**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

**РЕФЕРАТ**

**на тему:**

**«Влияние гормонов эпифиза, щитовидной железы и паратгормона на почки»**

**Пенза**

**2010**

# План

1. Гормоны эпифиза
2. Гормоны щитовидной железы
3. Паратгормон

Литература

**1. Гормоны эпифиза**

Говоря о регуляции секреции альдостерона, необходимо вспомнить теорию Фаррела, согласно которой адреногломерулотропин (АГТ), вырабатываемый, вероятно, в эпифизе (или депонирующийся в нем) стимулирует выработку альдостерона в клубочковой зоне надпочечника. АГТ был выделен из бычьих эпифизов, очищен с помощью хроматографии, вслед, за чем установили его формулу. Он оказался производным карболина, близким мелатонину, имеющим в своей основе индольное кольцо. Наиболее полная сводка о гормонах эпифиза, в том числе АГТ, содержится в монографиях А. М. Хелимского (1969) и Е. И. Чазова и В. А. Исаченкова (1974).

При введении крысам экстракта эпифиза было выявлено с помощью гистохимических методов усиление активности клубочковой зоны, а также уменьшение натрийуреза, что не наблюдалось при введении экстракта адреналэктомированным животным. Интересны наблюдения, согласно которым надпочечники крыс при инкубации в присутствии гомогената эпифиза секретировали больше альдостерона, тогда как образование других кортикостероидов не изменялось. Через 50дней после удаления эпифиза средняя масса надпочечников у кроликов снизилась на 11% (Чердынцев С. Г., 1964). У эпифизэктомированных крыс и собак через 10 дней после операции повышалась экскреция натрия (Слепушкин В. Д., 1974; Пронина Н. Н., Слепушкин В. Д., 1975). У крыс на 5-й день после эпифизэктомии снижалось выделение кальция и магния. Авторы считают, что эпифиз принимает участие в регуляции электролитного баланса.

В нашей лаборатории была сделана попытка (Берхин Е. Б., и др., 1971) нарушить функцию эпифиза у крыс с помощью антиэпифизарной цитотоксической сыворотки по методу А. М. Хелимского (1964). Это привело к значительному увеличению натрийуреза в ближайшие сутки и менее заметному — во второй день после введения сыворотки. Диурез несколько возрос в первый день, экскреция калия не изменилась. При подкожном введении интактным крысам синтетического АГТ (7 дней по 1 мг/кг) мы не отметили изменений функции почек. Однако, если на фоне ежедневного приема АГТ животные получали антиэпифизарную сыворотку, натрийуретический эффект последней был значительно снижен. Следовательно, при угнетении функции эпифиза АГТ проявляет натрийзадерживающее действие, но у нормальных животных его влияние, возможно, нивелируется угнетением секреции эпифиза (обратная связь) или за счет других более мощных регуляторных влияний на кору надпочечников. Некоторые авторы не обнаружили изменений в секреции минералокортикоидов под влиянием введения экстрактов эпифиза или удаления железы. Имеются даже данные о задержке натрия у крыс после эпифизэктомии. В связи с этим мы согласны с мнением о том, что если эпифиз принимает участие в сложной системе, регулирующей секрецию минералокортикоидов, то его роль при обычных условиях не является решающей.

Не исключено, что эпифиз принимает некоторое участие в обмене калия. Сравнительно недавно появились интересные данные Е. И. Чазова и др. (1972), выделивших при фракционировании экстракта эпифиза с последующей очисткой фактор, обладающий гиперкалиемическим действием. При его введении крысам в дозе 20 мкг в течение нескольких дней удавалось повысить содержание калия в плазме на 1,5 моль/л. Этот эффект не связан с надпочечниками, так как сохраняется у адреналэктомированных крыс, хотя у последних уровень калия в плазме бывает и без того повышенным. Авторы считают, что гиперкалиемический фактор эпифиза имеет белковую природу, ибо его активность исчезает после инкубации с протеолитическими ферментами.

**2. Гормоны щитовидной железы**

По своему разностороннему влиянию на функцию почек щитовидная железу, вероятно, занимает третье место после гипофиза и коры надпочечников. Еще Eppinger (1917), обнаружив резкое усиление диуреза и салуреза при введении животным тиреоидина и обратное действие после тиреоидэктбмии, назвал тироксин «физиологическим диуретиком», Диуретические и натрийуретйческие свойства тиреоидных гормонов многократно были подтверждены в эксперименте и в клинике (Хавин И. Б., Николаев О. В., 1961; Саидханов А., 1963; Дозорец Г. Я., 1966). Особенно заметно стимулирующее действие тиреоидных гормонов на диурез после водной нагрузки. Отмечено также умеренное усиление, калийуреза (Лесникова В. И., 1964). По мнению большинства авторов, усиление диуреза и выделения электролитов под влиянием гормонов щитовидной железы связано в основном с повышением почечного кровотока и фильтрации. Это найдено в экспериментах на животных (Рыбакова Л. А., 1967), а также у больных тиреотоксикозом (Янбаева Т. А., 1959; Саидханов А., 1963, и др.). Вместе с тем при тяжелом тиреотоксикозе суточный диурез, реакция на водную нагрузку, а также клубочковая фильтрация уменьшаются (Пекарский Д. Е., 1963).

Причиной этих изменений большинство исследователей считают экстраренальные метаболические влияния тироксина. Высказывалось предположение, что диуретическое действие тироксина зависит от его стимулирующего влияния на кору надпочечников. Вместе с тем имеются данные и в пользу непосредственного действия гормона на почку. По мнению Handley еt аl. (1951), тироксин увеличивает число функционирующих нефронов, поскольку отношение фильтрации и плазмотока, а также фильтрации и максимальной реабсорбции глюкозы у собак остается постоянным, а значит указанные показатели изменяются в равной степени.

Систематические исследования, проведенные Э. А. Тотровой (1966, 1967, 1969, 1970), выявили неоднозначные изменения диуреза под влиянием тиреоидных гормонов. При введении малых доз наблюдалась диуретическая реакция за счет повышения фильтрации и почечного кровотока, а при выраженном тиреотоксикозе — угнетение диуреза за счет значительного усиления канальцевой реабсорбции, несмотря на продолжающееся повышение фильтрации, В этом случае увеличивалась АДА плазмы, что связано; по мнению автора, с повышением содержания в ней АДГ, а также адреномиметиков (дигидроэрготамин снимал угнетающее влияние на диурез).

Не исключена роль и кортикостероидов, тик как выделение 17-кетостероидов при легком гипертиреозе усиливалось, а при увеличении доз и антидиуретической реакции снижалось.

В дальнейшем было показано, что тироксин может оказывать прямое действие на почку, так как при введении в почечную артерию увеличивается кровоток, фильтрация, диурез и выделение натрия и калия в ней (Пронина Н. Н. и др., 1971; Тотрова Э. А., 1974). Снижается реабсорбция «осмотически свободной» воды. При этом уменьшается осмолярность мозгового вещества, что, вероятно, и является причиной снижения дистальной реабсорбции. В основе этих изменений лежит усиление медуллярного кровотока — результат изменений почечной гемодинамики. Несколько особняком стоят наблюдения об антидиуретическом действии тироксина при его введении в большую цистерну мозга собак (Тотрова Э. А., Петросян А. Г., 1971; Пронина Н. Н., Тотрова Э. А., 1975), которое не наблюдалось после предварительной блокады адренорецепторов. При этом увеличивался транспорт «осмотически свободной» воды и повышалась АДА плазмы. Авторы считают, что тиреоидные гормоны через адренергические структуры стимулируют надзрительные ядра переднего гипоталамуса и повышают секрецию АДГ.

В последнее время обсуждается вопрос о влиянии тиреоидных гормонов на активность Nа, К-АТФ-азы и проксимальную реабсорбцию натрия. Трийодтиронин стимулирует Nа, К-АТФазу. Снижается содержание натрия, повышается содержание калия в клетках и усиливается потребление кислорода почечными срезами крыс, причем этот эффект подавляется оуабаином. Удаление щитовидной железы у крыс ведет к угнетению Nа, К-АТФазы, а введение трийодтиронина дает обратный эффект, причем эти изменения коррелировали с реабсорбцией натрия. В микропункционных исследованиях Michael и др. (1972) было показано, что у крыс с гипофункцией щитовидной железы проксимальная реабсорбция натрия и воды снижена. Правда, уменьшается и фильтрация, но экскреция натрия все же повышается. Авторы не исключают нарушения реабсорбции натрия и в дистальных отделах. Таким образом, прямое действие гормонов щитовидной железы на канальцевый транспорт натрия может отличиться от косвенных влияний, которые, по-видимому, в большинстве случаев превалируют в условиях целостного организма.

В последнее время появились данные о влиянии тиреоидных гормонов на аденилциклазу, чувствительную к АДГ. У крыс с гипофункцией щитовидной железы активность аденилатциклазы мозгового вещества почек оказалась сниженной, а введение им тироксина восстанавливало активность фермента и повышало содержание цАМФ в ткани.

Другой важной стороной в почечных эффектах тиреоидных гормонов является их способность оказывать влияние на транспортные процессы в канальцах, например, усиливать секрецию. У больных с гипертиреозом было обнаружено усиление, а при микседеме — снижение канальцевой секреции ПАГ. При скармливании собакам щитовидной железы или введение им внутрь тироксина максимальная секреция диодраста увеличивалась в большей степени, чем фильтрация. Следовательно, гормоны щитовидной железы действуют на клеточный механизм транспорта диодраста. В. А. Василенко (1965) показал, что в процессе компенсаторной гипертрофии оставшейся почки секреция у тиреоидэктомированных собак нарастает слабо, но при введении тиреоидина резко усиливается. При этом плазмоток усиливается на 34%, фильтрация — на 22%, а секреция кардиотраста — на 166%. Менее изучено влияние щитовидной железы на другой транспортный процесс — реабсорбцию глюкозы. Имеются указания об усилении максимальной реабсорбции глюкозы.

Влияние гормонов щитовидной железы на канальцевую секрецию и реабсорбцию органических веществ, по всей вероятности, связано с их стимулирующим действием на процессы биосинтеза белка. Нами совместно с Г. И. Галютевой предпринято изучение влияния аурантина, нарушающего ДНК-зависимый синтез РНК, на стимулирующее канальцевую секрецию действие тиреоидина. Секреторную способность почек оценивали по выделению кардиотраста с мочой при стандартных условиях опыта (Брюханов В. М., Фоменко Г. Ф., 1969; Варшавский Б. Я. и др., 1974). Тиреоидин после шестидневного введений кроликам по 0,1 г/кг вызвал усиление экскреции кардиотраста на 40% без изменений клубочковой фильтрации. Если, начиная с 4 дня, животным помимо тиреоидина, вводили аурантин (80 мкг/кг), эффект тиреоидина отсутствовал. Введение только аурантина, в тех же условиях не влияло на секреторный процесс. Аурантин, кроме того, снимает и эффект трийодтиронина, который проявляется уже после второго введения гормона (Берхин Б. Б., Галютева Г. И., 1974).

Таким образом, способность тиреоидина и трийодтиронина усиливать канальцевую секрецию блокируется аурантином. Это позволяет предположить, что механизм стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на секрецию состоит в усилении образования РНК и синтеза переносчиков, участвующих в секреторном транспорте. Это согласуется с данными литературы об увеличении под влиянием тироксина содержания РНК и белка в эпителии почек.

При одновременном исследовании влияния тиреоидных гормонов на секрецию кардиотраста и максимальную реабсорбцию глюкозы Г. И. Галютева (1976) установила, что в первые дни их введения у кроликов стимулируется только секреторный транспорт, а максимальная реабсорбция глюкозы не изменяется. Лишь впоследствии начинает усиливаться транспорт глюкозы, причем в значительно меньшей степени.

В заключение коснемся влияния на почки антитиреоидных препаратов. Введение крысам метилтиоурацила в течение нескольких недель сопровождалось снижением, как обычного диуреза, так и после водной нагрузки. Однако, согласно другим данным, антитиреоидные препараты повышают мочеотделение и потребление воды у крыс.

**3. Паратгормон**

Паратиреоидин, как известно, имеет специальное отношение к почечному транспорту кальция и фосфатов. Литература по этому вопросу велика. Некоторые, преимущественно более новые источники мы приведем далее.

Полное удаление паращитовидных желез у собак ведет к снижению мочеотделения и особенно реакции на водную нагрузку. При самопроизвольном улучшении состояния животных или после введения кальция диурез увеличивается. Паратиреоидин повышает мочеотделение при тетании и экспериментальном нефрите у собак. Авторы считают, что нарушение мочеотделения при недостаточности паращитовидной железы не связано с непосредственным влиянием на почки, а имеет экстраренальный характер. Возможно, что снижение диуреза в этом случае зависит от повышения активности гипофиза, поскольку у гипофизэктомированных собак удаление паращитовидных желез не дает обычного резкого снижения диуреза после водной нагрузки (Сперанская-Степанова Е. Н., 1936).

Почти через 40 лет этот вопрос стал вновь предметом изучения на более высоком методическом уровне. Было показано, что угнетение мочеотделения и особенно диуреза при удалении паращитовидных желез связано с неспособностью снижать канальцевую реабсорбцию воды, которая, несмотря на водную нагрузку, остается высокой (Аванесова Э. О., 1973). Фильтрация при этом существенно не изменяется и снижается, как и почечный плазмоток, только при развитии тетанических судорог. Степень гипокальциемии соответствует торможению диуреза. Кроме изменений диуреза, у собак с недостаточностью паращитовидной железы снижается уровень кальция, магния и натрия в крови и повышается содержание неорганического фосфора (Аванесова Э. О., 1971). Экскреция натрия также снижается: очевидно, он задерживается в тканях. Введение интактным собакам паратиреоидина, повышая уровень кальция в крови, не изменяет диурез после водной нагрузки, но усиливает спонтанное мочеотделение. Последнее особенно выражено при более длительной гиперкальциемии, вызванной введением препарата 3 раза в день (Кулаев Д. В., 1969). Автор объясняет это понижением чувствительности канальцев к АДГ в результате повышенного содержания кальция в крови. Не исключено, что в этом случае известную роль играет уменьшение реабсорбции натрия в петле Генле, что снижает осмотический градиент в мозговом слое почки, так как содержание натрия в мозговом и сосочковом слоях почек собак после введения паратиреоидина снижается, а в корковом веществе не изменяется (Кулаев Д. В., 1971; Пронина Н. Н. и др., 1973).

Перейдем к действию паратгормона на канальцевый транспорт электролитов. Удаление паращитовидных желез ведет к усиленной канальцевой реабсорбции фосфата, вследствие чего повышается его содержание в плазме. Это, по-видимому, способствует связыванию кальция и усилению его депонирования в костях (мы сейчас не касаемся влияния паратгормона на обмен кальция в самой костной ткани). Пониженное содержание кальция в плазме должно вести к уменьшению его выделения почками, на что указывается обычно в руководствах. Однако имеются указания и о том, что удаление паращитовидных желез усиливает потери кальция с мочой, несмотря на снижение его уровня в крови. Введение паратгормона усиливает выделение фосфора. Это действие развивается уже в течение первого часа и зависит от прямого угнетающего влияния гормона на канальцевую реабсорбцию фосфата, что было показано при введении его в почечную артерию. Наряду с этим несколько снижается выделение кальция, а его концентрация в плазме повышается (последнее отчасти связано и с мобилизацией кальция из депо). Угнетающее действие паратгормона на реабсорбцию фосфата, как показали опыты с остановленным током мочи, локализуется в проксимальном сегменте. Появляются данные об угнетении под влиянием паратгормона проксимальной реабсорбции натрия. При перфузии паращитовидных желез у собак кровью с пониженным содержанием кальция усиливается секреция паратгормона, что сопровождается снижением проксимальной реабсорбции натрия, которую определяли с помощью микропункции канальцев. Кроме того, паратгормону свойственно усиление экскреции бикарбоната за счет ослабления его проксимальной реабсорбции, что способствует сдвигу кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза. При проведении исследований с помощью микропункции и изучения клиренса у собак с удаленными щитовидными и паращитовидными железами внутривенное введение паратгормона снижает проксимальную реабсорбцию бикарбоната без изменений его концентрации в крови, а также проксимальную реабсорбцию натрия и воды. Концентрация бикарбоната в моче не увеличивается. Авторы допускают, что в дистальном отделе часть бикарбоната реабсорбируется и, объясняют влияние паратгормона угнетением карбоангидразы в проксимальном отделе. В отличие от паратгормона некоторые диуретики ингибируют карбоангидразу на всем протяжении канальца.

В настоящее время считают, что в основе фосфат-урического действия паратгормона лежит его способность стимулировать аденилатциклазу в клетках эпителия, что ведет к усиленному образованию цАМФ, ответственной за снижение проксимальной реабсорбции натрия и фосфора. Действительно, при введении паратиреоидэктомированным животным цАМФ изменения почечного транспорта фосфатов и натрия были сходны с таковыми при действии паратгормона. Содержание цАМФ в почках крыс резко повышается уже в первые минуты после внутривенного введения паратгормона. Обращает на себя внимание, что, снижая реабсорбцию фосфора и натрия, паратгормон усиливает реабсорбцию кальция, тогда, как известно, что экскреция кальция и натрия обычно идет параллельно. Для объяснения этого явления приведем данные микропункционных исследований на собаках, показавших, что паратгормон угнетает проксимальную реабсорбцию всех трех ионов: фосфора, натрия и кальция, причем цАМФ дает сходный эффект. Таким образом, сохраняется соответствие между проксимальным транспортом натрия и кальция. Однако при этом усиливается дистальная реабсорбция кальция, что и является причиной снижения его экскреции. Влияние паратгормона на дистальную реабеорбцию кальция отмечалось и раньше. В последнее время высказывается предположение, что образующийся под влиянием паратгормона цАМФ регулирует освобождение кальция из митохондрий, которые, как известно, депонируют этот катион.

Паратгормон оказывает выраженное влияние и на канальцевый транспорт неэлектролитов. Имеются данные о повышении максимальной реабсорбции глюкозы у больных с гиперпаратиреоидизмом и о снижении транспорта глюкозы после удаления паращитовидных желез. Возможно, что влияние паратиреоидина на транспорт глюкозы реализуется также через образование цАМФ. Обращает на себя внимание некоторое нарушение связи между угнетением транспорта натрия и усилением реабсорбции глюкозы, что указывает на независимость обоих эффектов паратгормона. Согласно клиническим наблюдениям, гиперпаратиреоидизм сопровождается снижением реабсорбции аминокислот. Аминоацидурия характерна для остеомаляции, протекающей при повышенной секреции паратгормона. Однако в эксперименте паратгормон, а также цАМФ усиливали накопление аминокислот почечными срезами, крыс. Это противоречие можно объяснить двухфазностью рассматриваемого эффекта гормона: стимуляция транспорта аминокислот в ближайшие часы сменяется затем угнетением их реабсорбции.

В заключение напомним, что цАМФ является внутриклеточным медиатором не только для паратгормона, но и для ряда других агентов, влияющих на функцию почек, в частности для бета-адреномиметиков. Действие, последних, как показано в предыдущей главе, снимается бета-адреноблокаторами. При этом сохраняется стимулирующее действие паратгормона на образование цАМФ. Авторы получили суммацию эффектов при действии изадрина и паратгормона. Таким образом, в почках имеются две аденилатциклазные системы. Одна является рецепторрм для паратгормона, другая для бета-адреномиметиков. Имеются также данные о различии аденилатциклазных систем, чувствительных к паратгормону и АДГ. Содержание цАМФ в срезах корковрговещества почек повышалось под влиянием, паратгормона, но не АДГ, а срезы мозгового вещества вещества усиленным образованием цАМФ на действие АДГ, но не паратгормона. Стимуляция аденилатциклазы в корковом веществе почек происходит также под влиянием кальцитонина, который, подобно паратгормону, вызывает фосфатурический эффект. Авторы считают, что существуют популяции канальцевых клеток, содержащие рецепторы обоих гормонов.

**ЛИТЕРАТУРА**

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