© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2001
УДК 612.451.067:577.175.53:612.46.062

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОЧЕЧНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛЬДОСТЕРОНА

Ya.F. Zverev, V.M.Bryukhanov

MODERN UNDERSTANDING OF MECHANISMS OF RENAL ACTION OF ALDOSTERONE

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: альдостерон, почки, транспорт ионов.
Key words: aldosterone, kidneys, ion transport.

За последнее десятилетие достигнуты существенные успехи в понимании интимных механизмов действия минералокортикоидных гормонов. Эти успехи в значительной степени обусловлены выяснением структуры и функционирования соответствующих рецепторных систем [52].

Помимо почек, экспрессия минералокортикоидных рецепторов (МР) выявлена в натрий-транспортирующих эпителиальных клетках ободочной кишки, легких, мочевого пузыря, слюнных и потовых желез. Кроме того, МР идентифицированы и в неэпителиальных тканях, включая миокард, крупные сосуды, гиппокамп, мозжечок, гипофиз и гипоталамус [1, 4, 5, 35, 51, 59]. Что касается почек, экспрессия МР, определяемая в дистальных отделах нефрона, значительно превышает таковую в проксимальном канальце. Основная локализация МР — собирательные трубки. Но и здесь плотность рецепторов неоднородна. Хотя вся собирательная трубка способна реагировать на альдостерон, существует определенная дифференцировка выраженности активности гормона в зависимости от региона. Наибольшая плотность МР выявляется в корковых отделах собирательных трубок с постепенным снижением по направлению к мозговому слою [39, 60].

В свободном от лигандов состоянии подавляющее количество МР локализовано в цитозоле. После связывания с лигандом МР транслоцируются в ядро, где в результате взаимодействия с ядерным хроматином индуцируются специфические мРНК. Последующая трансляция на рибосомах обеспечивает синтез соответствующих протеинов.

В результате взаимодействия альдостерона с МР происходят сложные конформационные изменения. Нативные МР, как и большинство других стероидных рецепторов, представляют собой макромолекулярные комплексы с молекулярной массой около 300 000 дальтон и константой седиментации около 8 S. Взаимодействие с альдостероном приводит к образованию стероид-рецепторного комплекса (СРК), который способен индуцировать специфический гормональный эффект только после активации. Активация подразумевает перестройку структуры комплекса, в результате чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро. Факторами, способствующими активации СРК являются повышение температуры, увеличение ионной силы среды, АТФ и ряд других моментов. В результате активации, очевидно, происходит диссоциация СРК. Так, если при температуре 0—4°С коэффициент седиментации комплекса составляет 8 S, то при повышении температуры до 25°С этот показатель снижается до 4 S. По всей вероятности, процесс диссоциации СРК необходим для того, чтобы придать рецепторной молекуле более высокое сродство к ядру [2].

Установлен ряд молекулярных механизмов упомянутого выше процесса. Оказалось, что, находясь в неактивном, свободном от лигандов состоянии, стероидные рецепторы формируют в цитозоле большие протеиновые гетерокомплексы. В состав этих комплексов, наряду с рецепторами, включается ряд сопровождающих их веществ, так называемых «шэперонов» (chaperones). Идентифицировано несколько таких шэперонов. В первую очередь к ним относятся некоторые heat-shock протеины (hsp), обозначаемые в зависимости от молекулярной массы (kDa) как hsp 90, hsp 70, hsp 40. К шэперонам относятся также некоторые иммунофиллины (FKBP 51, FKBP 52) и другие протеины

[p 23, p 60 (Hop), p 48 (Hip)]. Хотя функциональная роль каждого из компонентов в отдельности, как и СРК в целом, не до конца понятна, многие моменты выяснены. Оказалось, что наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют hsp 90 и hsp 70. Показано, что эти шэпероны обеспечивают высокий аффинитет рецепторов к глюкокортикоидам, минералокортикоидам, эстрогенам, тестостерону, прогестерону млекопитающих, а также к стероидам насекомых, грибов и дрожжей [7, 12, 21, 22, 41, 58, 61]. Более того, получены данные, согласно которым именно содержание hsp 90 и hsp 70 лимитирует количество образующихся цитоплазматических олигомерных рецепторных комплексов. Так, в бакуловирусной экспрессионной системе значительная часть сверхэкспрессированных минерало- и глюкокортикоидных рецепторов проявила стремление к образованию нерастворимых агрегатов. И лишь та часть, которая взаимодействовала с шэперонами, формировала рецепторные комплексы [6]. Таким образом, присоединение к стероидным рецепторам hsp 90 и hsp 70 необходимо для создания активных высокоаффинных комплексов, готовых к взаимодействию с лигандами. Введение вместо hsp 90 мутантных штаммов hsp 82 приводило к значительно меньшему связыванию стероидных препаратов [21]. Кроме того, важная роль шэперонов hsp 90 и hsp 70 заключается в обеспечении конформационных изменений СРК, облегчающих его трафик по направлению к ядру [14]. После связывания с лигандами и индукции соответствующих конформационных изменений необходимость в heat shock протеинах, по всей вероятности, отпадает, и они отсоединяются от СРК. Эта диссоциация необходима для облегчения транслокации комплекса в ядро и/или для образования димеров со своими ДНК-связывающими партнерами в пределах ядра с последующей активацией соответствующих генов [29, 49].

Роль других шэперонов, участвующих в формировании олигомерных стероид-рецепторных комплексов, изучена меньше. Сегодня ясно, что hsp 40, Hop, p 23 и иммунофиллины не являются необходимыми для формирования гетерокомплексов со стероидными рецепторами и играют иную, скорее каталитическую роль, ускоряя процесс образования комплексов [27, 41, 53]. Согласно другой точке зрения роль p 23 возрастает после попадания СРК в ядро и заключается в активации транскрипции или диссоциации рецептора от ДНК в посттранскрипционный период [22].

В общих чертах модель функционирования стероидных рецепторов выглядит следующим образом. В свободном от лигандов состоянии рецепторный стероидный комплекс находится в виде конформационно открытой макромолекулы, превращение которой в лиганд-связанное состояние требует наличия heat-shock протеинов (в первую очередь — hsp 90 и hsp 70). Связывание с лигандом обеспечивает формирование промежуточного комплекса с образованием более компактного рецептора. Этот транзиторный комплекс затем конвертируется в транскрипционно активную конформацию, обеспечивающую в последующем синтез специфических протеинов [30].

Известно, что под влиянием альдостерона в почечных собирательных трубках происходит реабсорбция 5–8% профильтровавшегося натрия. При этом альдостерон способствует как входу иона через апикальную мембрану, так и его выходу через базолатеральную. Кортикостероидный контроль за апикальным транспортом осуществляется через амилорид-чувствительные эпителиальные Na-каналы (ENaC). Принципиально важным представляется выяснение следующего вопроса: ограничивается ли действие альдостерона стимуляцией de novo синтеза ENaC или в реализации эффекта гормона играет роль активация существующих натриевых каналов. Очевидно, оба механизма обеспечивают действие альдостерона на апикальной мембране [24].

Роль геномного механизма альдостерона в отношении de novo синтеза транспортных протеинов ENaC подтверждена многочисленными экспериментальными данными. В опытах на культуре клеток связующих канальцев и корковых собирательных трубок почек кролика показано, что после латентного периода, равного 3 ч, альдостерон усиливал трансэпителиальный перенос Na^+ с достижением максимума в 260 ±44% от контроля через 16 ч инкубации. При этом уровень мРНК всех трех субъединиц ENaC (альфа, бета, гамма) уже через 6 ч был увеличен вдвое [16]. Аналогичные результаты были получены при использовании почечной клеточной линии А6, когда через 24 ч после применения альдостерона уровень экспрессии мРНК всех трех субъединиц ENaC в 4 раза превосходил исходные показатели [40]. На той же клеточной линии использование альдостерона к исходу третьего часа в 3 раза увеличивало плотность ENaC апикальной мембраны [11]. В почках мышей 6-дневное введение альдостерона приводило к значительному увеличению экспрессии мРНК альфа-субъединицы ENaC (в 1,9–5,5 раза), причем эффект был наиболее выражен в собирательных трубках наружной медуллы. Рост экспрессии мРНК бета- и гамма-субъединиц ENaC был менее значимым и опре-

делялся главным образом в корковых отделах собирательных трубок [39]. Попутно заметим, что бета- и гамма-субъединицы ENaC определяют интенсивность транспорта Na^+ в дистальных отделах ободочной кишки, а в почках, очевидно, более значимую роль играет альфа-субъединица эпителиального натриевого канала [8, 18, 40, 63]. Так, в экспериментах на главных клетках собирательных трубок почек трансгенных мышей альдостерон зависимо от дозы и времени повышал величину коротко-замкнутого тока (КЗТ). Причем максимальный рост КЗТ сочетался с адекватным увеличением мРНК альфа ENaC и с ростом протеина альфа ENaC [10].

В то же время, относительно недавно появились данные, убедительно свидетельствующие о том, что в стимулирующем воздействии альдостерона на почечный транспорт Na^+ имеется и более быстрый компонент, активируемый значительно раньше транскрипционных механизмов. Временной анализ показывает, что для реализации быстрого эффекта альдостерона необходимо 20—60 мин, тогда как «классического» — 2,5—3 ч. При этом осуществление быстрого компонента также обеспечивается стимуляцией апикального транспорта Na^+ с помощью амилорид-чувствительных натриевых каналов. Это указывает на возможность активации существующих или включения резервных структурных транспортных протеинов ENaC еще до синтеза de novo. Еще в 1992 г. на клетках линии А6 было замечено, что во время экспозиции с альдостероном быстрое 4-кратное увеличение трансэпителиального транспорта Na^+ не сочетается с изменением биохимического пула Na-каналов. Иммунофлуоресцентная микроскопия также не выявила в этот период времени изменений в распределении меченного иммунореактивного протеина. Эти результаты позволили сделать вывод о посттрансляционной модификации натриевых каналов, обеспечивающей развитие быстрого эффекта альдостерона [32]. Последующие находки подтвердили это предположение. Оказалось, что под влиянием альдостерона увеличивается синтез ранних регуляторных протеинов, индуцирующих активацию имеющихся ENaC. К таким ранним протеинам, по-видимому, следует отнести K-Ras 2 и SGK, которые играют важную роль в комплексном регулировании действия альдостерона на транспорт натрия [62].

Особо следует выделить недавно идентифицированную серин/треониновую киназу Sgk (serum- and glucocorticoid-regulated kinase). Эксперименты in vivo и in vitro показали, что альдостерон вызывает 5-кратное увеличение экспрессии мРНК Sgk в почке и ободочной кишке (но не в легком) крысы. Этот эффект, выраженный как в коре, так и в мозговое слое почки, проявлялся в первые 30 мин после начала приложения гормона. Анализ показал, что отмеченный эффект обеспечивается, по крайней мере частично, взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами, поскольку ослаблялся или даже предотвращался при применении блокаторов МР [44, 56]. Установлены нуклеотидная последовательность сДНК Sgk и аминокислотная последовательность Sgk лягушек, кроликов и мышей. Оказалось, что все они высокогомологичны Sgk человека в пределах 88—99% идентичности [43, 48].

Доказательством модулирующей роли Sgk в отношении функционирования натриевых каналов явились результаты экспериментов с коэкспрессией Sgk и трех субъединиц ENaC в ооциты шпорцевой лягушки Xenopus laevis. В этих условия было зафиксировано 4—7-кратное увеличение активности ENaC [43, 48, 56]. Не исключено, что эффект Sgk осуществляется через фосфорилирование субъединиц ENaC. По крайней мере, показано, что альдостерон, наряду с инсулином и протеинкиназами А и С, активировал фосфорилирование карбоксильных концов бета- и гамма-субъединиц ENaC и стимулировал трансэпителиальный перенос Na^+ [57]. Справедливости ради отметим, что существуют сведения, согласно которым Sgk не столько активирует имеющиеся натриевые каналы, сколько увеличивает их количество [15].

И все же, данные последних лет указывают на то, что имеется еще более быстрый негеномный эффект альдостерона в отношении ионного транспорта. Это действие не обусловлено взаимодействием с минералокортикоидными рецепторами, а определяется, скорее всего, мембранными эффектами гормона. Не так давно выяснилось, что такое быстрое негеномное действие характерно и для других стероидов. В отношении альдостерона высказано предположение, что он реализует свой эффект путем вовлечения клеточных сигнальных систем. Возможно, это осуществляется через стимуляцию фосфоинозитольного гидролиза с увеличением внутриклеточного содержания ионов кальция ($Ca^{2+}i$) в качестве вторичного посредника [19].

По всей вероятности, ключевым моментом является активирующее влияние гормона на Na^+/H^+ обмен на апикальной мембране почечных клеток. В экспериментах на культивируемых клетках почек собак наблюдали очень быстрый (в течение 5—10 мин) рост концентрации цитозольного Na^+ при применении физиологических концентраций альдостерона. Но еще раньше (через 2—4 мин) в условиях отсутствия внеклеточного Na^+ альдостерон индуцировал

развитие Zn^{2+}-чувствительной цитозольной ацидификации, обусловленной усилением протонной проводимости. Это индуцировало активацию Na^+/H^+ обмена, что, в свою очередь, и обеспечивало секрецию водорода и реабсорбцию натрия. Эффект стимуляции Na^+/H^+ обмена полностью подавлялся селективным блокатором этилизопропиламилоридом (EIPA), ослаблялся или предотвращался в условиях введения специфического ингибитора протеинкиназы С (PKC) кальфостина, а также коклюшного токсина. Активация же PKC с помощью форболовых эфиров, напротив, воспроизводила эффект альдостерона. Был сделан вывод о том, что негеномное повышение транспорта Na^+ обусловлено независимой от MP G протеин-зависимой стимуляцией PKC, что ведет к активации протонной проводимости цитоплазматической мембраны и активирует Na^+/H^+ обмен. Возможно, действие альдостерона реализуется через активацию чувствительных к коклюшному токсину Gi протеинов [54].

Высказанное предположение подтверждается и другими экспериментальными данными. На клетках линии М-1 альдостерон индуцировал быстрое (менее, чем через 5 мин) повышение внутриклеточной активности PKC, а также рост $Ca^{2+}i$. Этот эффект подавлялся при удалении внутриклеточного Ca^{2+}, но не изменялся в условиях внесения спиронолактона или актиномицина D. Предварительная же обработка клеточной культуры ингибитором PKC хелеритрином предотвращала индуцируемый альдостероном рост $Ca^{2+}i$ [28]. Отметим, что одновременная активация альдостероном ацидификации и Na^+/H^+ обмена обеспечивает быстрый вход Na^+ без существенных изменений цитозольного pH и, вероятно, является одним из механизмов регуляции клеточного объема [25, 26].

Попутно заметим, что альдостерон стимулирует секрецию протонов не только через активацию апикального Na^+/H^+ обменного механизма. Во вставочных клетках собирательных трубок В типа альдостерон активирует H-АТФазу (H,K-АТФазу) и за счет этого обеспечивает секрецию ионов водорода [45]. Интересно, что, как выяснилось недавно, функционирование H^+,K^+-насоса тесно сцеплено с апикальной реабсорбцией Cl-. По крайней мере, скорость секреции H^+ в этом отделе нефрона снижается блокаторами хлорных каналов [20, 66]. Поэтому не удивительно, что альдостерон параллельно с секрецией протонов активирует реабсорбцию хлоридов [17].

Возвращаясь к реабсорбции Na^+, отметим, что альдостерон усиливает перенос этого иона не только через апикальную, но и через базолатеральную мембрану. Хорошо известно, что основным механизмом транспорта ионов здесь является Na^+,K^+-насос. На культуре клеток показано, что кортикоидные гормоны, наряду с 4-кратным ростом уровня альфа-субъединицы ENaC, на 70–50% повышают максимальную эффективность Na^+,K^+-насоса и на 30% увеличивают базальный уровень альфа $_1$-субъединицы Na,K-АТФазы [31]. Так что, увеличение количества перебрасываемого через базолатеральную мембрану натрия может происходить как за счет повышения эффективности работы насосов, так и вследствие увеличения их числа. Можно определенно заключить, что альдостерон через взаимодействие с MP на транскрипционном уровне стимулирует экспрессию мРНК Na,K-АТФазы, что ведет к увеличению количества Na^+,K^+-насосов на базолатеральной мембране. На культуре клеток почки крысы альдостерон увеличивал экспрессию мРНК альфа $_1$- и бета $_1$-субъединиц Na,K-АТФазы, причем этот эффект отсутствовал в условиях инкубации с антагонистом MP RU 26752. Результаты подтвердились in vivo, когда 4-дневное введение RU 26752 снижало уровень мРНК этих же субъединиц [65]. В опытах на культуре клеток А6 почек амфибий альдостерон зависимо от дозы повышал величину КЗТ, что коррелировало с уровнем активности Na,K-АТФазы и показателем связывания уабаина. Все отмеченные характеристики подавлялись спиронолактоном [38].

При 25-дневном введении альдостерона гипертензивным крысам наблюдалось дальнейшее повышение АД. Указанный эффект гормона ослаблялся в условиях одновременного применения как со спиронолактоном, так и с амилоридом. При этом экспрессия мРНК альфа $_1$-субъединицы Na,K-АТФазы в почечной коре крыс, получавших амилорид, оставалась повышенной и была сопоставима с таковой при применении одного альдостерона. Спиронолактон же параллельно с антигипертензивным действием подавлял повышение экспрессии мРНК данного фермента. Эти результаты позволили сделать вывод, согласно которому увеличение уровня мРНК альфа $_1$-субъединицы Na,K-АТФазы в коре почек гипертензивных крыс под влиянием альдостерона обусловлено скорее прямой индукцией мРНК фермента без усиления трафика Na^+ посредством ENaC [55]. Более того, существует мнение, что именно первичное усиление работы Na^+,K^+-насоса на базолатеральной мембране обусловливает активацию апикальной катионной проводимости [42]. В любом случае следует согласиться с точкой зрения о том, что одним из главных эффектов альдостерона является транскрипционная активация ге-

нов альфа $_1$- и бета $_1$-субъединиц Na,K-АТФазы в клетках почек млекопитающих через вовлечение минералокортикоидных рецепторов [33, 46].

Следует отметить, что до сих пор в контексте почечных эффектов альдостерона сохраняется достаточно много вопросов. Так, с одной стороны, имеются веские доказательства наличия прямой связи между плазменным уровнем минералокортикоидов и скоростью апикальной секреции K^+ клетками собирательных трубок. С другой стороны, такая корреляция прослеживается далеко не всегда. Нет окончательной ясности и относительно связи между почечным транспортом Na^+ и K^+. Одни авторы продемонстрировали линейную зависимость между реабсорбцией Na^+ и секрецией K^+. На это же косвенно указывает антикалиуретическое действие спиронолактонов. Другие же отрицают наличие подобной зависимости. По крайней мере, использование ингибиторов транскрипции и трансляции в ряде экспериментов полностью подавляло транспорт Na^+ и не влияло на секрецию K^+. Таким образом, проблема сохраняется до настоящего времени [1, 3, 4, 23].

Не вызывает сомнения прямая корреляция между плазменным содержанием калия и его почечной экскрецией. Известно также, что гиперкалиемия стимулирует высвобождение минералокортикоидов, а инфузия альдостерона приводит к снижению концентрации K^+ в плазме крови. Однако, эта корреляция не является абсолютной. Есть основания полагать, что, наряду с другими причинами, это зависит от функционирования недавно идентифицированных апикальных низко-проводящих калиевых каналов (SK, ROMK). Эти каналы формируются у млекопитающих к исходу третьей недели постнатального развития и являются основным путем переброски K^+ через апикальную мембрану [9, 67].

Именно с нарушением экспрессии ROMK-каналов дистального нефрона связывают развитие гиперкалиемии при острой почечной недостаточности. Так, у крыс односторонняя нефрэктомия с последующей 35-минутной почечной ишемией сопровождалась уменьшением на 70–80% мРНК $ROMK_1$ в корковом и мозговом слоях почки через 48 ч. Эти изменения происходили на фоне увеличения плазменной концентрации K^+ и уменьшения его выделения с мочой. Параллельно втрое возрастало содержание альдостерона в плазме крови [50]. Не исключено, что именно с изменениями активности SK-каналов может быть связано действие альдостерона, равно как и его антагонистов.

В то же время, в экспериментах на крысах показано, что применение диеты с высоким содержанием калия привело к значительному увеличению числа SK-каналов. Повышение же плазменного уровня альдостерона за счет его инфузии или ограничения потребления натрия не повлияло на этот показатель [47]. Авторы сделали вывод о том, что альдостерон, по-видимому, активирует существующие пути выделения калия, а механизм, обеспечивающий увеличение количества SK-каналов, остается не идентифицированным.

Важным представляется тот факт, что SK-каналы являются Ca^{2+}-регулируемыми. На миоцитах ободочной кишки мыши показано, что блокаторы Ca^{2+}-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и кальмодулина уменьшали количество харибдотоксин-нечувствительных транзиторных, направленных кнаружи, потоков калия, в то время как фосфорилирование той же киназы увеличивало, вероятность открывания SK-каналов [34]. Так что, по всей вероятности, увеличение внутриклеточного Ca^{2+} через связывание с кальмодулином и стимуляцию соответствующей киназы способствует активированию калиевых каналов на апикальной мембране собирательных трубок. Если же вспомнить, что быстрое действие альдостерона обусловлено именно мембранным действием гормона и связано с увеличением $Ca^{2+}i$, можно предположить: 1) Описанное действие имеет отношение к негеномному эффекту альдостерона; 2) Это действие не подлежит влиянию ингибиторов синтеза белка; 3) Антагонисты альдостерона не способны повлиять на этот эффект. Кроме того, становится понятным и «загадочное» появление калиуретического действия альдостерона до развития антинатриуретического эффекта [23]. В другом исследовании показано, что количество SK-каналов зависит от уровня насыщенности организма калием и регулируется тирозинкиназой [64].

Интересными представляются наблюдения, согласно которым активность ROMK-каналов регулируется уровнем внутриклеточного pH (pHi). Причем внутриклеточная ацидификация способствует закрытию каналов, сдвиг же pHi в щелочную сторону активирует их [37]. Как выяснено, эта pH-чувствительность зависит от четырех гистидиновых остатков, локализованных в зоне С-терминали канала. Именно наличие этих остатков оказывается решающим в обеспечении чувствительности к pH, а мутация каждого из них снижает отмеченную чувствительность на 20–50% [13]. Эти данные также хорошо сочетаются с описанным ранее быстрым эффектом альдостерона, обусловливающим увеличение протонной проводимости, что влечет за собой необходимость активации Na^+/H^+ обменника и стимулирует секрецию протонов. Вполне возможно, что это одновременно обес-

печивает активацию ROMK-каналов. Таким образом, представляется достаточно вероятным, что альдостерон оказывает воздействие на апикальную секрецию K^+ посредством внутриклеточной регуляции низкопроводящих SK-каналов.

Кроме того, нельзя исключать возможность воздействия альдостерона на вход K^+ в клетку через базолатеральную мембрану посредством активации апикальной реабсорбции Na^+. Выяснилось, например, что аналогичные низкопроводящие SK-каналы присутствуют и на этой мембране, а их активация во многом определяется уровнем апикального транспорта Na^+. Так, применение ингибиторов Na-каналов существенно снижало активность SK-каналов. Не исключено, что и этот эффект связан с уменьшением внутриклеточного содержания Ca^{2+} и обеспечивается Ca^{2+}-зависимым образованием NO [37].

Возникает вопрос: как в связи с вышеизложенным можно объяснить калийсберегающее действие антагонистов альдостерона, связанное, с уменьшением секреции K^+? На наш взгляд, это объясняется тем, что транспорт этого иона обеспечивается не только регуляцией апикального выхода, но и изменениями его входа через базолатеральную мембрану. А это в значительной степени зависит от активности локализованных здесь Na^+,K^+-насосов. Как было отмечено выше, существуют убедительные свидетельства того, что минералокортикоидные гормоны стимулируют этот процесс на геномном уровне, что и обеспечивает повышенный вход K^+ в клетку [43]. Это, по-видимому, в значительной степени определяет активацию апикальной секреции K^+. Вот этот геномный компонент калиевого транзита и подвергается, очевидно, ингибирующему воздействию антагонистов альдостерона, что, в конечном счете, и обеспечивает их калийсберегающий эффект.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Комиссаренко В.П., Минченко А.Г., Тронько Н.Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов.—Киев: Здоровье, 1986.—192 с.

2. Конопля Е.Ф., Лукша Г.Л. Гормоны и старение: стероидные гормоны и геном клетки.—Минск: Наука и техника, 1987.—144 с.

3. Наточин Ю.В. Реабсорбция и секреция ионов в почечных канальцах // Физиология водно-солевого обмена и почки / Под ред. Ю.В.Наточина.—СПб.: Наука, 1993.—576 с.

4. Штеренталь И.Ш. Регуляция объема внеклеточной жидкости. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система // Физиология водно-солевого обмена и почки / Под ред. Ю.В.Наточина.—СПб.: Наука, 1993.—576 с.

5. Agarwal M.K., Mirshahi F., Mirshahi M., Rostene W. Immunochemical detection of the mineralocorticoid receptor in rat brain // Neuroendocrinology.—1993.—Vol. 58, № 5.—P. 575–580.

6. Alnemri E.S., Litwack G. The steroid binding domain influences intracellular solubility of the baculovirus overexpressed glucocorticoid and mineralocorticoid receptors // Biochemistry.—1993.—Vol. 32, № 20.—P. 5387–5393.

7. Arbeitman M.N., Hogness D.S. Molecular chaperones activate the Drosophila ecdysone receptor, an RXR heterodimer // Cell.—2000.—Vol. 101, № 1.—P. 67–77.

8. Barbry P., Hofman P. Molecular biology of Na+ absorption // Amer. J. Physiol.—1997.—Vol. 273, № 3, Pt. 1.—P. G571–G585.

9. Benchimol C., Zavilowitz B., Satlin L.M. Developmental expression of ROMK mRNA in rabbit cortical collecting duct // Pediatr. Res.—2000.—Vol. 47, № 1.—P. 46–52.

10. Bens M., Vallet V., Cluzeaud F. et al. Corticosteroid-dependent sodium transport in a novel immortalized mouse collecting duct principal cell line // J. Amer. Soc. Nephrol.—1999.—Vol. 10, № 5.—P. 923–934.

11. Blazer Yost B.L., Liu X., Helman S.I. Hormonal regulation of ENaCs: insulin and aldosterone // Amer. J. Physiol.—1998.—Vol. 274, № 5, Pt. 1.—P. C1373–C1379.

12. Cernila B., Cresnar B., Breskvar K. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from Rhizopus nigricans // Pflugers Arch.—2000.—Bd. 439, suppl. 3.—S. R97–R99.

13. Chanchevalap S., Yang Z., Cui N. et al. Involvement of histidine residues in proton sensing of ROMK 1 channel // J. Biol. Chem.—2000.—Vol. 275, № 11.—P. 7811–7817.

14. Defranco D.B. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptors // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1241–1249.

15. de La Rosa D.A., Zhang P., Naray Fejes Teth A. et al. The serum and glucocorticoid kinase sgk increases the abundance of epithelial sodium channels in the plasma membrane of Xenopus oocytes // J. Biol. Chem.—1999.—Vol. 274, № 53.—P. 37834–37839.

16. Dijkink L., Hartog A., Deen P.M. et al. Time-dependent regulation by aldosterone of the amiloride-sensitive Na+ channel in rabbit kidney // Pflugers Arch.—1999.—Bd. 438, № 3.—S. 354–360.

17. Duong Van Huyen J., Bens M., Vandewalle A. Differential effects of aldosterone and vasopressin on chloride fluxes in transimmortalized mouse cortical collecting duct cells // J. Membr. Biol.—1998.—Vol. 164, № 1.—P. 79–90.

18. Epple H.J., Amasheh S., Mankertz J. et al. Early aldosterone effect in distal colon by transcriptional regulation of ENaC // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.—2000.—Vol. 278, № 5.—P. G718–G724.

19. Falkenstein E., Christ M., Feuring M., Wehling M. Specific nongenomic actions of aldosterone // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1390–1394.

20. Fernandez R., Bosqueiro J.R., Cassola A.C., Malnic G. Role of Cl^- in electrogenic H^+ secretion by cortical distal tubule // J. Membr. Biol.—1997.—Vol. 157, № 2.—P. 193–201.

21. Fliss A.E., Benzeno S., Rao J., Caplan A.J. Control of estrogen receptor ligand binding by Hsp 90 // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.—2000.—Vol. 72, № 5.—P. 223–230.

22. Freeman B.C., Felts S.J., Toft D.O., Yamamoto K.R. The p23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies // Genes Dev.—2000.—Vol. 14, № 4.—P. 422–434.

23. Funder J.W. Aldosterone and mineralocorticoid receptors: orphan questions // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1358–1363.

24. Garty H. Regulation of the epithelial Na+ channel by aldosterone: open questions and emerging answers // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1270–1276.

25. Gekle M., Silbernagl S., Oberleithner H. The mineralocorticoid aldosterone activates a proton conductance in cultured kidney cells // Amer. J. Physiol.—1997.—Vol. 273, № 5, Pt. 1.—P. C1673–C1678.

26. Gekle M., Silbernagl S., Winsch S. Non-genomic action of the mineralocorticoid aldosterone on cytosolic sodium in cultured kidney cells // J. Physiol. (Lond.).—1998.—Vol. 511, Pt. 1.—P. 255–263.

27. Graumann K., Jungbauer A. Quantitative assessment of complex formation of nuclear-receptor accessory proteins // Biochem. J.—2000.—Vol. 345, Pt. 3.—P. 627–636.

28. Harvey B.J., Higgins M. Nongenomic effects of aldosterone on Ca^{2+} in M-1 cortical collecting duct cells // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1395–1403.

29. Heid S.E., Pollenz R.S., Swanson H.I. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor // Mol. Pharmacol.—2000.—Vol. 57, № 1.—P. 89–92.

30. Hellal Levy C., Fagart J., Souque A., Rafestin Oblin M.E. Mechanistic aspects of mineralocorticoid receptor activation // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1250–1255.

31. Husted R.F., Sigmund R.D., Stokes J.B. Mechanisms of inactivation of the action of aldosterone on collecting duct by TGF-beta // Amer. J. Physiol. Renal Physiol.—2000.—Vol. 278, № 3.—F425–F433.

32. Kleyman T.R., Coupaye-Gerard B., Ernst S.A. Aldosterone does not alter apical cell-surface expression of epithelial Na^+ channels in the amphibian cell line A6 // J. Biol. Chem.—1992.—Vol. 267, № 14.—P. 9622–9628.

33. Kolla V., Litwack G. Transcriptional regulation of the human Na/K ATPase via the human mineralocorticoid receptor // Mol. Cell. Biol.—2000.—Vol. 204, № 1–2.—P. 35–40.

34. Kong I.D., Koh S.D., Bayguinov O., Sanders K.M. Small conductance Ca^{2+}-calmodulin-dependent protein kinase II in murine colonic myocytes // J. Physiol. (Lond.).—2000.—Vol. 524, Pt. 2.—P. 331–337.

35. Le Menuet D., Zennaro M.C., Viengchareun S., Lombus M. Transgenic mouse models to study human mineralocorticoid receptor function in vivo // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1299–1306.

36. Leung Y.M., Zeng W.Z., Liou H.H. et al. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and intracellular pH regulate the ROMK 1 potassium channel via separate but interrelated mechanisms // J. Biol. Chem.—2000.—Vol. 275, № 14.—P. 10182–10189.

37. Lu M., Giebisch G., Wang W. Nitric oxide links the apical Na^+ transport to the basolateral K^+ conductance in the rat cortical collecting duct // J. Gen. Physoiol.—1997.—Vol. 110, № 6,—P. 717–726.

38. Lyoussi B., Crabbe J. Effects of corticosteroids on parameters related to Na+ transport by amphibian renal distal cells (A6) in culture // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.—1996.—Vol. 59, № 3–4.—P. 323–331.

39. MacDonald P., MacKenzie S., Ramage L.E. et al. Corticosteroid regulation of amiloride-sensitive sodium-channel subunit mRNA expression in mouse kidney // J. Endocrinol.—2000.—Vol. 165, № 1.—P. 25–37.

40. May A., Puoti A., Gaeggeler H.P. et al. Early effect of aldosterone on the rate of synthesis of the epithelial sodium channel alpha subunit in A6 renal cells // J. Amer. Soc. Nephrol.—1997.—Vol. 8, № 12.—P. 1813–1822.

41. Morishima Y., Kanelakis K.C., Silverstein A.M. The Hsp organizer protein hop enhances the rate of but is not essential for glucocorticoid receptor folding by the multiprotein Hsp 90-based chaperone system // J. Biol. Chem.—2000.—Vol. 275, № 10.—P. 6894–6900.

42. Muto S., Asano Y., Seldin D., Giebisch G. Basolateral Na+ pump modulates apical Na^+ and K^+ conductances in rabbit cortical collecting ducts // Amer. J. Physiol.—1999.—Vol. 276, № 1, Pt. 2.—P. F143–F158.

43. Naray Fejes Toth A., Canessa C., Cleaveland E.S. et al. SGK is an aldosterone-induced kinase in the renal collecting duct. Effects on epithelial Na^+ channels // J. Biol. Chem.—1999.—Vol. 274, № 24.—P. 16973–16978.

44. Naray Fejes Toth A., Fejes Toth G. The SGK, an aldosterone-induced gene in mineralocorticoid target cells regulates the epithelial sodium channel // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1290–1294.

45. Oberleithner H., Steigner W., Silbernagl S. et al. Madin-Darby canine kidney cells. III. Aldosterone stimulates an apical H^+/K^+ pump // Pflugers Arch.—1990.—Bd. 416, № 5.—S. 540–547.

46. Olivera W.G., Ciccolella D.E., Barquin N. et al. Aldosterone regulates Na,K-ATPase and increases lung edema clearance in rats // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.—2000.—Vol. 161, № 2, Pt. 1.—P. 567–573.

47. Palmer L.G., Frindt G. Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1324–1328.

48. Pearce D., Verrey F., Chen S.Y. et al. Role of SGK in mineralocorticoid-regulated sodium transport // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1283–1289.

49. Prima V., Depoix C., Masselot B. et al. Alteration of the glucocorticoid receptor subcellular localization by non steroidal compounds // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.—2000.—Vol. 72, № 1–2.—P. 1–12.

50. Rabb H., Wang Z., Poster G., Soleimani M. Possible molecular basis for changes in potassium handling in acute renal failure // Amer. J. Kidney Dis.—2000.—Vol. 35, № 5.—P. 871–877.

51. Rey M., Carlier E., Talmi M., Soumireu-Mourat B. In vitro functional differentiation of hippocampal corticosterone receptors by mineralo- and glucocorticoids // C. R. Acad. Sci. III.—1991.—Vol. 312, № 6.—P. 247–253.

52. Rogerson F.M., Fuller P.J. Mineralocorticoid action // Steroids.—2000.—Vol. 65, № 2.—P. 61–73.

53. Sananes N., Baulieu E.E., Goascogne C. Stage-specific expression of the immunophilin FKBP 59 messenger ribonucleic acid and protein during differentiation of male germ cells in rabbits and rats // Biol. Reprod.—1998.—Vol. 58, № 2.—P. 353–360.

54. Sariban Sohraby S., Svoboda M., Mies F. Guanine nucleotide binding proteins in cultured renal epithelia: studies with pertussis toxin and aldosterone // Amer. J. Physiol.—1999.—Vol. 276, № 1, Pt. 2.—P. F10–F17.

55. Seok J.H., Hong J.H., Jeon J.R. et al. Aldosterone directly induces Na,K-ATPase alpha 1—subunit mRNA in the renal cortex of rat //.Biochem. Mol. Biol. Int.—1999.—Vol. 47, № 2.—P. 251–254.

56. Shigaev A., Asher C., Latter H. et al. Regulation of sgk by aldosterone and its effects on the epithelial $Na(^+)$ channel // Amer. J. Physiol. Renal Physiol.—2000.—Vol. 278, № 4.—P. F613–F619.

57. Shimkets R.A., Lifton R., Canessa C.M. In vivo phosphorylation of the epithelial sodium channel // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1998.—Vol. 95, № 6.—P. 3301–3305.

58. Smith D.F. Chaperones in progesterone receptor complexes // Semin. Cell. Dev. Biol.—2000.—Vol. 11, № 1.—P. 45–52.

59. Smythe J.W., Murphy D., Timothy C., Costall B. Hippocampal mineralocorticoid, but not glucocorticoid, receptors modulate anxiety-like behavior in rats // Pharmacol. Biochem. Behav.—1997.—Vol. 56, № 3.—P. 507–513.

60. Stokes J.B. Physiologic resistance to the action of aldosterone // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1319–1323.

61. Tumlin J.A., Lea J.P., Swanson C.E. et al. Aldosterone and dexamethasone stimulate calcineurin activity through a transcription-independent mechanism involving steroid receptor-associated heat shock proteins // J. Clin. Invest.—1997.—Vol. 99, № 6.—P. 1217–1223.

62. Verrey F., Pearce D., Pfeiffer R. et al. Pleiotropic action of aldosterone on epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms // Kidney Int.—2000.—Vol. 57, № 4.—P. 1277–1282.

63. Voilley N., Galibert A., Bassilana F. et al. The amiloride-sensitive Na+ channel: from primary structure to function // Comp. Biochem. Physiol. A. Physiol.—1997.—Vol. 118, № 2.—P. 193–200.

64. Wang W., Lerea K.M., Chan M., Giebisch G. Protein tyrosine kinase regulates the number of renal secretory K channels // Amer. J. Physiol. Renal Physiol.—2000.—Vol. 278, № 1.—P. F165–F171.

65. Whorwood C.B., Ricketts M.L., Stewart P.M. Regulation of sodium-potassium adenosine triphosphate subunit gene expression by corticosteroids and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity // Endocrinology.—1994.—Vol. 135, № 3.—P. 901–910.

66. Zhou X., Xia S.L., Wingo C.S. Chloride transport by the rabbit cortical collecting duct: dependence on H,K-ATPase // Amer. J. Soc. Nephrol.—1998.—Vol. 9, № 12.—P. 2194–2202.

67. Zolotnitskaya A., Satlin L.M. Developmental expression of ROMK in rat kidney // Amer. J. Physiol.—1999.—Vol. 276, № 6, Pt. 2.—P. F815–F836.

Поступила в редакцию 31.07.2001 г.