

*М.В. Скачилова, А.М. Пацель*  
**ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ pH**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Д.А. Александров*  
*Кафедра нормальной физиологии*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*M.V. Skachilova, A.M. Patsel*  
**RENAL MECHANISMS OF pH REGULATION**

*Tutor: PhD, associate professor D.A. Alexandrov*  
*Department of Normal Physiology*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Охарактеризованы механизмы поддержания pH почками, влияние мочегонных препаратов на изменение кислотно-основных свойств плазмы крови; описан почечный канальцевый ацидоз.

**Ключевые слова:** регуляция pH, диуретики, кислотно-основное состояние, секреция, реабсорбция, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз.

**Resume.** The renal mechanisms of pH regulation, the effect of diuretics on changes in the acid-base properties of blood plasma are characterized; renal tubular acidosis is described.

**Keywords:** pH regulation, diuretics, acid-base state, secretion, reabsorption, metabolic acidosis, metabolic alkalosis.

**Актуальность.** Изучение почечных механизмов регуляции pH не теряет своей актуальности, так как изменения в этом процессе могут привести к серьезным нарушениям функций организма. Кислотно-щелочной баланс в организме является одним из ключевых параметров, который должен строго поддерживаться в определенных физиологических границах. Почки играют важную роль в этом процессе, удаляя избыток кислоты или щелочи из крови. Нарушения почечной регуляции pH могут привести к развитию таких серьезных состояний, как метаболический ацидоз, алкалоз, почечная недостаточность и другие. Также, исследования почечных механизмов регуляции pH могут помочь в разработке новых методов лечения этих состояний. Кроме того, изучение почечных механизмов регуляции pH может иметь практическое применение в спортивной медицине, так как изменения кислотно-щелочного баланса могут влиять на выносливость и спортивные результаты.

**Цель:** охарактеризовать роль почек в регуляции pH внутренней среды организма и проанализировать возможные изменения кислотно-щелочного баланса под влиянием диуретиков.

**Задачи:**

1. Охарактеризовать физиологические механизмы регуляции pH внутренней среды организма;
2. Описать механизмы почечной регуляции pH;
3. Охарактеризовать влияние мочегонных лекарственных средств на изменение кислотно-основного состояния плазмы крови, основываясь на физиологических механизмах регуляции pH почками.

**Результаты и их обсуждение.** Реакция среды (рН) определяется концентрацией в ней протонов водорода ( $H^+$ ). Они влияют на степень ионизации белковых молекул и реализацию их функций: активность ферментов, процессы синтеза и расщепления органических веществ, взаимодействие клеточных рецепторов с лигандами. Интегральным показателем реакции внутренней среды организма является рН плазмы крови, величина которой в физиологических условиях колеблется в пределах 7,35–7,45. Такой уровень рН является жизненно важным и относительно «жестким» показателем гомеостаза. Сдвиг рН крови лишь на 0,1 за указанные границы сопряжен с нарушением функций кардиореспираторной системы; на 0,3 – с изменением состояния центральной нервной системы (угнетение ее функций или перевозбуждение); а на 0,4 – как правило, не совместим с жизнью. Уменьшение уровня рН крови ниже 7,35 расценивается как ацидоз, а увеличение более 7,45 – как алкалоз. Поддержание постоянства рН обеспечивается физико-химическими и физиологическими механизмами регуляции. К первым относят буферные системы. Они являются первой линией защиты организма от сдвигов рН, так как срабатывают мгновенно. К основным буферным системам крови относятся: гидрокарбонатная, фосфатная, белковая (в плазме), гемоглобиновая (в эритроцитах). Буферные системы не выводят продукты метаболизма из организма и возможность стабилизации ими сдвигов рН ограничивается величиной их емкости. Поэтому для поддержания рН внутренней среды организма на относительно стабильном уровне необходимо постоянно выводить из организма кислые или щелочные продукты обмена. Эту функцию выполняют механизмы регуляции рН респираторной и выделительной систем.

Дыхательные механизмы регуляции рН крови являются второй линией защиты организма от нарушений кислотно-основного состояния за счёт высокой скорости их реализации и активного участия в поддержании должной емкости гидрокарбонатной буферной системы через удаление  $CO_2$  и регуляцию уровня  $H_2CO_3$ . Однако, регуляторные механизмы дыхательной системы обеспечивают восстановление рН при ее снижении, смещая рН в щелочную сторону лишь на 50–75%, и оказываются не эффективными при наличии избытка оснований в организме.

Почечные механизмы регуляции рН крови представляют собой третью линию защиты организма от нарушений кислотно-основного состояния. Почки обеспечивают контроль величины рН биологических жидкостей регулируя три взаимосвязанных параметра: экскрецию и секрецию  $H^+$ , выделение  $HCO_3^-$  и секрецию  $NH_3$ .

Процесс секреции  $H^+$  начинается в эпителиоцитах проксимальных извитых канальцев.  $CO_2$ , поступивший из плазмы крови и канальцевой жидкости, под действием карбоангидразы при взаимодействии с  $H_2O$  превращается в  $H_2CO_3$ . Данная кислота диссоциирует на  $H^+$  и  $HCO_3^-$ . Образовавшийся  $H^+$  выделяется через люминальный  $Na^+-H^+$  антипорт. Эффект этого антипорта включает секрецию  $H^+$  в просвет проксимального канальца и реабсорбцию  $Na^+$  в проксимальный эпителиоцит. Это означает, что реабсорбция  $Na^+$  и регуляция рН плазмы крови частично связаны. Протоны  $H^+$ , секретированные проксимальными эпителиоцитами в канальцевую жидкость, взаимодействуют с отфильтрованным бикарбонатом с

образованием  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , после чего под действием карбоангидразы, расположенной на поверхности люминальной мембраны клеток проксимальных канальцев, угольная кислота распадается на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ . Полученный оксид углерода легко проникает через апикальную мембрану канальцевой клетки. Попав в клетку,  $\text{CO}_2$  реагирует с водой с образованием угольной кислоты (под действием цитоплазматической карбоангидразы), которая также диссоциирует с образованием  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ . Поскольку бикарбонат может проникать через базолатеральную мембрану канальцевых клеток, он пассивно диффундирует в межклеточную жидкость и далее в плазму крови.

Секреция  $\text{NH}_3$  в просвет проксимальных канальцев начинается после насыщения фосфатного буфера. Аммиак ограничивает дальнейшее уменьшение рН канальцевой жидкости путём соединения с протонами  $\text{H}^+$  и формированием иона аммония. Образовавшись,  $\text{NH}_4^+$  выделяется в просвет проксимальных канальцев. В толстом восходящем сегменте петли Генле аммоний может занимать место  $\text{K}^+$  и реабсорбироваться в почечный интерстиций через  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  транспортер. Относительный рН почечного интерстиция высокий. Поэтому аммоний высвобождает  $\text{H}^+$  в интерстиций и становится аммиаком.

Нарушение функционирования почечных механизмов регуляции рН может привести к такому состоянию, как почечный канальцевый ацидоз (ПКА). Данное состояние может развиваться в результате дефектов канальцевого транспорта  $\text{H}^+$  или  $\text{HCO}_3^-$  у пациентов с лёгким понижением скорости клубочковой фильтрации, хронической болезнью почек. Почечный канальцевый ацидоз является причиной гиперхлоремического ацидоза с нормальным анионным промежутком, при котором потеря сывороточного  $\text{HCO}_3^-$  приводит к сохранению  $\text{Cl}^-$  (анионный промежуток остается нормальным). В клинической практике обычно наблюдаются три типа ПКА. Типы 1 и 2 ПКА обусловлены дефектами дистального и проксимального канальцев соответственно, а тип 4 ПКА характеризуется нарушением экскреции кислоты и  $\text{K}^+$  в собирательном протоке, что приводит к гиперкалиемическому ацидозу. ПКА 3-го типа встречается редко и имеет признаки как дистального, так и проксимального ПКА.

Мочегонные лекарственные средства, или диуретики, — это лекарственные средства, которые увеличивают количество выделяемой мочи, которые реализуют своё действие влияя на механизмы секреции и реабсорбции различных веществ в разных участках нефрона. Поскольку эти механизмы могут быть общими для процессов реабсорбции  $\text{H}_2\text{O}$  и регуляции рН, закономерно ожидать, что диуретики могут повлиять на кислотно-основное состояние внутренней среды организма. Выделяют следующие основные группы диуретиков: ингибиторы карбоангидразы, тиазидные и тиазидоподобные, калийсберегающие, петлевые.

Ингибиторы карбоангидразы оказывают действие на уровне проксимального извитого канальца. Широко применимым средством данной группы является ацетазоламид. Неконкурентно ингибируя карбоангидразу в проксимальном канальце, ацетазоламид уменьшает доступность  $\text{H}^+$  для  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -обменника, поэтому он не только снижает реабсорбцию  $\text{Na}^+$ , но и нарушает нейтрализацию люминального  $\text{HCO}_3^-$  из-за уменьшения количества протонов  $\text{H}^+$  в просвете проксимального канальца, что приводит к щелочному диурезу. Использование ингибиторов

карбоангидразы часто вызывает метаболический ацидоз, возникающий в результате угнетения секреции  $H^+$ .

Мишенью действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является дистальный извитой каналец, где они подавляют реабсорбцию натрия и хлоридов, ингибируя расположенный там  $Na^+-Cl^-$  симпорт. Они могут действовать только как умеренные натрийуретики, заметно менее мощные, чем петлевые диуретики. Считается, что тиазидные диуретики ингибируют  $Na^+-Cl^-$  симпорт путем конкурентного связывания с участком связывания хлоридов. Применение данной группы диуретических средств часто приводит к алкалозу на фоне гипонатриемии.

Третий класс диуретических лекарственных средств – калийсберегающие диуретики. Средства этой группы нарушают реабсорбцию  $Na^+$  главными клетками собирательных трубочек угнетая биосинтез новых натриевых каналов в главных клетках или блокируя активность натриевых каналов на люминальных мембранах главных клеток. Уменьшение реабсорбции  $Na^+$  может также снизить секрецию  $H^+$  протонной АТФазой вставочных нефроцитов, приводя к метаболическому ацидозу. Калийсберегающие диуретики при назначении совместно тиазидными средствами устраняют компенсаторное усиление реабсорбции  $Na^+$  в дистальных отделах нефрона, а также устраняют гипокалиемию.

Механизм действия петлевых диуретиков заключается в подавлении транспорта ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  в толстом сегменте восходящего колена петли Генле. Эти средства ингибируют  $Na^+-K^+-2Cl^-$  котранспорт в люминальной мембране эпителиоцитов. Увеличение концентрации ионов  $Na^+$  в области главных клеток собирательных трубочек стимулирует секрецию  $K^+$  и протонов  $H^+$ , что может привести к метаболическому алкалозу.

### **Выводы:**

1. Физиологические механизмы регуляции рН внутренней среды организма обеспечиваются за счёт функционирования определённых систем: буферных, дыхательной, выделительной. Буферные системы находятся во всех жидких средах организма и первыми реагируют на изменение кислотно-основного состояния внутренней среды. Второй линией защиты является дыхательная система, способная с высокой скоростью выводить из организма  $CO_2$ . Выделительная система оказывает самое эффективное влияние на показатели рН внутренней среды.

2. Почки обеспечивают контроль величины рН биологических жидкостей регулируя три взаимосвязанных параметра: экскрецию и секрецию  $H^+$ , выделение  $HCO_3^-$  и секрецию  $NH_3$ . Нарушение данных механизмов может способствовать развитию патологических состояний, одним из которых является почечный канальцевый ацидоз.

3. Диуретики обеспечивают увеличение количества выделяемой мочи. Т.к. механизмы реабсорбции  $H_2O$  и регуляции рН могут быть общими, диуретические лекарственные средства могут оказывать влияние и на кислотно-основное состояние внутренней среды организма. По влиянию на кислотно-основное равновесие крови выделяют диуретики, вызывающие метаболический ацидоз (ингибиторы карбоангидразы, калийсберегающие диуретики) и вызывающие метаболический алкалоз (тиазидные и тиазидоподобные, петлевые диуретики).

### **Литература**

1. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу / Дж.Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрин, М.М. Галагудзы, А.Е. Умрюхина. 2-е изд., испр. и доп. — М.: Логосфера, 2018. — 1328 с.
2. Кубарко, А. И. К88 Нормальная физиология : учебник. В 2 ч. Ч. 1 / А. И. Кубарко, А. А. Семенович, В. А. Переверзев; под ред. А. И. Кубарко. – Минск : Вышэйшая школа, 2013. – 542 с.
3. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2021;38(2):949-968. doi:10.1007/s12325-020-01587-5
4. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 5):419-431. doi:10.1258/acb.2011.011281
5. Sherwood, L., Ward, C. *Human Physiology: From Cells to Systems* / L. Sherwood – Belmont, CA: Brooks/Cole, Nelson, 2018 – 965 p.
6. Brinkman JE, Sharma S. *Physiology, Metabolic Alkalosis*. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 18, 2022.
7. Costanzo, L. S. *Physiology* / L. S. Costanzo – Philadelphia, PA: Elsevier, 2018 – 503 p.