорода. По данным разных авторов, среднее потребление кислорода на реабсорбцию 1000 ммоль натрия составляет 36 ммоль. Эта цифра, конечно, грубо ориентировочна, так как расход энергии в разных отделах нейрона далеко не одинаков. Важнейшим субстратом для окислительного обмена в почках, особенно в корковой зоне, являются жиры. Существует прямая зависимость между транспортом натрия и потреблением жирныхкислот. В отличие от липидов, содержание гликогена в почках невелико, и поглощение глюкозы незначительно. Основная часть поступивших в почку жирных кислот не окисляется прямо, а входит в триглицеридный фонд клетки; окисляются в основном эндогенные липиды. Глицерин также усваивается корковым веществом и используется для образования триглицеридов или же неоглюкогенеза. Кроме липидов почки могут использовать для окисления и другие субстраты: молочную кислоту, пируват, трикарбоновые кислоты. Помимо окислительных процессов, источником энергии в почках является также анаэробный гликолиз, роль которого особенно заметна в мозговом веществе.

В опытах на собаках с введением цианида в почечную артерию наш сотрудник Г. Д. Аникин (1966) наблюдал значительное и быстро наступающее угнетение реабсорбции натрия в соответствующей почке, что подтверждает данные других авторов. Этот эффект коррелировал с вводимой дозой ингибитора. В меньшей степени нарастал калийурез. Увеличивалась также экскреция кальция и фосфатов. Фильтрация не изменялась. В почечной ткани нарастало напряжение кислорода, вероятно, вследствие его плохой утилизации. В нашей лаборатории также было впервые подробно исследовано влияние на функцию почки фторацетата, нарушающего, как известно, окисление в цикле Кребса. При введении ингибитора в почечную артерию (Аникин Г. Д., 1969) наблюдалось резкое одностороннее увеличение диуреза и экскреции натрия, калия, хлора и фосфатов при неизменной клубочковой фильтрации. Напряжение кислорода в почечной ткани, как и при введении цианидов, повышалось. Действие начиналось через час и достигало максимума к концу второго часа после начала инфузии. Ингибитор анаэробного гликолиза монойодацетат при инфузии в почечную артерию в дозах, не вызывающих существенных изменений фильтрации, также уменьшал реабсорбцию натрия и воды, хотя и в меньшей степени, чем рассмотренные ингибиторы дыхания (Аникин Г. Д., 19696). Цианиды и монойодацетат угнетали также транспорт натрия в модельных опытах на мочевом пузыре лягушки (Леонтьев В. Г., Наточин Ю. В., 1964). Значение окислительных процессов и анаэробного гликолиза для концентрационной функции почек, т. е. для реабсорбции натрия в мозговом веществе, было подтверждено и другими авторами.

Энергия окисления и гликолиза аккумулируется, как известно, в виде АТФ, который обеспечивает активный транспорт натрия в почках так же, как и в эритроцитах и других клетках. Так, транспорт натрия в гигантском аксоне кальмара угнетался под влиянием цианида (Ходжкин А., 1965). При этом весь АТФ распадался, а ресинтеза не было. При введении АТФ в волокно транспорт натрия тотчас возрастал пропорционально введенной дозе. Энергия АТФ реализуется с помощью различных АТФаз, отличающихся локализацией, способностью активироваться различными ионами и др.

К началу 60-х годов была установлена важная роль стимулируемой натрием и калием магний зависимой АТФазы для активного транспорта натрия в мембранах нервных волокон и эритроцитов, а затем в почках и других органах. Интересно, что в эритроцитах собаки и кошки, где концентрация натрия и калия мало отличается от таковой в плазме, а следовательно, нет активного транспорта, не содержится и Nа+K+-АТФазы (Лисовская Н. П., 1967). Этот фермент еще не получен в чистом виде, поскольку его очистка и выделение сопряжены с потерей активности. Но работа в этом направлении продолжается. Имеется сообщение об очистке и выделении фермента из наружного мозгового слоя почки собаки. В связи с этим часто пользуются выражениями "АТФазная система" или "АТФазная активность", которую, например, определяют в микросомальной фракции, содержащей плазматические и внутриклеточные мембраны. При этом присутствует и другая Мg++-стимулируемая АТФаза, которую определяют отдельно (после ингибирования Nа+, К+-АТФазы), а затем вычитают из суммарной активности.

Nа+, К+-АТФаза не только освобождает энергию для транспорта натрия, но и является непосредственным участником этого процесса. Можно считать, что этот фермент и так называемый натрийкалиевый насос идентичны. Оба они локализованы в транспортирующей натрий мембране, оба активируются повышенной концентрацией натрия внутри клетки и калия снаружи, оба ингибируются строфантином. Снижение реабсорбции натрия при действии сердечных гликозидов протекает с одновременным уменьшением активности фермента. Интересно, что в малых концентрациях гликозиды способны повышать транспорт натрия и в то же время стимулировать АТФазу. Отмечено соответствие между скоростью переноса натрия в разных тканях и содержанием в них АТФазы. По данным Nechay и Nelson (1970), имеется линейная зависимость между реабсорбцией натрия и Na, К-АТФазной активностью. При экспериментальном нефрите авторы наблюдали снижение реабсорбции натрия и уровня фермента.

Распределение Nа, К-АТФазы в разных отделах нефрона в общих чертах соответствует градиенту, против которого приходится транспортировать натрий. Показано, что меньше всего ее содержится в проксимальном отделе, а наибольшая активность присуща восходящему колену петли Генле. Согласно исследованиям ташкентских биохимиков (Бекмухаметова 3. У. и др., 1972; Юрасова Т. Ф., 1973; Ташмухамедов Б. А., Гагельганс А. И., 1973), общее содержание натрия в клетках нефрона нарастает в направлении от коры к сосочковой зоне; в мозговой и сосочковой зоне повышена также АТФазная активность. В клетках мозговой и особенно сосочковой зоны концентрация натрия выше, а в моче ниже, чем в проксимальных канальцах. В результате в собирательных трубках реабсорбция натрия уже через апикальную мембрану идет против концентрационного градиента. В связи с этим авторы допускают, что на апикальной мембране собирательных трубок расположен натриевый насос. Активный вход натрия сопровождается выходом ионов калия и водорода. Это соответствует предположению, сделанному Pitts еще в 1961 г.

Каким образом АТФаза стимулируется ионами? Согласно данным Skou (1965), фермент имеет 2 центра: чувствительный к натрию и калию. Молекулы фермента расположены в мембране так, что участок, активируемый калием, обращен кнаружи. В результате АТФаза стимулируется одновременным повышением концентрации натрия внутри и калия снаружи. Оптимальные концентрации натрия — 100, а калия — 20 моль/л, т. е. гораздо выше обычных. Калий можно заменить другими одновалентными катионами (литий, цезий, рубидий, аммоний), натриевый центр более специфичен. Напомним также, что для функции фермента необходимо присутствие магния (примерно 3 ммоль/л). Снижение внутриклеточного натрия, наступающее после адреналэктомии, приводит к угнетению АТФазы, а значит и к уменьшению реабсорбции натрия. Введение адреналэктомиромый калием, обращен кнаружи. В результате АТФаза и уровень внутриклеточного натрия в мозговой и сосочковой зонах (Юрасова Т. Ф., 1973).

Уже упоминалось, что строфантин угнетает активность АТФазы. При этом он действует только с наружной стороны мембраны, т. е. является антагонистом калия. В связи с этим микроинъекция строфантина в аксоплазму гигантского аксона не влияла на ионные потоки.

Перейдем к работе самой АТФазы. Показано, что сначала происходит Na-зависимое фосфорилирование фермента (энергия АТФ при этом сохраняется в виде макроэргической связи). Затем следует стимулируемый калием ионообменный процесс на наружной поверхности мембраны с последующим дефосфорилированием фермента и переносом калия к внутренней поверхности. Было предложено несколько моделей АТФазы. Общим для них является конформация фермента с использованием энергии АТФ. Согласно одной из моделей, которая по режиму работы соответствует насосу эритроцита, каждый раз 3 иона натрия обмениваются на 2 иона калия. Такой насос является электрогенным и свойствен также нервному волокну. При этом увеличивается мембранный потенциал. Если же соотношение между натрием и калием равное, то насос электронейтрален. Есть данные в пользу того, что АТФазный насос почечной клетки является электронейтральным.

Мы остановились подробно на АТФазном насосе в связи с тем, что он, во-первых, играет важную роль в реабсорбции натрия, а во-вторых, сравнительно хорошо изучен. Однако этот насос не является единственным. Даже после полной блокады Nа+, К+-АТФазы в почках реабсорбируется примерно половина профильтровавшегося натрия. В опытах с различными ингибиторами показано, что, хотя 80% энергии для проксимальной реабсорбции натрия заключено в форме АТФ, только половина транспорта натрия зависит от Na+, К+-АТФазы (Оуогу, 1973). Дальнейшего снижения реабсорбции натрия можно достигнуть с помощью ингибиторов гликолиза или транспорта электронов, что говорит о существовании второго энергозависимого натриевого насоса.

Сравнительно-физиологические исследования показали, что степень реабсорбции натрия коррелирует не только с активностью Na+, К+-АТФазы, но и в значительной, а иногда и в большей степени с активностью сукцинатдегидрогеназы (Наточин Ю. В. и др., 1975), чем подтверждаются прежние наблюдения о значении этого фермента в транспорте натрия (Гинецинский А. Г., 1961; Наточин Ю. В., Крестинская Т. В., 1961).

Из других ферментов рецептором для диуретиков, возможно, является аденилатциклаза, которая ингибируется фуросемидом и этакриновой кислотой, причем действие первого в гомогенатах коркового вещества снимается паратиреоидином или изадрином, а в мозговом веществе — вазопрессином, т. е. веществами, стимулирующими аденилатциклазу.

В последние годы выяснилось, что ионы хлора могут активно реабсорбироваться независимо от натрия. Этот процесс локализован главным образом в восходящем колене петли Генле и может ингибироваться некоторыми диуретиками, например ртутными, а также фуросемидом и этакриновой кислотой.

Мы не касаемся интересных данных о возможных путях транспорта натрия из мочи в интерстиций, например, через межклеточные щели, а также по соприкасающимся поверхностям клеток и базальному лабиринту, поскольку нет достаточных доказательств влияния диуретиков на эти процессы. Остановимся только на большом значении, которое могут иметь потоки натрия из интерстиция через базальную мембрану, а также по межклеточным щелям и далее через латеральную мембрану в клетку и просвет канальца, что снижает производительность натриевых насосов (Лебедев А. А., 1972). Некоторые диуретики повышают проницаемость клеточных мембран для этих шунтирующих потоков, что выражается в снижении итоговой реабсорбции натрия, особенно в проксимальном отделе. Этот вопрос подробно рассмотрен в недавно вышедшей монографии А. А. Лебедева и В. А. Кантария (1976).

Увеличение диуреза и экскреций натрия может быть достигнуто и другими путями, например, путем изменений общей и почечной гемодинамики и фильтрации. Могут иметь значение и физические факторы, например повышение гидростатического давления в перитубулярных капиллярах или снижение онкотического давления в них.

Если говорить о диуретиках, то имеются следующие основные пути для усиления натрийуреза: а) угнетение активного транспорта (в том числе путем уменьшения энергообразования); б) уменьшение проницаемости апикальной мембраны для натрия; в) увеличение проницаемости базальной мембраны для пассивного тока натрия; г) снижение проницаемости для анионов (в том числе активного транспорта хлора); д) перераспределение внутрипочечного кровотока (в том числе вымывание осмотического градиента); е) усиление клубочковой фильтрации. Не исключено, что некоторые диуретики имеют и другие точки приложения в почках. Так, например, фуросемид, этакриновая кислота и меркузал угнетают в гомогенатах активность простагландин-15-окси-дегидрогеназы, что указывает на возможность стабилизации под их влиянием почечных простагландинов.

Следует иметь в виду, что диуретики могут вторично включать механизмы, направленные на снижение их эффекта, в частности усиливать секрецию ренина как у животных, так и у больного человека (Серебровская Ю. А. и др., 1970; Виноградов А. В., Кузьмина А. Е., 1971). Этот эффект связан с потерями натрия и снижением объема циркулирующей крови. Быстрый и сильный диуретический эффект иногда сопровождается некоторым ограничением фильтрации. Почки могут частично компенсировать потери натрия также за счет усиления его реабсорбции в более дистальном по отношению к месту действия диуретика отделе нефрона.

В настоящее время еще недостаточно данных для создания классификации диуретиков, в основу которой был бы положен какой-либо один признак, например место или характер действия в нефроне, хотя такие попытки в последнее время предпринимались (Виноградов А. В., 1971; Лебедев А. А., Кантария В. А., 1975). В связи с этим, как и прежде (Берхин Е. Б.,. 1967), надо придерживаться смешанной химико-фармакологической классификации. Далее будут перечислены все группы диуретиков независимо от степени их изученности в отношении молекулярных механизмов действия.

2. Ингибиторы карбоангидразы

В почечной клетке имеется еще не рассмотренный нами путь переноса натрия, связанный с карбоангидразой. Она ускоряет образование угольной кислоты, а, следовательно, ионов водорода, которые заменяют натрий в фильтруемых соединениях: бикарбонате, двунатриевом фосфате, хлориде натрия, после чего натрий соединяется в клетке с анионом угольной кислоты и реабсорбируется в виде бикарбоната. Таким образом, сохраняются щелочные резервы крови. Этот процесс происходит как в дистальном, так и в проксимальном отделах нефрона.

Когда в медицинскую практику вошли сульфаниламидные препараты, выяснилось, что они могут влиять на кислотно-щелочное равновесие и усиливать потери бикарбоната с мочой, поскольку тормозят карбоангидразу. Это навело на мысль о возможности применять подобные соединения в качестве диуретиков. Вскоре было показано, что если сульфонамидная группа содержится в гетероциклическом соединении, способность угнетать карбоангидразу возрастает в десятки и даже сотни раз. Было синтезировано большое число таких веществ, в том числе диакарб, который подвергся подробному фармакологическому изучению.

Основным механизмом натрийуретического действия диакарба. является уменьшение образования угольной кислоты вследствие угнетения активности карбоангидразы, следовательно, и уменьшение образования' водородных ионов в клетке. Это снижает секрецию водорода в обмен на натрий, что уменьшает его транспорт в кровь и приводит к ощелачиванию мочи и снижению щелочного резерва в крови. Характерным для диакарба является усиление калийуреза, что может иметь клиническое значение при длительном применении.

В последнее время появилось мнение о возможном влиянии диакарба на другой механизм транспорта натрий в проксимальном отделе, не связанный с реабсорбцией бикарбоната. Так, показано, что диакарб усиливает экскрецию цАМФ с мочой, и это действие не связано с повышением диуреза или ощелачиванием мочи; в опытах in vitro диуретик усиливал образование цАМФ и активность аденилатциклазы, что свойственно также паратгормону. Вероятно, этим объясняется то, что диакарб вызывает выраженную фосфатурию, т. е. действие, сходное с эффектом паратгормона. Более того, выяснилось, что паратиреоидин, а также цАМФ могут in vitro ингибировать карбоангидразу. В связи с этим способность диакарба угнетать карбоангидразу, возможно, также зависит от стимуляции аденилатциклазы.

Кроме того, диакарб снижает образование аммиака в почке крыс, что зависит от угнетения глутаминазы и главным образом глутамилтрансферазы в цитоплазме, поскольку за счет сульфон-амидной группы он может вступать в конкуренцию с глутамином за связь с ферментом.

То, что было ранее сказано о рецепторах для диакарба, косвенно подтверждает локализацию его действия не только в дистальном отделе нефрона, но и в проксимальных. С помощью микродиссекции было показано, что диакарб действует главным образом в прямой части проксимального отдела, где реабсорбция протекает гораздо слабее, чем в извитой части.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакология почек и ее физиологические основы Е.Б. Берхин. – М.: Медицина,1979
2. Физиология почек А. Вандер Санкт-Петербург, 2000