Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Реферат на тему:

"Особенности действия гормонов гипофиза на почки"

Пенза 2010

# План

Введение

1. Гормоны гипофиза
2. Молекулярный механизм
3. Действие на дистальный отдел нефрона

Литература

Введение

Изучение роли эндокринных желез в регуляции функций почек тесно переплетается с исследованием действия гормональных препаратов. Их введение в организм, как и экстирпация той или иной железы, является основным методическим приемом для большинства исследований. В связи с этим мы сочли целесообразным объединить в одной главе данные, полученные при физиологических и фармакологических исследованиях. К сожалению, часто не учитывают, что гормоны, вводимые извне, могут оказывать действие, отличное от того, которое оказывают эндогенные гормоны, когда они поступают в кровь постепенно и, как правило, в гораздо меньших количествах. В отношении гормонов надо, вероятно, особенно внимательно относиться к тому, оказывает ли препарат прямое действие на почки или оно является косвенным.

В работу включены также данные по изучению некоторых эндогенных биологически активных веществ, которые поступают в кровь, но не являются гормонами в классическом смысле, поскольку образуются не в эндокринных железах, а в клетках различных тканей. Число таких веществ по мере развития наших знаний увеличивается и, по-видимому, нет оснований к тому, чтобы не рассматривать их совместно с гормонами в качестве гуморальных регуляторов. Иногда их называют тканевыми гормонами; в этом случае понятие "гормоны" становится более широким.

Может быть, нелишним будет напомнить, что в большинстве случаев прослеживается четкая взаимосвязь нервной и эндокринной регуляции мочеотделения, вероятно, любой гуморальный фактор действует в кооперации с нервной системой, и отсутствие фактических данных в некоторых конкретных случаях зависит от недостаточности наших знаний по данному вопросу.

1. Гормоны гипофиза

Влияние на функцию почек гормонов гипофиза начали изучать уже на заре XX века. Вскоре ведущую роль в регуляции мочеотделения отвели антидиуретическому гормону. Он оказался идентичным вазопрессину, и в настоящее время спор о том, являются ли они одним гормоном или двумя, имеет лишь историческое значение. Второй гормон нейрогипофиза — окситоцин тоже оказывает некоторое влияние на почки, однако его физиологическая роль в этом отношении еще недостаточно ясна. Оба октапептида, отличающиеся друг от друга двумя аминокислотами, образуются в передних ядрах гипоталамуса (надзрительное и околожелудочковое) и поступают по аксонам нервных клеток этих ядер в нейрогипофиз, где образуют депо и выделяются в кровь с различной скоростью, зависящей от конкретной ситуации. Таким образом, АДГ и окситоцин являются нейросекретами.

Одно время считали, что физиологические раздражения вызывают освобождение обоих гормонов одновременно. Однако впоследствии пришли к заключению о том, что существуют специфические пути секреции АДГ и окситоцина. Так, например, при кровотечениях выделяется только вазопрессин, тогда как во время сосания или в период родов у кроликов окситоцин может вырабатываться без вазопрессина. Еще раньше было показано, что новокаин при введении в общую сонную артерию стимулирует выброс в кровь АДГ, но не окситоцина (Пронина Н. Н., 1966; Пронина Н. П., Кондраков М. К., 1967). Мы не будем подробно излагать обширные материалы о нейросекреции гипоталамо-гипофизарной системы и ее регуляции, филогенетических особенностях реакции на АДГ и развитии взглядов на его механизм действия. Ограничимся только краткой сводкой сведений по последнему вопросу и некоторым сторонам его действия, изучавшимся в нашей лабораторий. Это диктуется тем, что огромное число публикаций в отношении выработки и действия АДГ суммировано в ряде обзоров и монографий (Наточин Ю. В., 1968, 1972; Пронина Н. Н., Сулаквелидзе Т. С, 1969; Абельсон Ю. О., 1977).

В настоящее время считают, что под влиянием АДГ повышается проницаемость стенки дистального отдела нефрона и особенно собирательных трубок для пассивного транспорта воды по осмотическому градиенту. Остается дискуссионным вопрос о том, движется ли при этом вода по межтканевым щелям или через клетки.

В 1958 г. А. Г. Гинецинский выдвинул гипотезу, согласно которой под влиянием АДГ эпителий дистального сегмента нефрона и особенно собирательных трубок секретирует гиалуронидазу, под влиянием которой повышается проницаемость межклеточного вещества для воды (Гинецинский А. Г., Иванова Л. Н., 1958; Гинецинский А. Г. и др., 1958). Эта гипотеза вызвала большой интерес и многочисленные экспериментальные исследования, которые в дальнейшем были проанализированы Ю. В. Наточиным (1972) и Л. Н. Ивановой (1972). Несмотря на ряд критических замечаний, идея о воздействии АДГ на межклеточную проницаемость получила признание многих исследователей и подверглась дальнейшему изучению (Иванова Л. Н., 1971, 1972; 1974). Полученные данные подтвердили роль системы гиалуронидаза — кислые мукополисахариды в реализации действия АДГ. Кроме того, выяснилось, что АДГ вызывает расширение капилляров в мозговом веществе почки, что увеличивает их дренажную способность по отношению к жидкости, реабсорбируемой в собирательных трубках.

Согласно другой точке зрения, основанной на данных Ussing, Leaf и других зарубежных исследователей, под влиянием АДГ увеличиваются размеры пор цитоплазматической мембраны, в результате чего усиливается движение жидкости по осмотическому градиенту через клетки канальцевого эпителия или родственную ему стенку мочевого пузыря земноводных. Что касается межтканевых промежутков, то со стороны апикальной мембраны они состоят из плотного вещества, непроницаемого для воды и солей, на которое не действует АДГ.

Имеются, кроме того, данные о том, что АДГ усиливает не только транспорт по осмотическому градиенту, но и вообще диффузию воды через стенку мочевого пузыря амфибий при неизмененных размерах пор. Вероятно, под влиянием АДГ изменяется ультраструктура апикальной мембраны собирательных трубок. Такие изменения были выявлены при электронной микроскопии эпителия мочевого пузыря жабы. Характерной реакцией на действие АДГ является агрегация дисперсно расположенных в апикальной мембране особых частиц. По-видимому, эти частицы представляют собой белковые молекулы. Существование в мембранах пор или каналов, через которые транспортируется вода, исследованиями последних лет не подтвердилось.

2. Молекулярный механизм

Большой интерес представляет вопрос о действии АДГ на молекулярном уровне. В настоящее время установлено, что химический рецептор, с которым взаимодействует АДГ, находится на базальной мембране эпителиальной клетки и представляет собой белок, содержащий тиоловые группы. Дисульфидный мостик молекулы АДГ образует связь с 5Н-группами мембраны, что является, вероятно, не единственным, но важным проявлением первичного действия гормона. В пользу этого говорят и данные опытов, полученные при введении крысам АДГ, резко уменьшающим количество тиоловых групп канальцевых клеток, тогда как при снижении действия АДГ их количество вновь нарастало. Сходное с АДГ действие вызывала дегидратация животных. Вместе с тем в последние годы выяснилось, что взаимодействие АДГ с клеточным рецептором включает более сложные отношения, в частности необходима определенная конформация молекулы октапептида, в связи, с чем разработана его трехмерная модель.

Присоединение АДГ к рецептору мембраны является лишь первым этапом его действия на клетку, за которым следует увеличение активности аденилатциклазы и усиленное образование циклической 3,5-АМФ (цАМФ), которая может имитировать действие АДГ. Образование цАМФ в свою очередь, как известно, ведет через еще недостаточно изученные звенья к реализации обоих эффектов АДГ: повышению проницаемости для воды и усилению транспорта натрия из просвета канальцев. К этому второму эффекту АДГ мы еще вернемся. Сейчас же отметим, что цАМФ получила признание как внутриклеточный медиатор АДГ подобному тому, как она занимает ключевую позицию в действии ряда других гормонов, в частности АКТГ, глюкагона, адреналина. Одним из подтверждений этого является способность теофиллина, стабилизирующего цАМФ, усиливать эффекты АДГ.

В настоящее время начинает выясняться биохимическая характеристика аденилатциклазы, чувствительной к АДГ. Сделаны попытки выделить ее из плазматических мембран клеток мозгового вещества почек путем солюбилизации с применением детергентов. Относительная молекулярная масса фермента, полученного из почек крыс, оказалась равной 159000. Он связан гидрофобными связями с другими компонентами мембраны и является главной частью рецептора для АДГ. Существуют и другие аденилатциклазы, входящие в состав рецепторов для других гормонов. Аденилатциклаза, чувствительная к АДГ, найдена у всех млекопитающих и расположена главным образом в собирательных трубках и восходящем колене петли Генле. Правда, во втором случае для ее стимуляции требуется большая концентрация АДГ.

Ряд работ посвящен связи между химической структурой АДГ и его влиянием на аденилатциклазу. Для этого использовано большое число аналогов АДГ и окситоцина. Найден параллелизм между способностью аналогов АДГ активировать почечную аденилатциклазу и их антидиуретической активностью у тех же животных. Весьма показательно также и то, что у млекопитающих, для которых естественным гормоном является аргинин-вазопрессин, почечная аденилатциклаза наиболее чувствительна именно к этому пептиду. В то же время аденилатциклаза, выделенная из почек свиней, более чувствительна к лизин-вазопрессину, который является эндогенным для этого вида животных. Наконец, аргинин-вазотоцин сильнее, чем аргинин-вазопрессин, стимулирует аденилциклазу почек амфибий.

Одно время предполагали, что действие АДГ нельзя свести только к влиянию цАМФ, поскольку в этом случае было бы трудно объяснить различное действие, оказываемое некоторыми агентами на действие АДГ и цАМФ. Так, например, показано, что кальций уменьшает стимулирующее влияние АДГ на транспорт воды (Иванова Л. Н., Наточин Ю. В., 1968), но не влияет на аналогичное действие экзогенного цАМФ. Найдено, правда, что кальций может ингибировать стимулируемый вазопрессином цАМФ. Однако суть, по-видимому, заключается в том, что кальций в концентрациях, близких к физиологическим, затрудняет связывание АДГ с рецептором. Наряду с этим имеется указание о способности кальция повышать активность фосфодиэстеразы в препаратах мозгового вещества почек животных. Простагландины (ПГ) также снижают эффект АДГ на проницаемость стенки мочевого пузыря жабы, но не влияют на действие экзогенного цАМФ. Те же авторы наблюдали под влиянием ПГЕ1 снижение эффекта АДГ на изолированные собирательные трубки кроликов. ПГЕ1 ингибировал усиленное образование цАМФ, вызываемое АДГ. По-видимому, ПГЕ1 как и кальций, угнетает активность аденилциклазы или ее активацию под влиянием АДГ, но может не оказывать влияния на эффекты экзогенной цАМФ. К этому вопросу мы еще вернемся в разделе, посвященном простагландинам.

3. Действие на дистальный отдел нефрона

Согласно современным представлениям, цАМФ активирует фермент протеинкиназу, способствующую переносу фосфора с АТФ на другой белок, т. е. его фосфорилирование, что проницаемость апикальной мембраны для воды "зависит от специфического мембранного белка, который является мишенью для цАМФ-зависимой протеинкиназы. Фосфорилирование этого белка изменяет структуру мембраны, повышая ее проницаемость для воды. Возвращение мембраны в прежнее состояние происходит благодаря отщеплению фосфора от белка под влиянием фермента протеинфосфатазы. Главные участники этой системы (протеинкиназа, мембранный белок, протеинфосфатаза) были обнаружены в мозговом веществе почек, причем цАМФ-зависимая протеинкиназа выделена в чистом виде. Некоторые авторы связывают с дефосфорилированием мембранного белка влияние АДГ на транспорт натрия через стенку мочевого пузыря амфибий.

В последние годы высказывается предположение, что в клеточном действии АДГ принимает участие система микротрубочек и микронитей, поскольку различные агенты, разрушающие эти ультраструктурные образования, блокируют влияние АДГ на транспорт воды. Таким свойством обладают, в частности, алкалоиды колхицин и винбластин, разрушающие микротрубочки или мешающие их сборке из особого белка тубулина. При этом другие функции почек не страдают. Сходным действием на микротрубочки обладают повышенные концентрации ионов кальция. Этим можно объяснить угнетающее влияние кальция на действие АДГ, которым обладают также любые агенты, повышающие внутриклеточное содержание этого катиона, а также гиперкальциемия. Значение микротрубок для транспорта воды через клетку может зависеть от того, что они определяют субклеточную локализацию каких-то других компонентов, регулирующих проницаемость для воды, или же непосредственно участвуют в изменении проницаемости, активируясь под влиянием цАМФ. Более четких данных о роли этих органелл в транспорте воды пока нет. Не исключено, что имеются определенные связи между тубулином, образующим микротрубочки, и протеинкиназой, а также тубулином и фосфорилируемым протеинкиназой белком. Показано, например, что при разрушении микротрубочек изменяется распределение некоторых белков на поверхности клетки. Можно думать, что микротрубочки оказывают влияние на перемещение белков в мембране, если иметь в виду современные представления о ее мозаичной структуре. Например, АДГ может, воздействуя на микротрубочки, вызывать агрегацию белковых молекул (частиц).

Ряд авторов обращают внимание на значение микронитей для действия АДГ. Эти органеллы в несколько раз тоньше микротрубочек и состоят из белка, напоминающего по биохимическим свойствам актин. В отличие от мйкротрубочек, находящихся вблизи апикальной мембраны, М'икронити связаны главным образом с латеральными плазматическими мембранами, антибиотик цитохлазин В разрушает эти ультраструктуры и, как показано в модельных опытах, ингибирует действие АДГ или экзогенного цАМФ на транспорт воды, а также уменьшает стимулирующее влияние АДГ на образование цАМФ. Известно, что действие АДГ связано с расширением межклеточных промежутков. Полагают, что туда через латеральную мембрану попадает реабсорбируемая клеткой вода. Если же клетка подвергается действию цитохлазина В, нарушающего связь микронитей с латеральной мембраной, межклеточные промежутки после введения АДГ не расширяются, а вместо этого в цитоплазме образуются Крупные вакуоли, наполненные водой, и появляются признаки набухания клетки. Возможно, микронити несут сократительную функцию, изменяя под влиянием АДГ ширину межклеточных щелей, а также повышают проницаемость латеральной мембраны. При их отсутствии АДГ повышает проницаемость только апикальной мембраны, но дальнейшее движение воды из клетки нарушается.

Ранее уже отмечалось, что АДГ усиливает транспорт не только воды, но и натрия. Этот эффект обнаружен главным образом в модельных опытах на стенке мочевого пузыря и коже лягушки и связан с переносом натрия через цитоплазму. Перенос сопровождается затратой энергии, на что указывают, в частности, ультраструктурные изменения митохондрий клеток мочевого пузыря, вызванные питуитрином (Машанский В. Ф., и др., 1966). Изучив биохимические изменения в митохондриях под влиянием АДГ, А. X. Бабаева (1972) также пришла к выводу об их непосредственном участии в транспорте натрия. Существует мнение, что АДГ, действуя на почки амфибий, повышает реабсорбцию натрия в восходящем колене петли Генле (Моrе1, 1963). Стимулирующее влияние АДГ на транспорт натрия зависит, вероятно, как от его влияния на проницаемость апикальной мембраны, так и от усиления активного транспорта в базальной мембране. Этот вопрос подвергается детальному исследованию до настоящего времени.

Известно, что для проявления антидиуретического действия важно присутствие в молекуле АДГ аргинина или лизина в положении 8. Замена их на лейцин в молекуле окситоцина резко изменяет его влияние на диурез. Что же касается натрийуретического действия обоих гормонов, то оно, по-видимому, связано с наличием тирозина в положении 2. Его можно заменить близкой аминокислотой фенилаланином, но при замене гитидином натрийуретическое действие исчезает.

Однако если перейти от амфибий к млекопитающим, то оказывается, что положение резко меняется: питуитрин, а также АДГ угнетают реабсорбцию натрия и усиливают его экскрецию с мочой (Гершкович 3. И., 1976). Правда, не все авторы могли подтвердить это действие, в частности, на людях. О'Соnnor (1962) считает, что гормоны нейрогипофиза не играют существенной физиологической роли в регуляции натрийуреза. Однако большинство исследователей при введении питуитрина или экзогенного АДГ наблюдали на фоне диуреза, развившегося после водной нагрузки, кроме угнетения мочеотделения, усиленный; натрийурез. Более того, позже выяснилось, что на фоне обычного мочеотделения, как правило, повышается как натрийурез, так и диурез.

По поводу механизма натрийуретического действия АДГ до сих пор нет определенного мнения. Оно не связано с гемодинамическими изменениями или с объемной регуляцией. Имеются данные в пользу того, что оно зависит, как и другие стороны действия АДГ, от повышенного образования в клетках цАМФ (Наточин Ю. В., 1965) и локализовано в дистальном сегменте нефрона (Блинова Л. В., Фофанова Г. Г., 1974). С другой стороны, ряд факторов, которые мы рассмотрим далее, говорит в пользу того, что полиурическое и натрийуретическое действие нейрогипофизарных гормонов не зависит от непосредственного влияния их на почки (Берхин Е; Б., 1973).

Кроме натрийуретического действия, в опытах на собаках и крысах показана способность АДГ повышать экскрецию кальция, а у людей — кальция и магния в условиях водной нагрузки.

Некоторые авторы наблюдали синергизм между вазопрессином и окситоцином, обнаружив способность последнего тормозить диурез у крыс и людей, или же не находили заметного действия на экскрецию электролитов и воды. Возможно, эти различия зависят от дозы окситоцина, так как малые и большие дозы могут оказывать противоположное действие.

ЛИТЕРАТУРА

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