

Ф. З. МЕЕРСОН, Н. А. БАРБАРАШ, Ю. П. ШОРИН

**АКТИВАЦИЯ ВНЕПОЧЕЧНЫХ ПУТЕЙ ВЫДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ
ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ И ЕЕ РОЛЬ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 25 X 1974)

Известно, что избыточное введение в организм хлористого натрия и минералокортикоида ДОКС влечет за собой развитие у животных выраженной гипертонии; такая же гипертония развивается при введении одного только хлористого натрия. У людей, предрасположенных к гипертонической болезни, также наблюдается увеличенный солевой аппетит и соответственно увеличенный натрийурез и диурез (⁵, ¹¹); длительное увеличение потребления соли людьми закономерно приводит у большинства из них к развитию гипертонической болезни (¹⁵, ¹⁸). Ограничение потребления соли и натрийуретики, напротив, является одним из факторов, применяемых в лечении гипертонии.

Нами было установлено, что предварительная адаптация к высотной гипоксии в значительной мере предупреждает развитие ДОКС-солевой гипертонии у крыс (²); эти данные хорошо согласуются с фактом, что у горцев-аборигенов гипертоническая болезнь встречается весьма редко (³, ¹⁶). Для понимания механизма данного профилактического эффекта следует иметь в виду, что роль избыточного поступления натрия в патогенезе гипертонии реализуется при решающем участии почек и надпочечников. Показано, что так называемая фаза резистентности, которая при введении избытка ДОКС и соли предшествует повышению артериального давления, сопровождается выраженной гипертрофией почек (¹⁴); пересадка интактной почки закономерно снижает артериальные давления при различных формах экспериментальной гипертонии (⁹).

Известно далее, что минералокортикоиды надпочечников, блокирующие пути выделения натрия из организма и увеличивающие натриевую нагрузку на почки (¹³), потенцируют развитие многих видов гипертонии (¹). Соответственно у животных и людей, жизнь которых удается сохранить после адреналэктомии, гипертония претерпевает обратное развитие (⁷). В итоге этих и других исследований пришли к представлению (⁴), что возникшее в результате длительного выделения больших количеств натрия изнашивание противогипертензивных структур почки играет роль важного патогенетического звена в развитии гипертонической болезни.

На основе этого представления профилактический эффект предварительной адаптации к высотной гипоксии при ДОКС-солевой гипертонии мог быть предположительно объяснен тем, что эта адаптация каким-то образом уменьшает натриевую нагрузку на почки и тем самым тормозит их изнашивание при условии своевременного удаления из организма избытка поступающего туда натрия. Действительно, независимо от нас было показано, что сформировавшаяся адаптация к высотной гипоксии закономерно влечет за собой частичную атрофию клубочковой зоны надпочечников и уменьшение секреции альдостерона (⁸). Соответственно активируются все пути выделения натрия из организма и, в частности, увеличивается его выделение с калом и мочой (¹⁷, ²⁰); концентрация натрия в плазме крови и тканях организма оказывается несколько сниженной (¹⁰). Выделение калия при адаптации, напротив, уменьшено, а его концентрация в сыво-

ротке крови повышена или нормальна ⁽⁸⁾. Эти важные данные не содержат количественной характеристики гипофункции коры надпочечников и не отвечают на главный интересующий нас вопрос о том, как меняется соотношение между почечными и внепочечными путями выделения натрия; эти вопросы составляют предмет данной работы.

Опыты проведены на 166 белых крысах-самцах с исходным весом 110–170 г. 83 крысы первой серии в течение 2 мес. ежедневно на 6 час помещали в барокамеру, где разрежение воздуха соответствовало в первый день 1000 м, во второй 2000 м, в третий 3000 м, в четвертый 4000 м, в пятый и последующие дни 5500 м над уровнем моря. 83 крысы второй контрольной серии этим воздействиям не подвергались.

Определения количества потребляемой воды, пищи, раствора хлористого натрия, а также объема выводимой мочи были проведены дважды — на 20-е и 60-е сутки адаптации. Для измерения потребления воды и пищи животных помещали в индивидуальные клетки с отдельными поилками и кормушками. Аппетит к солевому раствору определяли путем замены на одни сутки водопроводной воды в поилках 1% раствором хлористого натрия. Забор мочи производили в течение суток в метаболических клетках вне барокамеры у животных, лишенных доступа к воде и пище.

На 60-е сутки опыта, кроме указанных исследований, у крыс определяли содержание Na и K в моче, а также в эритроцитах и плазме крови с помощью пламенного фотометра ФПЛ-ВТИ. На срезах надпочечников определяли ширину коркового слоя и его клубочковой и пучковой зон. В эти же сроки исследовали функциональное состояние надпочечников, о котором судили по концентрации в плазме крови 11-оксикортикостероидов, определяемых флюориметрическим методом, а также по продукции кортикостерона и альдостерона срезами надпочечников при инкубации их в Krebs-Рингер-бикарбонатном растворе с глюкозой в аппарате Варбурга (для каждого исследования смешивали ткани надпочечников 4–5 крыс). Кортикостероиды разделяли методом тонкослойной хроматографии с последующей количественной оценкой по реакции с тетразолиевым спиром ⁽⁹⁾.

При сравнении результатов, полученных при исследовании адаптированных и неадаптированных животных, оказалось, что вес надпочечников у животных, адаптированных к гипоксии, был достоверно меньшим, чем у крыс контрольной группы. При этом ширина коркового слоя снизилась на 10% ($p < 0,05$), ширина пучковой зоны — на 11%; клубочковая зона сузилась на 40% ($p < 0,01$). Соответственно этому синтез кортикостерона в тканях надпочечников у адаптированных крыс уменьшился на 38% ($p < 0,01$); синтез альдостерона — на 22% ($p < 0,05$); концентрация в плазме крови 11-оксикортикостероидов уменьшилась на 43% ($p < 0,01$).

Показатели функциональной активности коры надпочечников у животных, адаптированных к гипоксии, соответствуют морфометрическим данным и в целом указывают на понижение секреторной деятельности этой железы. Такого рода гипоальдостеронизм, являющийся причиной увеличения отношения K/Na в организме, по-видимому, имеет адаптационное значение, так как установлено, что введение людям, находящимся на высоте, увеличенного количества калия уменьшает симптомы высотной болезни, а введение ДОКСа вызывает противоположный эффект ⁽¹²⁾.

В наших экспериментах гипофункция надпочечников сопровождалась существенными изменениями водно-солевого обмена у адаптированных животных.

Объем воды, потребляемой адаптированными животными на 20-е и 60-е сутки опыта, был незначительно и недостоверно снижен. Вместе с тем объем выделяемой этими животными мочи уменьшился на 20-е сутки более, чем в два раза ($p < 0,01$), а на 60-е — втрое ($p < 0,01$). При этом вес тела у животных не был увеличен и, следовательно, существенной задержки воды в организме не происходило.

Концентрация калия в моче на 60-е сутки адаптации увеличилась незначительно, концентрация натрия повысилась на 50% по сравнению с контрольными показателями, принятыми за 100% ($p < 0,05$). Суточное выведение калия и натрия с мочой у адаптированных животных было, таким образом, снижено соответственно в 2,9 и 1,9 раза. При этом поступление указанных катионов с пищей в организм адаптированных крыс достоверно не отличалось от контроля, а задержки катионов в организме тем не менее не наблюдалось. Действительно, из всех полученных показателей электролитного состава крови у адаптированных животных наблюдалось лишь изменение концентрации натрия в эритроцитах: она была на 16% меньше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Таким образом, в условиях сформировавшейся адаптации значительное уменьшение выделения почками натрия и воды не сопровождалось их задержкой в организме. Это с полной определенностью указывает на активацию внепочечных механизмов выделения натрия и воды.

Существенно, что такая активация наблюдалась нами, когда животные находились вне барокамеры в условиях нормального содержания кислорода — она не может быть обусловлена непосредственным эффектом гипоксии, а представляет собой результат устойчивых изменений, сложившихся в организме в процессе адаптации. Возможно, что механизм этого явления состоит в том, что адаптационное снижение секреции минералокортикоидов активирует все внепочечные пути выделения натрия и воды в значительно большей мере, чем их почечную экскрецию. В естественных условиях, когда потребление воды и соли в отличие от условий нашего эксперимента не стандартизовано и во многих ситуациях не лимитировано, значение такого рода адаптационной разгрузки почек, по-видимому, особенно велико, так как солевой аппетит адаптированных к гипоксии животных определенно увеличен. Так, при замске воды 1% раствором хлористого натрия выяснилось, что на 20-е сутки после начала гипоксических воздействий потребление этого раствора увеличено на 25%, а на 60-е сутки — в два раза по сравнению с контролем. Иными словами, адаптация увеличивает аппетит животных к соли и в еще большей мере увеличивает мощность внепочечных путей выделения натрия.

В плане нашего изложения существенно, что достигнутое благодаря адаптации уменьшение натриевой нагрузки на почки может играть роль в механизме профилактического эффекта при солевой гипертонии, а также в механизме снижения заболеваемости гипертонией у горцев-аборигенов.

Институт общей патологии и патофизиологии
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
25 X 1974

Кемеровский медицинский институт

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Х. М. Марков, Патофизиология артериальной гипертонии, София, 1971. ² Ф. З. Меерсон, Н. А. Барбараш, Т. М. Давыдова, Кардиология, № 7, 138 (1971). ³ М. М. Мирзахимов, В. П. Ильина, В кн. Проблемы географической патологии, М., 1964, стр. 118. ⁴ В. В. Парин, Ф. З. Меерсон, Очерки клинической физиологии кровообращения, Изд. 2-е, М., 1965. ⁵ М. И. Фатула, Кардиология, т. 8, № 3, 72 (1968). ⁶ Ю. П. Шорин, Рени-ангиотензивные механизмы регуляции секреции альдостерона, Канд. дисс. Новосибирск, 1968. ⁷ W. H. Atwill, S. Boyarsky, J. F. Glenn, Surg. Forum, v. 17, 177 (1966). ⁸ P. J. Ayres et al., Nature, v. 191, 78 (1961). ⁹ P. Blaquier, A. Gomez, S. W. Hoobler, Federat. Proc., v. 17, 16 (1958). ¹⁰ D. Böning, Pflüg. Arch., v. 307, 95 (1969). ¹¹ L. K. Dahl, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., v. 94, 23 (1957). ¹² H. Darrow, P. Sarason, J. Clin. Invest., v. 23, 11 (1943). ¹³ J. O. Davis, M. J. Goodkind, W. L. Ball, Circ. Res., v. 5, 388 (1957). ¹⁴ S. M. Friedman, C. L. Friedman, Canad. Med. Assoc. J., v. 61, 596 (1949). ¹⁵ T. J. Fukuda, Med. Soc. Chiba, v. 29, 490 (1954). ¹⁶ N. H. Hultgren, E. Marticorena, H. Miller, J. Appl. Physiol., v. 18, 913 (1963). ¹⁷ H. L. Johnston et al., Federat. Proc., v. 28, 1195 (1969). ¹⁸ G. R. Meneely, K. G. Tucker et al., J. Exp. Med., v. 98, 71 (1953). ¹⁹ O. Ripka, Acta Univ. Carolinae Med., v. 13, 260 (1967). ²⁰ J. H. Slater et al., Clin. Sci., v. 37, 311 (1969).