32. Herfarth K. K., Bartsch D., Doherty G. M. et al. // *Surgery*. — 1996. — Vol. 120, N 6. — P. 966–973.
33. Hotz H. G., Bunkel N. S., Frank-Raue K. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 170–173.
34. Howe J. R., Norton J. A., Wells S. A. Jr. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1070–1077.
35. Iler M. A., King D. R., Ginn-Pease M. E. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 1. — P. 92–96.
36. Jackson C. E., Norum R. A. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 232–235.
37. Kaplan M. M., Stall G. M., Cummings T. et al. // *Ibid.* — P. 227–231.
38. Kraimps J. L., Denizot A., Carnaille B. et al. // *Wld J. Surg.* — 1996. — Vol. 20, N 7. — P. 808–812.
39. Lallier M., Sr-Vil D., Giroux M. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 846–848.
40. Lamothe E. M., Narod S. A., Miller S. et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 224–226.
41. Ledger G. A., Khosla S., Lindor N. M. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, N 2. — P. 118–124.
42. Libroia A., Muratori F., Verga U. et al. // *Henry Ford Hosp. Med. J.* — 1992. — Vol. 40, N 3–4. — P. 281–283.
43. Lichter J. B., Hackleman S. M., Ponder B. A. et al. // *Ibid.* — P. 205–209.
44. Lichter J. B., Wu J. S., Genel M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 368–373.
45. Lips C. J., Landsvater R. M., Hoppener J. W. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 347–356.
46. Lisa Caton V., Pena Somovilla J. L., Ochoa Gomez F. J. et al. // *An. Med. Interna.* — Vol. 11, N 9. — P. 452–454.
47. Lumachi F., Polistina F., Favia G., D'Amico D. F. // *Exp. Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 17, N 3. — P. 303–305.
48. McNally D., Campbell W. J., Sloan J. M. et al. // *Ulster Med. J.* — 1997. — Vol. 66, N 2. — P. 134–135.
49. Maier W., Marangos N., Laszig R. // *J. Laryngol. Otol.* — 1999. — Vol. 113, N 11. — P. 978–982.
50. Mariette C., Pellissier L., Combemale F. et al. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 2. — S. 174–179.
51. Marzano L. A., Porcelli A., Biondi B. et al. // *J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 59, N 3. — P. 162–168.
52. Matias-Guiu X. // *Adv. Anat. Pathol.* — 1998. — Vol. 5, N 3. — P. 196–201.
53. Modigliani E., Vasen H. M., Raue K. et al. // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 238, N 4. — P. 363–367.
54. Mole S. E., Mulligan L. M., Healey C. S. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1993. — Vol. 2, N 3. — P. 247–252.
55. Moley J. F. // *Annu. Rev. Med.* — 1997. — Vol. 48. — P. 409–420.
56. Nakayama T., Soma M., Kageura H. et al. // *Nippon Naibum-pi Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 68, N 1. — P. 39–50.
57. Neumann H. P., Reincke M., Bender B. U. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 8. — P. 2608–2610.
58. Obara T., Kanbe M., Okamoto T. et al. // *Surgery*. — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 1083–1089.
59. Oberg K. // *Curr. Opin. Oncol.* — 1998. — Vol. 10, N 1. — P. 58–65.
60. Okamoto T., Obara T., Ito Y. et al. // *Endocr. J.* — 1996. — Vol. 43, N 2. — P. 169–175.
61. O'Riordain D. S., O'Brien T., Grant C. S. et al. // *Surgery*. — 1993. — Vol. 114, N 6. — P. 1031–1037.
62. O'Riordain D. S., O'Brien T., Crotty T. B. et al. // *Ibid.* — 1995. — Vol. 118, N 6. — P. 936–942.
63. Padberg B. C., Holl K., Schroder S. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 38, N 2. — P. 24–30.
64. Pears A. G. E. // *Proc. Roy. Soc.* — 1968. — Vol. 170. — P. 171.
65. Petrolo A., Borrelli A., Presenti L. et al. // *G. Chir.* — 1999. — Vol. 20, N 1–2. — P. 57–62.
66. Proye C. A., Vix M., Jansson S. et al. // *Wld J. Surg.* — 1994. — Vol. 18, N 4. — P. 467–472.
67. Raue F. // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Bd 383, N 5. — S. 334–336.
68. Ritter M. M., Frilling A., Crossey P. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 1035–1037.
69. Schafer K., Senninger N., Roth H., Buhr H. J. // *Langenbecks Arch. Chir.* — 1996. — Bd 113. — Suppl. — S. 202–204.
70. Schifter S. // *Eur. J. Cancer.* — 1992. — Vol. 28, N 2–3. — P. 341–345.
71. Shimotake T., Iwai N., Yanagihara J. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1992. — Vol. 27, N 4. — P. 444–446.
72. Sipple J. H. // *Am. J. Med.* — 1961. — Vol. 31. — P. 163.
73. Skinner M. A., Wells S. A. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1994. — Vol. 6, N 3. — P. 134–140.
74. Telander R. L., Moir C. R. // *Semin. Pediatr. Surg.* — 1994. — Vol. 3, N 3. — P. 88–93.
75. Tominaga Y., Takagi H. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1996. — Vol. 5, N 4. — P. 336–341.
76. Uchino S., Noguchi S., Sato M. et al. // *Surg. Today.* — 1999. — Vol. 29, N 9. — P. 862–827.
77. Van de Louw A., Plaud B., Debaene B. // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 1998. — Vol. 17, N 4. — P. 301–305.
78. Van Heurn L. W., Schaap C., Sie G. et al. // *J. Pediatr. Surg.* — 1999. — Vol. 34, N 4. — P. 568–571.
79. Wells S. A. Jr., Skinner M. A. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1998. — Vol. 106, N 1. — P. 29–34.
80. Wion-Barbot N., Schuffenecker I., Niccoli P. et al. // *Ann. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 58, N 4. — P. 302–308.

Поступила 04.01.01

© Ю. В. НАТОЧИН, 2003

УДК 616-092:577.175.343

Ю. В. Наточин

ВАЗОПРЕССИН: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ¹

Лаборатория физиологии почки (руководитель — акад. Ю. В. Наточин) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Круг проблем физиологии, биохимии и клини- ки аргинин-вазопрессина (антидиуретического гормона — АДГ) многообразен, имеющиеся дан- ные не могут быть в полном объеме представле- ны в большом обзоре, ни в достаточно объемной монографии. Сохранение термина АДГ наряду с вазопрессином оправдано, поскольку у ряда видов позвоночных функцию АДГ выполняют другие на- нопептиды гипофиза, в том числе лизин-вазопрес-

син, аргинин-вазотоцин, гидрин 2 [17, 54, 65]. Ва- зопрессину посвящены оригинальные статьи, об- зоры [4, 6, 63], монографии и сборники [54, 86]. Идентифицированы клинические синдромы, свя- занные с неадекватной секрецией АДГ (синдром Шварцца—Бартера), дефицитом секреции АДГ (не- сахарный диабет), нечувствительностью клеток ка- нальцев к этому гормону (нефрогенный несахар- ный диабет) [3, 5]. Отсутствие реакции почки на АДГ может быть обусловлено дефектом многих элементов каскада, от которых зависит увеличение проницаемости для воды в ответ на прием гормона. Описаны формы диабета, обусловленные мутацией

¹Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 99-04-49198 и 00-15-97803) и Програм- мой президиума РАН.

гена V_2 -рецептора [21, 83], гена аквапорина 2 [80]. В настоящей статье будет уделено внимание вопросам механизма действия и клинической физиологии вазопрессина, в решении которых наш коллектив принимал участие, и итоги исследований дали новое видение ряда этих проблем.

В 1895 г. G. Oliver и E. Schafer обнаружили способность экстракта задней доли гипофиза повышать артериальное давление, а в 1913 г. R. von den Velden обнаружил его антидиуретическое действие при несахарном диабете. Долгое время полагали, что прессорный агент и антидиуретическое начало — разные вещества, пока не была установлена их химическая идентичность. В 20-х годах XX века, когда было сформулировано представление о гормоне, это активное начало было названо вазопрессинном. Его синтез был осуществлен V. Du Vigneaud, биохимиком из университета Джорджа Вашингтона в Сент-Луисе, который был удостоен Нобелевской премии за синтез окситоцина и вазопрессина. Аргинин-вазопрессин представляет собой нанолепептид: Цис—Тир—Фен—Глу—Асп—Цис—Про—Арг—Гли; в 60-е годы в Чехословакии был синтезирован его аналог — 1-дезамино-8D-аргинин-вазопрессин (dDAVP, десмопрессин), получивший широкое клиническое применение в качестве агониста V_2 -рецепторов [54].

Функции вазопрессина

АДГ вырабатывается в ядрах гипоталамуса, его функция, начиная с бесхвостых амфибий, заключается в осмотической регуляции, в сохранении воды в организме [17, 65]. У бесхвостых амфибий (лягушки, жабы) АДГ повышает проницаемость для воды клеток эпителия кожи, мочевого пузыря, почечных канальцев, усиливает транспорт ионов натрия, что обеспечивает осморегуляцию [17, 66]. Вода поступает во внутреннюю среду через покровы в пресной воде, всасывается в кровь в конечных отделах канальцев и в мочевом пузыре. Вазопрессин и соответственно агонисты V_1 - и V_2 -рецепторов дают различные эффекты, они оказывают влияние на тонус сосудов [24, 29], антидиуретическое действие [46, 54], влияют на функцию кровяных пластинок [16], способствуют выделению VIII фактора свертывания крови [54], оказывают инотропное действие в мышце желудочка сердца [31], влияют на поведение [35, 73, 81], модулируют вокальную функцию [36], при введении в определенные участки мозга индуцируют гипергликемию [87], влияют на температуру тела [75], внутриглазное давление [34] и состав жидкостей внутреннего уха [47].

Организм человека как целостная система взаимодействует с окружающей средой и приспосабливается к ее меняющимся условиям, в том числе водному, солевому и температурному режиму. Вазопрессин определяет поддержание стабильного осмотического давления крови и тем самым внеклеточной жидкости [6, 17]. Исследование физико-химических показателей сыворотки крови у здоровых людей в обычных и экстремальных условиях, а также у пациентов при ряде патологических состояний показало, что наиболее строго системы регуляции контролируют осмоляльность внеклеточ-

ной жидкости, концентрацию в ней свободного Ca^{2+} , pH, варибельность концентрации ионов K^+ и ряда других веществ [60]. При обследовании почти 200 космонавтов и астронавтов после полета не было найдено отличий средних значений осмоляльности сыворотки крови по сравнению с исходными, дополетными величинами, но варибельность этого показателя после приземления возросла на 44% [60]. От осмоляльности крови и внеклеточной жидкости зависит объем клеток: растет осмоляльность крови — объем клетки уменьшается, наступает гипоосмия — и он увеличивается. Это обусловлено тем, что через водопроницаемую плазматическую мембрану из клетки при гиперосмии вода оттекает по осмотическому градиенту во внеклеточную жидкость. Когда возрастает реабсорбция воды в почке человека при синдроме неадекватной секреции АДГ, снижается осмоляльность крови, наступает гипоосмия, внеклеточная жидкость становится гипотоничнее внутриклеточного содержимого. Вода по водным каналам (аквапоринам) по осмотическому градиенту начинает поступать в клетки, это приводит к их набуханию. Изменение объема клеток вызывает сдвиги метаболизма в клетке, изменение ее функционального состояния, ее реакции на регулирующие внеклеточные воздействия, включая действие гормонов и медиаторов.

Если свести воедино многие из перечисленных эффектов вазопрессина в основное физиологическое назначение этого гормона, можно высказать мысль о том, что оно состоит в создании условий для стабилизации объема клеток в организме благодаря поддержанию эуосмии и приведению объема крови в соответствие емкости сосудистого русла. Это во многом определяет эффективную работу физиологических систем организма, продуктивность которых определяется высокой стабильностью физико-химических показателей жидкостей внутренней среды, которые зависят от систем осморегуляции и волюморегуляции. Только в условиях постоянства состава околоклеточной среды клетки могут точно реагировать на приходящие к ним сигналы (нервные стимулы, гормоны, локально образующиеся физиологически активные вещества).

Когда человек попадает в условия пустыни, работает в горячем цехе, наступает дефицит воды в организме, появляется жажда. Желание пить воду возникает для компенсации потери жидкости, одновременно активируются системы сохранения воды в теле. Сигнал об осмоляльности крови, воспринятый осморепторами [4, 55], передается к нейронам ядер гипоталамической области головного мозга. При гиперосмии эти нейроны активируются, из окончаний аксонов в задней доле гипофиза в кровь человека секретруется аргинин-вазопрессин, его концентрация в крови у человека возрастает с 1 до 5 пг/мл. Секреция вазопрессина растет при гиповолемии, стрессе [4].

Эффекты вазопрессина в почке

С током крови АДГ достигает почек и в клетках собирательных трубок увеличивает проницаемость

плазматических мембран для воды. В итоге возрастает всасывание воды в кровь из просвета почечных канальцев для восстановления водного баланса. В обратных на сторону внеклеточной жидкости мембранах клеток почечных канальцев (собираемых трубок) имеются рецепторы вазопрессина [37]. После взаимодействия вазопрессина с V_2 -рецепторами базолатеральных мембран в клетке увеличивается концентрация цАМФ, этот вторичный посредник активирует протеинкиназу А, и в люминальную мембрану встраиваются водные каналы — аквапорин 2 [46, 63, 69]. Итог — увеличение проницаемости клеток канальца для воды, усиление ее всасывания в кровь, возвращение к норме осмоляльности крови. Эта схема описана в руководствах [4, 6, 54], согласно ей осмотический гомеостаз зависит от эффективности осморегулирующего рефлекса и концентрации в крови одного гормона — вазопрессина. Концентрация в плазме крови АДГ определяется соотношением его секреции гипофизом и скорости клиренса крови, т. е. ферментативным расщеплением гормона и удалением его печенью или почкой. Считается, что проницаемость для воды осморегулирующего эпителия зависит только от сдвигов концентрации АДГ в плазме крови [4, 63], однако один наш эксперимент поколебал эту общепринятую схему [64], см. ниже.

Рецепторы вазопрессина имеются в плазматических мембранах различных клеток почки. АДГ увеличивает проницаемость для воды клеток связующего отдела нефрона и собирательных трубок [19], меняет соотношение объема фильтруемой жидкости в клубочках различных популяций нефронов при переходе от водного диуреза к антидиурезу [6], в мембранах клеток толстого восходящего отдела петли Генле стимуляция V_2 -рецепторов приводит к образованию цАМФ и увеличению реабсорбции ионов Na, Ca, Mg [37], в клетках собирательных трубок коры АДГ стимулирует транспорт ионов хлора [27], а в клетках собирательных трубок наружного мозгового вещества почки, где имеется транспортер мочевины [18], АДГ усиливает ее реабсорбцию. В постнатальном онтогенезе вазопрессин восстанавливает гетерогенность нефронов у крыс с наследственным несахарным диабетом (линия Браттлеборо) [85]. Вазопрессин влияет на гломерулярную фильтрацию благодаря изменению тонуса сосудов и действию на клетки мезангия [6]. Их сокращение приводит к уменьшению поверхности капилляров, через стенку которых происходит ультрафильтрация жидкости в полость капсулы клубочка, снижается коэффициент гломерулярной ультрафильтрации. Этот эффект обусловлен образованием цАМФ и не зависит от секреции ренина. Все перечисленные эффекты вазопрессина направлены на обеспечение максимальной реабсорбции осмотически свободной воды, осмотическое концентрирование мочи. Для этого требуется увеличение осмоляльности мозгового вещества, повышение проницаемости плазматических мембран для воды.

Эффекты стимуляции различных типов рецепторов вазопрессина

Описано несколько типов рецепторов вазопрессина — V_1 , V_{1a} , V_2 [15, 44, 46, 61] и выявлены связанные с ними гены, их мутации [48, 53, 70, 79]. Стимуляция V_1 -рецепторов обеспечивает модуляцию эффекта вазопрессина [1, 33], вазоконстрикцию [61], гликогенолиз, освобождение АКТГ, сокращение мышц кишечника. Специфический агонист рецепторов этого типа реместип применяют при остром геморрагическом гастрите, послеоперационной кишечной непроходимости, кровотечениях, вызванном варикозным расширением сосудов пищевода. Стимуляция V_1 -рецепторов влияет на тонус сосудов [54], внутриглазное давление [34], блокада центральных V_1 -рецепторов уменьшает гипотензивное состояние [23]. В свою очередь антагонисты V_{1a}/V_2 -рецепторов [88], селективные антагонисты V_1 - и V_2 -рецепторов нашли применение в экспериментальных исследованиях [43, 76, 77] и клинической практике [20] при лечении гипоосмии, гипонатриемии [72], гипертензивных состояний [84].

Стимуляция V_2 -рецепторов вызывает увеличение проницаемости для воды клеток осморегулирующего эпителия, в том числе собирательных трубок в почке [46, 54], выделение VIII фактора свертывания крови. Это и определяет эффективность агониста этих рецепторов десмопрессина при несахарном диабете, ночном энурезе, болезни Виллебранда, при сложных формах нарушения гемостаза (уремическое кровотечение, цирроз) и лечении побочных эффектов действия лекарств и нарушении гемостаза (аспирин, тиклопедин) [68, 78]. Стимуляция V_2 -рецепторов наряду с увеличением реабсорбции воды в собирательных трубках мозгового вещества почки способствует возрастанию реабсорбции мочевины, в клетках толстого восходящего отдела петли Генле увеличивается реабсорбция ионов Na, Mg, K, Ca.

Механизм антидиуретического действия вазопрессина

На рубеже 50—60-х годов стало очевидно, что в ответ на действие пептидного гормона на клетку в ней образуется вещество, которое вызывает изменение химических процессов в клетке и в конечном счете изменяет ее функции. Выяснение механизма действия АДГ во многом зависело от результатов исследований, увенчанных присуждением нескольких Нобелевских премий по физиологии и медицине — среди них открытие Э. У. Сазерлендом роли цАМФ в механизме действия гормонов [82], создание Р. Ялоу радиоиммунного метода определения пептидных гормонов, в том числе вазопрессина, пришедшего на смену биологическому тестированию его активности, исследования С. Бергстрёма, Б. Самуэльсона и Дж. Вейна, которые открыли простагландины, оказавшиеся физиологическими конкурентами антидиуретического эффекта вазопрессина [2, 10, 19].

Пептидные гормоны не способны проникать через клеточную мембрану, и физиологическая реакция клетки зависит от системы внутриклеточной сигнализации. Вазопрессин не проникает в клетку, в плазматическую мембрану клетки встроены рецепторы вазопрессина, обращенные с ее внешней стороны к внеклеточной жидкости. Состав этой жидкости постоянно обновляется, она образуется из крови и вскоре удаляется из ткани кровеносными или лимфатическими сосудами, чтобы поддерживалась необходимая концентрация АДГ. Во внеклеточную жидкость из крови диффундирует АДГ, взаимодействует с рецептором, встроенным в плазматическую мембрану клетки, меняется конформация молекулы рецептора и дальнейшие события происходят уже с внутренней стороны плазматической мембраны клетки. Эффект АДГ удалось воспроизвести при добавлении цАМФ к клетке либо при угнетении активности фосфодиэстеразы цАМФ, что увеличивало время его жизни в клетке из-за замедления расщепления цАМФ [63]. Гормончувствительный комплекс состоит из 3 компонентов — рецептора вазопрессина, блока сопряжения (G-белок) и аденилатциклазы. Конечным результатом взаимодействия гормона с рецептором служит активация фермента аденилатциклазы, что способствует превращению АТФ в цАМФ; последний внутри клетки стимулирует специфическую функциональную реакцию клетки на АДГ. G-белки состоят из 3 субъединиц (α , β , γ). Стимулирующий и ингибирующий G-белки отличаются по α -субъединице. Важную роль в деятельности системы регуляции играет соотношение между количеством α -субъединиц стимулирующего и ингибирующего G-белков. Внутри клетки образуется цАМФ, под его влиянием активируется протеинкиназа А и усиливается специфическая функция данной клетки. В клетке собирательной трубки после взаимодействия АДГ с V_2 -рецептором образуется цАМФ и происходит встраивание аквапорина 2 в люминальную мембрану [12, 50, 52, 58], что увеличивает ее проницаемость для воды [56, 58] и начинается ее всасывание по осмотическому градиенту в кровь. В результате нормализуется концентрация растворенных веществ в крови, восстанавливается осмоляльность крови. В условиях патологии при нефротоксическом действии цисплатина снижается содержание аквапоринов [49].

Чтобы избежать ошибки и "чужой" цАМФ из другой клетки или из крови не мог бы активировать процессы в данной клетке, плазматическая мембрана непроницаема для АТФ и цАМФ, последний оказывает действие внутри своей же клетки, инактивируется в ней фосфодиэстеразой цАМФ. Удлинить время жизни цАМФ в клетке можно, если снизить активность фосфодиэстеразы цАМФ, к ингибиторам активности этого фермента относятся теofilлин, в меньшей степени кофеин.

Кроме цАМФ, имеются вторичные посредники иной химической природы, которые участвуют во внутриклеточной сигнализации при активации V_1 -рецепторов вазопрессинном. В качестве вторичного посредника участвуют инозиттрифосфат, диацилглицерин, ионы Ca [39]. Они в гранулярных клетках эпителия мочевого пузыря и в клетках почечных

канальцев снижают эффект АДГ, связанный со стимуляцией транспорта ионов и воды [46].

Мысль о роли гиалуронидазы в механизме действия вазопрессина и увеличении проницаемости для воды высказал А. Г. Гинецинский [32], острая дискуссия продолжалась многие годы, и до настоящего времени вопрос о месте этого механизма в единой схеме действия АДГ остается дискуссионным. В то же время до последних лет ведется поиск значения этого фермента в действии АДГ [30, 41, 42, 45].

Модуляция эффекта вазопрессина

Стимуляция вазопрессинном V_2 -рецепторов мембран клеток почечных канальцев или мочевого пузыря при его действии со стороны внеклеточной жидкости приводила к аккумуляции в клетке цАМФ и встраиванию в люминальную мембрану аквапорина 2 [52, 69]. При одновременном действии на базальную плазматическую мембрану вазопрессина и антагонистов V_1 -рецепторов усиливается эффект вазопрессина, связанный с увеличением проницаемости для воды и реабсорбцией ионов в начальных частях дистального канальца [33]. Эти данные позволяют предположить, что в базальную плазматическую мембрану встроены V_2 - и V_1 -рецепторы; первые в данном случае являются триггерами (они стимулируют процесс), а вторые — модуляторами физиологического эффекта, они меняют силу реакции, не давая возможности для чрезмерной реакции. Рецепторы вазопрессина имеются и на апикальной плазматической мембране, т. е. они обращены в сторону просвета канальца, и в сторону полости мочевого пузыря [11]. При действии агониста на эти рецепторы меняется реакция клеток на одновременную стимуляцию V_2 -рецепторов базолатеральных мембран клеток.

Аутокоиды и восстановление водонепроницаемости клеток после действия АДГ

Выше речь шла о неожиданном результате эксперимента на мочевом пузыре, который показал, что сбалансированная регуляция осмотического давления крови основана не только на секреции и инактивации АДГ, но и на локальной продукции физиологически активных веществ [9, 64]. В этих опытах впервые было установлено, что водонепроницаемость клеток эпителия осморегулирующих органов зависит от эндогенной продукции в очень низких концентрациях аутокоидов, выявлены молекулярные механизмы функции этой системы [52, 64]. В опытах на изолированном мочевом пузыре лягушки, который участвует в осморегуляции у амфибий наряду с почками [17], а клетки его эпителия реагируют на АДГ так же, как и клетки эпителия собирательных трубок почек млекопитающих, установлено сходство молекулярных механизмов реакции на АДГ у человека и бесхвостых амфибий [63]. Проницаемость для воды слизистой оболочки мочевого пузыря лягушки, как и клеток собирательных трубок почки млекопитающих, может увеличиваться этим гормоном в 50 раз и более [64]. В опытах *in vitro* мочевой пузырь с введенным внутрь

него гипотоническим физиологическим раствором помещали в раствор Рингера, со стороны серозной оболочки мочевого пузыря находился физиологический раствор, внутри пузыря со стороны слизистой оболочки — гипотонический раствор, что создавало возможность для движения воды по осмотическому градиенту при увеличении проницаемости клеток эпителия для воды. К раствору у серозной оболочки добавляли 10^{-11} М аргинин-вазотонин, проницаемость для воды возрастала в десятки раз. Через некоторое время этот физиологический раствор, содержащий АДГ, меняли на свежий раствор Рингера без гормона. Возросшая проницаемость для воды медленно, в течение 15—20 мин снижалась. Возникло предположение о том, что замедленное снижение проницаемости даже в опытах *in vitro* зависит от связывания части АДГ с рецептором и надо более энергично отмыть оставшийся АДГ частыми сменами физиологического раствора. Эта процедура была выполнена, вначале проницаемость для воды стала снижаться, а затем увеличилась до значений, сопоставимых с действием АДГ [64]. Для объяснения этой парадоксальной ситуации возникло предположение о том, что может быть восстановление водонепроницаемости тоже является регулируемым процессом и клетки выделяют местно-действующее физиологически активное вещество, восстанавливающее водонепроницаемость эпителия. Было показано, что при отсутствии АДГ и удалении аутокоидов молекулярный механизм повышения проницаемости тот же — найдена корреляция между возрастанием проницаемости и аккумуляцией в клетке цАМФ [64], в люминальной мембране клетки обнаружено образование агрегатов внутримембранных частиц [52], которые служат местом скопления встраивающихся в мембрану аквапоринов.

Биохимическая идентификация веществ, снижающих проницаемость для воды, показала, что клетки мочевого пузыря лягушки выделяют эйкозаноиды, в частности простагландин E_2 [64]. Они были выявлены в жидкости, взятой после инкубации мочевых пузырей в физиологическом растворе, а после добавления простагландинов E_2 , E_1 , $F_{2\alpha}$ к раствору у серозной оболочки возросшая проницаемость мочевого пузыря для воды снижалась до нормальных низких значений [13].

Обычно большое внимание уделяют механизму увеличения проницаемости для воды при добавлении АДГ [3, 5, 6], но мало разработан вопрос о регуляции перехода от состояния высокой проницаемости канальцев для воды при ее реабсорбции к водонепроницаемости канальцевой стенки, когда обеспечивается выделение воды из организма. Полагают, что достаточно прекратить секрецию и удалить из крови АДГ и сама собой восстановится водонепроницаемость канальцевой стенки. Имеются данные об эндцитозе аквапоринов [26], но важно выяснить, какая система регулирует этот процесс. Это имеет и важное клиническое значение, так как при ряде патологических состояний увеличение реабсорбции воды приводит к гипоосмии, гипонатриемии, лечение которых представляет собой непростую задачу при отсутствии клинически доступ-

ных акваретиков, антагонистов V_2 -рецепторов или иных способов угнетения эффекта АДГ.

Почка сформировалась в эволюции как полифункциональный орган, подчиненный множественному контролю экстраренальных факторов регуляции — нервных и эндокринных и системе ауторегуляции, в частности почечного кровотока, клубочковой фильтрации. В почке синтезируется и действует большое число физиологически активных веществ, которые контролируют ряд ее функций и меняют реакцию клеток канальцев на гормоны и медиаторы. В почке образуются и местно действуют продукты метаболизма арахидоновой кислоты [2, 10, 51], имеется и специфическое по отношению к мембранам клеток разных отделов нефрона распределение рецепторов этих физиологически активных веществ. Для простагландина E_2 выявлено несколько типов рецепторов, установлены их локализация в почке [62] и особенности вторичных посредников при активации разных типов рецепторов. Это предопределяет возможность как активации (или угнетения) тех или иных функций клеток данного типа, так и модуляции эффекта вазопрессина и других гормонов, действующих на эти же клетки.

При отсутствии вазопрессина в крови почки выделяют гипотоническую мочу. Наши данные показали, что поддержание низкой проницаемости, переход в состояние водонепроницаемости и сохранение такого состояния оказались регулируемые процессами, зависимыми от извне действующих на клетку веществ, заставляющих ее повиноваться приходящим к мембране клетки стимулам. Их особенность в том, что эти стимулы исходят от данной или соседней клетки, заставляют ее же подчиняться им и перестраивать свою работу. Оказалось, что увеличение осмотической проницаемости без АДГ связано с тем, что от мембран клетки удаляются синтезируемые ею простагландины [9, 74], а восстановление водонепроницаемости при удалении АДГ нуждается в присутствии простагландинов. В проведенных нами опытах с применением ингибиторов циклооксигеназы (вальторен, индометацин) и блокадой фосфолипазы A_2 с помощью кинакринина было показано, что уменьшение секреции простагландинов приостанавливает восстановление водонепроницаемости.

Синдром неадекватной секреции вазопрессина

Это состояние, зависящее от резкого увеличения в крови концентрации АДГ, сопровождается гипоосмией и наблюдается при ряде форм патологии — заболеваниях центральной нервной системы (тромбоз сосудов мозга, острый психоз, травма, острая перемежающаяся порфирия, синдром острого идиопатического полиневрита, субдуральная гематома, энцефалит, субарахноидальное кровоотечение, менингит), болезнях органов грудной полости (пневмония, астма, туберкулез), опухолях и метастазах опухолей ряда органов (поджелудочная железа, желудок, мелкоклеточная карцинома легких и др.) (см. таблицу). Безусловно, требуется коррекция гипоосмии и гипонатриемии [22, 25, 40].

Изменение концентрации вазопрессина в плазме крови при физиологических и патологических состояниях (изменено по [7])

Увеличение концентрации вазопрессина	Снижение концентрации вазопрессина
Артериальная гипотензия	Гиперволемия
Беременность	Гипоосмия
Болевой синдром	Нефротический синдром
Бронхогенная карцинома	Потребление избытка воды
Гестоз	Психогенная полидипсия
Гиперосмия	Центральный несахарный диабет
Гиповолемия	
Дегидратация	
Застойная сердечная недостаточность	
Лекарственная терапия (апоморфин, винкристин, никотин, циклофосфамид)	
Менингит	
Недостаточность глюкокортикоидов	
Нефрогенный несахарный диабет	
Пневмония	
Опухоль мозга (первичная, метастазы)	
Опухоли APUD-системы	
Острая перемежающаяся порфирия	
Синдром избыточной секреции АДГ	
Синдром Жюльена—Барре	
Стресс	
Тошнота	
Туберкулез легких	
Туберкулезный менингит	
Энцефалит	

Причиной снижения осмоляльности крови является увеличенная реабсорбция воды в почке вследствие высокой концентрации в крови вазопрессина. Клинически важно дифференцировать этот синдром от состояний, сопровождающихся гипоосмией, таких как психогенная полидипсия, водная интоксикация, гипокортицизм. Дифференциально-диагностический прием состоит в измерении осмоляльности сыворотки крови: если она выше 295 мОсм/кг H_2O , то полиурия гипофизарного генеза, жажда у пациента обусловлена гиперосмией. Если осмоляльность плазмы крови ниже 280 мОсм/кг H_2O , можно думать о первичной полидипсии, водной интоксикации, синдроме неадекватной секреции вазопрессина. При этом синдроме осмоляльность мочи превысит осмоляльность крови, будет выделяться осмотически концентрированная моча из-за действия вазопрессина на почку, в то время как для первичной полидипсии характерна полиурия с низкой осмоляльностью мочи из-за приема большого количества воды и вызванного этим снижения секреции вазопрессина.

Ночной энурез, хроническая почечная недостаточность (ХПН)

Естественно, возникал вопрос о клиническом значении результатов исследования взаимодействия вазопрессина и аутоакоидов, выяснении воз-

можных нарушений функции этой системы у человека, способах лечения таких состояний, если они будут найдены. Исследования были выполнены в педиатрической и нефрологической клиниках и охарактеризованы 2 формы патологии — в одном случае (ночное энурез) развитие заболевания связано с дефицитом АДГ или снижением его эффекта, в другом (ХПН) состояние почки столь изменено, что осмотическое концентрирование, а затем и осмотическое разведение мочи при действии АДГ оказываются неосуществимыми.

Одной из частых форм патологии у детей является ночной энурез, которым страдает в некоторых странах от 15 до 28% детей. Согласно одной из гипотез, его механизм объясняют тем, что при ночном энурезе и некоторых иных формах патологии наблюдается инвертированный ритм секреции вазопрессина (у здоровых секреция АДГ возрастает ночью) [14, 28, 71] — ночью он не увеличивается, как в норме, а снижен, в результате чего наблюдается большой диурез, а из-за дефекта восприятия увеличенного поступления жидкости в мочевого пузыря во время глубокого сна наблюдаются эксцессы в виде ночного энуреза. Наряду с таким вариантом патогенеза существует и иной. Было показано, что у этих детей снижена реабсорбция ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, это обуславливает увеличение ночного мочеотделения [68]. Снижение всасывания ионов в клетках этих канальцев почки могло быть обусловлено недостаточной секрецией в кровь вазопрессина либо его неэффективным действием, если какие-то факторы препятствуют реакции клетки на гормон, такую роль могла играть избыточная секреция аутоакоидов у этих пациентов [67]. Установлено, что у 85% пациентов с ночным энурезом нормализацию транспорта воды и ионов в почке и благоприятное клиническое действие оказывает десмопрессин; хороший результат у части детей наблюдался при их лечении блокаторами циклооксигеназы и благодаря этому уменьшению секреции аутоакоидов [68].

У части пациентов с ночным энурезом выявлен иной генез — ночная полиурия обусловлена снижением реабсорбции ионов Na и Mg с сопровождающимися анионами, т. е. наблюдается не водный диурез, а салурез [63]. Выявлена высокодостоверная корреляция между возрастанием экскреции ионов Na и Mg, что позволило предположить локализацию снижения реабсорбции этих ионов в клетках толстого восходящего отдела петли Генле, где действует АДГ и ему может противостоять простагландин E_2 . Известно, что реабсорбция ионов Na стимулируется в клетках этого канальца вазопрессинном [37, 38], поэтому показано возмещение его дефицита. Оказалось, что возрастание салуреза сопровождается увеличением выделения с мочой простагландина E_2 [57]. Можно было предположить, что применение десмопрессина либо вольтарена (ингибитор простагландинсинтазы) усилит реабсорбцию ионов Na, Mg и воды и окажет лечебное действие при ночном энурезе: десмопрессин оказался эффективным у 85% пациентов, вольтарен — у 35% [63]. Очевидно, патогенез заболевания полиморфен и выбор типа лекарственной терапии должен зависеть от характера нарушений системы

регуляции у данного пациента [63, 78]. Нами была высказана мысль о существовании заболеваний, патогенез которых основан на избыточной локальной секреции аутокоидов, что и определяет клиническую картину болезни; они были названы аутокоидозами [8].

С другой стороны, были найдены заболевания, при которых АДГ неэффективен, а усиление секреции аутокоидов играет компенсаторную роль и помогает дольше сохранять функциональную эффективность почки. Примером служат конечные стадии ХПН: секреция в почке простагландина E_2 снижает реабсорбцию ионов в толстом восходящем отделе петли Генле [67] и способствует увеличению диуреза, выделению конечных продуктов обмена, позволяет дольше сохранить жизнь пациентов без подключения к искусственной почке. У пациентов с ХПН, у которых снижение скорости клубочковой фильтрации составляет 30 мл/мин и менее, имеется изостенурия и вазопрессин оказывается неэффективным в регуляции функции почки. Наши данные позволяют корректно объяснить известный клиницистам факт — пациентам с ХПН не показано применение нестероидных противовоспалительных средств. Ясно, что их потребление привело бы к снижению секреции простагландинов, а потому к уменьшению диуреза и тем самым к нарастанию уремии.

Важное значение аутокоиды имеют в регуляции артериального давления (эндотелин, простагландин $F_{2\alpha}$, тромбосан A_2 , простагландин I_2 , эндотелий гиперполяризующий фактор и др.) наряду с эфферентными нервами, ангиотензином II, катехоламинами, вазопрессином. Выявление множественности эндокринных факторов, которые участвуют в регуляции функций почки, регуляции сосудистого тонуса, выдвигает проблему взаимозависимости эффекта вазопрессина и аутокоидов.

Заключение

Представленные данные существенны для общей эндокринологии. Обычно рассматривают 2 уровня физиологических регуляций в организме человека — нервную и эндокринную регуляцию. В первом случае сигнал передается по эфферентным нервным волокнам к клеткам определенных органов и тканей, во втором — гормон попадает в кровь и одновременно разносится по всему организму. Факты, приведенные в обзоре на примере регуляции водного обмена при участии вазопрессина, показывают значение еще одного уровня системы регуляций, связанного с локальным выделением физиологически активных веществ клетками эффекторного органа в межклеточную жидкость, действующих на ту же (аутокринно) или соседнюю (паракринно) клетку и противодествующих вазопрессину. Это обеспечивает баланс в системе регуляции, восстановление водонепроницаемости эпителия. Аутокоиды влияют на мембранные рецепторы, стимулируют образование специфических вторичных мессенджеров. Если ранее регуляцию водного обмена рассматривали только как функцию действия одного гормона — АДГ, то теперь становится очевидным, что функционирует пара ве-

ществ: вазопрессин — аутокоид, в частности простагландин E_2 . Тем самым в эндокринной регуляции водного обмена тоже играет роль пара физиологически активных веществ — вазопрессин и аутокоид, а не 2 гормона, как во многих других случаях — инсулин/глюкагон, альдостерон/предсердный натрийуретический фактор, паратгормон/кальцитонин. Это пример еще одного типа регуляций в сочетании с нервной и эндокринной системами. Обращает на себя внимание тот факт, что, подобно регуляции водного обмена, столь же важную роль в энергетическом обмене играет открытый в середине 90-х годов лептин, образующийся в клетках белого жира и сигнализирующий о состоянии жировых депо. Когда эти клетки заполнены жиром, секретируются лептины и тормозится центр аппетита. Появление в эволюции регуляции с образованием физиологически активных веществ, определяющих отношение организма к воде и еде, не в одном эндокринном органе, а в большом числе клеток эффекторных органов, вероятно, повышало надежность системы. Аутокоиды наряду с вазопрессином имеют важное значение в регуляции водно-солевого обмена не только у здоровых организмов, но и при патологии человека, а устранение этих дефектов оказывает лечебное действие при фармакологической блокаде гиперпродукции аутокоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гончаревская О. А., Наточин Ю. В. // Докл. АН. — 1994. — Т. 337, № 1. — С. 125—127.
2. Дани М. Дж. // Почечная эндокринология / Под ред. М. Дж. Дани. — М., 1987. — С. 11—111.
3. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2000.
4. Иванова Л. Н. // Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб, 1993. — С. 46—50.
5. Кеттайл В. М., Арки Р. А. Патопфизиология эндокринной системы: Пер. с англ. — М.; СПб, 2001.
6. Наточин Ю. В. // Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб.
7. Наточин Ю. В., Немцов В. И., Эмануэль В. Л. Биохимия крови и диагностика. — СПб, 1993.
8. Наточин Ю. В., Кузнецова А. А. // Тер. арх. — 1997. — № 12. — С. 67—72.
9. Наточин Ю. В. // Вестн. РАН. — 2000. — Т. 70, № 1. — С. 21—35.
10. Перов Ю. Л. // Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб, 1993. — С. 494—552.
11. Пруцкова Н. П., Шахматова Е. И., Наточин Ю. В. // Рос. физиол. журн. — 2000. — Т. 86, № 1. С. 76—85.
12. Сизигревская Е. С., Комиссарчик Я. Ю. // Цитология. — 1999. — Т. 41, № 10. — С. 864—870.
13. Шахматова Е. И., Пруцкова Н. П., Наточин Ю. В. // Рос. физиол. журн. — 1997. — Т. 83, № 11—12. — С. 168—172.
14. Aikawa T., Kasahara T., Uchiyama M. // Scand. J. Urol. Nephrol. — 1999. — Vol. 33. — Suppl. 202. — P. 47—49.
15. Ancellin N., Preisser L., Le-Maout S. et al. // Cell Signal. — 1999. — Vol. 11, N 10. — P. 743—751.
16. Balduini C. L., Noris P., Belletti S. et al. // Haematologica. — 1999. — Vol. 84, N 10. — P. 891—896.
17. Bentley P. J. Endocrines and Osmoregulation. A Comparative Account of the Regulation of Water and Salt in Vertebrates. — Berlin, 1971.
18. Bradford A. D., Terris J. M., Ecelbarger C. A. et al. // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 281, N 1. — P. F133—F143.
19. Breyer M., Jacobson H., Hebert R. // Kidney Int. — 1990. — Vol. 38. — P. 618—624.
20. Burnier M., Fricker A. F., Hayoz D. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 55, N 9. — P. 633—637.
21. Chan Seem C. P., Dossetor J. F., Penney M. D. // Ann. Clin. Biochem. — 1999. — Vol. 36, N 6. — P. 779—782.

22. *Cherney D. Z., Zevallos G., Oreopoulos D., Halperin M. L.* // *Perit. Dial. Int.* — 2001. — Vol. 21, N 1. — P. 7—13.
23. *Collins H. L., Rodenbaugh D. W., DiCarlo S. E.* // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 281, N 2. — P. R375—R380.
24. *Correia A. G., Denton K. M., Evans R. G.* // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, N 3, Pt 2. — P. 649—657.
25. *Decaux G.* // *J. Lab. Clin. Med.* — 2001. — Vol. 138, N 1. — P. 18—21.
26. *Dibas A., Mia A., Yorio T.* // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 2000. — Vol. 223, N 2. — P. 203—209.
27. *Djelidi S., Fay M., Gluzeaud F.* et al. // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 460, N 3. — P. 533—538.
28. *Djurhuus J. C., Rittig S.* // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33. — Suppl. 3. — P. 30—33.
29. *Fernandez N., Martinez M. A., Garcia Villalon A. L.* et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 132, N 8. — P. 1837—1844.
30. *Flamion B., Lacremans J., Mertens-Strijthagen J.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 7A.
31. *Fujisawa S., Iijima T.* // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 81, N 3. — P. 309—312.
32. *Ginetzinsky A. G.* // *Nature.* — 1958. — Vol. 182. — P. 1218—1219.
33. *Goncharevskaya O. A., Shakhmatova E. I., Natochin Yu. V.* // *Eur. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 430. — P. 1004—1011.
34. *Gondim E. L., Liu J. H., Costa V. P., Weinreb R. N.* // *Curr. Eye Res.* — 2001. — Vol. 22, N 4. — P. 295—303.
35. *Goodson J. L., Bass A. H.* // *Nature.* — 2000. — Vol. 403, N 6771. — P. 769—772.
36. *Goodson J. L., Bass A. H.* // *Brain Res. Rev.* — 2001. — Vol. 35, N 3. — P. 246—265.
37. *Greger R.* // *Comprehensive Human Physiology* / Eds R. Greger, U. Windhorst. — Berlin; Heidelberg, 1996. — Vol. 2. — P. 1517—1544.
38. *Greger R.* // *Am. J. Med. Sci.* — 2000. — Vol. 319, N 1. — P. 51—62.
39. *Greger R.* // *Z. Kardiol.* — 2000. — Bd 89. — Suppl. 2. — S. 4—8.
40. *Gross P.* // *Semin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21, N 3. — P. 269—272.
41. *Hansell P., Maric C., Alcorn D.* et al. // *Acta Physiol. Scand.* — 1999. — Vol. 165. — P. 115—116.
42. *Hansell P., Goransson V., Odland C.* et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58. — P. 2061—2068.
43. *Hirano T., Yamamura Y., Nakamura S.* et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2000. — Vol. 292, N 1. — P. 288—294.
44. *Hoyle C. H.* // *Brain Res.* — 1999. — Vol. 848, N 1—2. — P. 1—25.
45. *Ivanova L. N., Melidi N. N.* // *Eur. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 443, N 1. — P. 72—77.
46. *Jackson E. K.* // *The Pharmacological Basis of Therapeutics* / Eds J. G. Hardman et al. — New York, 1996. — P. 715—731.
47. *Juhn S. K., Li W., Kim J. Y.* et al. // *Am. J. Otol.* — 1999. — Vol. 20, N 6. — P. 800—806.
48. *Kikuchi S., Tanoue A., Goda N.* et al. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 81, N 4. — P. 388—392.
49. *Kim S. W., Lee J. U., Nah M. Y.* et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — Vol. 12, N 5. — P. 875—882.
50. *Klussmann E., Tamma G., Lorenz D.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276, N 23. — P. 20451—20457.
51. *Kohjimoto J., Honeman T. W., Johanssen J.* et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 638—646.
52. *Komissarchik Y. Y., Snigirevskaya E. S., Shakhmatova E. I., Natochin Yu. V.* // *Tissue Res.* — 1998. — Vol. 293. — P. 517—525.
53. *Koukoulas J., Webb G. C., Bottema C. D.* et al. // *Gene.* — 1999. — Vol. 240, N 1. — P. 183—192.
54. *Kováč L., Lichardus B.* *Vasopressin: Disturbed Secretion and its Effects.* — Dordrecht, 1989.
55. *Kuramochi G., Kobayashi I.* // *Am. J. Nephrol.* — 2000. — Vol. 20, N 1. — P. 42—47.
56. *Kuwahara M., Shinbo I., Sato K.* et al. // *Biochemistry.* — 1999. — Vol. 38, N 49. — P. 16340—16346.
57. *Kuznetsova A. A., Shakhmatova E. I., Prutskova N. P., Natochin Yu. V.* // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2000. — Vol. 34, N 1. — P. 27—31.
58. *Kwon T. H., Hager H., Nejsum L. N.* et al. // *Semin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 21, N 3. — P. 231—238.
59. *Laski M. E., Pressley T. A.* // *Ibid.* — 1999. — Vol. 19, N 6. — P. 533—550.
60. *Leach Huntoon C. S., Grigoriev A. I., Natochin Yu. V.* *Fluid and Electrolyte Regulation in Spaceflight.* — San Diego, 1998.
61. *Loichot C., Krieger J. P., De Jong W.* et al. // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 363, N 4. — P. 369—375.
62. *Morath R., Klein T., Seyberth H. W., Nusing R. M.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10, N 9. — P. 1851—1860.
63. *Natochin Yu. V.* // *Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol. Harwood Acad. Publ.* — 1994. — Vol. 7. — P. 85—147.
64. *Natochin Yu. V., Parnova R. G., Shakhmatova E. I.* et al. // *Eur. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 433. — P. 136—145.
65. *Natochin Yu. V., Chernigovskaya T. V.* // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1997. — Vol. 118A. — P. 63—79.
66. *Natochin Yu. V., Shakhmatova E. I., Komissarchik Ya. Yu.* et al. // *Ibid.* — 1998. — Vol. 121A. — P. 59—66.
67. *Natochin Yu. V., Bogolepova A. E., Kuznetsova A. A., Shakhmatova E. I.* // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 2000. — Vol. 34. — P. 327—330.
68. *Natochin Yu. V., Kuznetsova A. A.* // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — Vol. 14, N 1. — P. 42—47.
69. *Nielsen S., Chou C., Marples D.* et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1013—1017.
70. *North W. G., Fay M. J., Du J.* // *Peptides.* — 1999. — Vol. 20, N 7. — P. 837—842.
71. *Ozawa T., Tanaka H., Nakano R.* et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 67, N 4. — P. 542—545.
72. *Palm C., Gross P.* // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14, N 11. — P. 2559—2562.
73. *Parker K. J., Lee T. M.* // *Horm. Behav.* — 2001. — Vol. 39, N 4. — P. 285—294.
74. *Parnova R. G., Shakhmatova E. I., Plesneva S. A.* et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1997. — Vol. 1356. — P. 160—170.
75. *Parrott R. F., Vellucci S. V., Goode J. A.* // *Peptides.* — 1999. — Vol. 20, N 6. — P. 753—759.
76. *Pouzet B., Serradeil Le Gal C., Bouby N.* et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16, N 4. — P. 725—734.
77. *Risvanis J., Naitoh M., Johnston C. I., Burrell L. M.* // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 381, N 1. — P. 23—30.
78. *Robertson G., Rittig S., Kovacs L.* et al. // *Scand. J. Urol. Nephrol.* — 1999. — Vol. 33. — Suppl. 202. — P. 36—38.
79. *Schulz A., Grosse R., Schultz G.* et al. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, N 4. — P. 2381—2389.
80. *Shinbo I., Fushimi K., Kasahara M.* et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 255, N 5, Pt 2. — P. F734—F741.
81. *Stribley J. M., Carter C. S.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1999. — Vol. 96, N 22. — P. 12601—12604.
82. *Sutherland E. W.* // *Nobel Lectures in Physiology and Medicine* / Eds J. Lindstein. — Singapore, 1992. — P. 5—23.
83. *Szalai C., Triga D., Czinner A.* // *Hum. Mutat.* — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 137—138.
84. *Thibonnier M., Kilani A., Rahman M.* et al. // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34, N 6. — P. 1293—1300.
85. *Trinh-Trang-Tan M. M., Bouby N., Doute M., Bankir L.* // *Am. J. Physiol.* — 1984. — Vol. 245. — P. F879—F888.
86. *Vasopressin* / Eds P. Gross et al. — Paris, 1993.
87. *Yarkov A., Montero S., Lemus M.* et al. // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 902, N 2. — P. 212—222.
88. *Yatsu T., Tomura Y., Tahara A.* et al. // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* — 1999. — Vol. 114. — Suppl. 1. — P. 113P—117P.