

К МЕХАНИЗМУ АДАПТИВНОГО НАТРИЕВОГО АППЕТИТА

© 2000 г. А.П. Салей

Воронежский государственный университет

Дан анализ водно-солевого выбора у крыс. Выявлено перераспределение ионов ионов натрия и калия в системе эритроцит-плазма в организме в условиях дегидратации и гипергидратации.

При введении ангиотензина II в мозговые желудочки у животных возникала жажда не только к воде, но также к хлориду натрия. Ингибитор котранспорта гуанидин изменял баланс ионов в системе эритроцит-плазма.

Основной составной частью вне- и внутриклеточной жидкости является натрий, но большая его часть находится во внеклеточном пространстве. Он является важнейшим катионом плазмы крови. Обмен натрия связан с обменом воды, так как он участвует в ее осмотическом удержании. При значительном увеличении концентрации данного иона в организме повышается способность тканей к набуханию, а количество связанной им жидкости увеличивается в несколько раз.

Поддержание объема внеклеточной жидкости зависит от точности баланса между потреблением и выведением натрия [1]. Наличие различного рода рецепторов в тканях дало основание считать, что их раздражение может вызвать специализированную пищевую активность, в том числе солевую [2]. Выведение натрия из организма зависит от объема внеклеточной жидкости [3]. Гипонатриемия всегда вызывает снижение, а гипернатриемия соответственно увеличение объема внеклеточного пространства [4, 5].

Общеизвестным фактом является, что активный транспорт натрия происходит за счет специализированных мембранных насосов, использующих энергию из реакций гидролиза АТФ. В оптимальных условиях при гидролизе Na,K-АТФазой одной молекулы АТФ происходит освобождение из клетки трех катионов натрия и аккумуляция двух катионов калия [6]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что в эритроцитах человека, в коже лягушки и скелетных мышцах крысы существует вторично-активный транспорт натрия из внешней среды в цитоплазму. Установлена сопряженность этого потока с переносом калия и зависимость от ионов хлора [7,

8, 9]. Вторичноактивный котранспорт ионов натрия, калия и хлора регулирует внутриклеточное содержание воды. При обезвоживании клетки котранспорт натрия, калия и хлора увеличивается, что обеспечивает поступление воды в клетку и восстановление ее объема [10, 11].

Вместе с тем не вызывает сомнения наличие адаптивного механизма специализированного натриевого аппетита. Он характерен для человека и многих животных [12, 13, 14, 15]. Его формирование, по-видимому, начинается в первые дни постнатального периода, также как развитие механизмов жажды и ее удовлетворения [15]. Однако, механизм врожденного натриевого аппетита раскрыт далеко не полно.

С целью выявления ионного баланса (натрия и калия) при различных формах дегидратации и гипергидратации организма была выбрана система эритроцит-плазма крови. Такая модель позволяет определять компоненты вне- и внутриклеточных пространств.

С этой целью использовались различные методические приемы: анализ реакции водно-солевого выбора, определение концентрации натрия и калия в эритроцитах и плазме крови методом пламенной фотометрии, определение гематокрита, коагуляция лобных областей коры, введение ангиотензина II в третий мозговой желудочек и ингибирование транспорта ионов. Забор крови для анализов производился из вены. Определение концентрации натрия и калия в эритроцитах производилось после их отмывания в растворе сахарозы с последующим гемолизом в бидистиллированной воде. Исследования проводились на нелинейных крысах (150-180 г), которые содержались на специальной диете.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение характера питьевого выбора животными проводилось в двух вариантах. Вариант первый. После предварительной односуточной водной депривации крысам на выбор предлагались растворы хлорида натрия и хлорида калия ($3,75 \cdot 10^{-2}$ моль), приготовленные на 10% растворе глюкозы. Наблюдения за солевым выбором животных проводились в течение 6 часов. В течение этого времени животные потребляли $19,2 \pm 0,5$ мл раствора хлорида натрия и $11,1 \pm 0,35$ мл раствора хлорида калия на 100 г массы тела. Наблюдения показали, что распределение между двумя, предлагающимися на выбор животным, растворами было следующим: хлорид натрия 63,4%, хлорид калия 36,6%.

Вариант второй. Крысам на выбор предлагались растворы ($3,75 \cdot 10^{-2}$ моль) хлоридов натрия, калия, кальция и 10% глюкозы. Общий объем, выпиваемой за сутки животными жидкости составлял $13,7 \pm 0,98$ мл на 100 г массы тела. В процентном отношении распределение выпиваемых крысами растворов составляло: 44% хлорид натрия, 26% хлорид калия, 8% хлорид кальция, 22% глюкоза.

Таким образом, при различных вариантах свободного выбора солевых растворов у крыс был выявлен специализированный натриевый аппетит.

С целью выяснения перераспределения ионов натрия и калия между вне- и внутриклеточными пространствами определялось их содержание в плазме крови и эритроцитах (таблица 1).

Концентрация ионов натрия и калия в плазме крови контрольной группы крыс соответственно была $141 \pm 2,3$ и $7,2 \pm 0,21$ ммоль/л, а в эритроцитах $19,1 \pm 0,78$ и $106 \pm 2,09$ ммоль/л. По характеру распределения натрия и калия между эритроцитами и плазмой крови человек и крыса идентичны. У них содержание калия в эритроцитах в среднем в 5 раз выше содержания натрия.

Таблица 1 Коэффициент распределения натрия и калия между эритроцитами и плазмой крови.

Вид наблюдений	Натрий		Калий	
	n	$x \pm m$	n	$x \pm m$
Интактные животные	15	$0,14 \pm 0,01$	15	$14,7 \pm 1,17$
После водной депривации	15	$0,13 \pm 0,02$	15	$10,8 \pm 1,20$
После водной нагрузки	15	$0,12 \pm 0,03$	15	$13,0 \pm 1,55$
Глюкозо-солевая диета	12	$0,10 \pm 0,01$	12	$18,7 \pm 1,65$

Результаты анализа таблицы 1 свидетельствуют, что при дегидратации и гипергидратации баланс

ионов в системе эритроцит-плазма сохранялся, а при глюкозо-солевой нагрузке животных достоверно изменялся.

После введения в боковые желудочки мозга физиологического раствора в плазме крови концентрация натрия снижалась на 15%, а в эритроцитах на 6%. При этом показатель гематокрита не изменялся. Такие факты свидетельствуют об устойчивости внутриклеточного пространства.

Было выявлено, что при 24-часовой водной депривации гематокритное число возрастало до 50% против 47% в контроле, а, соответственно, при 48-часовой - оно увеличивалось до 53%. Значит в условиях дегидратации организма происходит относительное увеличение массы эритроцитов в кровеносном русле. Солевая нагрузка животных (3,6% хлорида натрия) снижала показатель гематокрита до 44%.

На основании показателя гематокрита и соотношения концентрации натрия во вне- и внутриклеточных пространствах можно сделать заключение о формах нарушения водных пространств.

В следующей серии исследований определялась концентрация ионов натрия и калия в крови в условиях изменения натриевой проницаемости клеточной мембраны и действия специфических ингибиторов Na^+ , K^+ , Cl^- котранспорта - триамтерена, фуросемида и гуанидина [7, 16].

Триамтерен и фуросемид вводился крысам внутрибрюшинно в терапевтических дозах. Гуанидин [$\text{C}(\text{NH}_2)_3$] соответственно в количестве 0,3 мл внутрибрюшинно (50 мг/кг массы тела). Анализ результатов действия ингибиторов котранспорта ионов показал, что соотношение ионов натрия и калия в системе эритроцит-плазма изменялось (таблица 2).

Известно, что при нагрузке организма гипертоническим раствором хлорида натрия во многих органах увеличивается концентрация натрия и уменьшается количество воды [17, 18].

Таблица 2 Изменение концентрации натрия и калия в крови под влиянием ингибиторов мембранного ионного транспорта

Препарат	n	Отношение эритроцит-плазма	
		Натрий	Калий
Триамтерен	14	$0,11 \pm 0,015$	$19,1 \pm 1,35$
Фуросемид	16	$0,12 \pm 0,014$	$23,8 \pm 1,98$
Гуанидин	8	$0,10 \pm 0,010$	$22,9 \pm 2,50$
Контроль	10	$0,14 \pm 0,017$	$20,5 \pm 1,86$

Гормоном, регулирующим объем циркулирующей крови, является ангиотензин II. Он способствует восстановлению баланса воды и электролитов в организме. Б.Дж.Ролс и Э.Т.Ролс определили основные пункты приложения действия данного гормона при гиповолемии: жажда, мобилизация тканевой жидкости и увеличение артериального давления, натриевый аппетит, всасывание натрия в кишечнике и его задержка почками, высвобождение антидиуретического гормона (вазопрессина), альдостерона и АКТГ [14]. Основная роль в нейрохимической регуляции питьевого мотивационного возбуждения отводится ангиотензину II.

Результаты наших исследований, выполненных на 20 животных (8 - контрольных, 12 - опытных), по потреблению крысами воды и растворов хлорида натрия и калия после введения ангиотензина II (20 нг в течение 5 дней) в третий мозговой желудочек представлены в таблице 3. В этой серии экспериментов крысам на выбор непрерывно в течение 14 дней предлагалась вода и растворы хлорида натрия и калия. Анализ выполненных исследований показал, что интрамозговое введение ангиотензина II стимулировало потребление животными воды и раствора хлорида натрия. На фоне действия пептида на организм общий объем потребляемой крысами за сутки жидкости был увеличен. Прекращение инъекций в мозг пептида снизило полидипсию. Однако увеличенный прием животными раствора хлорида натрия сохранялся еще несколько дней. **Таблица 3** Суточное потребление (мл) крысами воды и раствора хлорида натрия на 100 г массы тела (* - $P < 0,05$)

Питьевая реакция крыс	Конт- роль	Дни наблюдений			
		1	2	3	4
Вода	8,5	13,7*	11,9*	10,9*	
Раствор NaCl	3,5	4,9*	5,1*	6,5*	
Раствор KCl	2,0	1,9	1,8	2,0	
		4	5	6	8
Вода	8,5	10,0*	9,2*	8,3	8,6
Раствор NaCl	3,5	7,2*	7,7*	6,4*	5,2*
Раствор KCl	2,0	1,7	1,8	2,2	2,4

Таким образом, ангиотензин II не только является стимулятором потребления воды, но и увеличивает специализированный натриевый аппетит у крыс.

По данным Д.Авритха и др. длительное введение в третий мозговой желудочек ангиотензина II стимулировало потребление крысами гипертонического раствора (2,7%) хлорида натрия [19].

Анализ действия аргинин-вазопрессина на центральную нервную систему выявил, что формирование питьевого поведения собак и крыс под влиянием пептида зависит от исходного мотивационного состояния экспериментальных животных. Однако, внутримозговое или интраназальное введение нейропептида во всех случаях увеличивало потребление животными воды [20].

У 8 крыс была проведена коагуляция лобных отделов коры. Изучение специализированных солевых аппетитов показало, что после такой операции животные полностью его утратили (таблица 4).

Нарушение водного баланса в организме всегда приводит к изменению натриевого обмена и, наоборот, патология последнего вызывает перераспределение воды между вне- и внутриклеточными пространствами.

У больных с недостаточностью кровообращения может возникнуть безводная задержка натрия. В этом случае увеличение количества общего обменного натрия предшествует задержке воды в организме. При действии некоторых фармакологических препаратов содержание натрия в организме может уменьшаться при сохранении общего количества воды [21].

В условиях развития дегидратации происходит снижение объема как внутриклеточной, так и внеклеточной воды, но из всех водных пространств наиболее динамичным является внутрисосудистый сектор [22]. Объем циркулирующей крови уменьшается за счет плазмы. Водно-солевой обмен регулируется физико-химическими, гуморальными и нервными механизмами и интегрируется в сложную функциональную систему с участием гормонов, медиато-

Таблица 4 Потребление солевых растворов (мл) крысами после удаления лобных отделов коры

Солевые растворы	ммоль/л	Результаты экспериментов				
		Контроль		Опыт		P
		n	$\bar{x} \pm m$	n	$\bar{x} \pm m$	
Хлорид натрия	0,03	10	$6,0 \pm 0,70$	8	$4,9 \pm 0,64$	$>0,05$
Хлорид калия	0,03	10	$3,6 \pm 0,41$	8	$4,1 \pm 0,65$	$>0,05$
Хлорид кальция	0,03	10	$1,1 \pm 0,12$	8	$1,4 \pm 0,27$	$>0,05$
Глюкоза	10%	10	$3,0 \pm 0,30$	8	$3,5 \pm 0,22$	$>0,05$

ров, пептидов и других биологически активных веществ. Два вида обмена - водный и минеральный взаимосвязаны между собой. Однако такая зависимость не является абсолютной. Часто организм проявляет предпочтение к определенным минеральным солям, в частности хлориду натрия, без заметного изменения уровня потребления воды.

В целом, полученные экспериментальные данные имеют не только теоретическое значение для анализа механизмов возникновения жажды, но и вносят определенный вклад для обеспечения жизнедеятельности человека в условиях жаркого климата и специализированных производств, могут использоваться для коррекции патологических состояний в ветеринарии и медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nashat F.S. // 28th International congress of Physiological Sciences. Budapest: Hungarin Physiological Society. 1980. P. 201-203.
2. А.М. Уголев, В.Н. Черниговский. // Доклады АН СССР. 1959. Т. 126, № 2. С. 450-452.
3. Opava-Stilzer J., Fernander-Repllet E., Stern P. // The Brattleboro rat. N.Y. Acad. of Sciences N.Y. 1982. P. 188-208.
4. Dibona G., Sawin L.L. // Am. J. Physiol. 1985. V. 248, № 1. P. 15-23.
5. Weisinger R.S., Denton D.A., McKinley M.J., // Physiology & Behavior. 1985. V. 34, № 1. P. 45-50.
6. Yamori Y., Nara Y., Kanble T. et al. // Clin. Sci. 1982. V. 63. P. 27-29.
7. Chipperfield A.R. // Nature. 1980. V. 286. P. 281-282.
8. Ussing H.H. // Acta Physiol. Scand. 1982. V. 114. P. 363-369.
9. А.Х. Уразаев, Р.Ф. Ситдииков, Г.И. Полетаев, А. В. Чикин. // Успехи физиологических наук. 1994. Т. 25, № 4. С. 97-98.
10. Cala P.M. Volume regulation by flounder red blood cells in anisotonic media // Gen. Physiol. 1977. V. 69. P. 537-552.
11. А.Х. Уразаев. // Успехи физиологических наук. 1998. Т. 29, № 2. С. 12-38.
12. В.Г. Кассиль, А.М. Уголев, В.Н. Черниговский. // Успехи физиологических наук. 1970. Т. 1, № 4. С. 64-97.
13. Kare M.R., Fredly M.J., Bernard R.A. Biological and Behavioral Aspects of Salt Intake. 1080. New York: Academic.
14. Ролс Б.Дж., Ролс Э.Т. Жажда. М.: Медицина. 1984. 191 с.
15. Epstein A.N. // Handbook of behavioral neurobiologie. V. 6. Motivation / Ed. E. Satinoff, P. Teitelbaum. New York; London. 1983. P. 367-423.
16. Ю.В. Наточин, К. Чапек. Методы исследования транспорта ионов и воды. Л.: Наука. 1976. 219 с.
17. Я.Д. Финкинштейн. Осморегулирующая система организма высших животных. Новосибирск: Наука. 1983. 126 с.
18. Falk J.L. // Animal Learning and Behavior. 1977. № 5. P. 325-335.
19. Avrith D.B., Fitzsimons J.T. // J. Physiology (London). 1980. V. 301. P. 349-364.
20. Салей А.П., Погорелова П.М. и др. // Успехи физиологических наук. 1994. Т. 25. № 4. С. 49.
21. Epstein F.H. // Clinical disorder of fluid and electrolyte metabolism. New York: McGraw-Hill. 1980. P. 499-530.
22. А.П. Салей, Н.М. Кретинина. // XI расширенная конференция по проблемам физиологии. Кутаиси, 1979. С. 35-37.