

Регуляция гомеостаза калия: возрастные особенности

Р.И. Айзман

Новосибирский государственный педагогический университет

Potassium homeostasis regulation: ontogenic peculiarities

R.I. Aizman

Ключевые слова: калий, гомеостаз, регуляция, возрастные особенности.

Калий является одним из основных внутриклеточных катионов и играет важную роль в осуществлении многих функций: в росте и дифференцировке клеток, синтезе белков, регуляции активности различных ферментов, контроле кислотно-щелочного равновесия и объема клеток, поддержании электрических свойств клеточных мембран и так далее [1]. Поэтому поддержание гомеостаза калия является жизненно необходимым условием для нормального функционирования организма. Гипокалиемия приводит к мышечной слабости, парезу кишечника, метаболическому алкалозу, аритмии, тогда как гиперкалиемия может привести к остановке сердца [2]. В детском возрасте нарушения баланса калия встречаются чаще, чем у взрослых, и сопровождаются более выраженными клиническими проявлениями [3]. Вероятно, это обусловлено тем, что механизмы регуляции гомеостаза калия в раннем возрасте отличаются незрелостью и меньшей надежностью [4]. Поэтому рассмотрение возрастных особенностей регуляции баланса калия имеет не только теоретический, но и практический интерес.

Гомеостаз калия включает в себя механизмы, обеспечивающие баланс между поступлением калия в организм и его выделением, главным образом, с мочой и калом, так называемый **внешний контур** регуляции общего содержания этого катиона в организме. Кроме того, существует **внутренний контур** регуляции, включающий неравномерное распределение калия между внутри- и внеклеточным пространством в отношении 98:2 (рис. 1). Поддержание концентрации калия в плазме в нормальных пределах – 3,8–4,8 ммоль/л зависит как от внешнего, так и внутреннего контуров регуляции и является общепринятым показателем, характеризующим калиевый гомеостаз.

Механизмы регуляции гомеостаза калия в большей степени изучены у взрослых [5]. В детском возрасте баланс калия должен быть положительным в связи с необходимостью роста и развития организма [3, 4], а поэтому его регуляция должна иметь онтогенетические особенности, несмотря на практически неизменную концентрацию в плазме крови с момента рождения до взрослого возраста (табл. 1).



Рис. 1. Схема внешнего и внутреннего контуров регуляции баланса калия

Адрес для переписки: 630126, г. Новосибирск, ул. Выборная, 166/60
Телефон: 68-05-81

Таблица 1
Концентрация калия в плазме и эритроцитах (ммоль/л) у детей разного возраста и взрослых ($M \pm \delta$) [4]

Возраст, годы	Плазма	Эритроциты
2–3	$3,5 \pm 0,3$	86 ± 9
4–5	$4,0 \pm 0,2$	87 ± 7
7–8	$4,2 \pm 0,2$	93 ± 7
10–11	$4,1 \pm 0,4$	93 ± 7
13–15	$3,9 \pm 0,3$	85 ± 9
18–25	$4,1 \pm 0,3$	96 ± 8

Рассмотрению некоторых возрастных особенностей регуляции гомеостаза калия посвящен данный обзор литературы.

1. Поступление калия

В настоящее время нет строгих доказательств существования гомеостатической регуляции потребления калия в ответ на изменение его баланса в организме. Большинство данных указывает на отсутствие специфического калиевого аппетита при его дефиците в организме. Имеется или отсутствует этот механизм, дети в возрасте до 1 года не могут самостоятельно влиять на состав принимаемой пищи. Грудное молоко или искусственные смеси содержат 12,8 ммоль/л калия, что в среднем обеспечивает на первом году жизни поступление 1,28 ммоль/кг/день калия. В нормальных физиологических условиях этого вполне достаточно для функционирования детского организма. При длительном использовании у детей гипоаллергенной диеты, состоящей из рисовой муки и мяса цыплят, у пациентов нередко развивались серьезные нарушения калиевого баланса – гипокалиемия, приводящая к алкалозу, задержке роста и развития [6].

2. Всасывание калия в пищеварительном тракте

В желудочно-кишечном тракте всасывается около 85% от принятого с пищей калия. Роль тонкого кишечника в регуляции абсорбции катиона изучена крайне мало. Установлено, что в этом отделе пищеварительной системы концентрация калия низкая (в пределах 6–15 ммоль/л), и он всасывается вместе с жидкостью. Показано, что у крысят грудного возраста всасывание в тонком кишечнике различных веществ, в том числе воды и ионов, значительно выше, чем у взрослых животных [7]. Новорожденные также абсорбируют существенно больший объем солевой нагрузки по сравнению со взрослыми [8]. В экспериментах на крысах разного возраста было убедительно показано, что после калиевой нагрузки в желудок крысята абсорбируют достоверно больше катиона, чем взрослые животные (рис. 2). Эксперименты с транспортом ^{86}Rb , отражающего перенос калия, в стенке кишечника крыс разного возраста подтвердили результаты опытов *in vivo* с перфузией кишечника калиевыми растворами, а именно более высокую скорость абсорбции катиона в раннем онтогенезе: (32 ± 4 пмоль/мин/мг сухой ткани у 10-дневных крысят) по сравнению со взрослыми крысами (12 ± 1 пмоль/мин/мг сухой ткани) [9, 10]. Возможно, это связано с повышенной проницаемостью эпителия тонкого кишечника

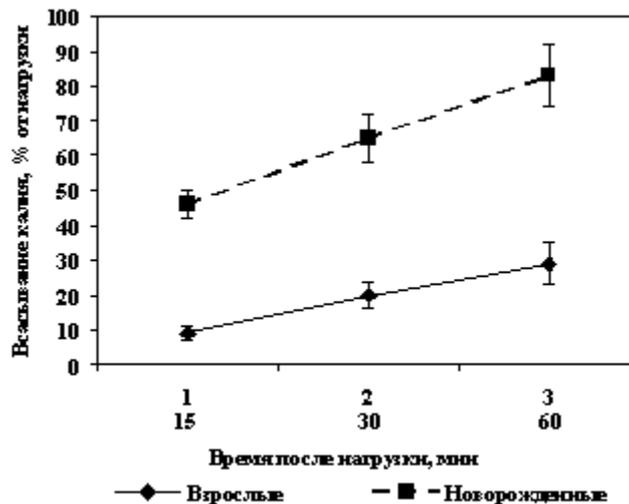


Рис. 2. Всасывание калия в кишечнике после внутрижелудочного введения KCl (0,7 ммоль/100 г веса тела) у новорожденных (10-дневных) и взрослых (60-дневных) крысят. Все значения представлены как $M \pm \text{SEM}$. Различия между животными указанных возрастных групп достоверны во всех интервалах времени

ка, незрелостью структуры мембраны микроворсинок и более высокой скоростью диффузии в раннем возрасте [11, 12]. Мало сведений о переносчиках калия в тонком кишечнике. Полагают, что активный транспорт ионов в этом сегменте пищеварительной трубки созревает только по окончании сосункового периода [13, 14]. В исследованиях на цыплятах и поросятах было показано наличие электронейтрального оубаин-независимого механизма абсорбции калия в тонком кишечнике, что может быть связано с H^+/K^+ обменом на апикальной поверхности энтероцитов [15, 16].

Более подробно изучены механизмы транспорта калия в толстом кишечнике, который рассматривается как основной сегмент пищеварительной системы, ответственный за регуляцию экскреции катиона с калом [17]. В связи с тем, что большая часть жидкости абсорбируется в вышележащих отделах кишечной трубки, концентрация калия в дистальном отделе толстого кишечника достигает 90 ммоль/л. Транспорт калия в толстом кишечнике состоит из двух противоположных потоков – секреции и абсорбции [18]. Секреция калия обеспечивается Na^+K^+ -АТФазой и $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$ -транспортером, которые локализованы на базолатеральной мембране клеток дистального отдела толстого кишечника. Эти белки стимулируют перенос калия через базолатеральную мембрану в клетки, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации катиона и последующей его секреции через калиевые каналы в апикальной мембране [19]. Абсорбция калия осуществляется с помощью калий-зависимых АТФаз, локализованных, главным образом, в апикальной мембране клеток дистального отдела толстого кишечника. В настоящее время имеется ряд доказательств существования по крайней мере двух калий-абсорбирующих насосов – оубаин-нечувствительной H^+K^+ -АТФазы и оубаин-чувствительной Na^+ -независимой K^+ -АТФазы [9, 20, 21, 22, 23] (рис. 3). До настоящего времени неизвестно, осуществляются ли эти противоположные процессы в разных клетках и сегментах кишечника или в одних и тех же структурах

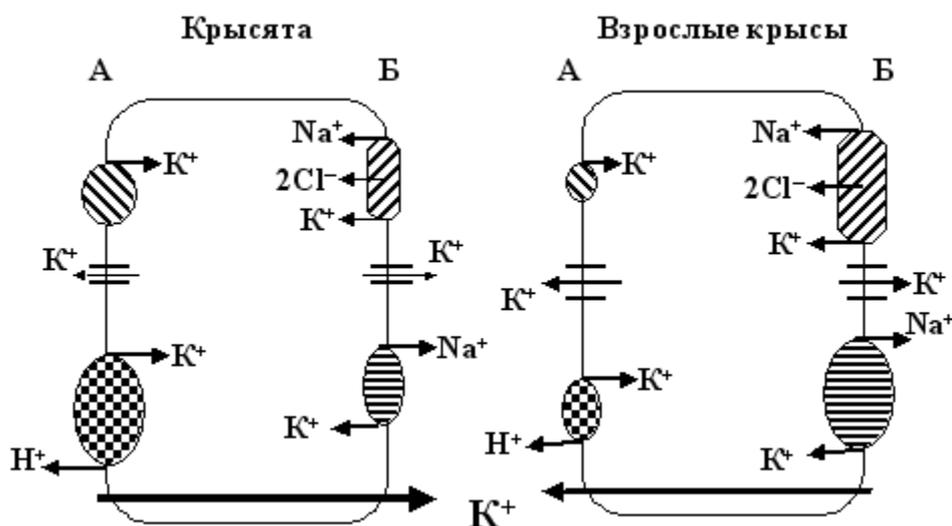


Рис. 3. Модель транспорта калия в дистальном отделе толстого кишечника крыс разного возраста:
А – апикальная мембрана; Б – базолатеральная мембрана

[17]. Кроме трансцеллюлярного транспорта K^+ перенос катиона может осуществляться также по межклеточному пути. Однако полагают, что межклеточные контакты в эпителии толстого кишечника достаточно плотные и анион-селективные, поэтому в нормальных условиях вкладом этого транспорта в конечный результат – экскрецию катиона – можно пренебречь [24].

Оказалось, что у крысят всасывание калия в дистальном отделе толстой кишки достоверно больше, чем у взрослых животных [9, 10]. Это заключение основано на результатах экспериментов, выполненных как *in vivo* при перфузии толстого кишечника, так и *in vitro*, при исследовании захвата ^{86}Rb кишечной стенкой и эпителиоцитами. Более высокая скорость абсорбции K^+ в раннем онтогенезе обусловлена достоверно более высокой активностью K^+ -абсорбирующих насосов, локализованных в апикальной мембране (оубаин-нечувствительной H^+K^+ -АТФазы и оубаин-чувствительной Na^+ -независимой K^+ -АТФазы), тогда как K^+ -секретирующие транспортные механизмы и Na^+ -чувствительные апикальные K^+ -каналы более активны у взрослых животных (табл. 2).

После люминальной блокады K^+ -абсорбирующих насосов оубаином или омепразолом, специфическими ингибиторами описанных АТФаз, всасывание катиона

тикоидами, норадреналином, простагландинами, ангиотензином-II, высококалиевой диетой [17, 25, 26]. Показано, что глюкокортикоиды стимулируют созревание кишечной Na^+K^+ -АТФазы благодаря усилению процесса транскрипции гена [27, 28], а также повышают проводимость апикальных K^+ -каналов [28]. В последние годы было установлено, что кортикостероиды стимулируют в клетках дистального отдела толстого кишечника и собирательных трубках нефрона экспрессию нового трансмембранного белка, названного CHIF (Corticosteroid Hormone Inducing Factor, или Channel Induced Factor) [29–31]. Сначала была высказана мысль, что этот белок выполняет роль калиевых каналов, однако впоследствии было показано, что он локализован в базолатеральной мембране и связан с Na^+K^+ -АТФазой. В настоящее время имеется достаточное количество доказательств, что CHIF повышает активность насоса и таким образом стимулирует секрецию катиона в кишке и почках (табл. 3). В онтогенезе экспрессия белка в почечных сосочках увеличивается [31], что может способствовать усилению секреции катиона в почках.

Естественно, что факторы, ингибирующие активность базолатеральных насосов и апикальных каналов, снижают секрецию калия. К таким факторам относятся: индометацин, оубаин, низкая калиевая диета, Ca^{2+} в просвете кишечника [17]. Использование препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокирующих образование ангиотензина-II, также может приводить к снижению секреции калия и, следовательно, к гиперкалиемии. Особенно опасно это в детском возрасте, когда секреция катиона снижена.

Менее известно о регуляции абсорбции калия. Показано, что соматостатин – гормон, обнаруженный в желудочно-кишечном тракте, и нейропептид Y повышают всасывание воды и электролитов и подавляют секреторные процессы [32, 33]. Этот эффект ассоциируется с ингибированием цАМФ- и Са-зависимого транспорта калия. Норадреналин и β -адренергические агонисты стимулируют апикальную

Таблица 2

Активность калиевых транспортеров в дистальном отделе толстого кишечника крыс разного возраста (определение проводилось по захвату ^{86}Rb , пмоль/мин/мг сухой ткани) (собственные данные)

Транспортер	10-дневные крысят (n = 13)	60-дневные крысы (n = 15)	p
Базолатеральная Na^+K^+ -АТФаза	$5,3 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,6$	$<0,05$
Базолатеральный $Na^+K^+Cl^-$ -транспортер	$2,3 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$	$<0,05$
Апикальная оубаин-чувствительная Na^+ -независимая K^+ -АТФаза	$8,5 \pm 1,4$	$0,9 \pm 0,1$	$<0,001$
Апикальная оубаин-нечувствительная H^+K^+ -АТФаза	$4,5 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,2$	$<0,001$

Активность Na^+K^+ -АТФазы в клетках дистального отдела толстого кишечника (ДОТК) и собирательных трубок нефрона (СТН) нормальных и SH1F-knockout мышей (собственные данные)

Таблица 3

Тип клеток	Показатель	Единица измерения	Нормальные мыши	SH1F-knockout мыши	p
ДОТК	Захват ^{86}Rb	нмоль/мин/мг белка	126,1 ± 12,8	71,4 ± 7,3	<0,01
	Активность АТФазы	нмоль P_i /мин/мг белка	0,17 ± 0,04	0,11 ± 0,02	<0,05
	$\text{K}_{0,5}$	нмоль	0,95	1,54	<0,01
	Степень активации	% от максимума	68,7 ± 2,3	54,1 ± 4,6	<0,05
СТН	Захват ^{86}Rb	нмоль/мин/мг белка	89,2 ± 8,7	28,5 ± 2,9	<0,001
	Активность АТФазы	нмоль P_i /мин/мг белка	0,33 ± 0,07	0,19 ± 0,04	<0,05
	$\text{K}_{0,5}$	нмоль	0,83	1,77	<0,01
	Степень активации	% от максимума	66,7 ± 8,2	44,4 ± 5,4	<0,02

H^+K^+ -АТФазу, особенно у молодых крысят, что повышает абсорбцию катиона [34].

При диарее, когда абсорбция K^+ в пищеварительном тракте снижается, обычно развивается гипокалиемия, даже несмотря на снижение экскреции катиона почками [24].

3. Экскреция калия

Почкам принадлежит ключевая роль в поддержании гомеостаза калия при изменении его содержания в организме [1]. Около 85–90% от принятого калия экскретируется с мочой, а оставшиеся 10–15% выводятся с калом. Изменения количества поступившего в организм калия сопровождаются адекватными перестройками экскреции катиона почками и желудочно-кишечным трактом, которые наступают в течение нескольких часов [24]. Однако при нарушении почечных функций (почечная недостаточность со снижением скорости клубочковой фильтрации, канальцевый дефект секреции катиона и др.) происходит адаптивное увеличение экскреции катиона через желудочно-кишечный тракт [35]. Таким образом, между двумя основными калий-экскреторными органами имеется тесная взаимосвязь, обеспечивающая баланс катиона в организме.

Экскреция калия почками имеет циркадный ритм у человека, обезьян, крыс и других экспериментальных животных [4]. В нормальных условиях суточный ритм экскреции катиона почками характеризуется акрофазой (максимальным повышением) в период активности организма (у людей – в дневное время суток, у крыс – в ночное время) и не зависит от приема пищи и воды, гормональной активности, концентрации калия в плазме, экскреции других ионов. Неизвестно, имеется ли циркадный ритм калийуреза в раннем возрасте.

Многочисленные исследования на детях и животных раннего возраста убедительно демонстрируют более низкий уровень почечной экскреции катиона по сравнению со взрослыми как в покое, так и особенно после калиевых нагрузок [3, 36, 37]. У детей менее эффективное выведение калия после перорального приема 50 мг/кг KCl наблюдалось до 10–11-летнего возраста [4]. Можно предполагать, что такая реакция почек в детском возрасте направлена на сохранение

катиона в растущем организме.

В настоящее время приняты две гипотезы, объясняющие гомеостатическую регуляцию почечной экскреции калия [5]. Согласно одной из них, гомеостаз калия поддерживается периферическими механизмами без участия центральной нервной системы: поступление калия в организм вызывает повышение концентрации катиона в плазме, что, в свою очередь, приводит к прямому увеличению фильтрационной нагрузки нефрона и стимуляции инкреции альдостерона – гормона, повышающего секрецию калия в почках и толстой кишке. Ограничение

калия в рационе, наоборот, приводит к уменьшению калийуреза. Было высказано предположение, что концентрационные сдвиги калия в периферической крови имеют большее значение для изменения калийуреза, чем физиологические колебания альдостерона в плазме [38]. Вторая гипотеза постулирует, что в основе гомеостатической регуляции калия лежит рефлекторный механизм, афферентное звено которого представлено специфическими калий-чувствительными рецепторами печени и/или портальной системы [39]. В нормальных условиях при всасывании калия из пищеварительного тракта происходит повышение его концентрации только в системе воротной вены и печени. Это вызывает раздражение соответствующих рецепторов, информация от которых по блуждающим нервам поступает в центральную нервную систему, вероятнее всего, в гипоталамус, где предполагается наличие «калийрегулирующего центра». Афферентный путь рефлекса представлен рядом гормональных факторов (АДГ, АКГТ, альдостероном и, по-видимому, другими, еще не установленными), которые увеличивают экскрецию катиона почками [40]. У щенков в связи с незрелостью афферентных и эфферентных звеньев рефлекторная реакция на прием калия отсутствует до 4-месячного возраста [36].

В упрощенном виде почечная экскреция калия может быть представлена как результат трех процессов: клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и канальцевой секреции. Ионы калия свободно проходят через капиллярную мембрану и гломерулярный фильтр в полость клубочка. Несмотря на возможные изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые вызывают пропорциональные изменения фильтрационного заряда K^+ , уровень его экскреции мало зависит от этого и определяется, главным образом, канальцевыми процессами. Однако, если СКФ очень низкая (менее 25% от нормальной взрослой нормы), выведение катиона с мочой тоже снижается [41]. Следовательно, низкий уровень СКФ у недоношенных детей может быть одной из причин пониженной экскреции калия почками.

Примерно 50–70% профильтрованного калия реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах [1]. Большая часть проксимальной реабсорбции

осуществляется путем диффузии (около 60%), на долю активного транспорта и в виде солевого раствора (*solvent drug effect*) приходится примерно по 20%. В этом отделе нефрона транспорт калия существенно зависит от переноса воды и натрия. Было установлено, что в раннем онтогенезе активность Na^+K^+ -АТФазы в проксимальных канальцах и во всех других клетках канальцев нефрона существенно ниже, чем у взрослых, что лимитирует трансцеллюлярный перенос Na^+ и связанных с ним веществ [42]. Это может объяснить причину более интенсивного поступления калия в дистальные сегменты нефрона и потери солей у новорожденных [43]. Поскольку у новорожденных эпителий проксимальных канальцев обладает большей проницаемостью в связи с незрелостью межклеточных контактов [42], значительная часть профильтровавшегося калия может абсорбироваться по межклеточному пути (*solvent drug effect*) и зависеть от трансэпителиального градиента давления.

В петле Генле транспорт калия состоит из двух взаимоположенных потоков: активной реабсорбции в восходящем колене с помощью $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$ -котранспортера и пассивного поступления в просвет нисходящего колена. Этот феномен рециркуляции калия снижает поступление калия в дистальный сегмент нефрона до 10–15% от фильтрационной загрузки. Поскольку в раннем возрасте петля Генле короткая и незрелая, количество реабсорбируемого калия невелико, и в дистальный каналец поступает большее количество катиона [43, 44]. Это значит, что в дистальном канальце и собирательной трубке должен быть мощный механизм реабсорбции катиона и/или низкая секреторная способность, чтобы обеспечить сохранение калия в растущем организме.

Дистальный извитой каналец и особенно собирательная трубка являются главными участками регуляции почечной экскреции катиона. В собирательной трубке два вида клеток вовлечены в этот процесс. Главные клетки, которые особенно многочисленны в начальной части этого сегмента, способны секретировать калий. Обкладочные клетки располагаются между главными в корковой и наружной мозговой части собирательных трубок. Они участвуют в реабсорбции катиона в обмен на ионы водорода или бикарбоната (рис. 4). Транспорт калия в этом сегменте нефрона осуществляется аналогичными механизмами, что и в дистальном отделе толстого кишечника. Микропункционные исследования, выполненные на крысах-сосунках, показали, что уровень секреции K^+ в собирательных трубках составляет примерно 25% от уровня взрослых [43]. У кроликов секреция катиона в корковом отделе собирательных трубок появляется только на 4-й неделе постнатального онтогенеза [45]. Имеется целый ряд ультраструктурных и биохимических доказательств функциональной незрелости главных клеток собирательных трубок в раннем онтогенезе: не-

большое количество органелл, меньшая апикальная и базальная поверхность клеток, низкая активность (примерно 50% от уровня взрослых) Na^+K^+ -АТФазы [46]. Низкая калиевая секреторная способность собирательных трубок в раннем онтогенезе может быть также связана с низким электрохимическим градиентом в апикальной мембране, малой ее проницаемостью, а также меньшей площадью поверхности канальцев относительно размеров тела [47, 48]. Более того, имеется ряд косвенных доказательств большей скорости реабсорбции калия в этом сегменте нефрона у новорожденных. Новорожденные щенки реабсорбируют на 25% больше калия, доставляемого в дистальный сегмент, чем взрослые собаки [49]. Это дает основание предполагать, что так же, как и в дистальном отделе толстого кишечника, апикально расположенные K^+ -АТФазы более активны в детском возрасте по сравнению со взрослыми [50, 51].

Различные факторы, действующие со стороны люминальной или базолатеральной поверхности, могут влиять на транспорт K^+ в этом сегменте нефрона [1, 3]. Высокая скорость тока жидкости и ее состав, а именно – концентрация натрия и анионов, особенно плохо реабсорбируемых, таких, как SO_4 , HPO_4^- , стимулируют секрецию калия. Аналогичный эффект вызывается повышением концентрации K^+ в плазме, альдостероном, вазопрессином, гиперволемией, метаболическим алкалозом, диуретиками (амилоридом).

Меньше данных о регуляции секреции K^+ в раннем онтогенезе. Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют о том, что альдостерон не стимулирует секрецию катиона у новорожденных [52]. Поскольку в раннем возрасте активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, концентрация альдостерона и количество кортикостероидных рецепторов в почке соответствует дефинитивному уровню, было высказано предположение, что ареактивность к гормону является пострецепторным феноменом.

Реабсорбция K^+ в дистальном отделе нефрона может также регулироваться [1]. Дефицит калия или метаболический ацидоз вызывают ультраструктурные перестройки в обкладочных клетках: значительное увеличение поверхности апикальной мембраны,

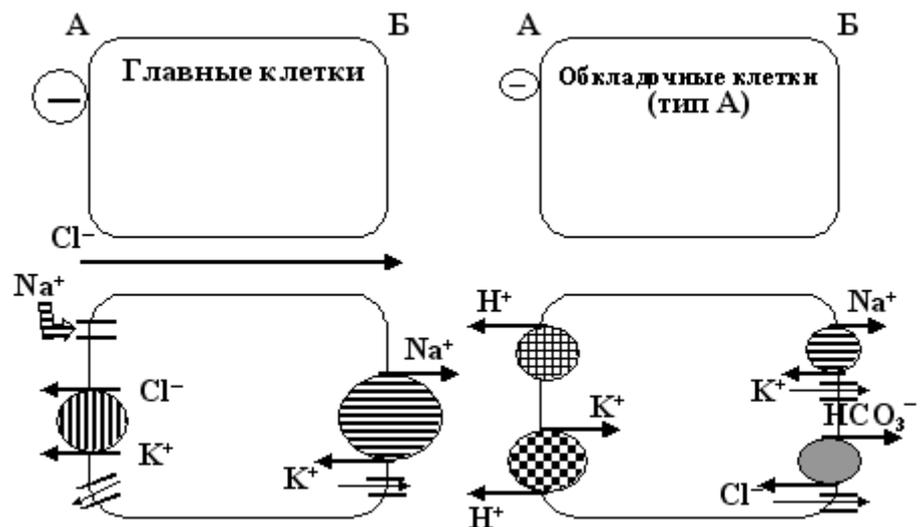


Рис. 4. Модель транспорта калия в дистальном сегменте нефрона: А – апикальная мембрана; Б – базолатеральная мембрана

Таблица 4

Факторы, влияющие на распределение калия между внутри- и внеклеточным секторами (по данным [55, 57])

Стимулирующие поступление в клетки	Стимулирующие выход из клеток
Альдостерон	Допамин
Инсулин	Глюкагон
β -адренергические агонисты	α -адренергические агонисты
Алкалоз	Ацидоз
Повышение K^+ в плазме	Понижение K^+ в плазме
Соматотропный гормон	Повышение внутриклеточного Mg
Лекарства (блокаторы Са-каналов)	Гиперосмолярность
	Гемолиз, травмы тканей, ожоги
	Лекарства (гепарин, наперстянка, литий и другие)

повышение количества везикул в ней и уменьшение их в цитоплазме [53]. Эти морфологические данные являются косвенным подтверждением увеличения количества апикально расположенных K^+ транспортеров, быстрее всего, оубаин-нечувствительной H^+K^+ -АТФазы и оубаин-чувствительной K^+ -АТФазы. Прямое определение экспрессии H^+K^+ -АТФазы подтверждает эту точку зрения [51]. Данные о том, что активность K^+ -абсорбирующих насосов в дистальной кишке крыс раннего возраста достоверно выше, чем у взрослых животных [9], могут также свидетельствовать о подобном механизме в незрелой почке.

Учитывая сказанное, можно думать, что как низкая секреция K^+ , так и высокая его реабсорбция в дистальных отделах толстого кишечника и нефрона в раннем возрасте являются условием создания положительного баланса катиона в растущем организме.

4. Депонирование и распределение калия в организме

Примерно 98% общего количества калия в организме исходного во внутриклеточном пространстве, из которого почти 80% содержится в мышцах в концентрации 150 ммоль/л. Остальная часть внутриклеточного калия присутствует в основном в печени, костях и эритроцитах. В тканях детского организма содержание калия значительно больше, чем у взрослых [54].

Около 2% всего калия организма находится во внеклеточной жидкости в концентрации 3,5–5,0 ммоль/л [55]. Было показано, что у детей с момента рождения до 3–4-месячного возраста концентрация калия в плазме снижена [41, 56], впоследствии повышается и в онтогенезе до юношеского возраста уже не изменяется [4].

Основной механизм, ответственный за неравномерное распределение калия между внутри- и внеклеточными секторами, определяется соотношением между транспортом калия внутрь клеток (обеспечиваемым K^+ -АТФазами и $Na^+K^+Cl^-$ -транспортерами) и пассивным выходом катиона через калиевые каналы [55, 57]. Соотношение между этими транспортными потоками может изменяться в онтогенезе. Так известно, что активность Na^+K^+ -АТФазы в большинстве тканей, включая скелетную мускулатуру, в раннем онтогенезе низкая [58]. Выход иона из клеток через калиевые каналы тоже зависит от возраста: у крысят в дистальном отделе толстого кишечника Ca^{2+} -сенситивные K^+ -каналы менее активны, чем у взрослых [19, 34].

Регуляция внутреннего баланса калия определяется способностью тканевых депо абсорбировать K^+ из внеклеточного пространства или отдавать его при понижении концентрации катиона в плазме. Депонирование или отдача калия клетками зависит от трансмембранного градиента K^+ , активности K^+ -транспортеров, проводимости K^+ -каналов, внутри- и внеклеточного pH. Метаболический алкалоз, альдостерон, катехоламины (β -агонисты), инсулин стимулируют депонирование калия в тканях, тогда как α -агонисты, допамин, ацидоз и пониженная концентрация калия в плазме усиливают выход K^+ из клеток (табл. 4) [55, 57]. В настоящее время считается общепризнанным, что активность ионных транспортеров регулируется гормонами через каскад реакций фосфорилирование/дефосфорилирование [59]. Реакция на гормоны зависит от возраста в связи с

различной экспрессией рецепторов и/или внутриклеточных мессенджеров [60].

Таким образом, распределение калия между вне- и внутриклеточным пространством в онтогенезе может зависеть не только от соотношения калиевых транспортеров и каналов, но также от экспрессии гормональных рецепторов и внутриклеточных мессенджеров.

Преходящая гиперкалиемия иногда наблюдается в неонатальном периоде, особенно у новорожденных с очень низким весом при рождении [61]. Причинами гиперкалиемии у новорожденных могут быть низкая экскреторная способность почек, недостаточное поступление катиона в ткани в связи с незрелостью Na^+K^+ -АТФазы, а также низкая депонирующая способность тканевых депо. Поэтому у новорожденных крысят калиевая нагрузка не вызывает изменения содержания катиона в тканях, но приводит к существенному повышению концентрации K^+ в плазме, тогда как у взрослых животных тканевое содержание калия повышалось, а его концентрация в плазме оставалась в пределах нормы [62].

Таким образом, положительный баланс калия в детском возрасте, характеризующийся высоким содержанием катиона в тканевых депо, обусловлен высоким уровнем абсорбции катиона в пищеварительном тракте и низким уровнем его секреции в почках и толстом кишечнике.

Ряд факторов влияет на сохранение положительного K^+ баланса. Среди них: 1) большая экспрессия калий-абсорбирующих транспортеров в дистальном отделе толстого кишечника и дистальных сегментах нефрона; 2) меньшая экспрессия калий-секреторных насосов в этих же органах; 3) низкая экскреция калия почками после калиевых нагрузок; 4) незрелость печеночного калий-регулирующего рефлекса; 5) неспособность тканевых депо депонировать калий в условиях избыточного его приема; 6) незрелость нейрогормональных механизмов регуляции транспорта калия в клетках и органах.

Литература

1. Wright F.S., Giebisch G. Regulation of potassium excretion. In: Seldin D.W., Giebisch G., editors. The kidney. Physiology and pathophysiology. NY: Raven Press, 1992; 2209–2247.
2. McDonald R.A. Disorders of potassium balance. *Pediatr. Ann.* 1995; 24: 31–37.

3. *Satlin L, Schwartz G*. Renal regulation of potassium homeostasis. In: Edelman S, editor. Pediatric kidney diseases. Boston: Little, Brown & Company, 1992; 127–146.
4. *Айзман Р.И.* Онтогенез почечной функции и водно-солевого обмена у человека. Новосибирск: Изд-во Новосибирского государственного педагогического университета, 1991; 53.
5. *Rabinowitz L, Aizman R.I.* The central nervous system in potassium homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*. NY: Raven Press, 1993; 1–26.
6. *De Vizia B, Mansi A, Giangregorio A, Troncone R*. Metabolic alkalosis due to the use of anoligoantigenic diet in infancy. *Acta Paediatr*. 1995; 84: 103–105.
7. *Henning S*. Functional development of the gastrointestinal tract. In: Johnson L.R., editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. NY: Raven Press, 1987; 285–300.
8. *Ziegler E, Fomon S*. Lactose enhances mineral absorption in infancy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition*, 1983; 2: 288–294.
9. *Aizman R.I., Celsi G, Grabnquist L, Wang Z, Finkel Y, Aperia A*. Ontogeny of K⁺ transport in rat distal colon. *Am. J. Physiol.*, 1996; 271: G268–G274.
10. *Айзман Р.И., Боровец Е.Н., Герасев А.Д.* Возрастные особенности транспорта калия в дистальном отделе толстого кишечника крысы. *Российский физиол. ж.*, 2000; 86 (1): 86–94.
11. *Schwartz S, Hostetler B, Ling S, Mone M, Watkins J*. Intestinal membrane lipid composition and fluidity during development in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1985; 248: G200–G207.
12. *Pang K, Bresson J, Wa W*. Development of the gastrointestinal mucosal barrier. V. Comparative effect of calcium binding on microvillus membrane structure in newborn and adult rats. *Pediatr. Res.*, 1983; 17: 856–861.
13. *Shepherd R, Hamilton J, Gall D*. The postnatal development of sodium transport in the proximal small intestine of the rabbit. *Pediatr. Res.*, 1980; 14: 250–253.
14. *Younoszai M*. Development of water and electrolyte transport in the small intestine. In: Lebenthal E, editor. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. NY: Raven Press, 1981; 615–622.
15. *Peral M, Cano M, Ilundain A*. K⁺/H⁺-exchange activity in brush-border membrane vesicles isolated from chick small intestine. *Eur. J. Biochem.*, 1995; 231: 682–686.
16. *Woodard J.P., Chen W., Keku E.O., Liu S.-C., Lecce J.G., Rboads J.M.* Altered jejunal potassium (Rb⁺) transport in piglet rotavirus enteritis. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: G388–G393.
17. *Binder H.J., Sandle G.I.* Electrolyte absorption and secretion in the mammalian colon. In: Johnson L.R., editor. *Physiology of the gastrointestinal tract*. NY: Raven Press, 1994; 1389–1418.
18. *Foster E.S., Hayslett J.P., Binder H.J.* Mechanism of active potassium absorption and secretion in the rat colon. *Am. J. Physiol.*, 1984; 246: G611–G617.
19. *Pacha J., Popp M., Capek K*. Potassium secretion by neonatal rat distal colon. *Pflugers Arch.*, 1987; 410: 362–368.
20. *Del Castillo J.R., Rajendran V.M., Binder H.J.* Apical membrane localization of ouabain-sensitive K⁺-activated ATPase activities in rat distal colon. *Am. J. Physiol.*, 1991; 261: G1005–G1011.
21. *Del Castillo J., Sulbaran-Carrasco M., Burguillos L*. K⁺-transport in isolated guinea pig colonocytes: evidence for Na⁺-independent ouabain sensitive K pump. *Am. J. Physiol.*, 1994; 266: G1083–G1089.
22. *Tabuchi Y., Takeguchi M., Asano S., Takeguchi N*. Ouabain-insensitive, vanadate-sensitive K-ATPase of rat distal colon is partly similar to gastric H⁺,K⁺-ATPase. *Jpn. J. Physiol.*, 1992; 42: 577–589.
23. *Calonge M., De la Horra C., Cano M., Sanchez-Aguayo I., Ilundain A*. Apical ouabain-sensitive K-activated ATPase activity in colon and caecum of the chick. *Pflugers Arch.*, 1997; 433: 330–335.
24. *Agarwal R., Afzalpukar R., Fordtran J.* Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology*, 1994; 107: 548–571.
25. *Reckemmer G., Frizzell R., Halm D*. Active potassium transport across guinea-pig distal colon: action of secretagogues. *J. Physiol.*, 1996; 493: 485–502.
26. *Grabnquist L., Ming C., Gerasev A., Aizman R., Celsi G*. Regulation of K⁺ transport in the rat distal colon via angiotensin II-subtype receptors and K⁺ pathways. *Acta Physiol. Scand.*, 2001; 171; 2: 145–152.
27. *Wang Z.-M., Yasui M., Celsi G*. Differential effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on the mRNA expression of colon ion transporters in infant rat. *Pediatr. Res.*, 1995; 38: 164–168.
28. *Pacha J., Popp M., Capek K*. Corticosteroid regulation of Na⁺ and K⁺ transport in the rat distal colon during postnatal development. *J. Develop. Physiol.*, 1988; 10: 531–540.
29. *Haikun S., Levy-Holzman R., Cluzeaud F., Farman N., Garty H.* Membrane topology and immunolocalization of CHIF in kidney and intestine. *Am. J. Physiol.*, 2001; 280 (3): F505–F512.
30. *Capurro C., Coutry N., Bonvalet J.P., Escoubet B., Garty H., Farman N.* Cellular localization and regulation of CHIF in kidney and colon. *Am. J. Physiol.*, 1996; 271 (3 Pt 1): C753–C762.
31. *Haviv Y.S., Wald H., Garty H., Popovtzer M.M.* The ontogeny of the expression of K⁺ channel-like gene (CHIF) in the rat kidney papilla. *Pediatr. Nephrol.*, 1998; 12 (7): 540–544.
32. *Warburst G., Higgs N., Fakboury H., Warburst A., Garde J., Coy D.* Somatostatin receptor subtype 2 mediates somatostatin inhibition of ion secretion in rat distal colon. *Gastroenterology*, 1996; 111: 325–333.
33. *Strabel D., Diener M.* The effect of neuropeptide Y on sodium, chloride, and potassium transport across the rat distal colon. *B. J. Pharmacol.*, 1996; 115: 1071–1079.
34. *Aizman R.I., Aizman O.R., Celsi G*. β -adrenergic stimulation of K⁺ transport in rat distal colon. *Acta Physiol. Scand.*
35. *Martin R., Panese S., Virginillo M., Gimenez M., Litardo M., Arrizurieta E., Hayslett J.* Increased secretion of potassium in the rectum of humans with chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.*, 1986; 8: 105–110.
36. *Забелло И.Н., Курдубан Л.И., Финкинштейн Я.Д.* Рефлекторная регуляция экскреции калия в постнатальном онтогенезе собак. *Ж. эволюционной биохимии и физиологии*, 1982; 18: 477–481.
37. *Lorenz J., Kleinman L., Disney T.* Renal response of the newborn dog to potassium loading. *Am. J. Physiol.*, 1986; 251: F513–F519.
38. *Rabinowitz L.* Aldosterone and potassium homeostasis. *Kidney Int.*, 1996; 49: 1738–1742.
39. *Morita H., Fujiki N., Miyabara T., Lee K., Tanaka K.* Hepato-portal bumetanide-sensitive K⁺-sensor mechanism controls urinary K⁺ excretion. *Am. J. Physiol. (Integrative Comp. Physiol.)*, 2000; 278: 1134–1139.
40. *Айзман Р.И., Финкинштейн Я.Д.* Осмо- и ионные рецепторы печени. *Физиол. ж. СССР*, 1976; 62: 128–136.
41. *Satlin L.* Maturation of renal potassium transport. *Pediatr. Nephrol.* 1991; 5: 260–269.
42. *Aperia A., Celsi G.* Ontogenic processes in nephron epithelia: Structure, enzymes, and function. In: Seldin W., Giebisch G., editor. *The kidney: Physiology and pathophysiology*. NY: Raven Press, 1992; 803–828.
43. *Lelievre-Pegorier M., Merlet-Benichou C., Roinel N., de Rouffignac C.* Developmental pattern of water and electrolyte transport in rat superficial nephrons. *Am. J. Physiol.*, 1983; 245: F15–F21.
44. *Zink K., Horster M.* Maturation of diluting capacity in loop of Henle rat superficial nephrons. *Am. J. Physiol.*, 1977; 233: F519–F524.
45. *Satlin L.* Postnatal maturation of potassium transport in rabbit cortical collecting duct. *Am. J. Physiol.*, 1994; 266: F57–F65.
46. *Evan A., Satlin L., Gattone V., Connors B., Schwartz G.* Postnatal maturation of rabbit renal collecting duct. II. Morphological observations. *Am. J. Physiol.*, 1991; 261: F91–F97.
47. *Satlin L., Palmer L.* Apical K⁺ conductance in maturing rabbit principal cell. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: F397–F404.
48. *Fox W.*, editor. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992; 1261–1263.
49. *Kleinman L., Banks R.* Segmental nephron sodium and potassium reabsorption in newborn and adult dogs during saline expansion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1983; 173: 231–237.
50. *Constantinescu A., Silver R., Satlin L.* H-K-ATPase activity in PNA-binding intercalated cells of newborn rabbit cortical collecting duct. *Am. J. Physiol.*, 1997; 272: F167–F177.
51. *DuBose T., Codina J., Burges A., Pressley T.* Regulation of H-K-ATPase expression in kidney. *Am. J. Physiol.*, 1995; 269: F500–F507.
52. *Celsi G., Aperia A.* The kidney. Endocrine, paracrine control. B. Sodium, chloride and water. In: Holliday M., Barrat T.M., Avner E.D., editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993; 99–116.
53. *Stetson D., Wade J., Giebisch G.* Morphological alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int.*, 1980; 17: 45–56.
54. *Aizman R., Elkova N., Kolesnikov S., Glazirin A.* Water-electrolyte balance in overmature fetuses. *Child Nephrol. Urol.*, 1988; 9: 319–322.
55. *Rosa R.M., Williams M.E., Epstein F.H.* Extrarenal potassium metabolism. In: Seldin D.W., Giebisch G., editors. *The kidney. Physiology and pathophysiology*. NY: Raven Press, 1992; 2165–2190.
56. *Sulyok E., Nemeth M., Tenyi I., Szaba I.F., Györy E., Ertl T.* Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr. Res.*, 1979; 13: 817–820.
57. *Giebisch G., Wang W.* Potassium transport: from clearance to channels and pumps. *Kidney Int.*, 1996; 49: 1624–1631.
58. *Sveadner K.J.* Isozymes of the Na⁺/K⁺-ATPase. *Biochim. Biophys. Acta*, 1989; 988; 185–220.
59. *Walaas S., Greengard P.* Protein phosphorylation and neural

function. *Pharmacol. Rev.*, 1991; 43: 299–349.

60. *Fryckstedt J, Svensson L.-B, Linden M, Aperia A.* The effect of dopamine on adenylate cyclase and Na^+/K^+ -ATPase activity in the developing rat renal cortical and medullary tubule cells. *Pediatr. Res.*, 1993; 34: 308–311.

61. *Shaffer S.G., Kilbride H.W., Hayen L.K., Meade V.M., Warady B.A.* Hyperkalemia in very low birth weight infants. *J. Pediatr.*, 1992; 121: 275–279.

62. *Aizman R.I., Ternier A.Y., Velikanova L.K.* Hydro- and ion-depositive function of tissues in ontogeny. 6-th Symp. on Developmental

Pharmacology. Jena, 1987; 116–120.

Атерогенные нарушения метаболизма липидов (Лекция*)

Н.В. Перова

Atherogenic changes in lipids metabolism

N.V. Perova

Липиды – жизненно необходимые организму жирорастворимые вещества. Они представлены тремя классами жиров: триглицеридами (ТГ), в которых глицерин соединен с тремя жирными кислотами (собственно жир), холестерином (ХС) и фосфолипидами (ФЛ). Поступление липидов в кровоток и последующая их доставка к разным органам и тканям осуществляется при помощи их комплекса с белками, которые называют липопротеинами (ЛП). Схематически липопротеины можно представить в виде шара, в ядре которого находятся негидрофильные ТГ и эфиры ХС, а снаружи – в коре молекулы ФЛ и неэстерифицированный ХС, направленные заряженной частью к воде, что препятствует склеиванию отдельных ЛП. Между заряженными головками ФЛ и ХС расположены крупные белковые глобулы – апопротеины, образующиеся в кишечнике из пищи и называемые хиломикронами. Хиломикроны – самые крупные частицы ЛП, необходимые для переноса экзогенных ТГ. В печени синтезируются липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), которые служат транспортерами эндогенных ТГ. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) (более мелкие частицы), называемые по другой классификации бета-липопротеинами (т. к. имеют такую же электрофоретическую подвижность, как бета-протеины), являются основными переносчиками ХС в ткани (в ЛПНП находится приблизительно 2/3 общего ХС).

В периферических клетках существуют специфические рецепторы к структурному апопротеину-В, входящему в состав ЛПНП, которые позволяют им проникать внутрь клетки, доставляя таким образом ХС и ФЛ. ЛП высокой плотности (ЛПВП), или альфа-липопротеины, отличаются от ЛПНП составом белков (А1; А2), которые, проникая в ткани, способны притягивать к себе избыточный холестерин. Образующиеся в печени и кишечнике ЛПВП – насыщенные ЛП – захватывают свободный ХС из клеток и дискообразных ЛПОНП, эстерифицируют ХС, т. е. присоединяют к одной его

незанятой связи жирную кислоту. ХС, не имея средства к воде, убирается в ядро ЛПВП, который по мере поступления ХС приобретает форму шара. Таким образом осуществляется максимальное удаление ХС из периферических тканей.

Классификация липопротеинов:

1. Экзогенные ЛП – хиломикроны. Основные апопротеины: В-48, Сs, Е, АI, АII. Переносят, главным образом, ТГ. Хиломикронами обусловлена молочность плазмы крови после приема пищи, в течение первых 8 часов они расщепляются периферическими ферментами (ТГ-липазой). Именно поэтому, во избежание хилеза сыворотки крови, забор крови рекомендуется проводить через 12 часов после еды.

2. ЛПОНП. Их основными компонентами являются эндогенные ТГ, а также апопротеины В-100, Сs, Е.

3. ЛПНП содержат апопротеин В-100 и транспортируют эфиры ХС.

4. ЛПВП состоят из апопротеинов АI, АII, Е, Сs и эфиров ХС.

У здоровых людей почки не оказывают значительного влияния на обмен липидов. В то же время при поражении почек, особенно при массивной протеинурии, с белками в первую очередь удаляются самые мелкие ЛПВП, выполняющие функцию обратной доставки ХС из тканей в печень для его катаболизма и выведения с желчными кислотами. При нефротическом синдроме на фоне снижения ЛПВП возрастает по неизвестным причинам количество ЛПНП и ЛПОНП. В печени повышается синтез ЛПОНП, обнаруживается снижение процессов липопротеинлиполиза, которые приводят к расщеплению ТГ в ТГ-богатых ЛПОНП и хиломикронах. Задержка, нарушения в скоординированной деятельности ферментов, участвующих в ЛП-липолизе, ведут к накоплению в плазме крови ЛПОНП, ЛПНП и ЛП промежуточной плотности (ЛППП), которые являются промежуточными между ЛПОНП и ЛПНП и также обладают способностью проникать в артериальную

* Лекция прочитана на Российско-французской школе-семинаре «Передовые рубежи нефрологии» в Голицино