**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

**РЕФЕРАТ**

**на тему:**

**«Влияние гормонов коры надпочечников и их аналогов на почки»**

**Пенза**

**2010**

# План

Введение

1. Минералкортикоиды
2. Глюкокортикоиды
3. Механизм действия глюкокортикоидов на мочеотделение

Литература

**Введение**

Из гормонов коры надпочечников решающую роль в функции почек играют минералокортикоиды. Однако мы хотели бы остановиться более подробно на другой группе кортикостероидов — глюкокортикоидах, в отношении которых в литературе встречается больше неясностей и противоречий. Кроме того, влияние синтетических препаратов этой группы подверглось изучению в нашей лаборатории, что дает возможность поделиться собственными данными.

Конечно, следует отдавать себе отчет в том, что очень трудно, особенно при физиологическом исследовании, разделить влияние на почки и водно-солевой обмен двух основных групп кортикостероидов. Эти влияния часто перекрываются, иногда оказываются сходными в одних и различными в других отношениях. При таком распространенном физиологическом методе, как адреналэктомия, вообще невозможно разграничить значение отдельных гормонов и приходится говорить о кортикостероидах вообще. При фармакологическом исследовании многие эффекты меняются в зависимости от дозировки препаратов, фона, на котором они вводятся, возникновения обратных связей (например, изменение секреции АКТГ или ренина) и других факторов.

**1. Минералокортикоиды**

По поводу влияния на функцию почек минералокортикоидов мы ограничимся сравнительно короткой сводкой данных литературы. Вопросы регуляции их секреции и влияние на почечные процессы довольно хорошо изучены и представлены в ряде доступных обзоров (Бондаренко Б. Б., 1972, и др.).

Много исследований было проведено в отношении рефлексогенных зон (например, в сосудах), раздражение которых изменяет секрецию альдостерона. Рассматривались пути, по которым реализуются эти влияния, в частности гуморальные факторы, стимулирующие секрецию альдостерона. К началу 60-х годов сложились две теории на этот счет. Согласно первой, выдвинутой Farrel, в области промежуточного мозга (возможно, в эпифизе) вырабатывается адреногломерулотропин — физиологический стимулятор секреции альдостерона. Другая теория, которая в настоящее время считается более обоснованной, была развита Davisи признает главным регулятором секреции альдостерона ренин-ангиотензиновую систему.

Что же касается основного вопроса, который всех интересует— действия альдостерона на канальцевый эпителий, то по современным представлениям оно совершается в несколько этапов. Сначала альдостерон соединяется с цитоплазматическим белком, служащим рецептом гормона. Образовавшийся активный комплекс проникает в ядро клетки, где, связываясь с хроматином, снимает влияние репрессора и стимулирует синтез РНК, ответственных за образование особого белка, способствующего переносу натрия через апикальную мембрану. Этим объясняется латентный период (1—11/2 часа), необходимый для развития действия альдостерона. Актиномицин В предотвращает влияние альдостерона на транспорт натрия. Усиленное под влиянием альдостерона включение меченого оротата в молекуле РНК также ингибируется актиномицином. Однако калийуретическое действие альдостерона, а также его способность усиливать секрецию водородных ионов являются самостоятельными. Эти эффекты не устраняются актиномицином и, следовательно, не связаны с биосинтезом белка. С помощью электрофизиологических методов выявлено, что секреция калия в дистальном отделе канальца и собирательных трубках адреналэктомированных крыс снижена, а под влиянием альдостерона усиливается за счет повышения проницаемости апикальной мембраны для калия.

Повышенное поступление натрия через апикальную мембрану в цитоплазму стимулирует АТФазу базальной мембраны, усиливая активный транспорт натрия из клетки в кровь (Туракулов Я. X. и др., 1968). Это в свою очередь отражается, вероятно, на клеточном метаболизме. Вместе с тем имеются указания и о прямом усиливающем влиянии альдостерона на энергетический обмен, что согласуется с его действием на синтез белка в митохондриях (Бабаева А. X., Пучкова Л. В., 1971). В опытах на мочевом пузыре жабы альдостерон повышал активность митохондриальных ферментов, что усиливало работу натриевого насоса на базальной мембране. По мнению Janacek е1 а1. (1971), альдостерон действует как на апикальную, так и на базальную мембрану. Он может повышать активность Nа, К-АТФазы за счет усиления ее синтеза. Ингибиторы биосинтеза белка предупреждали этот эффект.

Спорным остается вопрос о локализации действия альдостерона в нефроне. Вместе с общепринятым и многократно подтвержденным мнением о действии альдостерона в дистальном отделе нефрона и его участии в осмотическом концентрировании мочи в последнее время появились указания о возможном действии минералокортикоидов на проксимальные отделы канальцев (Бондаренко Б. Б., 1972). По данным В. Ф. Васильевой (1966), альдостерон повышает реабсорбцию натрия у морских костистых рыб, почка которых имеет только проксимальный отдел. Однако у млекопитающих влияние минералокортикоидов на проксимальную реабсорбцию натрия, по-видимому, не имеет существенного значения. Проверка этого вопроса на собаках методом микропункции не подтвердила действие минералокортикоидов на проксимальный отдел. Наконец, исследования на людях также не дали однозначных результатов. С одной стороны, имеются указания о возможном действии альдостерона на проксимальный отдел, с другой — показано, что антидиуретичёский эффект дезоксикортикостерона реализуется в дистальном отделе, как и блокада эндогенного альдостерона с помощью альдактона (Бердиченко В. А., Хорунжая Л. В., 1974). Изучение клиренса свободной воды и фракционного диуреза на высоте диуреза после водной нагрузки не выявило при этом "заметных изменений в проксимальной реабсорбции натрия.

**2. Глюкокортикоиды**

Рассмотрим более подробно влияние на функцию почек второй группы гормонов коры надпочечника — глюкокортикоидов.

Давно известным и прочно установленным фактом является угнетение или полное отсутствие диуреза после водной нагрузки у адреналэктомированных животных, а также при аддисоновой болезни у людей. Это не связано с повышенной экскрецией натрия, так как наблюдается у крыс в условиях солевого равновесия. Вместе с тем потеря натрия и снижение объема внеклеточной жидкости могут способствовать угнетению диуреза после водной нагрузки. Повторное введение минералокортикоидов адреналэктомированным собакам усиливает диурез после водной нагрузки, что связано с коррекцией гипонатриемии и потерь соли. Повышение диуреза после водной нагрузки эти авторы получили, не проводя заместительной терапии, путем введения солевого раствора и нормализации сниженного объема внеклеточной жидкости. Другие исследователи подтвердили возможность коррекции диуреза после водной нагрузки введением изотонического раствора хлорида натрия животным и людям с недостаточностью надпочечников. При недостаточности надпочечников диурез угнетается после парэнтерального введения воды. Кортизон восстанавливает диурез после водной нагрузки у адреналэктомированных животных и у больных с недостаточностью надпочечников. Зависимость диуреза от функции коры надпочечников легла в основу диагностических проб с водной нагрузкой при подозрении на недостаточность надпочечников.

Если перейти к действию глюкокортикоидов на функцию почек в обычных условиях, то данные литературы по этому вопросу окажутся неоднозначными. При длительном лечении кортизоном одним из побочных явлений, как известно, бывают отеки, связанные с задержкой натрия и воды. Снижение натрийуреза наблюдается и при введении кортизона здоровым людям. Вместе с тем имеются многочисленные наблюдения о способности кортизона усиливать диурез и экскрецию натрия у здоровых людей и больных (Вовси М. С., Ратнер М. Я., 1962; Межебовский Р. Г., Гусева О. А., 1962). Такой же эффект можно наблюдать и в эксперименте на животных. По данным Т. С. Сулаквелидзе (1964, 1966), кортизон стимулирует диурез и выделение натрия у собак при экспериментальной патологии печени, сопровождаемой задержкой воды и солей. Большинство исследователей отмечают также калийуретическое действие кортизона у людей и у животных. Таким образом, кортизон наряду с диуретическим и салурическим действием может в случае введения больших доз или длительного лечения снижать экскрецию воды и натрия. Более определенное мнение складывается в отношении преднизона и других глкжокортикоидных препаратов. Они, как правило, усиливают диурез и выделение натрия (в меньшей степени и непостоянно — калия) у больных (Шевлягина М. И., 1960; Порфирьев Г. И., 1962; Мерзон А. К. и др., 1963) и в эксперименте.

По поводу влияния глюкокортикоидов на процессы фильтрации и реабсорбции у людей и животных с нормальной функцией надпочечников данные литературы разноречивы. Одни авторы связывают их диуретический эффект главным образом с усилением фильтрации и почечного кровотока, другие считают, что глюкокортикоиды не оказывают существенного влияния на фильтрацию, но вызывают выраженное снижение канальцевой реабсорбции воды и натрия (Вовси М. С., Ратнер М. Я., 1962). Наконец, ряд исследователей отмечают, что под влиянием глюкокортикоидов изменяются оба процесса: нарастает фильтрация и снижается реабсорбция (Мерзон А. К. и др., 1963; Палеева Ф. М., 1964).

Учитывая приведенные данные, наш сотрудник Ю. И. Иванов (1965, 1966) исследовал влияние кортизона и преднизона на диурез, экскрецию натрия и калия, а также фильтрацию и реабсорбцию у собак и крыс при однократном и длительном введении препаратов.

В опытах на крысах кортизон в дозе 30 и 50 мг/кг и преднизон в дозе 20 мг/кг подкожно усиливали суточный диурез и выделение электролитов. Потребление воды не изменялось, а при введении большей дозы кортизона даже снижалось. Экскреция креатинина увеличивалась недостоверно, что говорит против ведущей роли фильтрации в повышении диуреза. Действие кортизона отличалось тем, что усиление калийуреза было выражено в несколько большей степени. Аналогичный эффект наблюдался в опытах на собаках при внутривенном введении кортизона (5 мг/кг) и преднизона (2 мг/кг). Однако кортизон вызывал двухфазное действие. В первые 30—60 минут после введения мочеотделение было значительно снижено за счет уменьшения скорости клубочковой фильтрации и небольшого усиления фракционной реабсорбции, В этом периоде уменьшалось также выделение электролитов. Во второй фазе наступает постепенное усиление диуреза за счет главным образом уменьшения канальцевой реабсорбции. В это время повышается выделение натрия, но в значительно большей степени усиливалось выделение калия, в результате чего коэффициент Nа/К мочи снижается. Преднизон вызывает в ближайшие часы устойчивый полиурический и выраженный натрийуретический эффект за счет главным образом ослабления реабсорбции, хотя иногда повышается и фильтрация. Коэффициент Nа/К резко возрастает. Концентрация натрия и калия в плазме при действии обоих препаратов не изменяется.

Таким образом, кортизон и преднизон несомненно обладают диуретическим и салурическим действием, но в эффекте кортизона проявляются некоторые минералокортикоидные черты. Преднизон обладает более выраженным усиливающим влиянием на диурез и особенно натрийурез.

Как уже отмечалось, глюкокортикоиды играют важную роль в развитии диуреза после водной нагрузки. Однако приведенные экспериментальные данные касались главным образом адреналэктомированных животных. В опытах на интактных крысах и собаках оба препарата вызывали четкое усиление диуреза после водной нагрузки. При этом, учитывая первую (олигурическую) фазу действия кортизона, последний вводили за 2—3 часа, а преднизон за 1 час до водной нагрузки. Кроме того, усиливалась экскреция электролитов, причем сохранялась отмеченная уже особенность: кортизон в большей степени повышал калийурез, а преднизон — выделение натрия.

Длительное введение крысам кортизона (8 дней по 2 мг/кг) и преднизона (8 дней по 1 мг/кг) приводило к нарастанию диуреза, а в первые дни и натрийуреза. Менее существенно изменялся калийурез. Фильтрация, судя по экскреции креатинина, не изменялась или имела тенденцию к снижению. В связи с этим диуретический эффект зависел, по-видимому, от ослабления канальцевой реабсорбции.

**3. Механизм действия глюкокортикоидов на мочеотделение**

Противоположное влияние глюкокортикоидов и АДГ на водный диурез и канальцевую реабсорбцию воды, а также резкое угнетение водного диуреза при надпочечниковой недостаточности привело к теории о физиологическом антагонизме между корой надпочечника и нейрогипофизом. Было высказано предположение, что при недостаточности коры надпочечников усиливается секреция или повышается активность АДГ. Это, возможно, связано со снижением инактивации вазопрессина в печени. Некоторые авторы наблюдали снижение антидиуретической активности (АДА) плазмы при введении глюкокортикоидов в эксперименте и клинике. Однако много фактов противоречило этому. Так, например, адреналэктомия повышала АДА крови и на фоне гипофизэктомии. В то же время кортизон, повышая диурез у крыс, не влиял на антидиуретическое действие питуитрина или никотина, усиливающего секрецию АДГ. Анализируя литературу, появившуюся по этому вопросу, Peters (1960) отмечает, что теория антагонизма между корой надпочечников и нейрогипофизом мало обоснована. Того же мнения придерживаются и другие авторы, не подтвердившие способность глюкокортикоидов понижать активность АДГ и не наблюдавшие антагонизма между глюкокортикоидами и АДГ в опытах на животных. Так, совместное введение глюкокортикоидов и минералокортикоидов восстанавливает диурез после водной нагрузки у адреналэктомированных крыс с несахарным диабетом, т. е. без участия АДГ.

Взаимоотношения между глюкокортикоидами и АДГ были изучены впоследствии в связи с ролью печени в водном обмене (Сулаквелидзе Т. С., 1963; 1965, 1966а; Пронина Н. Н., 1965). При экспериментальной патологии печени у собак повышалась реабсорбция и снижалась экскреция воды и натрия, что сопровождалось повышением содержания АДГ в крови. На этом фоне кортизон оказывал диуретическое действие и снижал АДА крови. Авторы считают, что глюкокортикоиды улучшают детоксицирующую функцию печени, что приводит к быстрой инактивации АДГ.

Нам представляется, что приведенные данные о взаимосвязи секреции глюкокортикоидов и АДГ в значительной мере (если не полностью) объясняются тем, что в крови определяли не истинное содержание АДГ, а ее антидиуретическая активность, которая могла зависеть от многих гуморальных агентов, в том числе от самих глюкокортикоидов. Было установлено (Берхин Е. Б., Никитин А. И., 1968), что внутривенное введение собакам весьма небольших доз глюкокортикоидов (0,75—0,3—0,07 мг/кг гидрокортизона) снижает ее антидиуретическую активность плазмы при биологическом тестировании на крысах уже через 10 мин. Маловероятно, чтобы за это время улучшилась детоксицирующая функция печени и разрушилась часть АДГ. Однако для большей убедительности мы добавляли гидрокортизон в кровь, взятую из вены, после чего немедленно проводили биологическое определение антидиуретической активности в сравнении с той же плазмой без добавления гидрокортизона. При этом антидиуретическая активность плазмы снизилась почти до нуля. Таким образом, гидрокортизон сам по себе снижает антидиуретическую активность, что может быть ошибочно истолковано как снижение содержания АДГ. Учитывая это, а также приведенные данные литературы, мы полагаем, что влияние глюкокортикоидов на функцию почек не опосредуется через АДГ.

Химическая близость между глюкокортикоидами и минералокортикоидами может обусловить их антагонизм в отношении функции почек. Например, введение глюкокортикоидов могло бы по принципу обратной связи, воздействуя на аденогипофиз, уменьшить синтез кортикостероидов, в том числе альдостерона. Еще более вероятно периферическое антиальдостероновое действие глюкокортикоидов на уровне почечных канальцев. Ряд авторов допускают, что глюкокортикоиды изменяют функцию почек путем снижения секреции или активности альдостерона (Мерзон А. К. и др., 1966). В срезах надпочечников крыс, систематически получавших гидрокортизон, отмечено снижение образования альдостерона, а также ослабление действия альдостерона в отношении экскреции натрия и калия или его комбинации с кортикостероном. Наряду с этим имеются данные, согласно которым глюкокортикоиды при введении собакам и больным с отеками не изменяют секрецию альдостерона. Мы считаем сомнительным объяснение диуретического и салурического действия глкюкортикоидов снижением секреции альдостерона хотя бы потому, что последний относится к медленно действующим гормонам, тогда как эффект глюкокортикоидов проявляется довольно быстро. По всей вероятности антиальдостероновое действие глюкокортикоидов, если оно имеет место, происходит на уровне почки и протекает по типу конкурентного антагонизма.

Кроме всего, глюкокортикоиды могут оказывать и прямое действие на почки, хотя авторы, которые впервые ввели преднизон в почечную артерию собаки, не отметили изменений диуреза или выделения электролитов. Согласно данным Ю. И. Иванова (1966), при введении кортизона в кровоток одной Почки (вторая служила контролем) наблюдалась одностороннее снижение мочеотделения и натрийуреза счет уменьшения фильтрации и усиления реабсорбции, т е. явление, отмеченное в первом периоде после внутривенного введения. По-видимому, в эффекте кортизона имеется два компонента: один связан с непосредственым действием на почку, а второй является экстраренальным. Иное действие оказывал преднизон. При прямом действии на почку он вызывал четкое диуретическое действие (в основном за счет уменьшения реабсорбции воды) и несколько повышал натрииурез, однако в значительно меньшей степени, чем при внутривенном введении. Следовательно, преднизон также оказывает на почку как прямое (в основном на гидроурез), так и косвенное (в основном на натрийурез) действие. Прямое действие глюкокортикоидов на почку было недавно подтверждено при введении преднизолона в почечную артерию крысам.

Пока еще мало данных о клеточных механизмах прямого действия глюкокортикоидов. Возможно, при этом имеет значение их влияние на проницаемость канальцев для воды (Бондаренко Б. Б., 1972).

Представляется, что физиологическая роль глюкокортикоидов в отношении функции почек заключается, по крайней мере, частично, в том, что они противостоят натрийзадерживающему эффекту минералокортикоидов. В условиях вторичного гиперальдостеронизма с отечным синдромом задержка натрия и воды частично зависит и от сниженной секреции глюкокортикоидов, которая, по данным некоторых авторов, наблюдается, например, при застойной сердечной недостаточности. После сужения нижней полой вены у собак наряду с усилением секреции альдостерона снижается секреция глюкокортикоидов (Чудновский Г. С., 1971). Возможно, что они наряду с натрийуретическим фактором принимают участие в развитии феномена «ускользания» почки от натрийзадерживающего действия альдостерона. Не исключено также, что отсутствие отеков при первичном гиперальдостеронизме (синдром Конна) также отчасти связано с компенсирующим действием глюкокортикоидов. Секреция последних в этом случае, согласно некоторым авторам, также повышена (Ратнер Н. А. и и др., 1968). Это различие в уровне секреции глюкокортикоидов при первичном и вторичном гиперальдостеронизме имеет существенное значение для клиники. Представляет интерес также противоположное влияние глюко- и минералокортикоидов на тканевый обмен натрия, что несомненно отражается на его внешнем балансе.

Установлено, что альдостерон, задерживая в организме натрий, переводит его в связанную форму в депонирующих тканях, (кости, сухожилия), тогда как гидрокортизон мобилизует натрий из депо, переводя его в обменоспособную форму (Штеренталь И. Ш., 1969).

**ЛИТЕРАТУРА**

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