

Czujniki sodowe macierzy płynu śródmiąższowego i śródbłonek naczyń — rola w regulacji pozanerkowej gospodarki sodowej i ciśnienia tętniczego

Sodium sensors of the matrix of the interstitial fluid space and endothelial vascular cells — role in the extrarenal regulation of sodium metabolism and blood pressure

Summary

Participation of sodium in the pathogenesis of arterial hypertension, atherosclerosis of cerebral and coronary arteries and pathogenesis of renal fibrosis seems to be well documented. The kidney are the main regulator of sodium metabolism, which is modulated by several factors. In the present paper the role of extrarenal sodium sensors located in the matrix of interstitial fluid space and vascular endothelial cells is briefly characterized.

key words: sodium sensors, matrix of the interstitial fluid, vascular endothelial cells, sodium metabolism, regulation of blood pressure

Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 1, pages 1–4

Udział sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń krwionośnych, serca i mózgu oraz fibrotyzacji nerek wydaje się nie podlegać wątpliwości [1, 2]. Mimo znaczących postępów wiedzy dotyczącej szkodliwości nadmiernego spożywania soli w diecie, patomechanizm szkodliwego działania tego pierwiastka nie jest wciąż w pełni poznany. Dotychczas wykazano, że nerki są głównym regulatorem go-

spodarki sodowej [3], co znalazło swoje odbicie w terapii zaburzeń gospodarki tego elektrolitu [4].

Niniejsza praca jest próbą podsumowania wyników badań dotyczących roli czujników sodowych macierzy przestrzeni wodnej śródmiąższowej i śródbłonka naczyń w pozanerkowej regulacji gospodarki sodowej oraz w regulacji ciśnienia tętniczego.

Macierz przestrzeni wodnej śródmiąższowej — czujnikiem sodowym uczestniczącym w regulacji gospodarki sodowej, wolemii i ciśnienia tętniczego

Sód ogólnoustrojowy wynosi 60 mmol/kg mc., z czego jedna trzecia jest mało- lub niewymienialna. Ta ostatnia frakcja sodu ogólnoustrojowego jest zlokalizowana głównie w układzie kostnym. Pozostała ilość sodu znajduje się w przestrzeniach wodnej pozakomórkowej (gdzie średnie stężenie Na wynosi około 140 mmol/l) i śródkomórkowej (gdzie średnie stężenie Na wynosi 10–20 mmol/l). Dzięki aktywności pompy Na⁺, K⁺-ATPazowej stężenie sodu w przestrzeniach śród- i pozakomórkowej jest utrzymywane na stałym poziomie [5]. Do niedawna uważano, że stężenie sodu w przestrzeni wodnej pozakomórkowej pozanaczyniowej (jest to tzw. przestrzeń wodna śródmiąższowa) niewiele różni się od stężenia sodu w osoczu krwi. Niewielkie różnice w stężeniu sodu w przestrzeniach śródmiąższowej i śródnaczyniowej (w osoczu krwi) tłumaczono znacznie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Franciszek Kokot
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Francuska 20/24, 40–027 Katowice
tel./faks: (32) 259–14–20

 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428–5851

większym stężeniem białek w osoczu krwi niż w płynie śródmiąższowym, co znalazło swoje odzwierciedlenie w równaniu Gibbsa-Donana [5]. Poglądy w tym zakresie uległy istotnej zmianie po wykazaniu, że przestrzeń wodna śródmiąższowa, głównie skóry, wykazuje istotny wpływ regulacyjny na pozanerkową przemianę gospodarki sodowej, powodując osmotyczną immobilizację (inaktywację) spożytego sodu przez polianionowe glikozamino-poliglikany zawarte w macierzy [6–8]. Chociaż możliwość immobilizacji osmotycznej sodu poznano już w latach 50. XX wieku [9–11], to dopiero prawie 30 lat później wykazano istotną rolę skóry w procesie osmotycznej immobilizacji Na^+ u szczurów karmionych dietą bogatosodową [8]. U szczurów karmionych przez miesiąc dietą bogatosodową stwierdzono znamienny wzrost zawartości w skórze sodu i siarczanowych pochodnych glikozamino-poliglikanów oraz znamienny przyrost natremii po obciążeniu tych zwierząt chlorkiem sodu [8]. W badaniach przeprowadzonych przez Titzego i wsp. wykazano, że sód może ulec osmotycznej immobilizacji, wiążąc się z polimeryzowanymi glikozamino-poliglikanami zawartymi w przestrzeni wodnej śródmiąższowej [12]. Ponadto udowodniono, że osmotyczna immobilizacja sodu nie jest związana z retencją wody [13–15]. Ta obserwacja była zaskoczeniem, skoro dotychczas uważano, że retencja sodu w ustroju człowieka jest zawsze związana z retencją wody w przestrzeni wodnej pozakomórkowej. W dalszych badaniach wykonanych przez tę samą grupę autorów wykazano, że obciążenie sodowe jest przyczyną napływu do przestrzeni wodnej śródmiąższowej fagocytów jednojądrzastych (MPS, *mononuclear phagocyte system cells*) wydzielających pod wpływem lokalnej hipertonii (spowodowanej sodem) czynnik transkrypcyjny TonEBP (*tonicity enhancer binding protein*), aktywujący geny osmoprotekcyjne [6, 16, 17], wśród których należy wymienić przede wszystkim czynnik wzrostowy śródbłonkowy C (VEGF-C). Ten ostatni, wiążąc się z receptorem VEGFR-3, stymuluje limfangiogenezę i transport limfatyczny płynu śródmiąższowego. Ponadto VEGF-C, wiążąc się z receptorem VEGFR-2, stymuluje pojemność syntetyzującą NO naczyń krwionośnych [6].

W świetle opisanych faktów tkanka śródmiąższowa stanowi ważne ogniwo regulacji gospodarki sodowej oraz wolemii, i — co się z tym wiąże — ciśnienia tętniczego. Te nowe, dotychczas nieznane fakty czynią jak dotąd „niewinną” macierz płynu śródmiąższowego ważnym obiektem badań patofizjologicznych i leczniczych u chorych na naciśnienie tętnicze. Wyniki tych badań wskazują, że naciśnienie sodozależne może być wynikiem zmniejszo-

nej pojemności macierzy przestrzeni wodnej śródmiąższowej w zakresie osmotycznej inaktywacji sodu, zaś naciśnienie sodoniezależne — zwiększonej pojemności w zakresie inaktywacji osmotycznej sodu [6, 16, 17]. Implikacje lecznicze tych faktów zapewne będą przedmiotem intensywnych badań w najbliższej przyszłości. Przedstawione badania dowodzą również znaczącej roli zjawisk immunologicznych w regulacji gospodarki sodowej. W ostatnich latach ukazały się liczne prace dowodzące znaczącej roli limfocytów, głównie Th17 (wytwarzających interleukinę 17 — $\text{IL}17$, wykazującą działanie hipertensynogenne), w patogenezie naciśnienia tętniczego [18–20]. Badania te sugerują, że limfocyty typu Th17 mogą pośrednio oddziaływać na gospodarkę sodową mechanizmem podobnym do wcześniej opisanego dla MPS. Wyniki tych badań potwierdzają stwierdzenie, że naciśnienie tętnicze jest spowodowane stanem zapalnym naczyń krwionośnych, w którym uczestniczą fagocyty i limfocyty Th [21]. Przytoczone dane mogą sugerować zasadność i celowość stosowania leków przeciwzapalnych i/lub immunosupresyjnych, szczególnie u chorych z takim naciśnieniem złośliwym. Do wyjaśnienia pozostaje rola czujników sodowych przewodu pokarmowego w gospodarce sodowej i regulacji ciśnienia tętniczego [22, 23] oraz ich współdziałanie z omawianymi wcześniej czujnikami sodowymi macierzy przestrzeni wodnej śródmiąższowej.

„Sztynność” śródbłonka naczyniowego jest zależna od stężenia sodu i potasu w płynie pozakomórkowym oraz aktywności nabłonkowego kanału sodowego

Pod pojęciem „sztywność” śródbłonka naczyniowego należy rozumieć wielkość oporu komórek śródbłonkowych stawianego jakiemuś czynnikowi powodującemu ich deformację. Takim czynnikiem jest między innymi ciśnienie tętnicze krwi. Im większa „sztywność” komórek śródbłonkowych, tym większy opór naczyń krwionośnych, będący ważnym determinantem ciśnienia tętniczego. „Sztynność” śródbłonek można określić metodą AFM (*atomic force microscopy*), wyrażając ją w newtonach potrzebnych do wywołania deformacji o odpowiedniej długości [24]. W obrębie komórek śródbłonkowych wyróżnia się strefę podbłonową o grubości kilkuset nanometrów, określaną jako „skorupa komórkowa” (*cell shell*). Ta warstwa jest determinantem „sztywności” komórek śródbłonkowych [24]. W warstwie tej znajduje się aktywna pod postacią monomeryczną (globularną —

G-aktywna) i/lub włókienkową (F-aktywna). Przewaga postaci G-aktywny w „skorupie komórkowej” nadaje jej cechy zwiększonej płynności (mniejszej sztywności), natomiast zwiększona zawartość F-aktywny — cechy żelu (zwiększonej sztywności) [24]. Wykazano, że blokada cytozolowego receptora dla aldosteronu przy użyciu spironolaktonu lub eplerononu, lub kanału sodowego ENaC amiloridem, zmniejsza sztywność komórek śródbłonkowych [25]. Ponadto wykazano, że w obecności aldosteronu wzrost stężenia sodu w środowisku powyżej 139 mmol/l zwiększa sztywność komórek śródbłonkowych [26] oraz zmniejsza aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [26, 27]. W odróżnieniu od sodu, wzrost stężenia potasu w osoczu zmniejsza sztywność komórek śródbłonkowych i nasila uwalnianie NO [27, 28]. Według Oberleithnera i wsp. [24]:

a) istnieje ujemna korelacja między „sztywnością” śródbłonna naczyniowego a aktywnością śródbłonkowej syntazy tlenu azotu;

b) wzrost stężenia sodu w osoczu w istotnym stopniu nasila sztywność śródbłonek naczyń (w obecności aldosteronu i aktywnego kanału ENaC);

c) wzrost stężenia potasu w osoczu zmniejsza sztywność śródbłonek naczyń i zwiększa aktywność eNOS tylko w razie występowania małego stężenia sodu w osoczu.

Przytoczone fakty dowodzą, że stężenia Na^+ i K^+ w osoczu wykazują bezpośredni wpływ na „sztywność” śródbłonek naczyń, a tym samym wpływają na perfuzję nie tylko poszczególnych narządów (najpewniej za pośrednictwem NO), ale również na wielkość ciśnienia systemowego. Fakty te mogą mieć istotne implikacje patofizjologiczne i lecznicze u chorych z zaburzoną gospodarką sodową lub potasową.

Przytoczone wyżej nowe ogniwa pozanerkowej regulacji gospodarki sodowej zapewne znajdą swoje przeniesienie w terapii takich stanów chorobowych, jak nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki pochodzenia sercowego, nerkowego i wątrobowego.

Streszczenie

Udział sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń krwionośnych serca, mózgu oraz fibrotyzacji nerek wydaje się nie ulegać wątpliwości. Wiodącą rolę w regulacji gospodarki sodowej odgrywają nerki, znajdujące się pod wpływem wielu czynników modulujących nasilenie natriurezy. Przedmiotem pracy jest związana informacja dotycząca pozanerkowej regulacji gospodarki sodowej i ciśnienia

tętniczego przez czujniki sodowe macierzy płynu śródmiąższowego oraz śródbłonek naczyń. **słowa kluczowe:** czujniki sodowe, macierz płynu śródmiąższowego, przemiana sodowa, śródbłonek naczyniowy, regulacja ciśnienia tętniczego *Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 1, strony 1–4*

Piśmiennictwo

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H.E. i wsp. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol. Rev.* 2005; 85: 679–715.
2. Sanders P.W. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 297: F237–F243.
3. Hyla-Klekot L., Kokot F. Nerkowa regulacja gospodarki sodowej. *Nefrol. Dializoter. Polska* 2010; 14: 59–62.
4. Kokot F., Hyla-Klekot L. Nowe potencjalne cele ataku farmakologicznego u chorych na nadciśnienie tętnicze. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 171–176.
5. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005, wydanie VI.
6. Titze J., Machnik A. Sodium sensing in the interstitium and relationship to hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 385–392.
7. Rabelink T.J., Rotmans J.I. Salt is getting under the skin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 24: 3282–3283.
8. Iwanowa L.N., Archibasowa W.K., Szterental I.S. Natriodeponirujszczaja funkcja koży u bjelych kryś. (Sodium-depositing function of the skin in the albino rat). *Fizio. Zh. SSSR* 1978; 64: 358–363.
9. Nichols G., Nichols N. Changes in tissue composition during acute sodium depletion. *Am. J. Physiol.* 1956; 186: 383–189.
10. Farber S.J., Schubert M., Schuster N. The binding of cations by chondroitin sulfate. *J. Clin. Invest.* 1957; 36: 1715–1722.
11. Farber S.J. Mucopolysaccharides and sodium metabolism. *Circulation* 1960; 21: 941–947.
12. Titze J., Shakibaei M., Schaffhuber M. i wsp. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na^+ storage in the skin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H203–H208.
13. Titze J., Luft F.C., Bauer K. i wsp. Extrarenal Na^+ balance, volume and blood pressure homeostasis in intact and ovariectomized deoxycorticosterone — acetate salt rats. *Hypertension* 2006; 47: 1101–1107.
14. Titze J. Water-free Na^+ retention: interaction with hypertension and tissue hydration. *Blood Purif.* 2008; 26: 95–99.
15. Titze J. Water-free sodium accumulation. *Sem. Dial.* 2009; 22: 253–255.
16. Machnik A., Neuhofer W., Jantsch J. i wsp. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat. Med.* 2009; 15: 545–552.
17. Machnik A., Dahlmann A., Kopp C. i wsp. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2010; 55: 755–761.

18. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. i wsp. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 2449–2460.
19. Kvakan H., Kleinewietfeld M, Oatri F. i wsp. Regulatory T cells ameliorate angiotensin II — induced cardiac damage. *Circulation* 2009; 119: 2904–2912.
20. Schiffrin E.L. T lymphocytes: a role in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 181–186.
21. Savoia C., Schiffrin E.L. Inflammation in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006; 15: 152–158.
22. Kokot F., Ulman I., Nakazato M., Irzyniec T., Więcek A. Plasma and urinary uroguanilin in preeclamptic women and their fetuses. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 575–588.
23. Kokot F., Ficek R. Guanilins — are they of nephrological relevance? *Nephron* 2006; 84: 201–205.
24. Oberleithner H., Kusche-Vihrog K., Chillers H. Endothelial cells as vascular salt sensors. *Kidney Intern.* 2010; 77: 490–494.
25. Kusche-Vihrog K., Sobczak K., Bangel N. i wsp. Aldosterone and amiloride alter ENaC abundance in vascular endothelium. *Pflügers Arch.* 2008; 455: 849–857.
26. Oberleithner H., Riethmuller C., Schillers H. i wsp. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104: 16281–16286.
27. Li J., White J., Guo L. i wsp. Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J. Nutr.* 2009; 139: 447–451.
28. Oberleithner H., Calies C., Kusche-Vihrog K. i wsp. Potassium softens vascular endothelium and increases nitric oxide release. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 2829–2834.