

Федерального государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
**«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ»**  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

## **НАУЧНЫЙ ДОКЛАД**

**КОЧИЕВА Дина Мамуковна**

### **ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ И ИЗМЕНЯЕМОМ КАЛЬЦИЕВОМ ГОМЕОСТАЗИСЕ**

<b>Направление подготовки</b>	30.06.01 Фундаментальная медицина
<b>Направленность</b>	14.03.03 Патологическая физиология
<b>Научный руководитель</b>	доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСО-Алании, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России <b>Джиоев Инал Германович</b>
<b>Рецензент</b>	доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России <b>Цаллагова Лариса Владимировна</b>
<b>Рецензент</b>	доктор медицинских наук, директор Института биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН <b>Датиева Фатима Сергеевна</b>

**Владикавказ, 2021**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Пролактин – гормон аденогипофиза, синтезируемый ацидофильными клетками в виде одноцепочечного 199 аминокислотного полипептида с тремя дисульфидными мостиками и со структурой сходной как у гормона роста.

Известны четыре изоформы циркулирующего в крови пролактина, которые отличаются молекулярным весом: «малый» – обладает высоким аффинитетом и высокой биологической активностью, «большой», «очень большой» и «гликолизированный», но иммуногенность их одинакова. «Большой» и «очень большой» пролактин, образованные в результате взаимодействия нескольких молекул негликозилированного пролактина, обладают более низкой чувствительностью к рецепторам, и более низкой биологической активностью, чаще выявляются при аденомах. «Малый» образуется в результате передвижения некоторых аминокислот негликозилированного пролактина.

Ген, кодирующий пролактин, представлен единственной копией в шестой хромосоме, а экспрессия гена пролактина находится под контролем трёх регуляторных участка, один из которых (Pit-1) стимулирует еще и экспрессию гена гормона роста и тиреотропина. Рецепторы пролактина обнаружены в молочных железах, сердце, лёгких, тимусе, печени, селезёнке, поджелудочной железе, почках, надпочечниках, матке, яичниках, яичках, мышцах скелета, коже и в некоторых отделах центральной нервной системы. Рецептор пролактина является трансмембранным семейства цитокиновых с внеклеточным доменом, которым он связывает пролактин, трансмембранные и цитоплазматический домены, и когда пролактин присоединяется к рецептору, то его активация приводит к активации тирозинкиназы и соответствующего сигнального пути.

Секреция пролактина гипофизом находится под регулирующим влиянием гипоталамуса по принципу угнетения биогенным амином дофамином, выделяемым дофаминергическими клетками, чьи дендриты оканчиваются на сосудах воротной системы гипофиза, образуя постоянно ингибирующее

влияние на синтез и секрецию пролактина. Поэтому при уменьшении выработки дофамина концентрация пролактина в крови возрастает. Хотя рилизинг-факторы типа пролактолиберины не обнаружены, но эстрогены способные стимулировать роста лактотрофов аденогипофиза и, соответственно, образование пролактина. Во время беременности лактация не начинается, несмотря на высокое содержание пролактина, что связано с тормозящим действием прогестерон, концентрация которого падает после родов и лактация становится возможной. Секреция пролактина, имеющая пульсирующий характер с превалированием в период сна, также увеличивается при приёме некоторых психотропных препаратов, особенно антипсихотиков, и снижается при приёме агонистов дофаминовых  $D_2$ -рецепторов, антагонистов эстрогенов, при приёме гормонов щитовидной железы и глюкокортикоидов.

Дофамин воздействует через находящиеся на мембране лактотрофов  $D_1$  и  $D_2$  рецепторы, первые из которых стимулируют аденилатциклазу, а вторые - угнетают. Дофамин, стимулируя  $D_2$ -рецепторы и снижая внутриклеточный цАМФ, уменьшает синтеза и секреции пролактина и тормозит деление клеток и синтез ДНК, что в конечном счёте запускает процесс слияния лизосом с секреторными гранулами и в результате многократного аутофагирования накапливается липофусцин, который, как пигмент старения ускоряет апоптоз и гибель лактотрофов.

Галоперидол способен блокировать постсинаптические дофаминергические  $D_2$  рецепторы, расположенные в мезолимбической системе, гипоталамусе и в экстрапирамидной системе, а длительный его приём, вследствие того, что он легко проходит барьеры и накапливается в передней доле гипофиза, вызывая повышение синтеза и секреции пролактина и снижение гонадотропных гормонов.

Гиперпролактинемия – повышение содержанием пролактина в крови по данным различных авторов встречается с частотой от 6 до 50 случаев на 100 тыс. человек (в 1971 году был предложен радиоиммунологический метод

определения пролактина). Наиболее частой причиной этой патологии может быть пролактинома в гипофизе.

Тема диссертационной работы входит в основной план НИР ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России по направлению «Анатомия, физиология и патология висцеральных систем». Разрешение на проведение экспериментов на лабораторных животных – крыс линии Вистар, было получено этическим комитетом академии 30 ноября 2017 года, протокол № 7.10.

Работа с животными, постановка на них опытов, выведение из них и последующая утилизация всегда проводились согласно приказами «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (МЗ РФ № 199н от 01. 04. 2016 г.) и «Ветеринарно-санитарные правила сбора, утилизации и уничтожения биологических отходов» (Минсельхоз РФ № 400 от 16. 08. 2007 г.).

**Целью работы** являлось систематическое комплексное изучение влияния экспериментальной эндогенной гиперпролактинемии на водо- и ионовыделительную функцию почек в условиях гиперкальциемии.

Для решения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

1. В условиях экспериментальной модели эндогенной гиперпролактинемии исследование спонтанного диуреза, основных процессов мочеобразования, концентрации кальция, натрия и калия в плазме крови и показатели их обработки в почках (экскреция, фильтрационный заряд, реабсорбция и экскретируемая фракция), содержания креатинина и общего белка в плазме крови, степени протеинурии, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и пероксидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.
2. В условиях экспериментальной модели гиперкальциемии исследование спонтанного диуреза, основных процессов

мочеобразования, концентрации кальция, натрия и калия в плазме крови и показатели их обработки в почках (экскреция, фильтрационный заряд, реабсорбция и экскретируемая фракция), содержания креатинина и общего белка в плазме крови, степени протеинурии, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и пероксидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.

3. В условиях экспериментальной модели эндогенной гиперпролактинемии на фоне гиперкальциемии исследование спонтанного диуреза, основных процессов мочеобразования, концентрации кальция, натрия и калия в плазме крови и показатели их обработки в почках (экскреция, фильтрационный заряд, реабсорбция и экскретируемая фракция), содержания креатинина и общего белка в плазме крови, степени протеинурии, состояния антиоксидантной системы по активности каталазы и супероксиддисмутазы и пероксидации липидов по содержанию малонового диальдегида и гидроперекисей.
4. Для анализа механизмов изменения водовыделительной функции почек провести изучение электролитно-мочевинного профиля (натрия и мочевины) в слоях ткани почек (корковом и мозговом веществах, в почечном сосочке) при гиперпролактинемии, гиперкальциемии и их сочетания.
5. Для подтверждения создания модели эндогенной гиперпролактинемии введением галоперидола исследование водо- и ионовыделительной функции почек и остальных исследуемых показателей при приёме агониста допаминовых рецепторов, оказывающего прямое стимулирующее действие на D<sub>2</sub>-рецепторы лактотропных клеток гипофиза и тем самым предотвращая повышение синтеза и секреции пролактина.

Научная новизна работы состоит в том, что проведенные исследования функции почек в условиях эндогенной гиперпролактинемии, создаваемой трехнедельным введением галоперидола, вызывают снижение спонтанного диуреза за счёт усиления канальцевой реабсорбции воды, обусловленного повышением осмолярности ткани почек, гипокальциемию, гиперкальций- и калийурез и снижение экскреции натрия с мочой, также в результате изменения процессов их реабсорбции в канальцах почек.

В условиях гиперкальциемии, создаваемой введением витамина D<sub>3</sub>, когда отмечается повышение в крови содержания кальция и креатинина, снижение спонтанного диуреза вначале в результате усиления всасывания воды в тубулярном аппарате почек, а затем и уменьшения клубочковой фильтрации, протеинурия и усиление выделения кальция с мочой, проявления гиперпролактинемии как эндогенного, так и экзогенного происхождения усиливаются. Что предполагает рекомендовать при лечении больных с гиперпролактинемией определять содержание кальция крови, так как его повышение может ухудшать показатели функции почек.

Исследования носят экспериментальный характер и полученные результаты относятся к области фундаментальных знаний, расширяя представление об эффектах избытка пролактина, раскрывают ранее неизвестные механизмы его действия на функции почек в условиях гиперкальциемии. Теоретическое (для патофизиологии эндокринной системы, нефрологии) и клиническое (для эндокринологов, фармакологов и гинекологов) значение работы состоит в том, что она вскрывает мало известные аспекты механизмов нарушения функции почек при гиперпролактинемии в условиях избытка содержания кальция в крови. Материалы диссертации о влиянии функции почек в условиях гиперпролактинемии при гиперкальциемии внедрены в учебный процесс и используются в преподавании и научно-исследовательской работе на кафедрах патологической физиологии и гинекологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследования проводили на 130-и половозрелых лабораторных крысах линии Вистар примерно одинакового веса (от 170 до 210 г, со средним весом  $190 \pm 15$  г), которые были разделены следующим образом: контрольная группа (20 крыс); с моделью эндогенной гиперпролактинемии (30 крыс); с моделью гиперкальциемии (30 крыс); с моделью эндогенной гиперпролактинемией на фоне гиперкальциемии (30 крыс) и 20 крыс с введением стимулятора  $D_2$ -рецепторов и тем самым предотвращая их ингибирование, создаваемое введением галоперидола.

Модель эндогенной гиперпролактинемии создавали путём в/м ежедневного введения крысам первой группы в течение 21 дня нейролептика галоперидола в дозе 0,2 мг/100 г.

Модель гиперкальциемии создавали путём перорального (через зонд в желудок) введения крысам витамина  $D_3$  (аквадетрим) в дозе 5000 МЕ/100г, также в течение трёх недель (вторая группа).

Крысам третьей группы вводили одновременно нейролептик (галоперидол) и витамин D (аквадетрим) каждый день в указанных дозах и аналогичным временем.

На животных четвёртой группы раз в неделю вводили блокатор развития галоперидоловой эндогенной гиперпролактинемии каберголин в дозе 1,5 мкг/100г, то есть в первый, восьмой и пятнадцатый дни введения галоперидола. Причина проведения экспериментов с применением стимулятора дофаминовых  $D_2$ -рецепторов была вызвана тем, что, во-первых, у нас не было возможности найти и использовать крысиный пролактин, даже человечески пролактин в виде препарата лактин (Россия) снят с производства, во-вторых, иммуноферментное определение уровня пролактина после введения галоперидола, неправомочно, так как результаты не могут отражать истинного уровня пролактина, который у

крыс видоспецифический и для него есть свои иммуноферментные наборы (EIA CD Prolactin, фирма Bertin bioreagent, США), доступ к которым мы не имели. Поэтому использовали блокатор развития гиперпролактинемии, препаратом с высокой степенью доказанной эффективности.

Дизайн экспериментов состоял в том, что введение крысам галоперидола и аквадетрима и в отдельности, и вместе, хоть и были ежедневно в течение двадцати одного дня, но мочу в спонтанном состоянии собирали четыре раза – на следующий день после однократного введения, одно-, двух- и трёхнедельного введения.

Для сбора мочи в спонтанном состоянии крыс на шесть часов помещали в мочесборники, в которых вся выделившаяся моча в чистом виде поступала в отдельную емкость. В собранной моче, а также в плазме крови, полученной в состоянии обезболивания внутрибрюшинным введением анестетика общего действия золетила в дозе 0,1 мл/100г, определяли содержание эндогенного креатинина (метод Поппера), общего белка (метод Лоури в моче и биуретовый в плазме крови), мочевины (с тиосемикарбозидом) и кальция (с помощью эриохрома синего) спектрофотометрически (Unico 2800), натрия и калия методом пламенной фотометрии (ПАЖ-2), а также содержание мочевины и натрия в гомогенате слоёв ткани почек (корковом и мозговом веществах, почечном сосочке), соответственно спектрофотометрически и пламенной фотометрией, о состоянии перекисного окисления липидов судили по содержанию гидроперекисей в плазме крови и малонового диальдегида в эритроцитах, а об антиоксидантной защите – по активности каталазы и супероксиддисмутазы в эритроцитах.

Расчётные показатели были диурез, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция воды, экскреция кальция, натрия, калия, их фильтрационные заряды, канальцевая реабсорбция и экскретируемая фракции для кальция и натрия.

Полученные в ходе опытов результаты подвергались статистической обработке (программа «GraphPad Prizm 8.41») с использованием параметрического метода сравнения средних величин (t-критерий Стьюдента).

### **СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ**

Как мы и предполагали однократное введение галоперидола и аквадетрима со сбором мочи на следующий день в спонтанном состоянии не оказало влияния на диурез и основные процессы мочеобразования, так как для проявления их возможных эффектов на функции почек необходимо, чтоб произошла аккумуляция этих препаратов в организме после введения в течение нескольких дней подряд. Поэтому после однократного приёма галоперидола и аквадетрима диурез, скорость клубочковой фильтрации и объём канальцевой реабсорбции воды были такими же как у контрольных крыс. Не изменились и содержания в плазме крови креатинина, общего белка, мочевины, натрия, калия и кальция.

Недельный эксперимент показал, что введение галоперидола не оказало особого влияния на процесс мочеобразования, хотя диурез немного снизился, несмотря на тенденцию к ускорению клубочковой фильтрации, но одновременно усилилась и канальцевая реабсорбция воды. Не изменилась и протеинурия.

Введение аквадетрима вызвало достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение количества выделившейся мочи, что было обусловлено усилением обратного всасывания воды в канальцах почек. При этом степень протеинурии хоть и повысилась на 25%, но не имела статистически значимого отличия от контроля.

Совместное введение галоперидола и аквадетрима способствовало уже повышению ( $p < 0,05$ ) содержанию общего белка в моче, и диурез снизился в большей степени, что также было связано с усилением канальцевой реабсорбции воды.

Двухнедельное ежедневное введение галоперидола уже способствовало статистически значимому ( $p < 0,05$ ) уменьшению диуреза вследствие большего обратного всасывания воды в тубулярном аппарате, гломерулярная фильтрация при этом не изменилась. В выделении белка с мочой, кроме тенденции к повышению, ничего не поменялось, что соответствует литературным данным о том, что при гиперпролактинемии не меняется содержание белка в моче.

Введение аквадетрима способствовало снижению и диуреза, и скорости клубочковой фильтрации, а канальцевая реабсорбция по-прежнему оставалась повышенной. Одновременно на 50% ( $p < 0,01$ ) увеличилось содержание белка в моче.

Совместное введение галоперидола и аквадетрима снизило диурез еще значительней (на 35,3%,  $p < 0,001$ ) и усилило степень протеинурии в 1,75 раза ( $p < 0,001$ ).

Но наиболее выраженные изменения отмечались при завершении опытов после трехнедельного ежедневного введения галоперидола и аквадетрима. Так диурез, если сравнивать с данными интактных крыс, после введения галоперидола снизился в 1,42 раза, после аквадетрима – в 1,7 раза, а при их совместном введении еще более – в 2,12 раза. Канальцевая реабсорбция воды была усилена при всех вариантах, а вот клубочковая фильтрация у крыс первой группы, получавших нейролептик, ускорилась. Степень протеинурии после введения галоперидола оставалась на прежнем уровне, а после введения витамина D и, особенно совместно его с галоперидолом, протеинурия стала в 1,87 и 2,1 раза, соответственно, больше.

То есть совместное введение галоперидола и аквадетрима усиливает снижение спонтанного шестичасового диуреза не только после трёхнедельного, но и после двух и недельного введения, то есть гиперкальциемия ускоряет и усиливает проявления гиперпролактинемии.

Относительно других исследуемых показателей, в частности содержания в плазме крови креатинина (показатель нормальной функциональности почек),

общего белка (показатель патологии клубочкового аппарата) и мочевины (показатель общей интоксикации и нарушение белкового обмена) можно отметить следующее.

Введение галоперидола особо не повлияло на уровень креатинина в плазме крови и даже максимальное его значение в  $76,14 \pm 3,79$  мкмоль/л на 22-й день не имело достоверного отличия от контроля, равного  $68,44 \pm 3,42$  мкмоль/л. Содержание креатинина является. Введение аквадетрима вызвало статистически значимое повышение креатинина уже через две недели ( $p < 0,02$ ), которое при завершении опытов стало еще больше ( $p < 0,001$ ). При совместном введении нейролептика и витамина D также отмечалось повышение креатинина в плазме крови, но в меньшей степени.

Уровень общего белка в плазме крови у крыс, получавших галоперидол на протяжении всего эксперимента не отличался от контроля ( $61,85 \pm 2,47$  г/л), а после введения аквадетрима, а также его с галоперидолом, отмечалась тенденция к снижению, но без статистически значимых изменений. И хоть у крыс второй и третьей групп наблюдалось повышение степени протеинурии, но она не приводила к развитию протеинемии. Возможно, что этому способствовало более полноценная, чем в обычном состоянии, белковая пища (добавление варёных яиц).

Введение крысам галоперидола не сказалось на содержании в крови мочевины –продукта распада белков, в которой находится азот ненужный для организма и подлежащий удалению с мочой. Её уровень при завершении недельного введения галоперидола был немного ниже контроля ( $4,76 \pm 0,32$  ммоль/л), после двухнедельного стал немногим больше нормы, а на 22-й день ( $5,85 \pm 0,41$  ммоль/л) хоть и превысил контрольное значение на 22,8%, но это не имело статистически значимого отличия.

Введение аквадетрима способствовало прогрессивному повышению содержания мочевины в крови, которое с конца второй недели имело статистически значимое ( $p < 0,05$ ) отличие, а при завершении опытов на 22-й день превышало контроль почти в два раза ( $p < 0,001$ ).

При совместном введении нейролептика и витамина D содержание мочевины в плазме крови крыс в первые две недели было близким к значениям, полученным при отдельном введении аквадетрима, а в конце третьей превышало норму в 2,3 раза ( $10,92 \pm 0,87$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ).

Отмеченное изменение диуреза, в основе которого было усиление канальцевой реабсорбции, послужило причиной выяснения механизма этого процесса и определения электролитно-мочевинный профиля и осмотического давления в слоях ткани почек (в корковом и мозговом веществах, почечном сосочке), которое оказывает влияние на движение воды из просвета канальцев в клетки и интерстиций, а затем в общий кровоток. А так как осмотическое давление в основном создают такие активные вещества, как мочевина и натрий, мы и определяли их содержание.

Недельное введение галоперидола показало, что в содержании мочевины во всех слоях ткани почек наметилась тенденция к повышению, которая в конце второй недели от уровня контроля в  $22,46 \pm 1,34$ ,  $39,86 \pm 2,18$  и  $85,47 \pm 4,64$  мкмоль/г влажного веса, соответственно в корковом веществе, мозговом и почечном сосочке, повысилась на 19,4% ( $p < 0,05$ ), 27,2% ( $p < 0,01$ ) и на 29,6% ( $p < 0,01$ ). Более значимо (на 24,5%, 30,5% и 33,7%, соответственно в отмеченных слоях почек) повышение было при завершении экспериментов.

Чем могло быть вызвано повышение уровня мочевины в слоях ткани почек? Конечно при увеличении в крови такое могло быть, но как мы отметили этого не было. Следовательно, это было обусловлено чем-то другим. Возможно, что при создаваемой гиперпролактинемии в гипоталамусе усиливается синтез и секреция антидиуретического гормона, который способен не только усиливать канальцевую реабсорбцию воды, но и активировать переносчик, усиливающий выход мочевины из собирательных трубочек в окружающий интерстиций.

Содержание натрия в слоях ткани почек после введения галоперидола также произошли аналогичные изменения, но в меньшей степени, чем мочевины и были они в конце третьей недели, причём в основном в корковом и

мозговом веществах, в почечном сосочке отмечалась только тенденция к повышению.

Изменение содержания мочевины и натрия в слоях ткани почек при введении крысам аквадетрима были иные: уровень мочевины повышался, но в большей степени, чем при введении галоперидола, а натрия в первую и во вторую недели в корковом и мозговом веществах снизился и не изменился в почечном сосочке, а в дальнейшем во всех слоях не отличался от нормы.

При совместном введении галоперидола и аквадетрима уровень натрия в гомогенате ткани слоёв почек у крыс всех трёх экспериментальных групп практически не отличался от нормы, вернее отличия были в пределах только статистических колебаний, а содержание мочевины было повышено начиная с первой недели и до окончания экспериментов.

Очевидно, что причиной отмеченного снижения спонтанного диуреза, вследствие усиления канальцевой реабсорбции воды, как при отдельном введении препаратов, так и совместном, было повышение осмотического давления в слоях ткани почек, создаваемом в первую очередь повышенным содержанием мочевины.

Что касается состояния ионовывделительной функции почек, о которой мы судили по обмену кальция, натрия и калия, то можно отметить следующее.

Изучение обмена кальция выявило, что введение галоперидола оказало влияние на обмен кальция, чей уровень в плазме крови при недельном введении оставался в пределах нормы, а в двух- и трёхнедельных опытах был снижен ( $p < 0,05$ ), но при этом экскреция кальция, наоборот, увеличилась, причем уже после недельного введения галоперидола. Очевидно, что создаваемая эндогенная гиперпролактинемия, оказывает патологическое воздействие на ремоделирование костной ткани с превалированием резорбции над активностью формирования костной ткани, на что имеются литературные ссылки.

Введение витамина D, как и следовало ожидать, увеличило концентрацию кальция в плазме крови уже с первой недели и продолжало повышаться, и на 22-й день достигла  $3,12 \pm 0,14$  ммоль/л против контрольного уровня в  $2,36 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Одновременно значительно повысилась экскреция кальция, превысив контроль ( $0,68 \pm 0,05$  мкмоль/час/100г) в конце третьей недели ( $2,24 \pm 0,25$  мкмоль/час/100г) в 3,29 раза ( $p < 0,001$ ).

При совместном введении препаратов также отмечалось повышение кальция в плазме крови и его экскреции с мочой уже с первой недели, с постоянным нарастанием, но в меньшей степени, чем при введении только аквадетрима.

Проведённые расчеты показали, что причиной отмеченного кальцийуреза было не повышение его фильтрационного заряда, оно не менялось, а ослабление относительной канальцевой реабсорбции иона и, соответственно повышение его экскретируемой фракции как при введении галоперидола, так и аквадетрима и при их совместном приёме, особенно после трехнедельного.

Натрий, играющий одну из основных ролей в водно-солевом обмене, в поддержании осмотического давления и постоянстве внутренней среды организма, при изменении диуреза, очевидно, должен меняться. Данные литературы о влиянии самого галоперидола на обмен натрия разноречивые, но мы получили следующее. В конце первой недели введения галоперидола содержание натрия в крови уменьшилось ( $p < 0,05$ ), но во второй и третьей неделях оно соответствовало значению интактных крыс контрольной группы. А экскреция его в первую неделю повысилась и причиной этого было снижение его канальцевой реабсорбции и повышения экскретируемой фракции. Начиная с конца второй недели и при завершении экспериментов экскреция натрия снизилась с  $8,34 \pm 0,64$  мкмоль/час/100г на 28,8% ( $p < 0,05$ ) и 32,2% ( $p < 0,01$ ), что уже было вследствие усиления канальцевой реабсорбции.

Введение аквадетрима не повлияло на содержание натрия в плазме крови на протяжении всех исследований, но тем не менее экскреция его изменилась –

повысившись статистически значимо от уровня контроля на 50,4%, 63,7% и 53,4% в первую, вторую и третью недели экспериментов, соответственно. И всегда этому способствовало ослабление обратного всасывания натрия из первичной мочи в канальцах почек. И это, несмотря на то, что в конце третьей недели фильтрационный заряд его статистически значимо снизился ( $p < 0,02$ ), что было связано со снижением скорости клубочковой фильтрации, но так как степень снижения канальцевой реабсорбции была существенней, то это перекрыло снижение и способствовало натрийурезу.

При совместном введении галоперидола и аквадетрима содержание натрия в крови также не изменилось, а определяемые и рассчитываемые показатели обработки натрия в почках в этом случае были аналогичны как при гиперкальциемии.

Изменения обмена калия – основного внутриклеточного катиона, были следующими. Введение галоперидола не отразилось на содержании калия в плазме крови, но способствовало повышению его экскреции, причём с одинаковой интенсивностью с самого начала, и до завершения экспериментов. При этом фильтрационный заряд калия не менялся, и сказать в чём могла быть причина калийуреза, можно только в предположении, что, очевидно, менялась его канальцевая экскреция (говорить о канальцевой реабсорбции калия нет возможности из-за его способности экскреции).

При введении витамина D, как в отдельности, так и совместно с галоперидолом, содержание калия в крови не изменилось, а выявленные изменения обработки его в почках были аналогичны тому, как это происходило с натрием – повышение экскреции с мочой при стабильном фильтрационном заряде, за исключением его снижения после трехнедельного введения аквадетрима, что как мы уже отмечали было обусловлено снижением скорости гломерулярной фильтрации.

Таким образом, снижение в плазме крови содержания кальция и повышение его экскреции с мочой за счёт усиления его абсолютной

канальцевой реабсорбции после введения галоперидола и создания гиперпролактинемии, на фоне гиперкальциемии усиливается. Галоперидол вызывает натрийурез (вследствие ослабления канальцевой реабсорбции) и калийурез, а гиперпролактинемия, наоборот, снижение экскреции с мочой натрия (усиление обратного всасывания иона в канальцах почек) и повышения калия. На фоне гиперкальциемии гиперпролактинемия сопровождается как натрий-, так и калийурезом.

Что касается состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, то они при введении галоперидола в первую неделю не менялись. В конце второй отмечалось повышение как перекисидации липидов, так и антиоксидантной защиты, а в конце третьей было превалирование активных форм кислорода, о чем мы судили по повышению уровня малонового диальдегида ( $25,74 \pm 1,42$  мкмоль/л – контроль,  $34,65 \pm 2,38$  мкмоль/л – галоперидол,  $p < 0,001$ ) и гидроперекисей ( $4,45 \pm 0,27$  мкмоль/л – контроль,  $5,64 \pm 0,35$  мкмоль/л – галоперидол,  $p < 0,01$ ). Активность ферментов антиоксидантной системы – каталазы и супероксиддисмутазы, хоть и были выше контрольного уровня, но меньше, что при двухнедельных опытах, что, очевидно связано с их истощением.

При создаваемом гипервитаминозе изменения начали появляться с первой же недели с повышением перекисидации липидов, снижением активности каталазы ( $6,12 \pm 0,25 \times 10^{-4}$  МЕ/1г Нб – контроль,  $5,54 \pm 0,27 \times 10^{-4}$  МЕ/1г Нб – аквадетрим,  $p < 0,05$ ), но при этом активность супероксиддисмутазы усиливалась ( $65,25 \pm 2,28$  ед.ингибир. – контроль,  $73,48 \pm 3,12$  ед.ингибир. – аквадетрим,  $p < 0,05$ ). При завершении двухнедельных опытов отличия от уровня контроля усилились, то есть содержания малонового диальдегида и гидроперекисей повысились, усилилась активность супероксиддисмутазы, а каталазы стала слабее. При завершении трёхнедельных опытов степень перекисидации липидов стала меньше, чем была за одну неделю до этого,



1. Трёхнедельное введение крысам линии Вистар галоперидола в дозе 0,2 мг/100г для создания эндогенной гиперпролактинемии вызывает снижение шестичасового спонтанного диуреза в результате усиления канальцевой реабсорбции воды. Содержание креатинина, общего белка в крови и степень протеинурии не меняются. Концентрация кальция в плазме крови снижается.
2. Трёхнедельное введение крысам линии Вистар витамина D<sub>3</sub> (аквадетрим) в дозе 5 000 МЕ/100г вызывает повышение в крови содержание кальция, снижает диурез сначала вследствие усиления канальцевой реабсорбции воды, а затем и ослабления клубочковой фильтрации. Повышается степень протеинурии и содержание в крови креатинина. Содержание креатинина и кальция в плазме крови повышаются.
3. Трёхнедельное введение крысам линии Вистар галоперидола и аквадетрима способствует более выраженному, чем при их отдельном введении, снижению диуреза, появляется протеинурия и повышение в крови креатинина, которые не были характерны при введении галоперидола. Содержание кальция и креатинина в крови повышаются.
4. Причиной усиления канальцевой реабсорбции воды было повышение осмотического давления в слоях ткани почек, создаваемом повышенным содержанием, в основном, мочевины и натрия.
5. Гиперпролактинемический кальцийурез, обусловленный ослаблением абсолютной канальцевой реабсорбции, и калийурез на фоне гиперкальциемии усиливаются, а снижение экскреции натрия, вызванное усилением его обратного всасывания в канальцах почек, в этом случае приобретает противоположный эффект.
6. При эндогенной гиперпролактинемии отмечается усиление перекисидации липидов, к которой на фоне гиперкальциемии присоединяется ослабление антиоксидантной защиты.

