

Обзорная статья

УДК 612.467:93

doi:10.25742/NRIPH.2023.04.022

Развитие представлений о механизмах регуляции калиевого гомеостаза во второй половине XX века (обзор)

Анастасия Сергеевна Панова¹, Михаил Альбертович Суботьялов^{2✉},
Татьяна Сергеевна Сорокина³

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская обл., Российская Федерация;

²Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Российская Федерация;

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация;

³Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация.

¹passad.nsk@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0556-0552>

²subotyalov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8633-1254>

³sorokina-ts@rudn.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5402-1427>

Аннотация. Во второй половине XX века получили широкое распространение исследования, посвященные вопросам ионорегулирующей функции почек, в частности механизмов регуляции таких ионов, как натрий, калий и магний. Настоящий обзор посвящен истории изучения механизмов регуляции гомеостаза калия во второй половине прошлого столетия. **Материал и методы.** При подготовке обзора использовались публикации зарубежных и отечественных исследователей, входящие в базы данных PubMed и eLIBRARY. **Результаты.** Было доказано существование канальцевой секреции калия. Позже была выдвинута и экспериментально доказана гипотеза прямого обмена катионов в дистальных канальцах. В 1970-е годы были подробно описаны почечные и внепочечные механизмы канальцевого транспорта калия. В то же время отечественными исследователями была предложена и экспериментально подтверждена гипотеза о существовании системы рефлекторной регуляции гомеостаза калия, изучены рефлекторные и гормональные механизмы регуляции, а также онтогенетические особенности транспорта калия. **Заключение.** Таким образом, к концу XX столетия была сформирована четкая картина регуляции гомеостаза калия, как на уровне целостного организма, так и отдельных его структур.

Ключевые слова: ионная регуляция, гомеостаз калия, экскреция, секреция, калий, ионы

Для цитирования: Панова А. С., Суботьялов М. А., Сорокина Т. С. Развитие представлений о механизмах регуляции калиевого гомеостаза во второй половине XX века (обзор) // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. 2023. № 4. С. 132—136. doi:10.25742/NRIPH.2023.04.022.

Review article

Development of ideas on the mechanisms of regulation of potassium homeostasis in the second half of the 20th century (review)

Anastasia S. Panova¹, Mikhail A. Subotyalov^{2✉}, Tatiana S. Sorokina³

¹State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russian Federation;

²Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation;

³Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation;

³RUDN University, Moscow, Russian Federation.

¹passad.nsk@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-0556-0552>

²subotyalov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8633-1254>

³sorokina-ts@rudn.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5402-1427>

Annotation. Since the second half of the 20th century, research on the ion-regulating function of the kidneys, in particular the mechanisms of regulation of such ions as sodium, potassium and magnesium, has become widespread throughout the world. This review is devoted to the history of studying the mechanisms of regulation of potassium homeostasis in the second half of the previous century.

Material and methods. When preparing the review, publications of foreign and domestic researchers included in the PubMed and eLIBRARY databases were studied.

Results. The existence of tubular secretion of potassium has been proven. Later, the hypothesis of direct exchange of cations in the distal tubules was put forward and experimentally proved. In the 1970s the renal and extrarenal mechanisms of tubular potassium transport have been described in detail. At the same time, domestic researchers proposed and experimentally confirmed the hypothesis of the existence of a reflex system for the regulation of potassium homeostasis; the reflex and hormonal mechanisms of regulation, as well as ontogenetic features of potassium transport, were studied.

Conclusion. Thus, by the end of the 20th century, a clear picture of the regulation of potassium homeostasis was formed both at the level of the whole organism and its individual structures.

Key words: *ion regulation, potassium homeostasis, excretion, secretion, potassium, ions*

For citation: Panova A.S., Subotyalov M. A., Sorokina T. S. Development of ideas on the mechanisms of regulation of potassium homeostasis in the second half of the 20th century (review). *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2023;(4):132–136. (In Russ.). doi:10.25742/NRIIPH.2023.04.022.

Введение

Процесс становления и развития физиологии почек и водно-солевого обмена можно условно поделить на два этапа: первый — «анатомо-физиологический», начиная с описания почечных канальцев Л. Беллини (XVII век), и вплоть до возникновения первой секреторной теории мочеобразования У. Боумена (середина XIX века), что стало исходным пунктом второго — «собственно физиологического» периода в развитии данного направления. В последнем можно выделить этап непосредственного изучения функции почки, апогеем которого стала сформулированная А. Кашни «современная теория» мочеобразования (начало XX века), получившая в дальнейшем экспериментальное подтверждение. Следующим этапом стало изучение роли почек в обеспечении осмотического гомеостаза внутренней среды организма, получившее особое развитие в отечественной школе академика Л. А. Орбели, в работах его выдающегося ученика — профессора А. Г. Гинецинского (середина XX века).

Во второй половине XX столетия, как в нашей стране, так и за рубежом, получили широкое распространение исследования, посвященные вопросам ионорегулирующей функции почек, в частности регуляции таких ионов, как натрий, калий и магний. Ранее нами было исследовано развитие представлений о натриевой регуляции в XX веке. Настоящий обзор посвящен истории изучения механизмов регуляции гомеостаза калия во второй половине прошлого столетия.

Материал и методы

При подготовке обзора использовались публикации зарубежных и отечественных исследователей, работающих в области физиологии почек и водно-солевого обмена, входящие в базы данных PubMed и eLIBRARY. Отбор публикаций осуществлялся тезаурусным методом — по ключевым словам: физиология почек, водно-солевой обмен, почки, экскреция, реабсорбция, ионная регуляция, гомеостаз калия и др.

Результаты

В 1948 г. G. H. Mudge, J. Foulks и A. Gilman исследовали клиренс калия у собак, используя в качестве меры скорости клубочковой фильтрации (СКФ) клиренс креатинина или тиосульфата. Эксперименты показали, что клиренс калия превышает клиренс креатинина или тиосульфата, что было интерпретировано как свидетельство того, что калий, экскретируемый с мочой, не может быть объяснен только фильтрацией-реабсорбцией, но и канальцевой секрецией [1].

D. Baldwin, E. M. Kahana и R. W. Clarke наблюдали в своих экспериментах постепенное снижение скорости реабсорбции калия в ответ на увеличение его фильтрации, что могло быть объяснено наличием канальцевой секреции калия [2].

R. W. Berliner, T. J. Jr. Kennedy и J. G. Hilton продемонстрировали тубулярную секрецию K^+ при введении больших доз солей калия у собак, здоровых людей, а также пациентов с различными почечными заболеваниями. При этом избыток экскретируемого над отфильтрованным калием частично зависел от аниона, с которым вводился калий — у ферроцианида он был больше, чем у хлорида, но меньше, чем у тиосульфата [3].

Гипотеза ионного обмена

D. Baldwin с соавторами показали, что инфузия гипертонического раствора хлорида натрия угнетает канальцевую реабсорбцию калия, а инфузия раствора хлорида калия, напротив, угнетает канальцевую реабсорбцию натрия [2].

Еще в 1945 г. R. F. Pitts и R. S. Alexander предположили, что подкисление мочи осуществляется за счет обмена ионов водорода на ионы натрия [4]. Взаимная связь между экскрецией Na^+ и K^+ при определенных обстоятельствах позволяла предположить, что аналогичный процесс может быть вовлечен и в секрецию калия.

В 1950-е годы R. W. Berliner, T. J. Jr. Kennedy и J. G. Hilton в своих экспериментах обнаружили, что на каждый моль калия, добавляемого к канальцевой моче, уходит один моль какого-то другого катиона. Эти результаты могли быть объяснены одним из трех механизмов. Первый представлял собой секрецию калиевой соли с последующей реабсорбцией соли натрия. Если бы это было так, то можно было бы ожидать постоянного увеличения экскреции конкретного вовлеченного аниона. Второй представлял собой секрецию бикарбоната с последующей реабсорбцией бикарбоната натрия по механизму, предложенному R. F. Pitts и W. D. Lotspeich [5]. Если бы этот механизм работал, можно было бы ожидать последовательного увеличения экскреции бикарбоната. Третья схема представляла собой прямой обмен K^+ на ионы Na^+ на поверхности клетки [3].

R. W. Berliner с коллегами провели эксперимент, в котором вводили собакам соль натрия с постепенной заменой на соль калия. Вскоре после начала инфузии соли калия начала быстро возрастать экскреция K^+ , а экскреция Na^+ оставалась на достаточно стабильном, высоком уровне. Как только экскреция K^+ стала превышать количество фильтруемого калия, началось падение экскреции Na^+ . Таким обра-

зом, данные, полученные R. W. Berliner и его коллегами, подтвердили гипотезу прямого обмена катионов в дистальных канальцах [3].

Позднее еще одним подтверждением наличия этого механизма стало исследование J. Orloff и D. G. Davidson, в котором было показано, что секреция калия с мочой обратно пропорциональна секреции ионов водорода [6].

Механизмы канальцевого транспорта K^+

В 1975 г. G. Giebisch предпринял попытку описания механизма канальцевого транспорта калия в почках. Согласно G. Giebisch, дистальный отдел и собирательные трубочки являются ключевыми участками нефрона, участвующими в формировании экскреторного ответа. Анализ факторов, модулирующих канальцевый перенос калия, показал, что определяющими факторами, участвующими в формировании клеточной концентрации калия, являются активное поглощение калия мембранами клеток, а также электрогенная экструзия натрия через клеточные стенки. Дополнительными факторами, регулирующими транспорт калия, являются разность электрических потенциалов, чувствительная к изменению концентрации натрия в просвете, а также активность реабсорбтивной калиевой помпы в мембранах клеток. В кортикальных собирательных трубочках также происходит активная секреция калия. Согласно G. Giebisch, большинство этих отдельных транспортных механизмов существует вдоль всей дистальной части нефрона, но их относительная значимость варьирует в конечных отделах дистальных канальцев, корковом отделе собирательных трубочек и папиллярных собирательных трубочках [7].

Распределение и регуляция гомеостаза калия

В 1976 г. W. N. Suki описал основные процессы распределения и регуляции калия в организме. Согласно W. N. Suki, большая часть отфильтрованного K^+ пассивно реабсорбируется в проксимальных канальцах, поскольку соотношение концентраций канальцевой жидкости (TF) и плазмы (P) практически идентично равновесному значению, рассчитанному по трансмембранной разности потенциалов. В петле Генле калий также движется пассивно по химическому и электрическому градиентам. Только 5—10% отфильтрованного калия остается в ранних дистальных извитых канальцах. В дистальных извитых канальцах соотношение TF/P K^+ ниже рассчитанного равновесного значения, что позволяет предположить, что K^+ пассивно секретируется и активно реабсорбируется. Большая часть экскретируемого K^+ была секретирована концом дистального извитого канальца. Альдостерон способен увеличивать секрецию K^+ в этом сегменте. Связь между секрецией K^+ и абсорбцией Na^+ является следствием электроотрицательности просвета, вызванной абсорбцией Na^+ . Ацидоз и алкалоз уменьшают и увеличивают секрецию K^+ в дистальных канальцах соответственно; однако это не связано с реципрокными изменениями секреции H^+ . В норме часть K^+ реабсорбируется в

собирательных трубочках. Во время депривации и нагрузки K^+ собирательные трубочки могут участвовать в сохранении или элиминации K^+ соответственно. Адаптация к хронической калиевой нагрузке складывается из почечных и внепочечных факторов. Внепочечный механизм зависит от альдостерона и заключается в быстром поглощении K^+ мышцами. Почечный механизм заключается в усилении секреции K^+ дистальными канальцами [8].

Рефлекторная регуляция гомеостаза калия

В 1970-е годы Р. И. Айзманом впервые была предложена и экспериментально подтверждена гипотеза о существовании рефлекторной системы регуляции гомеостаза калия, опровергающая общепринятое в то время мнение о том, что регуляция калиевого баланса осуществляется в результате гиперкалиемии посредством изменения секреции катиона клетками дистального сегмента нефрона и является местным почечным процессом. Согласно полученным данным, информационный аппарат рефлекторной системы регуляции калиевого гомеостаза представлен калийчувствительными рецепторами, локализованными в печени. Исследуемые рецепторы обладали высокой специфичностью к калию и отличались от ранее описанных печеночных осмол- и натриорецепторов. Возникшие импульсы от рецепторного аппарата по блуждающим и спинномозговым нервам поступают в ядра гипоталамуса, приводя к освобождению нейрогипофизарных гормонов, которые вызывают биологически целесообразную калийуретическую и антидиуретическую реакции [9].

В 1990-е годы Р. И. Айзман совместно с L. Rabinowitz, который впервые в западной научной литературе высказал идею о рефлекторной регуляции калия, исследовали суточные ритмы экскреции калия в норме, при изменении биоритмов и односторонней нефрэктомии, а также роль нервных и гуморальных факторов в регуляции калийуреза [10].

Рефлекторная регуляция гомеостаза калия в онтогенезе

Становление калийрегулирующего рефлекса в онтогенезе было исследовано в 1970-е годы Л. И. Курдубан и И. Н. Забелло, показавшими, что его формирование проходит в три этапа: первый характеризуется отсутствием рефлекторного калийуреза; второй является периодом недифференцированных ионоуретических реакций; третий — периодом окончательного формирования механизмов селективной экскреции калия. Позднее было обнаружено, что рефлекторная регуляция гомеостаза калия проходит в своем развитии ряд этапов, а формирование калий- и натрийуретических рефлексов не совпадает по времени. И. Н. Забелло и Л. И. Курдубан предположили, что возможными причинами стадийности в развитии рефлекторной системы регуляции калиевого гомеостаза являются отсутствие калийдепонирующей функции печени у щенков первого месяца жизни и пониженная чувствитель-

ность почек к нейропептидам гипофиза на ранних этапах постнатального развития [11].

В 1990-е годы Р. И. Айзманом совместно с профессором Каролинского института А. Аperia (Стокгольм, Швеция) было установлено, что в раннем онтогенезе транспорт калия в пищеварительном тракте осуществляется более эффективно, чем у взрослых крыс. Это обусловлено разным вкладом транспортных калиевых систем: в раннем онтогенезе высокой активностью обладают апикально расположенные калиевые транспортеры ($\text{H}^+\text{-K}^+$; $\text{K}^+\text{-ATF}$ -Фазы), способствующие реабсорбции катиона, что играет важную роль в развитии организма. На более поздних этапах онтогенеза преобладает секреция калия благодаря большей экспрессии и активности базальных транспортеров ($\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATF}$ -азы; Na^+ , K^+ , 2Cl^- -котранспортера), позволяющих защитить клетки от гиперкалемии [12]. Было установлено, что в регуляции активности этих механизмов в зависимости от возраста большую роль играют гормоны и биологически активные вещества: оксид азота, β -симпатомиметики, кортикостероиды [13, 14].

Роль нервных и гормональных механизмов в регуляции гомеостаза калия также изучалась А. Д. Герасёвым в продолжение работы его руководителя — профессора Р. И. Айзмана. Было показано, что гормональный ответ на прием калиевых нагрузок характеризуется значительным увеличением концентрации альдостерона и снижением уровня инсулина. Было выявлено, что циркадианные ритмы экскреции калия у крыс, определяющие больший уровень экскреции катиона в темное время суток, проявляются, как в состоянии физиологического покоя, так и после калиевых нагрузок. А. Д. Герасёвым впервые было установлено, что после вагусной денервации печени калиевая нагрузка вызывает значительное увеличение экскреции калия почками, повышение концентрации катиона в плазме крови и уменьшение содержания калия в тканях по сравнению с интактными животными. У животных с денервированными почками наблюдалось кратковременное снижение экскреции калия после калиевой нагрузки [15].

Заключение

В многочисленных исследованиях зарубежных и отечественных ученых XX века: 1) показано существование канальцевой секреции калия; 2) выдвинута и экспериментально доказана гипотеза прямого обмена катионов в дистальных канальцах; 3) подробно описаны почечные и внепочечные механизмы канальцевого транспорта калия; 4) предложена и экспериментально подтверждена гипотеза о существовании рефлекторной системы регуляции гомеостаза калия; 5) изучены рефлекторные и гормональные механизмы регуляции калиевого гомеостаза; 6) исследованы онтогенетические особенности транспорта калия.

Таким образом, к началу XXI столетия была сформирована четкая картина регуляции гомеостаза калия, как на уровне целостного организма, так и отдельных его структур.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Mudge G. H., Foulks J., Gilman A. The renal excretion of potassium. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948;67(4):545—547. Doi: 10.3181/00379727-67-16369p.
2. Baldwin D., Kahana E. M., Clarke R. W. Renal excretion of sodium and potassium in the dog. *Am J Physiol.* 1950;162(3):655—664. Doi: 10.1152/ajplegacy.1950.162.3.655.
3. Berliner R. W., Kennedy T. J. Jr., Hilton J. G. Renal mechanisms for excretion of potassium. *Am J Physiol.* 1950;162(2):348—367. Doi: 10.1152/ajplegacy.1950.162.2.348.
4. Pitts R. F., Alexander R. S. The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Am J Physiol.* 1945;144(2):239—254.
5. Pitts R. F., Lotspeich W. D. Bicarbonate and the renal regulation of acid base balance. *Am J Physiol.* 1946;147(1):138—154. Doi: 10.1152/ajplegacy.1946.147.1.138.
6. Orloff J., Davidson D. G. The mechanism of potassium excretion in the chicken. *J Clin Invest.* 1959;38(1. Part 1):21—30. Doi: 10.1172/JCI103790.
7. Giebisch G. Some reflections on the mechanism of renal tubular potassium transport. *Yale J Biol Med.* 1975;48(4):315—336.
8. Suki W. N. Disposition and regulation of body potassium: an overview. *Am J Med Sci.* 1976;272(1):31—41. Doi: 10.1097/0000441-197607000-00004.
9. Финкинштейн Я. Д., Айзман Р. И., Тернер А. Я., Пантюхин И. В. Рефлекторный механизм регуляции калиевого гомеостаза. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 1973;59(9):1429—1436.
10. Rabinowitz L., Aizman R. I. The central nervous system in potassium homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 1993;14(1):1—26. Doi: 10.1006/frne.1993.1001.
11. Забелло И. Н., Курдубан Л. И., Финкинштейн Я. Д. Рефлекторная регуляция экскреции калия в постнатальном онтогенезе собак. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 1982; (18):477—481.
12. Aizman R. I., Celsi G., Grahmquist L., Wang Z. M., Finkel Y., Aperia A. Ontogeny of K^+ transport in rat distal colon. *Am J Physiol.* 1996;271(2 Pt 2):G268—G274. Doi: 10.1152/ajpki.1996.271.2.G268.
13. Aizman R., Brismar H., Celsi G. Nitric oxide inhibits potassium transport in the rat distal colon. *Am J Physiol.* 1999;276(1):G146—G154. Doi: 10.1152/ajpki.1999.276.1.G146.
14. Aperia A., Cheng X. -J., Fissone G., Aizman O., Aizman R., Levenson R., Greengard P. PKA-mediated phosphorylation and inhibition of $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ in response to β -adrenergic hormone. *Am J Physiol.* 1997;273(3 Pt 1):C893—C901. Doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.3.C893.
15. Aizman R., Gerasev A., Taranov A. Hormonal mechanisms of potassium homeostasis regulation. *Renal physiology and biochemistry.* 1992;(3—4):203.

REFERENCES

1. Mudge G. H., Foulks J., Gilman A. The renal excretion of potassium. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1948;67(4):545—547. Doi: 10.3181/00379727-67-16369p.
2. Baldwin D., Kahana E. M., Clarke R. W. Renal excretion of sodium and potassium in the dog. *Am J Physiol.* 1950;162(3):655—664. Doi: 10.1152/ajplegacy.1950.162.3.655.
3. Berliner R. W., Kennedy T. J. Jr., Hilton J. G. Renal mechanisms for excretion of potassium. *Am J Physiol.* 1950;162(2):348—367. Doi: 10.1152/ajplegacy.1950.162.2.348.
4. Pitts R. F., Alexander R. S. The nature of the renal tubular mechanism for acidifying the urine. *Am J Physiol.* 1945;144(2):239—254.
5. Pitts R. F., Lotspeich W. D. Bicarbonate and the renal regulation of acid base balance. *Am J Physiol.* 1946;147(1):138—154. Doi: 10.1152/ajplegacy.1946.147.1.138.
6. Orloff J., Davidson D. G. The mechanism of potassium excretion in the chicken. *J Clin Invest.* 1959;38(1. Part 1):21—30. Doi: 10.1172/JCI103790.
7. Giebisch G. Some reflections on the mechanism of renal tubular potassium transport. *Yale J Biol Med.* 1975;48(4):315—336.
8. Suki W. N. Disposition and regulation of body potassium: an overview. *Am J Med Sci.* 1976;272(1):31—41. Doi: 10.1097/0000441-197607000-00004.
9. Finkinshtein Ya. D., Aizman R. I., Turner A. Ya., Pantyukhin I. V. Reflex mechanism of regulation of potassium homeostasis. *Sechenov Russian Journal of Physiology. [Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova].* 1973;59(9):1429—1436. (in Russian).

10. Rabinowitz L., Aizman R. I. The central nervous system in potassium homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1993;14(1):1—26. Doi: 10.1006/frne.1993.1001.
11. Zabello I. N., Kurduban L. I., Finkinshtein Ya. D. Reflex regulation of potassium excretion in postnatal ontogenesis of dogs. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. [Zhurnal evolyucionnoj biohimii i fiziologii]. 1982;(18):477—481. (in Russian).
12. Aizman R. I., Celsi G., Grahnquist L., Wang Z. M., Finkel Y., Aperia A. Ontogeny of K⁺ transport in rat distal colon. *Am J Physiol*. 1996;271(2 Pt 2):G268—G274. Doi: 10.1152/ajpgi.1996.271.2.G268.
13. Aizman R., Brismar H., Celsi G. Nitric oxide inhibits potassium transport in the rat distal colon. *Am J Physiol*. 1999;276(1):G146—G154. Doi: 10.1152/ajpgi.1999.276.1.G146.
14. Aperia A., Cheng X. -J., Fisone G., Aizman O., Aizman R., Levenson R., Greengard P. PKA-mediated phosphorylation and inhibition of Na⁺-K⁺-ATPase in response to β -adrenergic hormone. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 1):C893—C901. Doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.3.C893.
15. Aizman R., Gerasev A., Taranov A. Hormonal mechanisms of potassium homeostasis regulation. *Renal physiology and biochemistry*. 1992;(3—4):203.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 25.05.2023; одобрена после рецензирования 26.10.2023; принята к публикации 03.11.2023.

The article was submitted 25.05.2023; approved after reviewing 26.10.2023; accepted for publication 03.11.2023.