

# Физиологические механизмы водно-солевого равновесия

**А.Г. Гинецинский**  
**«НАУКА», Москва-Ленинград, 1964**

Мы продолжаем публикацию избранных глав из монографии выдающегося отечественного физиолога А.Г. Гинецинского «Физиологические механизмы водно-солевого равновесия».

## Глава IV ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧКИ

Около 60% общего веса тела наземных животных составляет вода. Она находится в клетках, пропитывает межклеточные щели, циркулирует в лимфатических и кровеносных сосудах. Применяя специальные приемы исследования, вводя краски, инулин, роданистый аммоний, мочевины, натрий, дейтерий, тритий и другие вещества, можно определить так называемые пространства для этих веществ, т. е. объем воды, в котором растворяются они в условиях организма. Отсюда вычисляются размеры жидкостных секторов, в сумме своей составляющие общую воду тела (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение воды в теле собаки

Жидкостный сектор	% от веса тела	Метод определения
Вся вода тела	65	Пространство дейтерия
Внеклеточная вода	20	Пространство инулина
Внутриклеточная вода	45	Разность между пространством дейтерия и инулина
Вода плазмы крови	5	Пространство краски Т-1824
Интерстициальная вода	15	Разность между пространством инулина и краски

Между интерстициальной жидкостью и плазмой крови происходит непрерывный обмен, выравнивающий физико-химические градиенты так, что все фракции внеклеточной воды находятся в осмотическом равновесии. Значительно сложнее протекают процессы обмена между внутриклеточной и внеклеточной водными фазами.

Хорошо известно, что при повышении осмолярной концентрации экстрацеллюлярной фазы вода покидает клетку, а при понижении поступает в нее и клетка набухает. Вопрос осложняется тем, что ткани, будучи помещены в изотоничные интерстициальной жидкости растворы, сохраняют свой объем только в том случае, если их дыхание поддерживается на достаточно высоком уровне. Если же они подвергаются анаэробизму или окислительный процесс в них подавлен ферментическими ядами, клетки гипергидратируются. Для того, чтобы избежать набухания, лишённые окислительного обмена клетки должны быть помещены в растворы, осмотическое давление которых значительно выше, чем в их внутренней среде (Orie, 1950, 1954; Robinson,

1950, 1953, 1960). Какова бы ни была истинная причина этого феномена, он несомненно свидетельствует о том, что клетки высших животных находятся в сложном отношении со своей внутренней средой. Степень их гидратации есть результат не статического, а динамического равновесия.

Благополучное существование требует, чтобы водно-солевое равновесие сохранялось во всех жидкостных секторах организма, а именно: 1) чтобы общее количество воды в теле было достаточно и нечрезмерно, 2) чтобы объем экстрацеллюлярной фазы находился в определенном соотношении с количеством растворенных в ней веществ, 3) чтобы осмотическое давление тканевой жидкости не выходило за пределы, при которых возможно сохранение оптимального объема внутриклеточной воды, 4) чтобы активные процессы, работающие на уровне клеток, эффективно охраняли постоянство объема содержащейся в них воды.

Все эти стороны гомеостаза у пресноводных животных обеспечиваются удалением излишков воды через экскреторные органы. Наземные же животные, напротив, постоянно озабочены пополнением запасов воды тела, так как они непрерывно теряют ее в процессе своей жизнедеятельности.

Отклонение водного равновесия от оптимума может быть абсолютным и относительным. Оно может ограничиваться внеклеточной фазой или же оно может отклоняться, нарушая гомеостазис внутри клетки в сторону минуса или в сторону плюса.

### Гипергидратация

Термином «гипергидратация» обозначается сложное понятие, которое нуждается в специальном рассмотрении.

Гипергидратация является абсолютной, когда увеличивается общий объем жидкости организма, без изменения ее осмотического давления. Это может случиться, например, после введения изотоничного жидкостям тела раствора солей.

Гипергидратацию называют относительной, когда она сопровождается уменьшением концентрации хлористого натрия в экстрацеллюлярной водной фазе. Наиболее обычным примером такой гипергидратации является понижение осмотического давления после питья воды.

Гипергидратация бывает внеклеточной, когда увеличение объема ограничивается экстрацеллюлярной фазой. Это имеет место при отеках, при которых возрас-

тает количество интерстициальной жидкости. Объем внутриклеточной воды при этом может остаться без изменений и даже уменьшиться.

Гипергидратация может быть и внутриклеточной. Она является первичной, если причина лежит в увеличении сорбционных свойств цитоплазмы, обусловленном тем или иным нарушением процессов, происходящих на уровне клетки. Внутриклеточная гипергидратация, однако, чаще бывает вторичной, когда она возникает как следствие чрезмерного уменьшения осмотического давления внутренней среды.

Абсолютная внеклеточная и первичная внутриклеточная гипергидратации относятся к области патологии. В этой книге, трактующей вопросы физиологических регуляций, речь будет идти только об относительной внеклеточной и вторичной внутриклеточной гипергидратации, т. е. о состояниях, которые непрерывно приходится корректировать пресноводным и время от времени наземным животным.

У низших животных гипергидратация в большинстве случаев тяжелых последствий не вызывает. Так, например, содержание воды в тканях морских червей после пребывания их в гипотонической внешней среде возрастает до 89% вместо исходного 81%. Однако ткани не обнаруживают при этом никаких признаков повреждения (Гинецинский, Васильева, Закс, Соколова, 1960). В случае адаптации *Gunda ulvae* ежедневное набухание в пресной воде сопровождается увеличением объема тела на 80%. Такая крайняя гипергидратация, однако, почти не нарушает обычной жизнедеятельности червя.

Чем выше поднимаются по филогенетической шкале организмы, тем более грозную опасность представляет собой избыток воды. Особо чувствительны к гидратационным изменениям нервные клетки высших позвоночных. Поступление в организм воды в количествах, превышающих эффективность систем ее удаляющих, приводит к «водному отравлению». В легких случаях оно ограничивается тошнотой, в тяжелых – возникают судороги, коматозное состояние и смерть. Экстрацеллюлярная гипергидратация сама по себе опасности не представляет.<sup>1</sup> Однако если понижение осмотического давления внутренней среды переходит некоторый предел, оно влечет за собой и гипергидратацию клеток, последствия которой весьма существенны. При избытке воды внутриклеточная концентрация всех биологически важных веществ, в том числе и энзимов, отклоняется от оптимальной, и нормальное течение клеточных процессов нарушается.

### **Реакция на избыточное поступление воды**

Все позвоночные животные надежно защищены от опасности водного отравления. Адаптация их пресноводных предков к жизни в гипоосмотической среде включала в себя, как обязательное звено, предотвращение возможности внутриклеточной гипергидратации. Защита их от гипергидратации обеспечена миллионами лет эволюционного процесса, создавшего гломерулярную почку рыб, экскреторный орган, кото-

рый обладает производственной мощностью, превышающей возможную скорость поступления воды из внешней среды. То же самое относится и к амфибиям, условия гомеостаза которых ничем не отличаются от пресноводных рыб.

Амфибии способны поддерживать водное равновесие, при сохранении постоянства веса тела, в достаточно широком диапазоне экологических условий. Так, например, когда при повышении температуры воды скорость поступления ее из внешней среды увеличивается, соответственно возрастает и размер диуреза (Krause, 1928). По данным Шмидт-Нильсена и Форстера (Schmidt-Nielsen a. Forster, 1954), при температуре воды 25°С *Rana clamitans* выделяет мочи в 4 раза больше, чем при температуре воды 5°С. Однако это далеко не предел повышения эффективности их почек. Если вызвать добавочную гидратацию, введя лягушке в лимфатический подкожный мешок дистиллированную воду, диурез еще раз четырехкратно увеличивается (табл. 2).

Водное отравление у амфибий и рыб может иметь

Таблица 2  
Зависимость мочеотделения от температуры и добавочной гидратации  
(по Schmidt-Nielsen a. Forester, 1954)

Условия эксперимента	Мочеотделение, в мл на 100 г веса в час
В воде при 5°С	0,32
при 25°С	1,32
После инъекции дистиллированной воды 15% от веса тела	5,28

место только как явление патологическое, как следствие прекращения нормальной деятельности почечного аппарата.

При переходе к наземному образу жизни вода перестает быть постоянной опасностью для гомоосмотических организмов. Однако время от времени и сухопутные животные подвергаются опреснению, когда они, возмещая дегидратационные потери, под влиянием жажды наполняют свой желудок водой.

Сравнительно-физиологическая характеристика реакции на одномоментное поступление воды, по данным нашей лаборатории, приводится в таблице 3. Испытуемым животным вода вводилась в пищеварительный тракт в количестве 5 мл на 100 г веса тела. Индикатором состояния экстрацеллюлярной фазы служила величина осмотического давления плазмы. Степень увеличения воды в крови (гидремия) определялась по изменению концентрации плотных веществ плазмы, по показанию рефрактометра.

У черепах после водной нагрузки совсем не наблюдается изменений ни рефрактометрического индекса, ни осмотического давления.

У птиц содержание плотных веществ падает более чем на 30%, а осмотическое давление – на 7%. У млекопитающих же соответствующие показатели составляют около 10% для рефрактометрического индекса и 5% для осмолярной концентрации плазмы. В то же время птицы и млекопитающие в разгаре диуретической реакции

<sup>1</sup> Этим гипергидратационное нарушение водного равновесия отличается от дегидратационного, наиболее тяжелые симптомы которого связаны с уменьшением объема внеклеточной жидкости, в первую очередь плазмы крови.

Таблица 3

**Влияние водной нагрузки (5 мл на 100 г веса тела) на диурез, содержание плотных веществ и осмотическое давление плазмы**

	Диурез, в мл на 100 г веса в час		% содержания плотных веществ плазмы		Осмотическое давление плазмы, в мосм./л	
	Исходная величина	После водной нагрузки (максимум)	Исходная величина	После водной нагрузки (минимум)	Исходная величина	После водной нагрузки (минимум)
Черепаша	0,11	0,70	3,9	3,8	310	307
Курыца	0,11	3,60	4,4	2,9	326	303
Собака	0,24	3,20	5,4	4,9	330	312

выводят в час более половины избытка воды, тогда как черепахи всего лишь 1/7 часть (0,7 мл на 100 г веса из введенных 5 мл). Это не совсем понятное соотношение может быть объяснено, если допустить, что у черепах введенная вода, почти не задерживаясь в крови, переходит в интерстициальную фазу, где и депонируется, пока не будет выведена почками. У млекопитающих, как показывают соответствующие расчеты, из каждых введенных 5 мл воды в плазме задерживается 0,5 мл (Курдубан, 1954; Инчина, 1957).

Как бы то ни было, наземные животные заметных признаков гипергидратации после одномоментного введения больших количеств воды не обнаруживают. Небольшие отклонения внутренней среды от нормы быстро выравниваются компенсаторным возрастанием диуреза, который у млекопитающих увеличивается в 13 раз. У птиц мочеотделение увеличивается еще более. Однако при оценке этого факта следует иметь в виду особенности рассматриваемого эксперимента.

Как известно, птицы и рептилии жидкой мочи в естественных условиях не выделяют, так как вода всасывается у них в клоак.

В нашем эксперименте моча собиралась через канюлю специальной конструкции, укрепляемую на стенке клоаки, над местом впадения в нее мочеточников. Непосредственно из них и поступала моча, минуя реабсорбционный механизм клоаки. Получаемые таким способом величины характеризуют, следовательно, только функцию почки, а не всей системы в целом, участвующей в регуляции водного обмена.

Несомненно, что в естественных условиях и у птиц после значительной водной нагрузки моча выделяется в виде жидкости, а не пастообразной массы, как обычно. Однако количество ее далеко не таково, как в эксперименте, исключаящем всасывание в клоак.

**Противодействие гипергидратации млекопитающих**

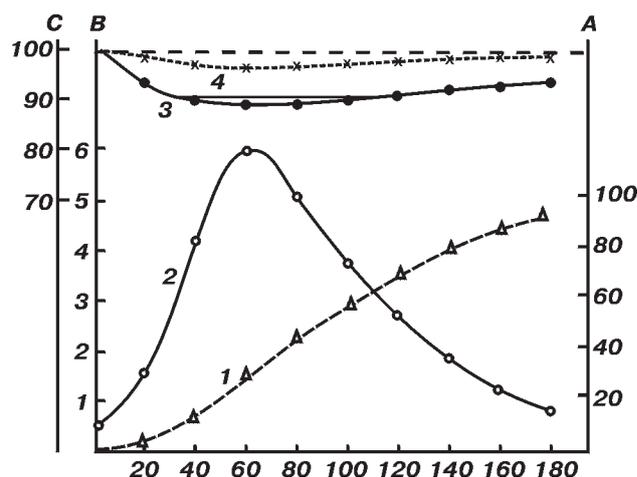
Особенно подробно изучен водный диурез у млекопитающих, у которых он явился предметом бесчисленных исследований.

Первое, что поразило экспериментаторов, приступивших к изучению реакции на поступление больших количеств воды – это чрезвычайная сопротивляемость человеческого организма гипергидратации. Испытуемые выпивали до 5 литров воды на протяжении 2 часов, не обнаруживая никаких признаков патологического состояния (Haldane a. Priestley, 1915/1916; Adolph, 1921; Smirk, 1944; Baldes a. Smirk, 1934). Было отмечено лишь некоторое уменьшение электропроводности плазмы, понижение концентрации плазменных белков и

процента гемоглобина. Аналогичные результаты были получены и в опытах на собаках (Green a. Rowntree, 1927; Riach, 1930; Smirk, 1932; Adolph a. Kingsley, 1940).

Материалом для количественной оценки реакции, противодействующей гипергидратации, располагает и наша лаборатория (Курдубан, 1954; Инчина, 1957). Собакам с хронической фистулой мочеточников вводилась через зонд вода из расчета 50 мл на 1 кг веса тела. Затем в течение 3 часов определялись размер диуреза, суммарная концентрация белков (по показаниям рефрактометра) и осмотическое давление плазмы. Средние результаты из большого числа опытов изображает рисунок 1.

Концентрация плотных веществ и осмотическое давление плазмы начинает уменьшаться сразу же после



**Рис. 1. Реакция собаки на введение в желудок воды (50 мл/кг). (Курдубан, 1954).**

1 – выделение воды в % от введенного количества (ордината А); 2 – мочеотделение в мл на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в минуту (ордината В); 3 – концентрация плотных веществ в плазме крови по показаниям рефрактометра в % от исходной величины (ордината С); 4 – осмотическое давление крови в % от исходной величины (ордината С). По абсциссе – время в минутах от момента введения воды

введения воды. Столь же быстро развивается диурез. Однако на протяжении 40 мин. гипергидратационные явления нарастают быстрее, чем компенсирующая реакция, и гидремия плазмы продолжает увеличиваться. По истечении часа мочеотделение достигает своего максимума. С этого момента концентрация плотных веществ и осмотическое давление стабилизируются и затем начинают приближаться к исходному уровню. Криоскопическая точка плазмы достигает нормальных величин на 140-й минуте, показания же рефрактометра

остаются пониженными до конца 3-часового опыта, когда из организма выводится 88% от влитой в желудок воды.

Описанный ход реакции на одномоментное поступление воды является типичным для всех млекопитающих, включая человека. По нашим данным, после выливания воды, составляющей 2% от веса тела, диурез взрослого здорового человека возрастает в 4 раза, а концентрация плотных веществ понижается на 6%. Через 3 часа, когда организм освобождается от 4/5 введенного количества воды, рефрактометрический индекс плазмы приближается к норме.

Приведенные количественные показатели являются средними, в которых нивелируются индивидуальные различия, хотя в отдельных случаях они могут быть значительными. Однако эти данные достаточно отчетливо демонстрируют, что запас производственной мощности гломерулярной почки у наземных животных настолько велик, что вызвать у них патологическое состояние простым вливанием воды в желудок почти невозможно. Водное отравление может произойти лишь в том случае, когда экскреторная функция по той или иной причине нарушена или когда одновременно с поступлением больших количеств воды организм теряет хлористый натрий, как это имеет место при потреблении пресной воды после обильного потоотделения.

### **Механизм водовыделительной функции почки**

Водовыделительная функция гломерулярной почки у всех позвоночных, начиная с амфибий, включает в себя три процесса: фильтрацию, проксимальную реабсорбцию и дистальную реабсорбцию. Почки птиц и в особенности млекопитающих обладают еще и четвертым процессом – механизмом осмотического концентрирования мочи. У рыб процесса регулируемой дистальной реабсорбции нет.

В результате опытов с микропункцией нефронов и расчетов, основанных на принципе очищения, внешняя сторона всех этих процессов выяснена с почти исчерпывающей полнотой. Вопрос же о том, какие силы транспортируют воду в различных отделах нефрона, является до сих пор одним из основных в физиологии почек.

Для прогрессирующего развития знаний в этой области характерно постепенное вытеснение принципа активного транспорта воды и замена его пассивным. Первые теории мочеобразования рассматривали почку как железу обычного типа. Все совершающиеся в ней процессы, в том числе и отделение воды, для исследователей первой половины прошлого столетия были бесспорным следствием секреторной работы железистого эпителия, т. е. процессом безусловно активным.

Для Боумена, впервые выдвинувшего представление о клубочке как о специальном отделе нефрона, поставляющем воду для образования мочи, идеи о возможности пассивного транспорта воды не существовало.

Эта идея возникла, когда Людвиг предположил, что начальным звеном мочеобразования является физический процесс – фильтрация. Он пошел еще дальше, попытавшись объяснить и обратное всасывание фильтрата в канальцах действием осмотических сил, не прибегая к физиологическому понятию секреции.

Представление о пассивном процессе в клубочках, об ультрафильтрации как основе мочеобразования, окончательно утвердилось в 20-х годах текущего столетия. Канальцевая же часть теории Людвига в ее первоначальном виде была отвергнута.

Реабсорбция всех ингредиентов мочи, в том числе и воды, была признана активной секрецией, только происходящей в обратном ожидаемому Боуменом и Гейденгайном направлении – из просвета канальцев в кровь.

Фильтрационно-реабсорбционная основа мочеобразования, блестяще предвиденная Людвигом, была доказана опытами с микропункцией капсулы клубочка. Исследование жидкости, полученной из различных частей канальцев, установило вместе с тем активную природу реабсорбции таких веществ как глюкоза, соли натрия и др. Одновременно оно поставило под сомнение вопрос об активности процесса реабсорбции воды, по крайней мере в проксимальном сегменте нефрона.

### **Проксимальная реабсорбция**

В проксимальном сегменте, который включает в себя отдел канальцев от клубочка до нисходящей части петли Генле, полностью завершается обратное всасывание глюкозы и возвращается в кровь около 4/5 профильтрованного натрия и хлоридов. Общий объем гломерулярного фильтрата уменьшается до 1/8 своего первоначального значения. Осмотическое же давление мочи при этом совершенно не изменяется и, так же как и в ультрафильтрате, равно давлению крови (Walker a. oth., 1937, 1941). Таким образом, в процессе проксимальной реабсорбции не было обнаружено основного критерия активного транспорта – движения воды против осмотического градиента. Уже одно это делало весьма вероятным предположение, что перемещение воды, не сопровождающееся нарушением осмотического равновесия, есть пассивный процесс.

Более прямые доказательства того, что реабсорбцией воды в проксимальном сегменте управляют осмотические закономерности, были получены путем введения в кровь фильтрующихся, но не подвергающихся реабсорбции осмотически активных веществ (маннит, сахараза, серноокислые соли и т. д.).

Переходя в канальцевую часть нефрона, эти вещества, в зависимости от того, способны ли проксимальный сегмент к активному транспорту воды или нет, могли бы вызвать один из двух эффектов.

1. Если активный транспорт воды существует, поступление маннита или подобных ему веществ может не оказать существенного влияния на объем проксимальной мочи, поскольку вода способна перемещаться против градиента. В этом случае осмотическое давление мочи должно возрасти и превысит давление крови.

2. Если транспорт воды полностью пассивен, осмотическая концентрация проксимальной мочи останется без изменений, так как в канальцах задержится вода в количестве, эквивалентном не реабсорбированным веществам. Объем мочи должен в этом случае возрасти.

Опыт показывает, что при действии всей этой группы веществ, получивших вполне определенное наименование – осмотические диуретики – проксимальная реабсорбция резко уменьшается, а мочеотделение

сильно возрастает.

Поступающие в тубулярную жидкость осмотически активные вещества уменьшают объем реабсорбции в том случае, когда они совсем не подвергаются обратному всасыванию (например, маннит или сернокислые соли) или когда они фильтруются в большем количестве, чем они могут быть реабсорбированы (например, глюкоза или соли натрия при избыточном их содержании в крови). Такие вещества удерживаются в проксимальном сегменте воду соответственно создающейся осмолярной концентрации, которая в сумме не может превышать концентрацию в плазме, поскольку этот отдел нефрона не способен осмотически концентрировать мочу. В создании осмотического давления, лимитирующего объем реабсорбции, принимают участие теперь не только мочевины и натрий, но и невсасывающийся диуретик. Количество жидкости, прошедшей через проксимальные каналы, поэтому значительно возрастает. Это и влечет за собой резкое увеличение мочеотделения, так как проксимальная реабсорбция представляет собой основную операцию по уменьшению объема фильтрата. Дистальные каналы не могут компенсировать нарушения, внесенные осмотическими диуретиками в проксимальный процесс.

При введении достаточно больших количеств осмотического мочегонного диурез может приобрести огромные размеры. Так, у собак удавалось получить мочеотделение, равное 2/3 объема фильтрата. У человека это соответствовало бы току мочи в 80 мл в минуту. Можно считать, что при таком чрезвычайном диурезе дистальная реабсорбция не успевает внести свои коррективы, и из мочеточников вытекает жидкость, практически соответствующая по своему составу проксимальной моче. Она становится при этом почти изотоничной крови. Таким образом, движения воды против осмотического градиента в проксимальном сегменте и при этой форме эксперимента не обнаруживаются (Wesson a. Anslow, 1948; Mudge a. oth., 1949).

При сопоставлении всего относящегося к данной проблеме материала пришли к заключению, что активная деятельность клеток проксимального сегмента проявляется в реабсорбции глюкозы, фосфатов, хлоридов, бикарбонатов натрия и ряда других веществ. Для всех них были обнаружены градиенты моча-кровь, против которых происходит всасывание. Что же касается воды, то она пассивно диффундирует через стенку канальцев, следуя за активно реабсорбируемыми веществами, выравнивая осмотическую неравновесность по мере ее возникновения.

Проксимальная реабсорбция получила название обязательной.

В отношении воды этот термин оправдывается тем, что вода обязательно следует за реабсорбируемыми веществами.

### ***Дистальная реабсорбция воды***

Несколько схематизируя изложение, можно сказать, что фильтрация и проксимальная реабсорбция – предварительные процессы, в меру своих функциональных возможностей монотонно поставляющие материал в количестве, достаточном для дальнейшей окончательной экскреторной обработки. Избиратель-

ные же процессы, составляющие сущность почечной деятельности, направленной на охрану постоянства внутренней среды, реализуются в дистальном сегменте, в состав которого входят восходящая часть петли Генле, дистальный извитой каналец, связующий отдел и собирательная трубка. Этот отдел нефрона способен работать против осмотических сил и отделять воду от растворенных в ней веществ. Вода приобретает здесь самостоятельное значение, и моча может подвергаться как разведению, так и концентрированию. Пройдя через собирательную трубку, она уже не обязательно изотонична плазме.

Роль почки как органа осморегуляции и основана на том, что в дистальных отделах канальцев реабсорбция воды является процессом, регулируемым в целях поддержания осмотического равновесия жидкостей тела. В противоположность обязательной проксимальной реабсорбции дистальная обозначается как факультативная.

В то время как процесс обязательной реабсорбции стабилизирован, факультативная реабсорбция очень изменчива. Будучи объектом важных регуляций, тонко приспособляющих почечную функцию к изменяющимся условиям водно-солевого обмена, она может колебаться в самых широких пределах. Факультативная реабсорбция может упасть до нуля, и тогда вся прошедшая через проксимальный сегмент жидкость выделяется в виде гипотонической мочи, лишь немного отличающейся от пресной воды. Дистальные отделы могут работать очень эффективно, и тогда почти весь избежавший проксимальной реабсорбции объем фильтрата поступит обратно в кровь, а выделится лишь небольшое количество мочи с осмотическим давлением в несколько раз более высоким, чем в крови.

Вся характеристика процессов дистальной реабсорбции воды, по-видимому, указывала на ее активный характер. В особенности же свидетельствовала об этом зависимость ее от антидиуретического гормона нейрогипофиза (АДГ). Вплоть до последнего времени считалось, что стимулированное специальным гормоном обратное всасывание в дистальном сегменте – это подлинно активный процесс, в котором вода движется против осмотического градиента за счет работы, производимой почечными клетками под влиянием АДГ.

Однако при более тщательном анализе пришлось отказаться от предположения об активном характере транспорта воды и для факультативной реабсорбции.

Новые представления возникли в связи с усовершенствованием техники микропункции нефронов почек млекопитающих, когда удалось получить мочу не только из проксимального, но и из различных отделов дистального сегмента.

Оказалось, что моча перед самым вступлением ее в собирательные трубки все еще остается изотоничной плазме крови. Отсюда был сделан вывод, что и дистальная реабсорбция в отношении воды пассивна. Активным процессом, так же как и в проксимальной реабсорбции, является и здесь транспорт натрия в кровь. Судьба же воды определяется не активной работой эпителия, но состоянием канальцев. В отсутствие АДГ они водонепроницаемы. Факультативная реабсорбция не осуществляется, происходит водный диурез.

При действии АДГ стенка дистального сегмента

становится проходимой для воды, которая, повинуясь осмотическим закономерностям, пассивно покидает просвет канальцев. Происходит антидиурез.

### Концентрирующий процесс

Все вещества, подлежащие удалению из организма, проходя через канальцевую часть нефрона, концентрируются по сравнению с их исходным состоянием в фильтрате. Концентрация веществ может повышаться просто оттого, что они не реабсорбируются, а вода, в которой они растворены, уходит обратно в кровь. Типичным примером таких веществ является инулин. Концентрационный индекс его (отношение содержания в моче к содержанию в плазме –  $U/P_{in}$ ) является эталоном концентрирования за счет всасывания воды. По тому, насколько повышается в моче (по сравнению с фильтратом) концентрация этого совершенно не подвергающегося реабсорбции полимера фруктозы, можно судить о количестве всосавшейся в процессе мочеобразования воды. Если будет, например, найдено, что  $U/P = 20$ , это означает, что объем мочи в 20 раз меньше фильтрата, т. е. из каждых 100 мл воды, прошедших через клубочки, 95 мл подверглось обратному всасыванию. Концентрирование инулина – это пассивный процесс.

В противоположность этому многие вещества концентрируются в моче активно за счет деятельности почечного эпителия, секретирующего их в просвет нефрона из крови. Это имеет место при экскреции конечных продуктов азотистого обмена у амфибий, рептилий и птиц. У млекопитающих активному концентрированию подвергается ряд чужеродных организму веществ – парааминогиппуровая кислота, пенициллин и др. Мочевина же у них концентрируется пассивно, в результате реабсорбции воды. Концентрационный индекс при этом не достигает такой же величины, как у инулина, так как стенка нефрона для мочевины не абсолютно непроницаема.

Содержание веществ в моче при пассивном и в особенности при активном концентрировании может возрасти в сотни раз.

В таблице 4 приводятся данные, характеризующие отношение моча/плазма для суммарной концентрации осмотически активных веществ. Цифры эти неизмеримо более скромны, чем величины, характеризующие концентрирование инулина или мочевины. Однако только для последней графы таблицы применяется термин «концентрирующий процесс» в том строго определенном значении, которое он приобрел в современной физиологии почек.

Увеличение количества вещества, растворенного в единице объема мочи, всегда определяется одним и тем же словом – концентрирование. Специально же физиологическое значение этого термина относится лишь к такому процессу концентрирования, в котором вода перемещается против осмотического градиента.

Никакого материала для суждения о том, в каких условиях транспортируется вода из канальцев в кровь, определение  $U/P_{in}$  не дает.

Концентрационный индекс инулина может быть одинаков при водном диурезе, когда реабсорбция воды идет в направлении осмотического градиента и при действии осмотических мочегонных, когда реабсор-

Таблица 4  
Отношение концентраций моча/плазма ( $U/P$ ) для различных веществ

	Активно экскретируемые вещества	Инулин	Суммарная осмотическая активность
Рыба	25 <sup>1</sup>	2	0,3
Лягушка	34 <sup>2</sup>	9	0,6
Курьца	3000 <sup>3</sup>	150	1,4
Собака	500 <sup>1</sup>	250	5,0

<sup>1</sup> Парааминогиппуровая кислота

<sup>2</sup> Мочевина

<sup>3</sup> Мочевая кислота

бция происходит несмотря на то, что осмотическое давление мочи выше, чем крови.

Критерием же концентрирующего процесса в специальном физиологическом значении термина является отношение осмотически активных веществ моча/плазма ( $U/R_{osm}$ ). Если оно меньше единицы, концентрирующий механизм не работает, если больше – реабсорбция идет против градиента, механизм включен. Соответственно этому ни почка рыб, ни почка лягушек, несмотря на 34-кратное, по сравнению с кровью, повышение содержания мочевины, концентрирующим механизмом не обладает.

У птиц, которые впервые приобретают концентрирующий механизм, эффективность его еще невелика. Чрезвычайное же концентрирование мочевины в их моче возможно только благодаря свойствам этого вещества, выпадающего в осадок по мере всасывания воды.

Употребление термина «концентрирование» в его двойном – общем и специальном – значении вносит заметные неудобства. С ними приходится, однако, мириться, так как никакого другого общеупотребительного термина, который обозначал бы способность образовывать гиперосмотическую мочу, не существует.

Вплоть до самого недавнего времени считалось очевидным, что концентрирование, при котором вода движется против осмотического градиента, представляет собой безусловно активный процесс. Однако, как будет видно из дальнейшего, и в этом случае, вопреки кажущейся очевидности, вода по-прежнему всасывается пассивно, не против, а в направлении действия осмотических сил.

### Мочевина

Несмотря на то что с 1773 г., со времени, когда в моче была открыта мочевина, она неизменно привлекала к себе наибольшее внимание исследователей почечной функции, процессы, связанные с ее выведением, до сих пор остаются наименее ясным разделом физиологии мочеотделения млекопитающих.

Известно, что почки амфибий экскретируют мочевину, активно концентрируя ее в моче. В противоположность этому выведение мочевины у млекопитающих представляет собой пассивный процесс. Она легко фильтруется через клубочковый аппарат, поступая в канальцы в количествах, превышающих потребность экскреции. Проблема выведения мочевины заключается не в том, чтобы транспортировать ее в полость нефрона,

а в том, чтобы воспрепятствовать обратной диффузии этого свободно проникающего через животные мембраны вещества.

По мере того как его концентрация будет повышаться, оно должно было бы покидать полость нефрона. Такой процесс и имеет место в действительности. Однако мочевины все же значительно концентрируется в окончательной моче. Поскольку это концентрирование происходит пассивно, т. е. так же как и в случае инулина, исключительно за счет реабсорбции воды, придется признать, что стенки канальцев, в противоположность другим животным мембранам, в какой-то степени непроницаемы для мочевины. О природе этой особенности канальцев ничего не известно.

Более того, в процессе образования мочи мочевины перемещается не только из просвета нефрона в интерстиций, но и обратно, как это показывает исследование методом микропункции. Судьба мочевины в канальцах оказалась в достаточной мере сложной (Gottschalk, 1961; Ullrich a. oth., 1961).

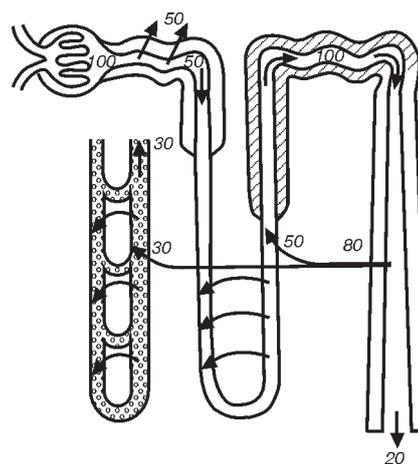
Концентрационный индекс инулина в моче, полученной из проксимальных канальцев, равен 3. Для мочевины же он в два раза меньше. Это означает, что половина профильтровавшейся мочевины подвергается здесь обратному всасыванию. Она, следовательно, относительно легко проходит через стенки проксимальных канальцев.

После прохождения жидкости через петлю Генле мочевины оказывается в большей концентрации, чем инулин. Причины этого неясны. Согласно одному предположению, мочевины в восходящем колене петли активно реабсорбируется, участвуя вместе с натрием в создании поперечного градиента поворотной-противоточной системы. Тем самым создается высокая концентрация этого вещества в интерстиции, которая заставляет его диффундировать обратно в канальцы (Schmidt-Nielsen, 1958).

Феномен повышения индекса в начальной части дистальных канальцев может быть, однако, объяснен и без привлечения гипотезы об активном транспорте мочевины в петле Генле (Levinsky a. Berliner, 1959).

Как бы то ни было, уже во второй трети дистальных канальцев устанавливаются прежние отношения, и концентрационный индекс мочевины становится снова меньше, чем для инулина (табл. 5).

Результаты прямых анализов мочи заставляют признать, что в дистальных частях нефрона имеет место интратубулярная циркуляция мочевины, согласно схеме, изображенной на рис. 2.



**Рис. 2. Внутринефронный кругооборот мочевины. (Ullrich a. oth., 1961).**

Стрелки показывают движение мочевины. Половина профильтровавшегося вещества реабсорбируется в проксимальных канальцах. 30% оставшегося количества реабсорбируется в собирательных трубках, а 20% выделяется с мочой. Реабсорбирующаяся в собирательных трубках мочевины частично поступает обратно в канальцы (50%) и частично всасывается в кровь (30%)

Мочевины диффундирует из собирательных трубок в восходящие части петель Генле и снова поступает в трубки через дистальные канальцы.

Степень концентрации мочевины в окончательной моче определяется процессами, происходящими в собирательных трубках. При полиурии, когда реабсорбция воды падает, соответственно уменьшается и пассивное концентрирование веществ. Обратная диффузия мочевины в связи с этим сильно замедляется и концентрационный индекс ее приближается к индексу инулина (Shannon, 1936; Васильева, 1957). При особенно большом диурезе индексы почти выравниваются.

При олигурии, напротив того, концентрация мочевины возрастает. Этим создаются условия для усиленной обратной диффузии этого вещества, что и находит свое выражение в преобладании индекса инулина над индексом мочевины. В опыте, приведенном в табл. 18, поставленном на животном в состоянии антидиуреза, инулин концентрируется почти в 8 раз больше.

Вместе с тем, именно в этих условиях и проявляется относительная непроницаемость стенки канальцев для мочевины. Несмотря на противодействие диффузионного процесса, U/P достигает при олигурии 90, свидетельствуя, что скорость пассивной реабсорбции воды значительно опережает диффузию мочевины.

Необходимо отметить, что зависимость концентрирования мочевины от водовыделительной функции почки не отражается на экскреции этого вещества. Независимо от того, в какой концентрации выделяется мочевины, абсолютное количество выводимого вещества определяется тем, сколько его фильтруется, т. е. размером клубочкового процесса. В среднем пассивной реабсорбции подвергается от 1/4 до 1/3 количества мочевины,

**Концентрирование веществ в нефроне почки крысы (Концентрированный индекс моча/кровь (U/P))**

	Проксимальные канальцы	Дистальные канальцы		Окончательная моча
		Первая 1/3	Последние 2/3	
Мочевины	1,5	7,7	10,5	90
Инулин	3,0	6,9	14,9	690

Из каждых 100 частей мочевины, избежавшей реабсорбции в проксимальных канальцах, около 20 выделяется с мочой. Из остальных 80 частей 30 всасываются в кровь и покидают почку, 50 участвуют в кругообороте.

Таблица 5

поступившей в начальную часть нефрона.

Выводимое количество вещества равняется произведению из объема мочи на концентрацию. Для мочевины эти отношения таковы, что увеличение концентрации компенсирует уменьшение мочеотделения, так что интенсивность экскреции от размера диуреза<sup>1</sup> практически не зависит (табл. 6).

Когда моча, по окончании проксимальной реабсорбции, вступает в дистальный сегмент, основными веществами, определяющими ее осмолярную концентрацию, остаются мочевины и соли натрия. При этом

Таблица 6  
Выведение мочевины почкой собаки  
(Васильева, 1953)

Диурез, в мл/мин	Концентрация мочевины в моче, в мг/мл	Выведение мочевины, в мг/мин
0,72	8,51	6,12
1,76	4,82	8,46
2,64	3,19	8,42
5,68	1,42	8,06
6,56	1,28	8,36

90% осмотического давления создается натриевыми солями и лишь 10% мочевиной. В окончательной же моче отношения решительно изменяются. Натрий из мочи исчезает почти полностью, мочевины же сильно концентрируется и практически почти целиком определяет теперь осмотическую активность покидающей организм жидкости.

#### «Осмотически свободная» вода

Концентрацию мочевины в жидкости, вступающей в дистальный сегмент, можно вычислить, исходя из следующих соображений.

У млекопитающих мочевины в плазме, а следовательно и в фильтрате, содержится в количестве около 30 мг на 100 мл, т. е. в виде 0,005 молярного раствора. В проксимальном сегменте подвергается обратному всасыванию примерно 7/8 воды фильтрата. Если бы мочевины не всасывалась совсем, ее концентрация возросла бы при этом в 8 раз и стала бы 0,040 молярной. Однако мочевины подвергается частичной реабсорбции. Для упрощения расчетов примем, что обратно в кровь уходит 1/4 профильтрованного количества. При этом допущении оказывается, что по окончании проксимального процесса в канальцах остается 0,03 молярный раствор мочевины. Она не электролит, и поэтому осмотическая активность, выраженная в осмолях, в этом случае равна молярности. Таким образом, жидкость, вступающая в дистальный сегмент, содержит 30 миллиосмолей мочевины в литре.

Дальнейшая судьба мочи зависит от водного режима организма. Если он находится в состоянии крайней гипергидратации, факультативная реабсорбция воды не происходит совсем. Диурез соответственно возрастает, и у человека он может достигнуть около 15 мл/мин. Натриевые соли, составляющие в начальной части

дистального сегмента 90% общей осмолярной концентрации мочи, при этом почти полностью реабсорбируются. Осмотическая активность мочи определяется теперь практически одной мочевиной, выделяющейся в концентрации 30 мосм./л.<sup>2</sup> Для того, чтобы вывести это количество мочевины в виде изотоничного крови раствора (300 мосм./л), требуется всего лишь 1,5 мл, т. е. 1/10 часть фактически образующейся мочи. Остальные же 13,5 мл, которые служили в начале дистального процесса растворителем для солей натрия, теперь освобождаются и становятся избытком, создающим гипотоничность мочи.

Исходя из этих соображений, было сформулировано понятие «осмотически свободной» воды (Smith, 1952, 1956), которое оказалось весьма полезным для количественной характеристики водо-выделительной функции почек.

Воду, выводимую почками, можно условно разделить на две фракции. Одна из них – это вода, являющаяся растворителем продуктов обмена, подлежащих экскреции. Другая – это вода, освободившаяся после дистальной реабсорбции солей натрия. Ее можно рассматривать как не содержащую растворенных веществ, т. е. дистиллированную воду.

Проблема противодействия гипергидратации имеет дело именно с этой «осмотически свободной» фракцией мочи. Эффективность осморегуляции в гипотонической среде определяется отнюдь не общим объемом диуреза, но количеством выделяемой свободной воды. Термин «диурез» для этого случая должен быть заменен более точно отражающим физиологическую сущность функции термином – гидрурез. Величина гидруреза вычисляется по давшему столь много для оценки функции почек расчетному принципу «очищения».

Условный объем осмотически связанной фракции мочи, служащий для экскретирования растворенных веществ, вычисляется как «осмотическое очищение» по обычной формуле:

$$C_{\text{osm}} = U/P \times V,$$

где  $U$  – концентрация осмотически активных веществ в моче,  $P$  – то же в плазме,  $V$  – размер диуреза в мл.

Условный же объем осмотически свободной фракции, величина гидруреза ( $CH_2O$ ) равняется разности между всей величиной диуреза и связанной фракции мочи

$$CH_2O = V - C_{\text{osm}}.$$

Преобразуя это выражение, находим, что

$$CH_2O = V - U/P \times V = V \times (1 - U/P).$$

Это уравнение и характеризует гидруретическую функцию почек в различных условиях водного режима.

У животных, способных противодействовать опреснению,  $U/P < 1$ . В этом случае  $(1 - U/P)$  приобретает положительное значение, величина которого и определяет объем гидруреза. Моча гипотонична по отношению к плазме крови.

Если  $U/P = 1$ , это означает, что продукты обмена экскретируются в концентрации изоосмотичной крови. Тогда выражение, стоящее в скобках, равно нулю и объем гидруреза также приобретает нулевое значение.

<sup>1</sup> Здесь имеется в виду здоровая почка. В патологических условиях, когда олигурия вызвана уменьшением фильтрации, соответственно уменьшается и экскреция мочевины.

<sup>2</sup> Для упрощения расчетов не будем принимать во внимание обратную диффузию мочевины в дистальных канальцах.

Вся вода мочи осмотически связана и для целей осмо-регуляции служить не может.

Если же  $U/P > 1$ , то выражение  $(1-U/P)$  становится отрицательным, а  $T_{H_2O}$  приобретает отрицательное значение. В этом случае уравнение количественно характеризует уже не гидруретическую, но концентрирующую функцию почек.

Характеристика гидруретической функции почек в сравнительно-физиологическом аспекте, по данным нашей лаборатории (Гинецинский, 1959; Васильева и Соколова, 1960; Гинецинский, Васильева и Наточин, 1961) приводится в таблице 7.

У пресноводных рыб свободная вода составляет более 3/4 объема мочи (0,42 мл на 100 г в час). У морских же, всегда находящихся в режиме дегидратации, свободной воды практически нет, вся она оказывается

Таблица 7  
Выведение осмотически свободной воды при ее избытке и недостатке, в мл на 100 г веса в 1 час

	В режиме избытка воды	В режиме недостатка воды
Пресноводные рыбы (щука)	0,32	-
Морские рыбы (смарнд)	-	0,01
Амфибии (лягушка)	2,1	0,25
Рептилии (черепаха)	0,4	0,02
Птицы (журица)	2,1	-0,03
Млекопитающие (собака)	1,6	-0,55

связанной. Гидрурез амфибий, с их легко проницаемыми кожными покровами, значительно выше, чем у пресноводных рыб, у которых вся поверхность тела, за исключением жабр, защищена плотной чешуей. Вместе с тем амфибии могут почти в 10 раз сокращать объем экскретируемой свободной воды, пребывая на суше.

Переход к наземному существованию отнюдь не уменьшает унаследованной от пресноводных предков способности противодействовать гипергидратации. Птицы и млекопитающие в соответствующих обстоятельствах выводят на единицу веса такой же объем свободной воды, как и амфибии. Однако, оказавшись в режиме недостатка воды, они существенно отличаются от своих предков. Не только амфибии, но и вполне сухопутные рептилии продолжают выводить в состоянии дегидратации некоторое количество свободной воды, отнимая ее у страдающих от ее недостатка тканей. Только птицы полностью освобождаются от этой необходимости, и только млекопитающие приобретают способность значительно концентрировать мочу против осмотического градиента.

### Осмотическое концентрирование мочи

Осмотическое концентрирование состоит в том, что из изотоничного крови фильтрата отнимается чистая вода, не содержащая растворенных веществ. Интенсивность этого процесса определяется объемом реабсорбируемой против осмотического градиента воды ( $T_{H_2O}$ ),<sup>1</sup> который может быть вычислен путем од-

новременного определения осмолярного очищения ( $C_{osm}$ ) и объема мочеотделения ( $V$ )

$$T_{H_2O} = C_{osm} \cdot V.$$

Преобразуя это уравнение, находим, что

$$T_{H_2O} = U/P_{osm} \times V - V = V (U/P - 1).$$

Предельная величина осмотического концентрирования мочи определяется, следовательно, двумя факторами.

а) «Осмотическим потолком», лимитирующим  $T_{H_2O}$  при максимальном значении, которое может приобрести  $U/P_{osm}$  при диурезе, в условиях гидropения.

б) Размером мочеотделения ( $V$ ), лимитирующим работу по концентрированию мочи при выделении большого объема гипертонической мочи.

Иллюстрируем эти отношения на материале, которым располагает наша лаборатория.

После лишения собаки питьевой воды на 48 часов диурез падал до 0,06 мл в мин., а концентрация мочи превышала 1600 миллиосмолей в литре. В этих условиях лимитирующим фактором работы по концентрированию мочи явилось  $U/P_{osm} = 5,5$ ,  $T_{H_2O} = 0,27$  мл в мин.

При внутривенном вливании гидropеничному животному гипертонического раствора маннита мочеотделение возросло до 16 мл в мин., а концентрация осмотически активных веществ упала до 390 миллиосмолей в литре ( $U/P_{osm} = 1,3$ ). При этом  $T_{H_2O}$  становится равным 5 мл в мин. Это максимум, лимитируемый работой, которую должны производить почки при столь большом диурезе. Дальнейшее увеличение диуреза работу уже не увеличивает, так как возрастание величины  $V$  компенсируется соответствующим уменьшением ( $U/P - 1$ ) второго множителя уравнения для  $T_{H_2O}$ .

Соотношение между рассматриваемыми величинами так, как они получены на человеке, изображено графически на рисунке 3 (Smith, 1956). Если  $V = C_{osm}$  ни концентрирования, ни разведения фильтрата не про-

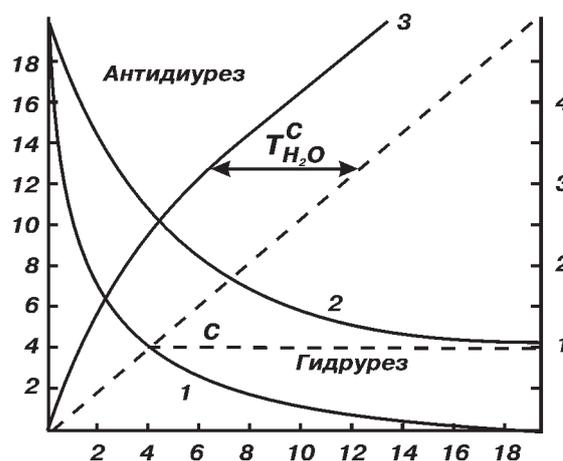


Рис. 3. Концентрирующий процесс и образование осмотически свободной воды.

(Изменено по Smith, 1956).

По ординате слева — осмолярное очищение в мл/мин. ( $C_{osm}$ );  
по ординате справа — осмотический концентрационный индекс ( $U/P_{osm}$ );  
по абсциссе — диурез в мл/мин. Объяснения в тексте

<sup>1</sup> Символ  $T_{H_2O}$  означает концентрирующий (с) транспорт (Т) воды ( $H_2O$ ).

исходит. Моча становится изотоничной плазме крови. Это и изображает делящая диаграмму на две части биссектриса. Ее пересекает кривая зависимости  $U/P_{osm}$  от диуреза (1) в точке, соответствующей  $U/P_{osm} = 1$ . Все, что находится влево от биссектрисы и представляет собой область действия концентрирующего механизма: от изоосмотического фильтрата отнимается некоторый объем, не содержащий растворенных веществ воды; организм находится в состоянии антидиуреза. Правая часть диаграммы, ограниченная пунктирной линией, изображает состояние гидруреза. Из фильтрата удаляются осмотически активные вещества. Все значения  $U/P_{osm}$  ниже линии  $C$  меньше единицы. Часть общего объема мочи превращается, следовательно, в осмотически свободную фракцию.

Производительность концентрирующего механизма, вычисленная по формуле  $T_{H_2O}^c = C_{osm} - V$ , при возрастании диуреза сначала растет, так как в связи с уменьшением  $U/P_{osm}$  способность почки концентрировать мочу перестает лимитировать процесс. Однако когда животное выходит из гидропенического состояния и антидиурез сменяется гидрурезом, концентрирующий механизм перестает работать совсем.

Описанные соотношения свойственны простой ги-

дропении и гипергидратации, вызванными лишением воды или избыточным ее поступлением.

Отношения делаются более сложными, когда гидропеническому животному вводят осмотические диуретики.

Изменение  $U/P_{osm}$  в условиях осмотического диуреза изображает кривая 2. Как уже было сказано, индекс  $U/P$  при этом падает до очень малых величин, однако никогда не достигает единицы. Хотя осмотический градиент противоточной системы и «вымывается», концентрирующий механизм не прекращает свою работу совсем. Его производительность определяется кривой 3, причем  $T_{H_2O}^c$  равняется расстоянию этой линии от биссектрисы. По мере развития осмотического диуреза объем воды, отнимаемой от изотоничного крови фильтрата, возрастает, пока при некотором уровне диуреза он не приобретет постоянную величину, и кривая 3 пойдет параллельно биссектрисе. Это и будет предел, лимитирующий эффективность концентрирующей операции в условиях осмотического диуреза.