

# Водно-солевой гомеостаз – роль рефлексов, гормонов, инкретинов, аутокоидов

**Ю. В. Наточин**

*Учреждение Российской академии наук, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия; natochin@iephb.ru*

12 ноября 1904 г. в Нобелевской речи И.П.Павлов выделил проблему изучения физиологических регуляций – «физиологическую основу тончайшей реактивности живой субстанции, тончайшей приспособляемости животного организма» [4, с. 309]. Анализ физиологической деятельности многоклеточных организмов позволяет различать два типа процессов: один обеспечивает поведенческий ответ организма на стимул внешней среды или произвольный акт особи, второй – у той же особи направлен на сохранение физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, обеспечивает гомеостаз. Реакция особи в окружающем мире будет тем корректнее, точнее, чем строже, стабильнее поддерживаются параметры жидкостей внутренней среды [1, 3].

*Внутренняя среда, водно-солевой гомеостаз.* К жидкостям внутренней среды относятся кровь, лимфа, внеклеточная жидкость, они обеспечивают условия для нормального функционирования клеток различных органов и систем. Особо строго регулируемые физико-химические параметры включают осмоляльность, концентрацию отдельных ионов, глюкозы, рН. Создание собственной регулируемой системы жидкостей внутренней среды произошло на достаточно высоком уровне эволюции многоклеточных организмов. Обсудим вопрос о физиологических механизмах регуляции на примере осморегуляции, поскольку осмоляльность – один из самых жестко стабилизированных параметров крови.

В крови у человека осмоляльность поддерживается строго в узком диапазоне 285-288 мосм/кг  $H_2O$ ; её колебания составляют 1%, в то время как для  $K^+$  они достигают 6 %. Лишь при питье больших объемов воды осмоляльность может снижаться до 280 мосм/кг  $H_2O$ , а при значительном обезвоживании организма она возрастает до 295 мосм/кг  $H_2O$ . Кроме потребления жидкости изменения физико-химических параметров внутренней среды зависят от питания, больших энергозатрат, усиленного потоотделения.

*Осморегулирующий рефлекс.* Система стабилизации физико-химических параметров жидкостей внутренней среды сформировалась в ходе эволюции животных, поскольку от околоклеточной среды, в частности от её осмоляльности, зависит объем каждой клетки организма, включая клетки мозга. Понимание механизмов осморегуляции постепенно обретало современные очертания. В 1947 г. E. Verney обосновал гипотезу о наличии осморцепторов в гипоталамической области. В начале 50-х гг. А.Г. Гинецинский высказал предположение о широком представительстве осморцепторов в различных органах. Стимуляция осморцепторов служит ответом на сдвиги осмоляльности внеклеточной жидкости и возникает осморегулирующий рефлекс. Нейрогипофиз реагирует на это изменением секреции вазопрессина, в процесс включаются почки, изменяется реабсорбция воды, что обеспечивает восстановление осмоляльности крови до нормы. После питья воды какое-

то время осмоляльность крови у человека может быть ниже нормы, что при значительной степени отклонения ухудшит работу клеток организма. Можно ли предотвратить это изменение и каким образом?

*Условный рефлекс.* При питье воды условный рефлекс способствует предвосхищению события и такому преобразованию системы регуляции, при котором почки начинают экскретировать жидкость вскоре после её поступления в организм. Это смягчает влияние возмущающего фактора, которым служит пресная вода.

Обычно человек питается 3 раза в сутки, всасываемые вещества депонируются для последующего их расходования в остальное время суток. После расщепления в кишечнике белков, липидов и углеводов пищи до аминокислот, моносахаров, жирных кислот, они, а также вода, ионы всасываются в кровь и используются или удаляются, депонируются. В это время достаточно резко меняется состав крови. Это нежелательное явление, требуется регуляции основных физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. Был бы целесообразен плавный, постепенный процесс, чтобы минимизировать изменения концентрации веществ в плазме крови. При питье воды, всасывании больших количеств глюкозы возможна гипоосмия или гипергликемия. В случае глюкозы стабилизация её концентрации в крови зависит от соотношения секреции инсулина и глюкагона, ГЛП, а при выраженной гипергликемии включается почка, удаляя избыток глюкозы, что приводит к глюкозурии.

*Вазопрессин.* Реакция осморорецепторов или волюморорецепторов при потреблении воды или соленой пищи сопровождается активацией осморегулирующего рефлекса, изменением секреции вазопрессина, деятельности почек с постепенной экскрецией почкой соответствующих веществ, которые в избытке поступили в кровь.

Основным регулятором водного баланса является вазопрессин (CysTyrPheGlnAsn-CysProArgGlyNH<sub>2</sub>), подобные ему нонапептиды выявлены у различных групп живых существ. В течение многих десятилетий обсуждался вопрос о влиянии гормонов нейрогипофиза на выделение почкой не только воды, но и ионов, но он не был решен. В наших работах совместно с проф. М.И.Титовым были синтезированы и исследованы новые аналоги этих пептидов, что позволило получить высокоактивные соединения, способные селективно изменять экскрецию почкой крыс воды, ионов Na или K. Такие эффекты были обусловлены заменами аминокислот в 3, 4 и 8 положениях (в формуле эти аминокислоты выделены). При различных типах активности аналога пептида отличаются V-рецепторы и вторичные мессенджеры. Совместно с чл.-корр. РАН В.И.Цетлиным и его сотрудниками показана корреляция между энергией докинга V<sub>2</sub>-рецепторов и реабсорбцией осмотически свободной воды в почке крыс *in vivo*.

*Инкретин.* Известно, что в клетках желудочно-кишечного тракта образуются физиологически активные вещества, которые влияют на пищевое поведение. После поступления углеводов пищи в кишечник и всасывания его клетки начинают секрецию ГЛП, он стимулирует секрецию инсулина на фоне повышающейся концентрации глюкозы в крови. Возникло предположение о существовании физиологически активных веществ, способных ускорить выведение тех веществ, которые нарушили состав внутренней среды. Одним из таких пептидов является эксенатид, миметик ГЛП – HisGlyGluGlyThrPhe-ThrSerAspLeuSerLysGlnMetGluGluGluAlaValArgLeuPheIleGluTrpLeuLysAsnGlyGlyProSerSerGlyAlaProProProSer-NH<sub>2</sub>.

Эксперименты с инъекцией этого пептида и его новых синтезированных аналогов крысам вместе с водной нагрузкой,

показали, что выделение осмотически свободной воды почкой начинается раньше, введенная жидкость экскретируется быстрее, восстанавливаются физико-химические параметры крови [2]. Тем самым, нами получены экспериментальные данные, что реализуется еще один сценарий работы системы регуляции водно-солевого обмена и обеспечивается более быстрое восстановление почкой состава жидкостей внутренней среды. Таким образом, инкретины могут рассматриваться как своеобразный защитный механизм следующего уровня после условного рефлекса для стабилизации состава жидкостей внутренней среды.

*Аутокаиды.* В 90-е гг. нами выявлена роль нового пласта регуляции водного обмена, связанного с участием аутокаидов. Это, возможно, эволюционно наиболее древний тип регуляции, он функционирует у человека, его дисфункция приводит к появлению ряда форм патологии. Ранее регуляцию водного обмена рассматривали как функцию действия одного гормона – АДГ, но становится очевидным, что функционирует пара веществ – вазопрессин и аутокаид [7]. Эти данные показывают значение в регуляции местно образующихся физиологически активных веществ. В процессе эволюции образование физиологически активных веществ, определяющих отношение организма к воде и еде, было сосредоточено не в одном эндокринном органе, а сформировалось в клетках эффекторных органов, связанных с осуществлением этих функций. В этом случае, когда эта функция передана каждой клетке, резко возрастает надежность всей системы.

*Итоги.* Адаптация особи, реакция на стимул наиболее эффективно могут быть осуществлены только при стабильности внутренней среды, что обеспечивается совокупным участием регуляторных физиологических систем. Теоретическое значение этих данных состоит в обосновании

роли в стабилизации водно-солевого обмена наряду с участием нервной системы и гормонов, также инкретинов и аутокаидов. Этот новый обнаруженный в нашей лаборатории способ регуляции водно-солевого обмена ускоряет включение почек в стабилизацию состава внеклеточной жидкости, что уменьшает изменение состава крови при потреблении воды и солей. Прикладное значение: 1) синтезированы аналоги нонапептидов по натрий-уретическому действию более чем в 50000 раз эффективнее фуросемида [5]; 2) выявлена роль аутокаидов в генезе ночного энуреза у детей и разработана на этой основе схема эффективного сочетания нонапептидов и блокаторов синтеза аутокаидов в лечении недуга, которым в некоторых странах страдает до 28 % детей [6]; 3) выявлена роль инкретинов [2] и синтезированы их новые аналоги для возможной коррекции нарушения физико-химических параметров внутренней среды.

*Искренне благодарю Е.И.Шахматову, А.В.Кутину, А.С.Марину, А.А.Кузнецову, М.И.Титова, совместно с которыми была выполнена эта работа, она поддержана РФФИ (№ 11-04-01636), программой «Ведущие научные школы» (НШ-65100.2010.4), ОБН РАН.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций. М.-Л.: Биомедгиз. 1937. 319 с.
2. Марина А.С., Кутина А.В., Наточин Ю.В. ДАН, 437 (4): 1-3. 2011.
3. Наточин Ю.В. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 88 (2) : 129-143. 2002.
4. Павлов И.П. Избранные труды. М. Медицина. С. 293 – 309. 1999.
5. Karavashkina T.A., Kutina A.V., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V., Gen. Comp. Endocrinol., 170(3):460-467. 2011.
6. Natochin Y.V., Kuznetsova A.A. Pediatr. Nephrol. 14: 42-47. 2000.
7. Natochin Yu.V., Parnova R.G., Shakhmatova E.I. et al. Eur. J. Physiol. 433:136-145. 1996.