**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

Реферат

на тему:

**«Влияние гормонов гипофиза на диурез»**

Выполнила: студентка V курса ----------

----------------

Проверил: к.м.н., доцент -------------

Зав. кафедрой д.м.н., -------------------

**Пенза**

**2010**

# План

Введение

1. Влияние окситоцина
2. Изучение механизма действия
3. Влияние пролактина
4. Влияние соматотропного гормона

Литература

**Введение**

Рассмотрим влияние на функции почек второго нейрогипофизарного гормона — окситоцина. Имеются многочисленные указания на то, что, несмотря на близость его к АДГ по химическому строению, этот октапептид оказывает иное влияние на мочеотделение: он не тормозит диурез, развившийся после водной нагрузки, и даже может усиливать его, проявляя при этом и натрийуретическое действие. Обычное мочеотделение под влиянием окситоцина также повышается. Эти эффекты особенно четко проявляются на крысах (Берхин Е. Б.» Дудкова В. А., 1962; Мусалов Г. Г., Сулаквелидзе Т. С., 1970) и на собаках (Берхин Е. Б., Дудкова В. А., 1962; Пронина Н. Н. и др., 1967) и зависят главным образом от снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия. Однако, по данным некоторых авторов, у людей, а также у мышей эти эффекты окситоцина не обнаруживаются, при этом причина видовых отличий остается неясной. В связи с этим отметим, что снижение реабсорбции натрия под влиянием окситоцина найдена и в опытах на морских костистых рыбах (В. Ф. Васильева, 1966).

При комбинированном введении окситоцина и вазопрессина антидиуретическое действие последнего уменьшается или полностью предотвращается у интактных или гипофизэктомированных крыс, а также у людей. При совместном введении крысам окситоцина и диакарба окситоцин проявляет себя как синергист последнего в отношении выделения воды, натрия и калия и уменьшает отек, вызванный перевязкой яремных вен у крыс. Имеется указание об увеличении под влиянием окситоцина числа функционирующих клубочков в почках крыс, тогда как вазопрессин вызывает обратное действие.

**1. Влияние окситоцина**

Следует отметить, что большинство исследователей изучали по существу фармакологические эффекты окситоцина, так как в своих исследованиях использовали достаточно большие дозы его. По мнению Dicker (1964), физиологические дозы окситоцина мало влияют на функцию почек. Как уже упоминалось, О'Соnnor (1962) считает, что окситоцин и вазопрессин в количествах, освобождаемых в организме, не играют существенной роли в экскреции электролитов. Вместе с тем в последнее время высказывается мнение об участии окситоцина в регуляции водно-солевого баланса (Мусалов Г. Г. и др., 1971), в том числе в изменениях натрийуреза при раздражениях осморецепторов (Перехвальская Т. В., 1969, 1970).

В отличие от Heidenreich и др. (1960), наблюдавших четкое повышение диуреза только у гипофизэктомированных собак за счет усиления фильтрации, мы при введении несколько меньших доз окситоцина (0,1 вместо 0,15 ЕД/кг) получили усиление диуреза как после водной нагрузки, так и спонтанного. Последнее происходило главным образом за счет снижения канальцевой реабсорбции. Лишь в единичных случаях имело место повышение фильтрации. При повторном введении гормона описанная реакция ослабевала или вовсе исчезала. Возможно, с этим отчасти связаны разноречивые данные некоторых авторов. При однократном и особенно при длительном введении окситоцина крысам суточный диурез повышается, причем более заметно в первые дни введения препарата. Диурез после водной нагрузки также несколько усиливается.

Обращает на себя внимание, что диуретическое действие окситоцина и снижение реабсорбции наступают не сразу, а спустя определенный латентный период, равный по меньшей мере 30—45 минут, а иногда 1—2 часа. Это наводит на мысль, что в отличие от АДГ, которая оказывает непосредственное действие на почки, повышая при этом транспорт воды, а у амфибий и натрий, окситоцин влияет на почки через какие-то иные, экстраренальные механизмы. С другой стороны, нельзя было исключить и возможность прямого действия, так как окситоцин благодаря химическому сходству мог оказаться антиметаболитом АДГ, в пользу чего говорили как будто данные, встречающиеся в литературе о снятии окситоцином действия АДГ при их совместном применении.

Учитывая, что ряд нейротропных веществ, стимулирующих секрецию гормонов нейрогипофиза, спустя 30— 150 минут после введения вызывает полиурическую реакцию за счет снижения канальцевой реабсорбции, мы решили подвергнуть систематическому исследованию влияние питуитрина и входящих в него гормонов на обычное мочеотделение и сделать попытку выяснить механизм этого влияния, в первую очередь решить вопрос, является оно прямым или косвенным.

При введении питуитрина собакам на фоне обычного Мочеотделения Б. А. Пахмурный (1961) наблюдал в большинстве опытов повышение диуреза, которому часто'предшествовала олигурическая фаза. Последняя была более заметной при высоком уровне исходного диуреза. На фоне низкого диуреза (до 0,2 мл/мин на 1 м2 поверхности тела) в 8 из 11 опытов олигурическая фаза отсутствовала. Основной причиной полиурического действия было снижение канальцевой реабсорб-ции воды, подобно тому, как это наблюдалось в отношении окситоцина. Этот результат не был неожиданным. Еще в 1901 г. первые исследователи действия на почки вытяжек из задней доли гипофиза Маgnus и Schafer в условиях острого опыта под наркозом наблюдали повышение диуреза, что дало повод вначале считать, что в нейрогипофизе содержится диуретический гормон. Позже выяснилось, что типичное действие питуитрина— антидиуретическое, в связи с чем его стали применять для лечения несахарного диабета, а диуретическое действие было признано артефактом. Однако в условиях низкого исходного уровня мочеотделения наблюдается полиурический эффект (Зимкина А. М. и др., 1938; Данилов А. А., 1941). Естественно, что это действие питуитрина и входящих в него гормонов требовало дальнейшего изучения. Ранее уже приводились результаты опытов на собаках, когда окситоцин спустя 30—45 минут или позже после введения почти в 70% случаев вызывает на фоне спонтанного диуреза полиурическое действие. Было интересно выяснить, каково действие АДГ в условиях наших экспериментов, С этой целью 8 собакам было сделано 17 внутривенных введений синтетического лизин-вазопрессина в дозе 3—5 мЕ/кг. В одном случае изменений не наблюдалось. В среднем через 30 минут наступала полиурическая реакция, которая продолжалась более часа. В части опытов сразу после инъекции наблюдали антидиуретическую реакцию длительностью до 15 минут. На высоте проявления диурез превышал исходный уровень в 3 раза. Заметно усиливались натрийурез (в 3,3 раза) и выделение калия. Таким образом, по сравнению с окситоцином и питуитрином АДГ оказывал более постоянное действие, которое наступало, кроме того, не позднее чем через 45 минут. В связи с этим нам представляется, что диуретическое и натрий-уретическое действие питуитрина связано как с действием окситоцина, так и (а быть может, в большей мере) АДГ.

**2. Изучение механизма действия**

Оставалось, однако, неясным, обязано ли рассматриваемое действие гормонов нейрогипофиза их непосредственному влиянию на эпителий почки или оно опосредуется через другие механизмы. В связи с этим было проведено 12 опытов на 10 собаках с введением окситоцина (3 миллиЕД/кг-мин) в кровоток одной из почек. При этом в 8 опытах после окончания инфузии, которая длилась 30 минут, отмечено постепенное усиление диуреза и салуреза, примерно одинаковое на обеих почках. Одностороннего эффекта не обнаружено, что свидетельствует против непосредственного действия окситоцина на деятельность почек. Была проведена аналогичная серия опытов с питуитрином, поскольку он содержит, помимо окситоцина, также АДГ. При введении питуитрина в почечный кровоток (9 опытов на 6 собаках) также не было обнаружено одностороннего действия. Препарат вызывал примерно одинаковое на обеих почках усиление диуреза за счет главным образом ослабления реабсорбции. В отличие от окситоцина при инфузии питуитрина на соответствующей почке имел место сначала антидиуретический эффект. Вероятно, поэтому подъем диуреза в дальнейшем часто наступал раньше на противоположной почке, на которой антидиуретическая реакция, как правило, не наблюдалась. Цоследнее, между прочим, указывает на то, что примененная доза питуитрина 3—5 мЕД/кг-мин невелика. Наконец, 3. И. Гершкович при введении в почечную артерию собакам вазопрессина (.0,3—3 мЕД/кг-мин) получила двусторонний диуретический и натрийуретический эффекты. При этом малые дозы препарата не давали на перфузируемой почке даже первоначальной фазы снижения диуреза.

Если признать, что полиурическая фаза действия нейрогипофизарных гормонов не связана с их прямым влиянием на почки, то следует прежде всего остановиться на их способности стимулировать секрецию АКТГ. Действительно, в наших опытах АКТГ при внутривенном введении собакам в дозе 1 ЕД/кг усиливал через 15—45 минут диурез за счет снижения реабсорбции. В большинстве случаев увеличивалась также экскреция натрия и калия, причем эффект напоминал действие питуитрина. Это действие АКТГ зависит от его стимулирующего влияния на кору надпочечника, так как оно не наблюдалось при введении адреналэктомированным собакам.

Что же касается диуретического и салурического действия глюкокортикоидов, то оно отмечалось неоднократно и подтверждено в нашей лаборатории, о чем будет подробно рассказано далее.

Изложенная точка зрения вступает, однако, в противоречие с данными некоторых исследователей, которые не признают гормоны нейрогипофиза стимуляторами секреции АКТГ. По мнению Nichols и Guillemin (1959), вазопрессин стимулирует секрецию АКТГ лишь в дозах, которые в 1000 раз больше антидиуретических. Некоторые авторы на основании опытов с введением АДГ в надпочечниковую артерию считают, что он может непосредственно стимулировать секрецию глюкокортикоидов, что можно объяснить его способность образовывать цАМФ и тем самым имитировать действие АКТГ. Вместе с тем ряд авторов возражают против прямого действия АДГ на кору надпочечников, так как не отмечали этого эффекта у гипофизэктомированных крыс, а также в опытах с инкубацией надпочечниковой ткани с добавлением АДГ.

В связи с отсутствием единого мнения о значении АКТГ действии нейрогипофизарных гормонов 3. И. Гершкович (1975) сравнила действие питуитрина, а также входящих в него гормонов на суточный диурез и экскрецию натрия и калия у интактных и гипофизэктомированных крыс. Изученные препараты не изменили потребления воды животными, клубочковой фильтрации (судя по экскреции креатинина), выделения калия в обеих группах животных. Вместе с тем питуитрин, вазопрессин и окситоцин вызывали резкое усиление суточного диуреза и особенно натрийуреза у интактных крыс, в то время как в группе гипофизэктомированных животных диуретический эффект не проявился. Что же касается натрийуретического действия, то оно наблюдалось и на фоне гипофизэктомии, но под влиянием окситоцина оно было менее выражено. Таким образом, диуретическое действие гормонов нейрогипофиза не проявляется в отсутствие гипофиза и, по-видимому, связано с усиленной секрецией АКТГ, который, как уже говорилось, обладает диуретическим и натрийуретическим действием. Действительно, введение изученных препаратов сопровождается существенным снижением содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс с последующим восстановлением ее количества в течение суток. Это согласуется с наблюдениями других авторов и говорит в пользу повышенной секреции глюкокортикоидов.

Более прямые доказательства участия коры надпочечника в диуретическом эффекте АДГ и окситоцина могли дать опыты с адреналэктомией. Другие показатели (потребление воды, экскреция калия и креатинина) до и после адреналэктомии под влиянием гормонов не изменялись. Из таблицы видно, что на фоне адреналэктомии диуретический эффект всех трех препаратов не развивался, как и в опытах с гипофизэктомированными животными. Натрийуретическое действие сохранялось лишь при действии вазопрессина. Это не совсем согласуется с результатами, полученными на гипофизэктомированных крысах, у которых питуитрин полностью, а окситоцин частично оказывали натрийуретическое действие. Размышляя над этим несоответствием, мы обратили внимание на то, что после адреналэктомии животные выделяли гораздо больше натрия, чем до операции. Возможно, что повышенная потеря натрия создавала неблагоприятный фон для натрийуретического действия питуитрина и окситоцина. В связи с этим мы попытались ограничить натрийурез у адреналэктомированных крыс, усилив заместительную терапию (введение дезок-сикортикостерона ацетата 2 раза в сутки вместо одного раза в предыдущих опытах). Это привело к уменьшению натрийуреза до уровня, имевшегося перед операцией. На этом фоне питуитрин проявил четкий натрий-уретический эффект, но окситоцин не увеличил экскрецию натрия. Натрийуретическое действие питуитрина и входящих в него гормонов в ближайшие часы после введения изучалось также на 11 адреналэктомированных собаках. При этом АДГ проявил обычный эффект, действие питуитрина в 5 опытах из 16 было обычным, в 6 опытах сниженным и в 5 — отсутствовало, окситоцин же только в 1 .опыте из 14 проявил обычное, в двух — более слабое действие, а в остальных — оно практически отсутствовало.

Таким образом, создается впечатление, что гормоны коры надпочечников принимают участие в механизме диуретического действия гормонов нейрогипофиза. В то же время натрийуретическое действие, по крайней мере АДГ, осуществляется еще с помощью какого-то дополнительного механизма. При этом повышение натрийуреза может, вероятно, сопровождаться и усилением диуреза по типу осмотического, что, возможно, дополняет независимо от натрийуретического диуретическое действие препарата, особенно проявляющееся при проведении опытов на крысах в течение суток.

Известно, что действие ряда гормонов (в том числе альдостерона) осуществляется путем их влияния на генетический аппарат клеток в тканях-мишенях, благодаря чему изменяется биосинтез РНК и белков. В связи с этим представляло интерес выяснить, не обладают ли подобным действием гормоны нейрогипофиза, в частности, не связан ли с генетической индукцией их натрий-уретический эффект. Так, аурантин, антибиотик из группы актиномицинов, блокирующий ДНК-зависимый синтез РНК, сам по себе несколько снижает диурез, вызванный водной нагрузкой, а также выделение натрия у крыс. Если этот антибиотик вводить за сутки и второй раз за 2,5часа до инъекции питуитрина, последний сохраняет как антидиуретическое, так и натрийуретическое действие (Гершкович 3. И., 1973). Следовательно, эти эффекты питуитрина не связаны с влиянием нейрогипофизарных гормонов или образующегося в клетках цАМФ на ДНК-зависимый синтез РНК. В одновременно проведенных исследованиях (Лаврова Е. А., Наточин Ю. В., 1973; Наточин Ю. В.,. Лаврова Е. А., 1974) было показано, что влияние АДГ на транспорт воды и натрия в стенке мочевого пузыря и коже лягушки также не изменяется на фоне действия актиномицинаили ингибиторов белкового синтеза (пуромицин, циклогексимид, тетрациклин, левомицетин).

В настоящем разделе мы говорили в основном о гипоталамо-нейрогипофизарной системе. Из гормонов аденогипофиза был упомянут АКТГ в связи с тем, что, по нашим данным, он обладает диуретическим и натрий-уретическим действием. Этот эффект, а также способность АКТГ усиливать клубочковую фильтрацию и почечный кровоток отмечали многие авторы, в том числе клиницисты (Зарецкий М. М., Бахтина Т. И., 1971, и др.). Указанные свойства АКТГ, несомненно, зависят от стимуляции им коры надпочечников и опосредуются главным образом через глкжокортикоиды, действие которых на функцию почек не отличается от действия АКТГ и будет подробно рассмотрено в следующем разделе. Мы считаем, что так называемым диуретическим гормоном, который так и не удалось выделить из аденогипофиза, и является АКТГ.

Действие других «тропных» гормонов (тиреотропного, гонадотропных) также неотделимо от ренальных эффектов соответствующих гормонов, которые будут рассмотрены далее.

**3. Влияние пролактина**

Остановимся вкратце на данных литературы относительно влияния на мочеотделение пролактина — первого из гормонов аденогипофиза, выделенного в чистом виде. Некоторые авторы отмечают антидиуретическое действие пролактина, напоминающего действие АДГ. Предполагается, что пролактин принимает участие в процессах осморегуляции у некоторых классов позвоночных, в частности у амфибий, а также у рыб. Благодаря изменению секреции гормона рыбы, меняющие среду обитания, адаптируются к условиям различного содержания солей в воде, увеличивая или уменьшая потери натрия через кожу, жабры и, вероятно, почки. Только пролактин, но не другие гормоны гипофиза, включая АДГ, окситоцин, АКТГ, соматотропный и тиреотропный гормоны, оказался способным сохранять жизнь гипофизэктомированных рыб в пресной воде. Способность пролактина усиливать реабсорбцию воды и натрия отмечена также у млекопитающих, например, у крыс, в том числе с несахарным диабетом и у людей. Указанные авторы связывают механизм действия пролактина с угнетением реабсорбции натрия в проксимальном отделе канальцев. Однако новейшие исследования на крысах с наследственным гипоталамическим несахарным диабетом и на нормальных животных в условиях гидропении указывают на то, что пролактин, подобно АДГ, оказывает прямое влияние на собирательные трубки, где он стимулирует образование цАМФ. Является ли действие пролактина у млекопитающих фармакологическим эффектом или этот гормон участвует в регуляции водно-солевого обмена, остается неясным. Согласно одним авторам, водная нагрузка у людей приводит к снижению уровня пролактина в плазме, другие исследователи не подтвердили этого и считают, что пролактин не играет физиологической роли в осморегуляции у человека.

**4. Влияние соматотропного гормона**

Остается упомянуть о выраженном влиянии на почки соматотропного гормона (СТГ). Оно заключается в том, что гормон повышает почечный кровоток, клубочковую фильтрацию, а также диурез у животных. Сниженные после гипофизэктомии фильтрация, плазмоток, секреция парааминогиппурата восстанавливались после введения в течение нескольких дней СТГ. В то же время выяснилось его тормозящее влияние на экскрецию натрия и калийурез, в том числе на фоне салуретического действия ренина. Диурез у крыс после водной нагрузки (в том числе адренал- или гипофизэк-томированных) после инъекций гормона также снижался. У людей СТГ (применялся видоспецифический препарат) проявлял тот же эффект в отношении натрийуреза, что и у животных, т. е. снижал выделение соли. Фильтрация и почечный кровоток при этом повышались. В последнее время появились сообщения о том, что хорошо очищенные препараты СТГ не влияют на диурез и выделение натрия у животных и людей. Эти данные получены при введении крысам бычьего СТГ, а людям — человеческого гормона. Установлена способность гормона усиливать транспортные процессы в проксимальном отделе нефрона, в частности секрецию органических веществ и реабсорбцию фосфатов. В отношении реабсорбции фосфатов СТГ действует противоположно паратгормону. Показано также, что введение людям СТГ не изменяло клубочковую фильтрацию, но усиливало реабсорбцию белка, что приводило к уменьшению протеинурии на 25%.

**Литература**

1. Фармакология почек и ее физиологические основы Е.Б. Берхин. – М.: Медицина,1979.
2. Физиология почек А. Вандер Санкт-Петербург, 2000.