**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

**РЕФЕРАТ**

на тему:

**«Действие на почки адренергических веществ»**

**Пенза**

**2010**

# План

Введение

1. Действие на диурез
2. Трактовка данных

Литература

**Введение**

Литература, посвященная влиянию адреномиметических веществ на функцию почек, чрезвычайно обширна. В связи с этим вполне естественно, что в ней встречаются разноречивые данные и не менее разноречивые объяснения их, тем более что получаемые результаты могут быть связаны как с прямым действием этих веществ на почку, так и с многочисленными экстраренальными факторами, в первую очередь с изменениями общей гемодинамики. К тому же большинство исследований проведено с адреналином, который влияет как на а-, так и на бета-адренорецепторы, что, как выяснилось в последние годы, сказывается на функции почки, далеко не одинаково. В силу сказанного применяемые дозы адреномиметических веществ и, в частности, адреналина определяют не только выраженность действия на почки, но и весьма существенно влияют на его характер.

**1. Действие на диурез**

При внутривенном введении адреналина в дозах 5— 50 мкг на 1 кг массы тела в 1 минуту (или подкожном введении в дозе примерно 0,2 мг/кг) у собак чаще всего наблюдается угнетение мочеотделения (Васильева В. Ф., 1953 и др.). Он нормализует диурез, обычно повышающийся при «подъеме» в барокамере (Штейнберг А. Д., 1949), а также снижает мочеотделение и выделение хлорида натрия при осмотическом диурезе у собак. Такое действие адреналина может проявиться при неизменной клубочковой фильтрации и даже при некотором усилении ее, что иногда наблюдается при сужении отводящих артериол. Это послужило поводом к заключению о прямом влиянии адреналина на канальцевый эпителий (Васильева В. Ф., 1953). Важным доказательством адренергического влияния на процессы канальцевой реабсорбции явилось повышение их чувствительности к адреналину после денервации почки (Васильева В. Ф., 1953, 1958; Гинецинский А. Г., Васильева В. Ф., 1956).

При снижении дозы до 1 мкг/кг в 1 минуту адреналин вызывает у собак повышение диуреза. Диуретическое и натрийуретическое действие адреналина особенно проявляется на крысах. Было высказано предположение, что этот эффект связан с изменением общей гемодинамики, а именно с повышением артериального давления, так как при его стабилизации диуретическое действие адреналина и норадреналина не проявляется, а при увеличении дозы развивается антидиуретическое действие. Механизм этого действия адреномиметиков активно изучается в последние годы. Имеются данные о том, что симпатические нервы участвуют в регуляции реабсорбции натрия. Так, при уменьшении внутрисосудистого объема усиливается влияние на почки симпатических нервов, что ведет к усилению реабсорбции натрия. Денервация почки препятствует усилению реабсорбции натрия в ответ на сужение нижней полой вены. Кроме того, в аутотрансплантированной почке не усиливается натрийурез в ответ на введение малых доз норадреналина или эфедрина, повышающих артериальное давление. По мнению Besarab еt а1. (1977), симпатические нервы оказывают прямое влияние на почки, которое заключается в усилении реабсорбции натрия и увеличенном выделении осмотически свободной воды и реализуется через бета-адренорецепторы. Эти эффекты наблюдались при исследовании действия катехоламинов на изолированной почке крысы и снимались бета-адреноблокаторами. Вазопрессин снимал диуретическое действие, но не оказывал влияния на усиление реабсорбции натрия.

Согласно другой точке зрения, норадреналин, изменяя гемодинамику, тормозит секрецию АДГ, вследствие чего увеличивается клиренс «осмотически свободной» воды. При внутривенном введении людям норадреналина (0,6 мг в течение часа) повышается диурез и снижается осмотичность мочи, но эффект отсутствует у больных несахарным диабетом. Это действие не связано с прямым влиянием на нейросекрецию, так как не проявляется при интракаротидном введении адреномиметика, а зависит от нарастания артериального давления и повышенной импульсации с барорецепторов, поскольку устраняется их денервацией. Норадреналин снижал осмотичность мочи и содержание цАМФ в мозговом веществе почек крыс, но это действие не проявлялось у крыс с врожденным несахарным диабетом, а, следовательно, зависит от уменьшения секреции АДГ. Наконец, есть мнение об антагонизме между норадреналином и АДГ на уровне клетки. Этот вопрос связан с клеточным и субклеточным механизмами действия адреномиметиков.

В лаборатории было показано (Пахмурный Б. А., 1961), что внутривенное введение собакам адреналина в дозе 5—40 мкг/кг в 1 минуту резко тормозит диурез после водной нагрузки, что соответствует приведенным данным, но на фоне обычного диуреза наблюдается двухфазное действие: усиление реабсорбции, сменяемое ее ослаблением, что приводит к стимуляции диуреза. После удаления гипофиза (гистологический контроль) вторая фаза отсутствует, но основное действие— усиление реабсорбции сохраняется. Это поставило вопрос о прямом стимулирующем действии адреналина на канальцевую реабсорбцию. Исследованием этого вопроса занялся другой наш сотрудник Г. Д. Аникин (1962, 1964), который обнаружил, что при введении в артерию одной из почек адреналина в дозе 0,2— 1,2 мкг/кг в 1 минуту имеет место одностороннее снижение диуреза. Эффект наступал в первые же минуты и зависел как от уменьшения фильтрации, так и от усиления реабсорбции, но в ряде опытов фильтрация не менялась или даже увеличивалась и антидиурез был связан исключительно с усилением канальцевой реабсорбции. В некоторых случаях, особенно при меньшей дозе (ОД мкг/кг в 1 минуту), наблюдалось усиление диуреза. На фоне предварительного введения дигидроэрготамина антидиуретический эффект не проявлялся, а следовательно, он зависел от стимуляции а-адренорецепторов. Более того, на фоне действия а-адренолитика диурез в большинстве случаев даже повышался, хотя применялись дозы адреналина, для которых характерно антидиуретическое действие, а именно 0,2—1,2 мкг/кг в 1 минуту внутриартериально. Средние результаты этих опытов показали, что в этих условиях адреналин проявил сильное диуретическое и натрийуретическое действие, а также усилил выделение кальция, магния и фосфатов, определявшихся в части опытов. При введении тех же доз адреналина на фоне действия бетаблокирующего вещества (анаприлин) диурез и натрийурез снижались на 60%, а фильтрация — на 25%. Эти результаты привели Г. Д. Аникина к мысли о наличии в почках, кроме а-, также и бета-адренорецепторов, что было доказано путем введения в почечную артерию изадрина (Анизкин Г. Д., 1966, 1968), небольшие дозы которого (0,03— 0,1 мкг/кг в 1 минуту внутриартериально) оказывали на соответствующую почку диуретическое и натрийуретическое действие, зависящее исключительно от уменьшения реабсорбции, так как фильтрация оставалась прежней. На фоне предварительного введения анаприлина эти изменения отсутствовали. При увеличении дозы изадрин в значительном количестве попадал в общий кровоток и вызывал непрямую антидиуретическую реакцию в обеих почках, что соответствует результатам, полученным на крысах при подкожном введении его. Данные Г. Д. Аникина о наличии бета-адренорецепторов в почке и прямом влиянии на них изадрина были подтверждены рядом исследователей, в том числе в недавно проведенной работе Е. И. Горпинченко (1976). Правда, сообщалось и об отсутствии влияния изадрина после внутриартериального введения на транспорт натрия и воды в проксимальных канальцах, но авторы применили очень небольшую дозу препарата (0,018 мкг/кг в 1 минуту). Кроме того, не исключено, что препарат действует на более дистальные отделы канальцев. Gill и Сasper (1971) считают, что снижение проксимальной реабсорбции натрия при стимуляции 0-адренорецепторов изадрином можно объяснить прямым влиянием на транспорт натрия или же изменением почечной гемодинамики в связи с наступающим расширением сосудов.

Таким образом, бета-адреномиметики оказывают противоположное влияние на мочеотделение при введении в общий и почечный кровоток. В первом случае их антидиуретический эффект является, очевидно, косвенным и его механизм недостаточно ясен. По мнению некоторых авторов, он связан с усилением секреции нейрогипофиза, так как антидиуретическое действие отсутствовало у гипофизэктомированных собак. Не наблюдалось оно и у больных несахарным диабетом в отличие от здоровых людей. Изадрин при введении крысам уменьшал водный диурез, увеличивал осмолярность мочи, а также содержание цАМФ в мозговом веществе почек, но эти показатели не изменялись у крыс с врожденным несахарным диабетом и, следовательно, зависят от усиления секреции АДГ. Стимуляция нейрогипофиза не является прямой и не связана с изменением гемодинамики в мозге, так как не проявляется при интракародитном введении, а есть результат снижения системного артериального давления и уменьшения импульсации с барорецепторов, поскольку их денервация предотвращала эффект изадрина. Согласно другому мнению, эффект изадрина связан с перераспределением почечного кровотока к более глубоким нефронам, где происходит активная реабсорбция натрия. Наконец, в опытах на крысах были получены данные о независимости действия веществ, стимулирующих бета-рецепторы от АДГ. Изадрин проявлял антидиуретическое действие у крыс с наследственным гипоталамическим несахарным диабетом. Анаприлин снимал это действие, но не оказывал влияния на антидиуретическое действие вазопрессина. Авторы считают, что антидиуретическое действие изадрина в этих опытах являлось результатом его прямого влияния на бета-адренорецепторы в канальцах.

Как уже говорилось, имеются данные об антагонизме норадреналина и АДГ на уровне клетки. За это, в частности, говорит их противоположное влияние на транспорт натрия и воды в модельных опытах на мочевом пузыре. На коже лягушки также показано, что стимуляция а-адренорецепторов; (адреналин на фоне бета-блокирующих веществ) ведет к снижению транспорта натрия, стимуляция бета-адренорецепторов изадрином (или адреналином на фоне а-блокирующего вещества) оказывает обратное действие (Кузьмин О. Б., 1975). Известно, что полипептидные гормоны, в том числе АДГ, действуют путем активации в клеточных мембранах аденилатциклазы, которая входит также в состав р-адренорецепторов. Норадреналин снижает, а изадрин повышает содержание цАМФ в корковом веществе почек собак. Кроме того, норадреналин снижает стимулирующее влияние АДГ на образование цАМФ в почках крыс. В связи с этим не удивительно, что изадрин тормозит диурез после водной нагрузки сходно с АДГ, а норадреналин снижает их эффект; однако анаприлин снижает действие изадрина, но не АДГ, что говорит о различных точках приложения их действия.

Если остановиться на молекулярном механизме действия бета-адреномиметических веществ, то не исключено, что имеется следующая картина. Система аденилатциклаза — цАМФ, стимулируемая АДГ, улучшает проницаемость апикальной мембраны для натрия, что в свою очередь стимулирует натриевый насос базальной мембраны благодаря повышению концентрации натрия клетке. В то же время система аденилатциклаза — цАМФ, стимулируемая бета-адреномиметическими веществами, непосредственно активирует натриевый насос на базальной мембране. Кстати, усиление транспорта натрия кожей лягушки при действии адреналина резко снижается под влиянием строфантина, что говорит об участии Nа, К-АТФ-азного насоса в эффекте адреналина (Кузьмин О. Б., 1975). Показано также стимулирующее действие адреналина на Nа, К-АТФ-азную активность микросомальной фракции коркового и особенно мозгового вещества почек у кроликов, что является результатом активации р-адренорецепторов, поскольку анаприлин значительно снижал это действие, а изопропилнорадреналин, а также экзогенный цАМФ в той же постановке опыта повышали активность Nа, К-АТФ-азы (Кузьмин О. Б., Смирнов П. А., 1974, 1975). В связи с этим остается неясным, будет ли сохраняться активация Nа, К-АТФ-азы in vivo, поскольку прямое влияние изадрина ведет к снижению транспорта натрия в почке собаки, а не к его повышению, как в модельных опытах. Возможно, что активация фермента, которая происходит главным образом в мозговом веществе, создает условия для частичной компенсации потери натрия, вызванной торможением его проксимальной реабсорбции под влиянием стимуляции бета-адренорецепторов. Следует упомянуть также о данных, согласно которым изадрин активирует аденилатциклазу только в извитой части дистального отдела и в собирательных трубках (т. е. в местах, где оказывает влияние АДГ) и не действует в проксимальном отделе и петле Генле.

Возвращаясь к вопросу о стимуляции а-адренорецепторов, следует отметить, что ее угнетающее влияние на транспорт натрия, наблюдаемое в модельных опытах, не имеет пока достаточно четкого объяснения. На изолированной коже лягушки показано, что норадреналин угнетает эффекты окситоцина и теофиллина, которые усиливают транспорт натрия с помощью цАМФ, но не мешают действию экзогенного цАМФ. В связи с этим авторы предположили, что стимуляция а-рецепторов оказывает влияние на внутриклеточный механизм образования цАМФ. Вместе с тем они отметили, что норадреналин, угнетая повышенный при стимуляции бета-рецепторов транспорт натрия, не влияет на транспорт воды, что можно объяснить, допустив существование двух систем цАМФ, из которых одна участвует в переносе натрия, вторая — в регуляции осмотической проницаемости для воды. Согласно другой точке зрения, развиваемой на основании опытов с прямым влиянием адреномиметических веществ на почку собаки, возбуждение а-адренорецепторов повышает проксимальную реабсорбцию натрия путем активации гуанилциклазы и образования циклического 3,5-гуанозинмонофосфата (цГМФ), тогда как понижение проксимальной реабсорбции, вызываемое стимуляцией бета-рецепторов (инфузия изадрина), связано с образованием цАМФ. Иными словами, имеются два нуклеотида: цАМФ и цГМФ, оказывающие противоположное влияние на транспорт натрия и осуществляющие клеточный механизм регуляции проксимальной реабсорбции этого иона. В связи с этим интересно отметить, что упомянутые нуклеотиды оказывают противоположный эффект также на глюконеогенез и аммониогенез в корковом веществе почек.

Таким образом, механизм действия а- и бета-адреномиметических веществ на реабсорбцию натрия и воды остается неясным. Главная трудность заключается в том, что данные, получаемые в опытах на мембранах амфибий, не соответствуют получаемым на почках млекопитающих при введении в почечную артерию. Возбуждение а-адренорецепторов повышает реабсорбцию в почке собаки, но снижает транспорт в изолированной мембране. Возбуждение бета-адренорецепторов, наоборот, снижает реабсорбцию в почке собаки, но усиливает транспорт натрия в модельных опытах подобно действию АДГ. При внутривенном введении адреномиметических веществ вопрос еще более осложняется, поскольку при этом действуют экстраренальные факторы, а также имеет значение фон мочеотделения. По мнению Мсdonald и др. (1976), введение катехоламинов в общий кровоток собак сопровождается экстраренальным действием на почки, которое связано с изменением секреции АДГ вследствие раздражения барорецепторов. На фоне острой гипофизэктомии влияние катехоламинов на мочеотделение не проявляется.

**2. Трактовка данных**

В связи со сказанным следует осторожно относится к оценке данных, получаемых при введении катехоламинов в общий кровоток. Так, например, повышение реабсорбции натрия у крыс под влиянием подкожного введения адреналина, а также изадрина (Лебедев А. А. и др., 1976; Кузьмин О. Б., 1977) является вполне естественным и подтверждает приведенные данные литературы. Однако эти результаты не могут указывать на то, что бета-адренорецепторы почек принимают участие в стимуляции канальцевого транспорта натрия. Считать, что такая точка зрения согласуется с представлением, что активация транспорта натрия на коже лягушки происходит под влиянием бета-адреномиметических веществ, вряд ли правомерно, поскольку, как мы уже отмечали, данные о прямом влиянии катехоламинов на транспорт натрия в почке теплокровных и на изолированных мембранах амфибий противоположны. Более существенными представляются нам исследования срезов коркового вещества почек крыс (Кузьмин О. Б., 1977). Бета-адреномиметики повышают пассивное накопление натрия в срезах, что указывает на увеличение проницаемости апикальной мембраны. Кроме того, усиливается выход натрия из клетки и поступление в нее калия, что указывает на стимуляцию насоса в базальной мембране. Этот результат не согласуется с представлением о прямом угнетающем влиянии бета-адреномиметических веществ на проксимальный транспорт натрия в почке млекопитающих. Причина этих разногласий требует дальнейшего изучения.

Наконец, следует упомянуть о работах, в которых данные, полученные с помощью микропункции, говорят об отсутствии изменений реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах у собаки под влиянием а- и бета-адреномиметических средств, а повышение экскреции натрия при блокаде а-рецепторов феноксибензамином в них объясняются действием блокатора на дистальные отделы канальцев.

Адреномиметические вещества могут вовлекать в действие на почки ряд гуморальных агентов. Показано, например, что введение в почечную артерию собаки изадрина усиливает выброс ренина, тогда как внутриартериальная инфузия анаприлина снижает его секрецию. В свою очередь имеются данные о стимуляции ангиотензином II секреции АДГ. Показано, в частности, что внутривенное введение собаке ангиотензина, а также стимуляция образования эндогенного ангиотензин II, вызванная введением ренина, сопровождается повышением содержания АДГ в плазме крови. При введении в почечную артерию норадреналина и адреналина было обнаружено усиленное образование в почке простагландина Е и сужение почечных сосудов. При этом а-адренолитическое средство снимает действие на сосуды, но не стимуляцию синтеза простагландина, тогда как индометацин и ацетилсалициловая кислота, блокирующие простагландинсинтетазу, снимают действие, направленное на синтез простагландина, но не влияют на сосудистую реакцию. По-видимому, симпатические медиаторы оказывают прямое влияние на синтез простагландина Е изадрин такого действия не оказывает.

Мы не касались до сих пор самостоятельного действия на функцию почек адренолитических веществ. Трактовка данных, полученных при их внутривенном введении, затруднительна, так как при этом наблюдаются в основном влияния экстраренальных факторов, главным образом гемодинамические. Поэтому остановимся на результатах прямого действия на почки этих веществ. При введении в почечную артерию дибенамина не было обнаружено изменений натрийуреза, хотя близкий по строению феноксибензамин, как уже упоминалось, повышает его. В нашей лаборатории не было найдено прямого действия дигидроэрготамина при введении в почечную артерию в дозе 0,3—4 мкг/кг в 1 минуту. Возможно, действие адренолитических веществ зависит от повышения тонуса симпатической системы, поскольку имеются данные о снижении дибенамином ишемии почки у собак, вызванной геморрагическим шоком, что может иметь несомненно практическое значение. При этом следует иметь в виду, что дибенамин блокирует, помимо а-адренорецепторов, и D-серотониновые и Н1 - гистаминовые рецепторы. Анаприлин при введении в почечную артерию собаке в дозе 2—5 мкг/кг в 1 минуту не изменяет диурез, а также экскрецию натрия и калия (Аникин Г. Д., 1971).

В заключение приведем некоторые данные о дофамине, который не только является предшественником норадреналина, но имеет и самостоятельное значение, в том числе, вероятно, для регуляции почечного кровообращения. Может быть поэтому почки активно синтезируют этот катехоламин и отличаются высоким содержанием ДОФА-декарбоксилазы, Почечные сосуды имеют много дофаминовых рецепторов, стимуляция которых ведет к расширению сосудов и усилению почечного кровотока и в меньшей мере фильтрации, вследствие чего повышается диурез и особенно натрийурез. Не исключено, что, помимо влияния на сосуды, дофамин может действовать на эпителий канальцев. Так, на мочевом пузыре жабы показано, что он (10~7 М) тормозит действие АДГ подобно норадреналину (Веntlеу, 1972). При этом стимулирующее влияние цАМФ на транспорт воды не изменяется, а действие теофиллина снижается, что, возможно говорит об ингибировании дофамином аденилатциклазы. Высказывается предположение, что дофамин, кроме общеизвестного влияния на нервные центры, является важным внутрипочечным гормоном, который регулирует кровоток, фильтрацию и экскрецию натрия. Опыты с введением дофамина в общую сонную артерию, а также гипофизэктомированным собакам показывают, что дофамин не влияет на секрецию АДГ или на его периферический эффект. Наблюдавшееся у животных диуретическое и натрийуретическое действие полностью зависело от усиления почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Ингибирование ДОФА-декарбоксилазы уменьшало у людей экскрецию допамина и одновременно снижало' натрийурез. Возможно, что образование дофамина стимулируется повышенным потреблением натрия.

Внутривенное введение дофамина людям приводило наряду с изменениями общей гемодинамики к значительному повышению почечного кровотока, особенно в мозговом веществе, на что указывало снижение коэффициента извлечений парайминогиппурата. При этом натрийурез усиливался в большей степени, чем диурез. Авторы считают возможным применять дофамин при олигурии, вызванной шоком.

**Литература**

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