

**ВЛИЯНИЕ ВАЗОПРЕССИНА И МИМЕТИКОВ ИНКРЕТИНА
НА ЭКСКРЕЦИЮ ИОНОВ МАГНИЯ ПОЧКАМИ У КРЫС**

© Т. А. Каравашкина, Е. В. Балботкина, А. В. Кутина

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: kutina_anna@mail.ru

Исследована роль инкретинных и вазопрессина в регуляции выведения ионов магния почками. В экспериментах на крысах линии Вистар показано значительное усиление миметиками инкретина экскреции магния. У животных с гипермагниемией, вызванной введением $MgCl_2$, миметики инкретина ускоряли выведение избытка магния из организма. Введение вазопрессина значительно не изменяло экскрецию магния у крыс по сравнению с контролем, но полностью устраняло магниуретическое действие миметиков инкретина. Выявлено противоположное влияние активации основных подтипов рецепторов вазопрессина на выведение магния почками в обычных условиях, при избытке магния в организме и при действии миметика инкретина: стимуляция V_{1a} -рецепторов повышала, а V_2 -рецепторов снижала экскрецию магния. Таким образом, вазопрессин, активируя преимущественно V_2 -рецепторы, способствует сохранению магния в организме, а при гипермагниемии, благодаря параллельной стимуляции V_{1a} -рецепторов, не препятствует удалению его избытка.

Ключевые слова: V_{1a} -рецепторы, V_2 -рецепторы, вазопрессин, инкретин, магний, лираглутид, гипермагниемия.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 2. С. 184—193. 2018

T. A. Karavashkina, E. V. Balbotkina, A. V. Kutina. EFFECTS OF VASOPRESSIN AND INCRETIN MIMETICS ON URINARY MAGNESIUM EXCRETION IN RATS. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: kutina_anna@mail.ru.

The role of incretins and vasopressin in the regulation of urinary magnesium excretion was investigated. In experiments with Wistar rats significant enhancement of magnesium excretion by incretin mimetics was shown. Incretin mimetics promoted excretion of magnesium excess in animals with hypermagnesemia induced by $MgCl_2$ administration. Vasopressin injection hardly changes magnesium excretion in rats compared to control, but fully prevented the magniuretic action of incretin mimetics. Different effects of activation of two major types of vasopressin receptors on magnesium excretion were revealed in normal conditions, during magnesium excess and under the action of incretin mimetics: stimulation of V_{1a} -receptors increased and V_2 -receptors decreased magniuresis. Thus, vasopressin predominantly activating V_2 -receptors retain magnesium whereas in hypermagnesemic state it does not inhibit excretion of magnesium excess due to concurrent stimulation of V_{1a} -receptors.

Key words: V_{1a} -receptors, V_2 -receptors, vasopressin, incretin, magnesium, liraglutide, hypermagnesemia.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 2. P. 184—193. 2018

Магний — один из основных электролитов внутренней среды организма. Большая часть магния находится в связанном виде в различных тканях и органах, главным образом в костной ткани [7, 9], менее 1 % содержится в плазме крови. Почка является главным органом, обеспечивающим гомеостаз магния в организме [7]. Несмотря на значительные колебания потребления магния с пищей, его концентрация в крови сохраняется весьма постоянной, а развитие гипوماгнемии (< 0.65 мМ) или гипермагнемии (> 1.05 мМ) чаще обусловлено изменением экскреции иона с мочой (прием диуретиков, канальцевые дисфункции, хроническая почечная недостаточность и т. д.). Приблизительно 70 % магния не связано с белками плазмы и свободно фильтруется в почечном клубочке, затем 10—25 % реабсорбируется в проксимальном канальце [25], более 60 % — в петле Генле [24], 5—10 % — в дистальном извитом канальце [12]. В последнее время появились данные о молекулярных механизмах транспорта магния в нефроне [11, 23, 26]. Считается, что в проксимальном канальце и в петле Генле транспорт магния пассивный парацеллюлярный, его селективность обеспечивается клаудинами, белками плотных контактов, а движущей силой является разность потенциалов, возникающая за счет реабсорбции натрия [11, 23, 24]. В дистальном извитом канальце транспорт магния активный трансцеллюлярный, он опосредован каналами TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastin 6 channel) [26]. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов реабсорбции магния в нефроне, регуляция этого процесса остается неясной. В нашей лаборатории ранее было выявлено влияние инкретиннов, в частности глюкагоноподобного пептида-1, на реабсорбцию ионов в проксимальном отделе нефрона, и охарактеризовано участие этих пептидов в регуляции ионного гомеостаза [6]. Показана роль взаимодействия инкретиннов и вазопрессина в регуляции баланса натрия и воды [20]. Представляло интерес изучение возможной физиологической роли инкретиннов и вазопрессина в регуляции экскреции магния почками.

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на самках крыс линии Вистар массой тела 150—250 г в соответствии с Международными стандартами по работе с экспериментальными животными. Протокол опытов одобрен этическим комитетом ИЭФБ РАН. Крысы содержались в виварии, получали гранулированный корм для грызунов (ПК-120, Лабораторкорм, Россия) и воду *ad libitum*. Накануне эксперимента корм забирали в 17.00 ч при сохранении свободного доступа к воде. Эксперименты проводили утром; пробы мочи крыс после экспериментального воздействия собирали в индивидуальных клетках-пеналах с проволочным дном и мерной пробиркой при произвольных мочеиспусканиях в течение 4 ч. После проведения эксперимента крыс возвращали в виварий, повторно их использовали в исследовании не ранее чем через 1 неделю. Число животных в каждой экспериментальной группе составило 10.

Серия А. В первой серии экспериментов исследовали влияние миметиков инкретина, вазопрессина и агонистов его рецепторов на экскрецию магния. В качестве миметиков инкретина использовали лираглутид (Виктоза[®], Novo Nordisk, Дания) в дозе 7.5 мкг/100 г массы тела и эксенатид (Баета[®], Eli Lilly, США) в дозах 63 нг и 2.1 мкг/100 г массы тела. Аптечные препараты лираглутида и эксенатида разводили физиологическим раствором в объеме 0.1 мл/100 г массы тела и вводили внутрибрюшинно или внутримышечно соответственно. Вазопрессин (Sigma, США), агонист V_{1a} -рецепторов [Фен²-Иле³-Орн⁸]-вазопрессин (Bachem, Швейцария), агонист V_2 -рецепторов десмопрессин (Sigma, США) разводили физиологическим раствором и вводили внутримышечно в дозах 0.5 мкг, 0.1 мкг и 0.01 мкг/100 г массы тела соответственно в объеме 0.1 мл/100 г массы тела. Дозы препаратов были выбраны на основании ранее проведенных экспериментов [20, 21].

Серия Б. Во второй серии экспериментов исследован эффект вазопрессина, агонистов и антагонистов его рецепторов на экскрецию магния почками крыс на фоне действия миметика инкретина. Одновременно с внутривенной инъекцией лираглутида в дозе 7.5 мкг/100 г массы тела крысам вводили: 0.1 мл/100 г массы тела физиологического раствора, 0.5 мкг/100 г массы тела вазопрессина, 0.01 мкг/100 г массы тела десмопрессина, 0.1 мкг/100 г массы тела V_{1a}-агониста или 1.62 мкг/100 г массы тела V₂-антагониста (Pmp¹-DPe²-Pe⁴-вазопрессин, Bachem, Швейцария).

Серия В. В третьей серии экспериментов изучено влияние миметика инкретина (эксенатид) и антагонистов рецепторов вазопрессина на выведение магния почками с использованием разработанного ранее подхода — проведением нагрузочных проб [1, 3]. Эксенатид инъецировали в дозе 63 нг/100 г массы тела, V_{1a}-антагонист (Pmp¹-Tyr(Me)²-вазопрессин, Bachem, Швейцария) — 1.15 мкг/100 г массы тела, V₂-антагонист — 1.62 мкг /100 г массы тела. Магниева нагрузка заключалась во введении хлорида магния (Невареактив, Россия) в виде раствора, содержащего 50 мМ магния, перорально (1 мл/100 г массы тела) или внутривенно (0.2, 0.5 и 1 мл/100 г массы тела). Магниева нагрузка проводилась как на фоне обычного водно-питьевого режима, так и одновременно с водной нагрузкой (2 мл/100 г массы тела через зонд в желудок) для снижения уровня эндогенного вазопрессина.

Серия Г. В отдельных экспериментах у животных проводили забор крови из сосудов шеи под золотиловым наркозом (Золетил 4 мг/100 г массы тела, Вирбак, Франция) — через 60 мин после введения физиологического раствора (0.1 мл/100 г массы тела), V_{1a}-агониста (0.1 мкг/100 г массы тела), лираглутида (7.5 мкг/100 г массы тела), магниевой нагрузки (Mg 50 мкмоль/100 г массы тела) перорально и внутривенно, внутривенной магниевой нагрузки в сочетании с введением эксенатида (63 нг/100 г массы тела) и V₂-антагониста (1.62 мкг/100 г массы тела). После забора крови крыс декапитировали. Пробы крови центрифугировали при комнатной температуре и 8000 об/мин на микроцентрифуге Hettich MIKRO 20 (Германия).

Осмоляльность мочи и сыворотки крови определяли на микроосмометре 3300 (Advanced Instruments, США), концентрацию натрия в моче — на пламенном фотометре Sherwood-420 (Великобритания). Концентрацию магния в моче и в сыворотке крови измеряли на атомно-абсорбционном спектрофотометре AA6200 (Shimadzu, Япония). Пробы предварительно разводили дистиллированной водой в 20—800 раз с добавлением азотной кислоты (Невареактив, Россия) до концентрации 0.002 %. Концентрацию креатинина измеряли кинетическим методом по реакции Яффе без депротенинизации на автоматическом биохимическом анализаторе XL-200 (Erba, Чехия).

Диурез (V), экскрецию (U_{ion}V) ионов натрия и магния рассчитывали по стандартным формулам [4]. При выделении нескольких проб за определенный промежуток времени рассчитывали кумулятивные показатели экскреции ионов, суммируя все пробы за данное время от одного животного, например: $\Sigma U_{ion} V = U_{ion}^1 \cdot V^1 \cdot t^1 + U_{ion}^2 \cdot V^2 \cdot t^2$ и т. д. Все расчеты проводили на 100 г массы тела животного. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для сравнения групп использовали непарный критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони на число сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экскреция магния с мочой у крыс при стандартном его потреблении с пищей колебалась от 0.5 до 3.5 мкмоль/ч/100 г массы тела. Введение миметиков инкретина в дозах, оказывающих диуретическое действие у крыс, привело к росту экскреции магния в 3.4 раза при действии лираглутида и в 4 раза при действии эк-

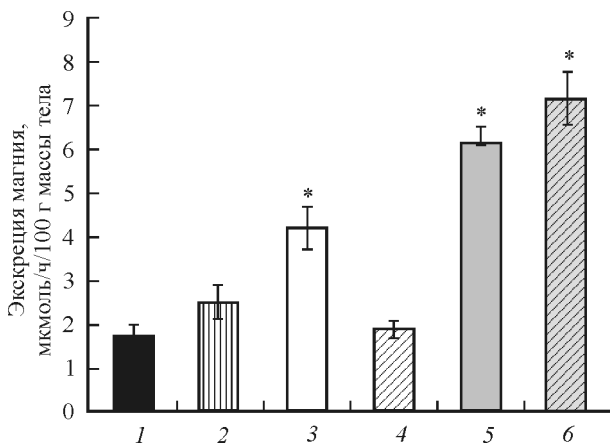


Рис. 1. Влияние миметиков инкретина, вазопрессина и агонистов его рецепторов на экскрецию магния почками крыс.

1 — контроль, 2 — вазопрессин в дозе 0.5 мкг/100 г массы тела, 3 — V_{1a}-агонист в дозе 0.1 мкг/100 г массы тела, 4 — V₂-агонист в дозе 0.01 мкг/100 г массы тела, 5 — лираглутид 7.5 мкг/100 г массы тела, 6 — эксенатид — 2.1 мкг/100 г массы тела. * Значимость различий ($p < 0.05$) с контролем.

сенатида (рис. 1). Эффект лираглутида на экскрецию магния наблюдался в течение часа, после чего магнийурез вернулся к исходным значениям (рис. 2, А). Описанный рост выведения магния привел к значимому снижению уровня магния в крови (рис. 2, Б).

Вазопрессин и агонист V_{1a}-рецепторов также вводили в дозах, вызывающих салурез. Рост диуреза (с 0.27 ± 0.04 до 0.52 ± 0.09 мл/ч/100 г массы тела, $p < 0.05$)

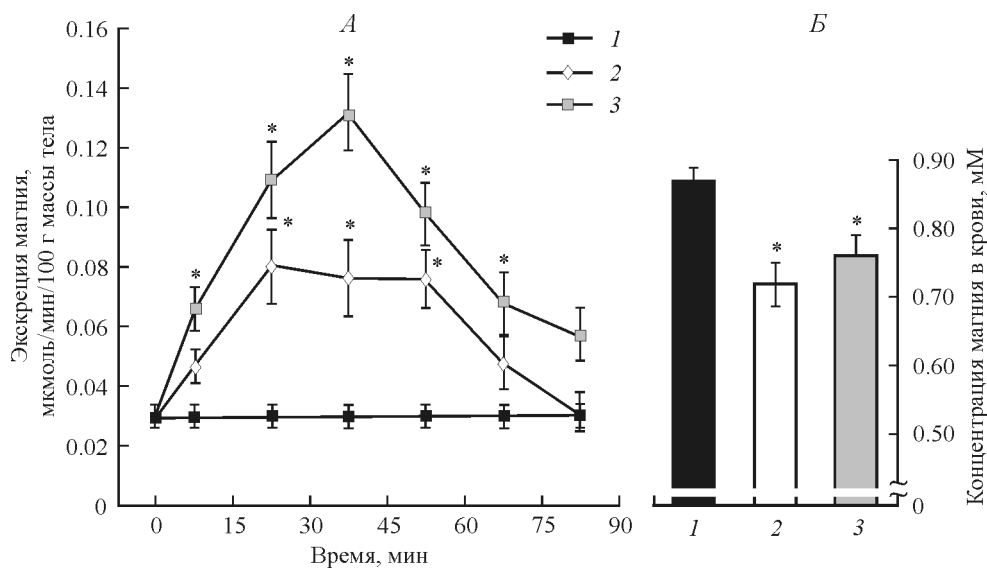


Рис. 2. Влияние миметика инкретина и агониста V_{1a}-рецепторов вазопрессина на выведение ионов магния почками (А) и концентрацию магния в крови (Б) крыс.

1 — контроль, 2 — V_{1a}-агонист в дозе 0.1 мкг/100 г массы тела, 3 — лираглутид в дозе 7.5 мкг/100 г массы тела. Забор крови через 60 мин после введения препаратов. * Значимость различий ($p < 0.05$) с контролем.

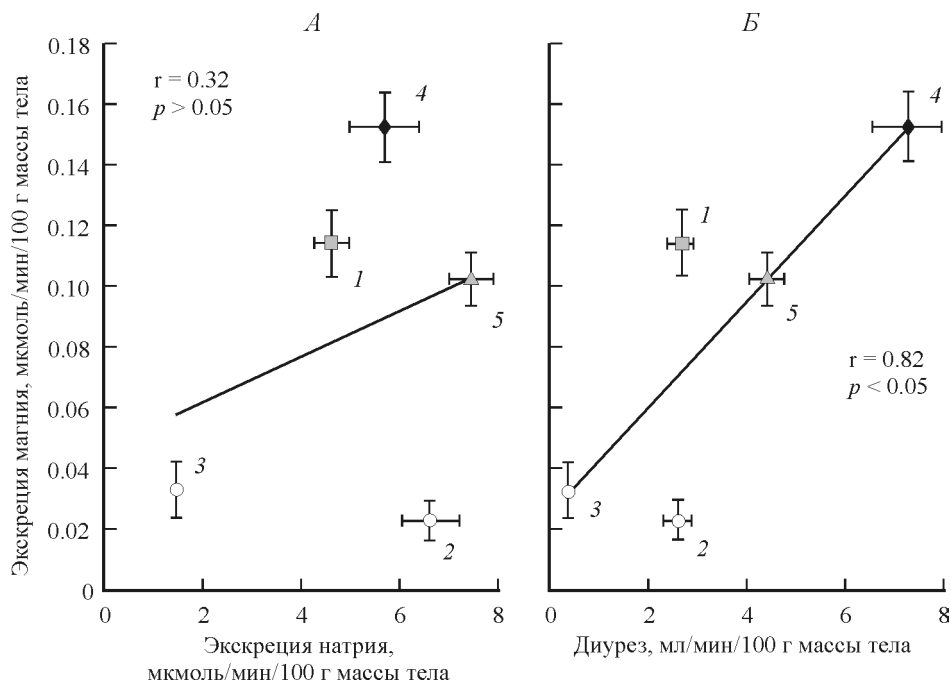


Рис. 3. Влияние стимуляции и блокады V-рецепторов на экскрецию магния почками крыс при действии миметика инкретина: А — зависимость от экскреции натрия, Б — зависимость от величины мочеотделения.

1 — лираглутид 7.5 мкг/100 г массы тела, 2 — то же + вазопрессин 0.5 мкг/100 г массы тела, 3 — то же + V₂-агонист (десмопрессин) 0.01 мкг/100 г массы тела, 4 — то же + V₂-антагонист 1.62 мкг/100 г массы тела, 5 — то же + V_{1a}-агонист 0.1 мкг/100 г массы тела.

и натрийуреза (с 4 ± 1 до 112 ± 20 мкмоль/ч/100 г массы тела, $p < 0.05$) при действии вазопрессина не сопровождался изменением экскреции магния с мочой (рис. 1). Селективный агонист вазопрессиновых рецепторов V_{1a}-типа вызвал повышение выведения магния почками (рис. 1 и 2, А), в то время как V₂-агонист не изменил экскреции магния (рис. 1). Вызванный V_{1a}-агонистом магнийурез привел к снижению уровня магния в плазме крови (рис. 2, Б).

Таким образом, показано, что диуретическое действие миметиков инкретина и агониста вазопрессиновых рецепторов V_{1a}-типа сопровождается усилением экскреции магния почками. Так как данные биологически активные вещества действуют в разных отделах нефрона, представляло интерес исследовать их совместное влияние на транспорт магния в почках.

После введения миметиков инкретина экскреция магния коррелировала как с величиной диуреза ($r = 0.83$, $p < 0.05$), так и натрийуреза ($r = 0.84$, $p < 0.05$). Эта зависимость изменилась и при блокаде, и при активации рецепторов вазопрессина — наблюдались разнонаправленные изменения экскреции ионов натрия и магния. Вазопрессин и агонист V_{1a}-рецепторов оказали аддитивное с лираглутидом действие на экскрецию натрия, а агонист V₂-рецепторов резко уменьшил натрийурез, вызванный миметиком инкретина (рис. 3, А). Иная картина наблюдалась в отношении магния — вазопрессин и V₂-агонист полностью препятствовали росту выведения магния после инъекции лираглутида, а антагонист V₂-рецепторов усилил потерю магния с мочой (рис. 3, А). Выявлена зависимость величины экскреции магния на фоне действия лираглутида от антидиуретического эффекта вазопрессина и агонистов/антагонистов его рецепторов (рис. 3, Б).

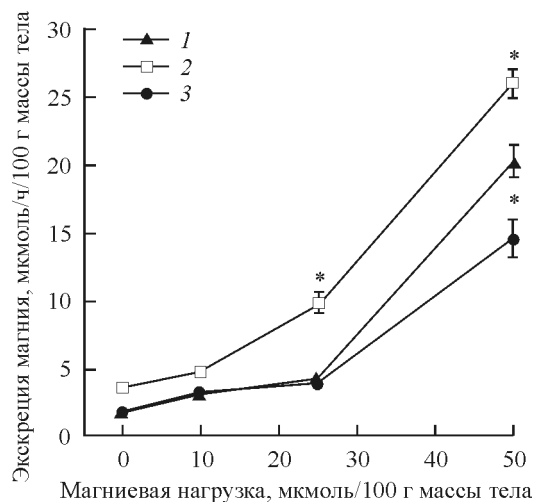


Рис. 4. Влияние антагонистов V-рецепторов на выведение магния почками крыс после магниевых нагрузок.

Введение на фоне нагрузочных магниевых проб (0.2—1.0 мл на 100 г массы тела 50 мМ раствора магния, внутривенно): 1 — физиологического раствора 0.1 мл/100 г массы тела, 2 — антагониста V₂-рецепторов 1.62 мкг/100 г массы тела, 3 — антагониста V_{1a}-рецепторов 1.15 мкг/100 г массы тела.

* Значимость различий ($p < 0.05$) с группой без введения V-антагонистов.

На следующем этапе исследования было изучено влияние миметика инкретина и антагонистов рецепторов вазопрессина на выведение магния почками на фоне измененного баланса магния в организме. Для этого были использованы магниевые нагрузки — внутривенное или пероральное введение крысам различных количеств хлорида магния в виде изотонического раствора. Пероральная магниевая нагрузка (50 мкмоль/100 г массы тела) лишь незначительно увеличила экскрецию магния почками (до 2.8 ± 0.1 мкмоль/ч/100 г массы тела) и не привела к изменению уровня магния в крови (1.00 ± 0.04 мМ), что указывает на плохое всасывание катиона из желудочно-кишечного тракта. Эквивалентная по количеству магния внутривенная нагрузка привела к гипермагниемии (1.46 ± 0.03 мМ) и росту экскреции магния с мочой на порядок (рис. 4). Блокада рецепторов вазопрессина существенно изменила скорость выведения избытка магния из организма. При равном уровне магния в крови (1.53 ± 0.03 мМ) блокада V₂-рецепторов способствовала усилению диуреза, росту клиренса осмотически свободной воды (с -0.35 ± 0.05 до 0.79 ± 0.15 мл/ч/100 г массы тела) и более быстрому выведению магния — около 50 % в течение первого часа (рис. 4) и до 99 % в течение 4 часов. Блокада V_{1a}-рецепторов оказала противоположное действие — экскреция магния в течение первого часа снизилась и составила 29 % от его введенного количества (рис. 4). Описанные выше эффекты блокады вазопрессиновых рецепторов на выведение магния полностью устранялись введением водной нагрузки, что указывает на роль эндогенного вазопрессина в изменении экскреции магния при гипермагниемии.

Миметик инкретина эксенатид в минимальной диуретической дозе (63 нг/100 г массы тела) угнетает реабсорбцию ионов в проксимальном отделе нефрона [5]. У крыс при стандартном потреблении магния эксенатид в этой дозе статистически значимо не повлиял на экскрецию магния с мочой, а при введении на фоне магниевой нагрузки ускорил выведение избытка магния до 56 % в течение первого часа эксперимента (рис. 5).

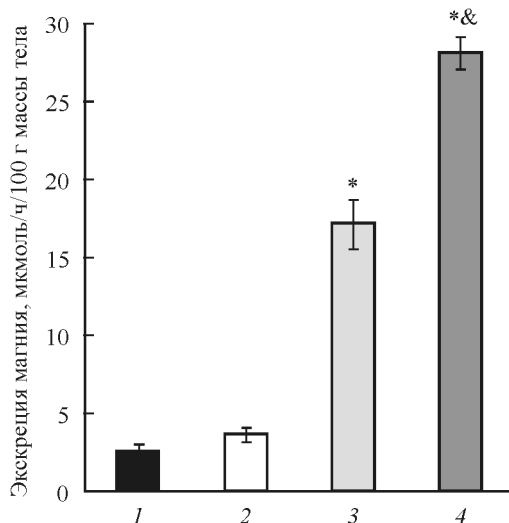


Рис. 5. Влияние миметика инкретина на выведение магния почками крыс после магниевой нагрузки (1 мл на 100 г массы тела 50 мМ раствора магния, внутривенно).

1 — контроль, 2 — эксенатид 63 нг/100 г массы тела, 3 — магниевая нагрузка, 4 — магниевая нагрузка + эксенатид 63 нг/100 г массы тела. Значимость различий ($p < 0.05$): * с контролем, & с соответствующей группой без введения эксенатида.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе впервые показано влияние миметиков глюкагоноподобного пептида-1 на транспорт магния в почке — они значительно усиливают экскрецию магния и могут приводить к снижению уровня магния в крови. Возможный механизм, вероятно, связан с изменением условий для реабсорбции магния на фоне угнетения одной из основных систем реабсорбции натрия в проксимальном сегменте нефрона. Известно, что глюкагоноподобный пептид-1 и его миметики снижают активность Na/H-обменника в почке [14]. Резкое снижение реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце изменяет условия для парацеллюлярной реабсорбции магния как в этом отделе, так, вероятно, и в толстом восходящем отделе петли Генле. Кроме того, вследствие изменения секреции протонов при действии миметиков инкретина возможно изменение условий реабсорбции магния через каналы TRMP6, активность которых зависит от pH канальцевой жидкости [13]. Выявленное магниуретическое действие миметиков инкретина может иметь важное клиническое значение и должно учитываться при использовании этих препаратов как противодиабетических средств. Известно, что при сахарном диабете резко возрастает риск развития гипомagneмии вследствие канальцевой дисфункции [19].

Результаты микропункционных и *in vitro* исследований [24] указывают на то, что усиление притока магния из проксимальных в дистальные отделы нефрона может стимулировать его реабсорбцию. В нашей работе было показано, что вазопрессин уменьшает экскрецию магния при действии лираглутида до контрольных значений. Этот эффект воспроизводился при стимуляции вазопрессинных рецепторов V₂-типа их селективным агонистом (десмопрессинном), а селективный антагонист V₂-рецепторов, напротив, усиливал магниурез. Влияние вазопрессина, агониста и антагониста его рецепторов V₂-типа на экскрецию магния не зависело от натрийуреза и было пропорционально величине мочеотделения. В 80-е годы прошлого века было показано, что вазопрессин является магни-со-

храняющим гормоном — стимулирует обратное всасывание магния в дистальных отделах нефрона [15, 16]. Предполагалось как его влияние на парацеллюлярный транспорт магния в петле Генле (через изменение трансканальцевого потенциала), так и на трансцеллюлярный транспорт в дистальном извитом канальце (через повышение уровня цАМФ в канальцевых клетках) [15, 16]. Полученные нами данные указывают на то, что у крыс с нормомагниемией при усилении притока магния в дистальные отделы нефрона происходит компенсаторное усиление его реабсорбции, связанное с активацией V_2 -рецепторов. При этом способность дистальных отделов к реабсорбции магния такова, что усиление всасывания в них иона может полностью предотвратить магниурез, вызванный миметиками инкретина. По нашим данным, *in vivo* экскреция магния различалась в 7.5 раза при действии миметика инкретина на фоне угнетения и при стимуляции V_2 -рецепторов вазопрессина (от 0.15 до 0.02 мкмоль/мин/100 г массы тела). Можно предполагать, что вазопрессин через V_2 -рецепторы в клетках дистальных отделов нефрона изменяет уровень внутриклеточного цАМФ, что влияет на трансцеллюлярный транспорт магния. В 2016 г. M. G. Blanchard и соавт. [10] показали, что активность аденилатциклазы, экспрессирующейся в клетках почечных канальцев, влияет на реабсорбцию магния через каналы TRPM6.

Влияние активности V_2 -рецепторов на реабсорбцию магния наблюдалось нами не только в условиях нормомагниемии, но и при гипермагниемии, вызванной внутривенными магниевыми нагрузками. При гипермагниемии экскреция магния у крыс возросла в несколько раз, а при блокаде V_2 -рецепторов дополнительно повысилась на 28 %. Таким образом, при гипермагниемии значительно растет не только экскреция магния почками, но и его обратное всасывание. Это хорошо согласуется с данными микропункционных исследований, указывающих на возрастание реабсорбции магния в дистальном извитом канальце при увеличении концентрации магния в канальцевой жидкости [24].

В работе показано, что наряду с усилением реабсорбции магния в почках вазопрессин может оказывать противоположный эффект. Магниурез наблюдается при селективной активации V_{1a} -рецепторов. V_{1a} -агонист вызывает значимое повышение экскреции ионов магния с мочой, приводящее к снижению уровня магния в крови. Значение активации вазопрессинового рецептора V_{1a} -типа в регуляции экскреции магния проявляется и в условиях гипермагниемии. Показано, что угнетение V_{1a} -рецепторов их селективным антагонистом значительно затрудняет выведение избытка магния из организма. При этом эффект блокады V_{1a} -рецепторов на экскрецию магния не зависит от выведения натрия и изменения скорости клубочковой фильтрации. Известно, что вазопрессин в почке действует как на V_2 -, так и V_{1a} -рецепторы, причем для активации V_{1a} -рецепторов необходимы более высокие концентрации гормона в крови [8]. Возможно, при гипермагниемии магниуретическое влияние вазопрессина через V_{1a} -рецепторы компенсирует усиление реабсорбции магния, опосредованное V_2 -рецепторами. На это также указывают данные о влиянии уровня эндогенного вазопрессина на магниурез, полученные ранее на собаках с внутривенной инъекцией солей магния [1]. При антидиурезе собаки выделяли больше магния, чем в условиях водной нагрузки.

Механизм влияния блокады или активации V_{1a} -рецепторов на экскрецию магния неизвестен. Ранее нами было показано, что вазотоцин и его аналоги оказывают магниуретическое действие, опосредованное V_{1a} -рецепторами [2]. Предполагается, что действие пептидов на V_{1a} -рецепторы происходит в толстом восходящем отделе петли Генле [21]. Транспорт магния в этом отделе парацеллюлярный и зависит как от транспорта других ионов, так и проницаемости межклеточных контактов. Известно, что в толстом восходящем отделе петли Генле парацеллюлярная реабсорбция натрия и магния происходит через разные поры: магний проходит через комплекс белков плотных контактов 16/19, а натрий — через клаудин 10 [11, 17, 23]. Проницаемость данных пор регулируется, в том числе при участии клаудина 14 [18] и фосфорилирования белков [22]. Влияние вазопрессина на

клаудины в почечном эпителии не изучалось. Нельзя исключать возможности гормональной регуляции проницаемости межклеточных контактов для магния в толстом восходящем отделе петли Генле, что требует отдельной экспериментальной проверки.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что вазопрессин и глюкагоноподобный пептид-1 могут изменять условия для реабсорбции магния в нефроне. Миметики инкретина значительно усиливают экскрецию магния почками, а при гипермагниемии способствуют быстрому удалению избытка магния из организма. Активация разных подтипов рецепторов вазопрессина (V_{1a} и V_2) оказывает противоположное влияние на выведение магния почками. Стимуляция V_2 -рецепторов способствует обратному всасыванию и сохранению магния в организме. V_{1a} -рецепторы опосредуют усиление экскреции магния, вероятно, за счет угнетения реабсорбции катиона в дистальных отделах нефрона. Полученные данные свидетельствуют о том, что вазопрессин, активируя преимущественно V_2 -рецепторы, способствует сохранению магния в организме, а при гипермагниемии, благодаря параллельной стимуляции V_{1a} -рецепторов, не препятствует удалению его избытка.

Работа частично поддержана грантом РФФИ № 17-04-01216, программой Президиума РАН № 1.19П и средствами государственного бюджета по госзадачу на 2013—2017 годы (№ г. р. 01201351572).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Гусев Г. П., Наточин Ю. В. Выделение катионов почкой собаки после инъекции CaCl_2 и MgCl_2 на фоне водного диуреза или антидиуреза. Физиол. журн. СССР. 56 (5) : 782—790. 1970.
- [2] Кутина А. В., Караваикина Т. А., Голосова Д. В., Наточин Ю. В. Влияние нонапептидов нейрогипофиза и их аналогов на экскрецию магния почкой крысы. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 50 (6) : 435—439. 2014.
- [3] Лаврова Е. А., Наточин Ю. В., Шахматова Е. И. Магниева нагрузка и ее выведение почкой у крыс. Физиол. журн. СССР. 63 (12) : 1721—1727. 1977.
- [4] Наточин Ю. В. Почка. Справочник врача. СПб. СПбГУ. 1997.
- [5] Наточин Ю. В., Марина А. С., Кутина А. В. Перераспределение проксимальной и дистальной реабсорбции воды и ионов в почке крыс при действии миметика глюкагоноподобного пептида-1. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 160 (7) : 13—16. 2015.
- [6] Наточин Ю. В., Марина А. С., Кутина А. В. Роль инкретина как интегратора регуляции баланса натрия и воды. Докл. АН. 458 (2) : 239—242. 2014.
- [7] Физиология водно-солевого обмена и почки. Отв. ред. Ю. В. Наточин. СПб. Наука. 1993.
- [8] Bankir L., Bichet D. G., Morgenthaler N. G. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. J. Intern. Med. doi: 10.1111/joim.12645. 2017.
- [9] Barratt T. M., Walser M. Extracellular fluid in individual tissues and in whole animals: the distribution of radiolabeled and radiobromide. J. Clin. Invest. 48 (1) : 56—66. 1969.
- [10] Blanchard M. G., Kittikulsuth W., Nair A. V., de Baaij J. H., Latta F., Genzen J. R., Kohan D. E., Bindels R. J., Hoenderop J. G. Regulation of Mg^{2+} reabsorption and transient receptor potential melastatin type 6 activity by cAMP signaling. J. Am. Soc. Nephrol. 27 (3) : 804—813. 2016.
- [11] Breiderhoff T., Himmerkus N., Stuiver M., Mutig K., Will C., Meij I. C., Bachmann S., Bleich M., Willnow T. E., Muller D. Deletion of claudin-10 (Cldn10) in the thick ascending limb impairs paracellular sodium permeability and leads to hypermagnesemia and nephrocalcinosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 109 (35): 14 241—14 246. 2012.
- [12] Brunette M. G., Vigneault N., Carriere S. Micropuncture study of magnesium transport along the nephron in the young rat. Am. J. Physiol. 227 (4) : 891—896. 1974.
- [13] Cao G., Hoenderop J. G., Bindels R. J. Insight into the molecular regulation of the epithelial magnesium channel TRPM6. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 17 (4) : 373—378. 2008.

- [14] *Crajoinas R. O., Oricchio F. T., Pessoa T. D., Pacheco B. P., Lessa L. M., Malnic G., Girardi A. C.* Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 301 (2) : F355—F363. 2011.
- [15] *De Rouffignac C., Corman B., Roinel N.* Stimulation by antidiuretic hormone of electrolyte tubular reabsorption in rat kidney. *Am. J. Physiol.* 244 (2): F156—F164. 1983.
- [16] *De Rouffignac C., Di Stefano A., Wittner M., Roinel N., Elalouf J. M.* Consequences of differential effects of ADH and other peptide hormones on thick ascending limb of mammalian kidney. *Am. J. Physiol.* 260 (6) : R1023—R1035. 1991.
- [17] *Di Stefano A., Wittner M., Gebler B., Greger R.* Increased Ca^{++} or Mg^{++} concentration reduces relative tight-junction permeability to Na^+ in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. *Ren. Physiol. Biochem.* 11 (1—2) : 70—79. 1988.
- [18] *Gong Y., Renigunta V., Himmerkus N., Zhang J., Renigunta A., Bleich M., Hou J.* Claudin-14 regulates renal Ca^{++} transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J.* 31 (8) : 1999—2012. 2012.
- [19] *Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M.* Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol.* 39 (4) : 209—213. 2002.
- [20] *Kutina A. V., Golosova D. V., Marina A. S., Shakhmatova E. I., Natochin Y. V.* Role of vasopressin in the regulation of renal sodium excretion: interaction with glucagon-like peptide-1. *J. Neuroendocrinol.* 28 (4) : 1—8. 2016.
- [21] *Kutina A. V., Marina A. S., Shakhmatova E. I., Natochin Yu. V.* Vasotocin analogues with selective natriuretic, kaliuretic and antidiuretic effects in rats. *Reg. Pept.* 185: 57—64. 2013.
- [22] *Marunaka K., Furukawa C., Fujii N., Kimura T., Furuta T., Matsunaga T., Endo S., Hasegawa H., Anzai N., Yamazaki Y., Yamaguchi M., Ikari A.* The RING finger- and PDZ domain-containing protein PDZRN3 controls localization of the Mg^{2+} regulator claudin-16 in renal tube epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 292 (31) : 13 034—13 044. 2017.
- [23] *Milatz S., Himmerkus N., Wulfmeyer V. C., Drewell H., Mutig K., Hou J., Breiderhoff T., Muller D., Fromm M., Bleich M., Gunzel D.* Mosaic expression of claudins in thick ascending limbs of Henle results in spatial separation of paracellular Na^+ and Mg^{2+} transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 114 (2) : E219—E227. 2017.
- [24] *Quamme G. A., de Rouffignac C.* Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Front. Biosci.* 5 : D694—D711. 2000.
- [25] *Quamme G. A., Smith C. M.* Magnesium transport in the proximal straight tubule of the rabbit. *Am. J. Physiol.* 246 (5) : F544—F550. 1984.
- [26] *Voets T., Nilius B., Hoefs S., van der Kemp A. W., Droogmans G., Bindels R. J., Hoenderop J. G.* TRPM6 forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} absorption. *J. Biol. Chem.* 279 (1) : 19—25. 2004.

Поступила 21 IX 2017
После доработки 26 X 2017