

М.В. Кришталь, Т.В. Кукоба

Ниркові механізми протекторної дії калію при есенціальній гіпертензії

В опытах на 44 нелинейных белых крысах-самцах массой 0,12 – 0,18 кг при внутрижелудочном введении 20 ммоль/кг калия хлорида и калия гидрокарбоната, а также 10 ммоль/кг калия сукцината в условиях индуцированного водного диуреза были изучены почечные функции. Установлено, что нагрузка калием повышает скорость клубочковой фильтрации и резко увеличивает экскрецию с мочой не только K^+ , но и Na^+ и Cl^- , что приводит к гипонатриемии и гипохлоремии на фоне гиперкалиемии. При этом внутриклеточная концентрация K^+ возрастает в большей мере, чем внеклеточная, особенно при введении $KHCO_3$ и сукцината калия, что способствует выходу калия из клеток по градиенту концентрации, гиперполяризации клеточной мембраны и расслаблению гладких мышц сосудов. Эти результаты поясняют почечные механизмы известного протекторного действия калия при эссенциальной гипертензии.

ВСТУП

Дотепер не встановлено специфічну причину есенціальної гіпертензії. Відповідальною за її розвиток вважають комбінацію генетичних і зовнішніх факторів, значна частина яких спричинює іонний дисбаланс. Добре відомою є патогенетична роль у виникненні гіпертензії надмірного споживання або затримки в організмі натрію. Однак недавні дослідження показали, що зменшене споживання калію також є фактором ризику первинної гіпертензії [8, 10, 14]. Навпаки, есенціальна гіпертензія зменшується при підвищеному споживанні калію [7, 11, 12, 15]. Пресорна відповідь на іони Na^+ також помітно редукується додаванням калію до раціону харчування [9, 18].

Водночас механізми протекторної дії K^+ при артеріальній гіпертензії не зовсім зрозумілі. З одного боку, в усіх клітинах людей з есенціальною гіпертензією вміст внутрішньоклітинного калію (K_i) помітно знижений, а артеріальний тиск знаходиться в зворотній залежності від концентрації

K_i [16], що пояснюється зниженням мембранного потенціалу спокою і збільшенням збудливості та скорочення гладеньких м'язів судин при зменшенні концентрації внутрішньоклітинного калію [6]. З іншого боку, підвищене споживання калію повинно збільшувати його позаклітинну концентрацію, що також призводить до зменшення концентраційного градієнту калію, зниження потенціалу спокою та збільшення збудливості клітин [2, 6]. Разом з тим відомо, що дієта з низьким вмістом калію зменшує екскрецію та збільшує накопичення в організмі Na^+ у осіб з нормальним і підвищеним тиском, що вважають одним з механізмів розвитку есенціальної гіпертензії [13]. Це дає змогу припустити можливість опосередкування протекторної дії K^+ на тонус судин при гіпертензії зміною ниркового транспорту Na^+ та інших іонів.

Мета нашої роботи – вивчити вплив K^+ на нирковий транспорт і обмін електролітів у щурів для розкриття механізмів протекторної його дії при есенціальній гіпертензії.

© М.В. Кришталь, Т.В. Кукоба

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 44 білих щурах-самцях масою 0,12 – 0,18 кг, яких утримували на стандартному гіпонатрієвому раціоні (0,2 – 0,5 ммоль/кг NaCl). Функцію нирок вивчали за умов гіпергідратації: сечу збирали протягом 2 год після внутрішньошлункового введення водопровідної води (50 мл/кг), підігрітої до температури тіла. Дослідним щурам за годину до водного навантаження внутрішньошлунково вводили по 20 ммоль/кг хлориду калію та гідрокарбонату калію, а також по 10 ммоль/кг сукцинату калію. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Вміст натрію та калію визначали на вітчизняному полум'яному фотометрі ПАЖ-2, хлориди – титриметрично за допомогою набору фірми “Lachema” (Чехія), вміст неорганічного фосфору в сечі визначали за методом Бріггса [4]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за кліренсом ендогенного креатиніну. Концентрацію останнього визначали класичним методом із застосуванням пікринової кислоти: в сечі за Фоліним [1], а в плазмі крові за Поппером у модифікації Мерзона [5] з реєстрацією показників екстинкції за допомогою фотокалориметра КФК-2 і спектрофотометра СФ-46. рН сечі вимірювали на мікроаналізаторі “Radelkis” (Угорщина). Показники функції нирок розраховували за допомогою комп'ютерної програми, складеної на основі загальноприйнятих формул. Результати досліджень обробляли статистично з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення будь-якої з калієвих солей вірогідно прискорювало ШКФ (таблиця). Причому гідрокарбонат калію збільшував цей показник у 3,1 раза, сукцинат калію – у 2,7 раза, а хлорид калію – лише в 1,5 раза. При цьому діурез збільшувався при вве-

денні KCl, не змінювався при навантаженні KHCO_3 і зменшувався в 2,3 раза під впливом сукцинату калію. Це свідчить про те, що канальцева реабсорбція води більше залежить від виду аніону, зв'язаного з калієм, ніж від самого калію. Прискорення ШКФ призвело до значного підвищення фільтраційного завантаження проксимальних канальців нефрону електролітами крові. Це в свою чергу за механізмом клубочково-канальцевого балансу спричинило до підсилення проксимальної реабсорбції натрію в 1,4 раза при введенні KCl, в 3,1 раза – при навантаженні KHCO_3 і у 2,5 раза – при застосуванні сукцинату калію. Причому, якщо в контролі за умов гіпонатрієвого раціону в проксимальних канальцях реабсорбувався 81 % натрію, що профільтрувався, то при введенні KCl – уже 85 %, при введенні KHCO_3 – 94 % і при навантаженні сукцинатом калію – 97 %.

Водночас у всіх серіях досліду в 24 – 27 разів підвищувалась екскреція з сечею калію, яка, на відміну від контролю, значно перевищувала фільтраційний заряд. Це свідчить про те, що калій за цих умов активно секретувався, а не реабсорбувався в дистальних відділах нефрону. Одночасно спостерігалось значне підсилення екскреції з сечею натрію і хлору, які є відомими факторами ризику есенціальної гіпертензії. Проте екскреція фосфатів вірогідно не змінювалася. Цей феномен можна пояснити тим, що в нормі близько 30 % калію реабсорбується товстою висхідною частиною петлі Генле за допомогою Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспортерів люменальної мембрани нефроцитів [2]. При навантаженні калієм активність цих переносників, імовірно, знижується, що робить неможливим реабсорбцію певної частини Na^+ і Cl^- . У свою чергу реабсорбція фосфатів відбувається в проксимальному канальці нефрону виключно за допомогою котранспорту з натрієм і не залежить від транспорту калію.

Концентрація в плазмі крові K^+ вірогідно підвищувалася при введенні калієвих солей, що могло б спричинити зниження мембранного потенціалу спокою, тим самим збільшуючи збудливість клітин гладеньких м'язів судин і підсилюючи артеріальний тиск. Проте одночасно спостерігалось значне підвищення внутрішньоклітинної концентрації калію, що збільшує концентраційний градієнт K^+ , який сприяє їх виходу з клітин, гіперполяризації

мембран і розслабленню гладеньких м'язових клітин судин [2, 6].

Збільшення вмісту внутрішньоклітинного калію при навантаженні солями калію має декілька пояснень. По-перше, значне збільшення позаклітинної концентрації K^+ стимулює секрецію інсуліну, який сприяє надходженню калію в клітини, активуючи Na^+, K^+ -АТФазу [2]. По-друге, введення гідрокарбонату та сукцинату калію, який у процесі метаболізму теж перет-

Показники функції нирок у щурів після введення солей калію ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=19)	Калію хлорид (n=9)	Калію гідрокарбонат (n=8)	Калію сукцинат (n=8)
Швидкість клубочкової фільтрації, мл·хв ⁻¹ ·м ⁻² поверхні тіла	11,2 ± 0,7	16,4 ± 1,9 P<0,02	34,5 ± 4,7 P<0,001	29,9 ± 1,9 P<0,001
Діурез, мл·хв ⁻¹ ·м ⁻² поверхні тіла	2,05 ± 0,06	2,43 ± 0,11 P<0,01	2,16 ± 0,22 P>0,5	0,89 ± 0,08 P<0,001
pH сечі	6,58 ± 0,04	5,61 ± 0,12 P<0,001	8,52 ± 0,03 P<0,001	8,77 ± 0,09 P<0,001
Концентрація в плазмі крові, ммоль/л:				
калію	4,87 ± 0,10	6,92 ± 0,27 P<0,001	7,24 ± 0,36 P<0,001	6,66 ± 0,17 P<0,001
натрію	136 ± 3	122 ± 1 P<0,001	121 ± 2 P<0,001	108 ± 3 P<0,001
хлору	105 ± 1	112 ± 2 P<0,01	94,9 ± 1,7 P<0,001	99,9 ± 1,0 P<0,01
фосфору	4,98 ± 0,28	5,28 ± 0,19 P>0,2	4,90 ± 0,33 P>0,5	4,35 ± 0,25 P>0,5
Концентрація калію в еритроцитах, ммоль/л	110 ± 0,5	117 ± 1 P<0,001	136 ± 3 P<0,001	128 ± 2 P<0,001
Фільтраційний заряд, мкмоль·хв ⁻¹ ·м ⁻² :				
калію	54,5 ± 3,5	112 ± 13 P<0,001	245 ± 28 P<0,001	199 ± 15 P<0,001
натрію	1531 ± 110	2000 ± 230 P>0,05	4199 ± 576 P<0,001	3271 ± 293 P<0,001
хлору	1178 ± 75	1839 ± 210 P<0,01	3245 ± 396 P<0,001	2986 ± 199 P<0,001
Проксимальна реабсорбція натрію, мкмоль·хв ⁻¹ ·м ⁻² поверхні тіла	1252 ± 105	1702 ± 227 P>0,05	3934 ± 567 P<0,001	3173 ± 285 P<0,001
Екскреція з сечею, мкмоль·хв ⁻¹ ·м ⁻² :				
калію	11,7 ± 1,05	316 ± 12 P<0,001	286 ± 9 P<0,001	311 ± 24 P<0,001
натрію	1,43 ± 0,15	160 ± 10 P<0,001	180 ± 19 p<0,001	50,2 ± 8,1 P<0,001
хлору	24,2 ± 0,9	462 ± 20 P<0,001	170 ± 14 p<0,001	113 ± 14 P<0,001
фосфору	13,1 ± 1,1	13,3 ± 1,8 P>0,5	15,9 ± 4,1 P>0,5	17,5 ± 1,9 P>0,5

ворюється на гідрокарбонат, призводить до розвитку негазового алкалозу, про наявність якого свідчить значне підвищення рН сечі. Алкалоз, як відомо [2, 6], стимулює захоплення K^+ клітинами.

При введенні KCl гіпонатріємія супроводжується підвищенням концентрації в плазмі крові хлору, що зменшує вміст гідрокарбонату. Це в свою чергу спричиняє розвиток ацидозу, що проявляється зниженням рН сечі. За цих умов внутрішньоклітинний вміст калію і його концентраційний градієнт збільшуються значно менше, ніж в інших серіях досліду.

Крім того, гіпонатріємія, не впливаючи на концентраційний градієнт калію, створює електричний градієнт, який, можливо, теж сприяє виходу K^+ з клітин і їх гіперполяризації.

Слід зауважити, що калій може протидіяти артеріальній гіпертензії й іншими шляхами. Наприклад відомо, що його дефіцит підвищує екскрецію кальцію з сечею [8], а додавання K^+ в їжу зберігає Ca^{2+} [8, 13]. Останні впливають головним чином на пороговий потенціал клітин гладеньких м'язів. Гіпокальціємія зменшує різницю між потенціалом спокою та пороговим, а гіперкальціємія збільшує цю різницю, що знижує збудливість м'язових клітин. Крім того, калій може забезпечувати протекторну дію при есенціальній гіпертензії й позанирковими механізмами. Так, зменшення внутрішньоклітинної концентрації K^+ та Mg^{2+} порушує здатність ендотеліальних клітин до біосинтезу та виділення NO [19], а введення K^+ відновлює ці функції [17]. Можливо, ця дія калію є однією з причин значного збільшення ШКФ у нашому досліді.

ВИСНОВКИ

1. Введення солей калію стимулює екскрецію з сечею та знижує концентрацію в крові Na^+ та Cl^- , що пояснює відоме зни-

ження артеріального тиску, спричиненого високим споживанням $NaCl$, при додаванні до їжі калію.

2. Навантаження калієм збільшує його внутрішньоклітинну концентрацію, що сприяє виходу K^+ з клітин за градієнтом концентрації, гіперполяризації та розслабленню гладеньких м'язів судин.

3. Більш ефективним є застосування гідрокарбонату калію та калієвих солей з аніонами, що метаболізуються, оскільки алкалоз сприяє надходженню K^+ у клітини.

M.V. Kryshstal, T.V. Kukoba

RENAL MECHANISMS OF PROTECTIVE POTASSIUM EFFECT UNDER ESSENTIAL HYPERTENSION

In experiments on nonlinear rats, the renal functions were investigated at aqueous diuresis induced by intragastric administration of sodium potassium, potassium hydrocarbonate (20 mM/kg), and potassium succinate (10 mM/kg). We have found that the load by potassium raised glomerular filtration rate and sharply increased excretion of not only K^+ but also Na^+ and Cl^- with urine, that led to hyponatremia and hypochloremia following hyperkalemia. In addition, the intracellular concentration of K^+ increased more than extracellular one, especially after administrating $KHCO_3$ and potassium succinate. It promoted potassium efflux from cells by concentration gradient, hyperpolarization of cellular membrane and vascular smooth muscle relaxation. Thus, these data explain renal mechanisms of a known protective effect of potassium at essential hypertension.

*A. Bogomoletz National Medical University, *A. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул: Алтай. кн. изд-во, 1972. – 60.
2. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ.-С.-Пб: Питер, 2000. – 252 с.
3. Емельянов Н.А. Применение отечественного пламенного фотометра типа ФПК-58 для определения содержания натрия и калия в биологических материалах. – В кн.: Методическое и техническое обеспечение научных исследований. – Л., 1966. – № 9 – 10. – С. 99–158.
4. Лемперт М.Д. Биологические методы исследования. – Кишинев: Картя Молдовеняска, 1968. – 295 с.
5. Мерзон А.К. Современные представления о почеч-

- ном кровообращении и клубочковой фильтрации. – В кн.: Физиология и патология почек и водно-солевого обмена. – К.: Наук.думка, 1974. – С. 16–26.
6. Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ./Под ред. С. Клара. – М.: Медицина, 1987. – 445 с.
 7. Addison W., Clark H. Calcium and potassium chloride in the treatment of arterial hypertension// Canad. Med. Assoc. J. – 1925. – **15**. – P. 913 – 915.
 8. Coruzzi P., Brambilla L., Brambilla V. et al. Potassium depletion and salt sensitivity in essential hypertension// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – **86**, № 6. – P. 2857–2862.
 9. Forman A., Tanaka M., Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity. Effects of race and dietary potassium// Hypertension. – 1999. – **33**, № 1. – P. 18 – 23.
 10. Kaplan N.M., Ram C.V.S. Potassium supplements for hypertension// N. Engl. J. Med. – 1990. – **322**. – P. 623 – 624.
 11. Kavano Y., Minami J., Takishita S., Omae T. Effects of potassium supplementation on office, home, and 24-h blood pressure in patients with essential hypertension// Amer. J. Hypertens. – 1999. – **12**, № 8, Pt 1. – P. 849 – 851.
 12. Kawasaki T., Itoh K., Kawasaki M. Reduction in blood pressure with a sodium-reduced, potassium- and magnesium- enriched mineral salt in subjects with mild essential hypertension// Hypertens. Res. – 1998. – **21**, № 4. – P. 235–243.
 13. Krishna G.G., Kapoor S.C. Potassium depletion exacerbates essential hypertension// Ann. Intern. Med. – 1991. – **115**. – P. 77 – 83.
 14. Langford H.G. Dietary potassium and hypertension: epidemiologic data// Ibid. – 1983. – **98**. – P. 770 – 772.
 15. Lawton W.J., Fitz A.E., Anderson E.A. et al. Effect of dietary potassium on blood pressure, renal function, muscle sympathetic nerve activity, and forearm vascular resistance and flow in normotensive and borderline hypertensive humans// Circulation. – 1990. – **81**. – P. 173 – 184.
 16. Resnick L.M., Barbagallo M., Dominguez L.J. et al. Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes// Hypertension. – 2001. – **38**, № 3. – P. 709 – 718.
 17. Taddei S., Mattei I., Viridis A. et al. Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension// Hypertension. – 1994. – **23**, № 2. – P. 485 – 490.
 18. Tobian L. Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals// Amer. J. Clin. Nutr. – 1997. – **65**, Suppl. 2. – P. S606 – S611.
 19. Yang Z.W., Gebrewold A., Nowakowski M., Altura B.M. Mg²⁺-induced endothelium-dependent relaxation of blood vessels and blood pressure lowering: role of NO// Am. J. Physiol. – 2000. – **278**, № 3. – P. R628 – R639.

*Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця, Київ
Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 28.07.2003*