

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДО- И ЭКЗОГЕННОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ НА ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Таболова Л.С., Джиоев И.Г., Акоева Л.А., Гиреева Л.А.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Владикавказ, Россия (362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40), e-mail: inal44@mail.ru

О пролактине как о гормоне и его эндокринных свойствах известно немало и давно, но в последнее время выясняются его связи с другими системами и участие во многих процессах жизнедеятельности. Вместе с тем нельзя дать однозначного ответа на вопрос о влиянии пролактина на функции почек и водно-солевой обмен. Целью работы было изучение влияния гиперпролактинемии на диурез и основные процессы мочеобразования, и при наличии изменений вскрытие механизмов, лежащих в их основе. На крысах линии Вистар были созданы экспериментальные модели гиперпролактинемии эндогенной (введением *per os* в течение 22-х дней блокатора D₂ рецепторов – галоперидола в дозе 0,2 мг/100г) и экзогенной (в/м введением в течение семи дней лактина в дозе 9 ед/100г). Прием галоперидола оказывает прогрессирующее снижение водного диуреза, вследствие повышения канальцевой реабсорбции воды, при неизменной скорости клубочковой фильтрации. Введение лактина вызывает аналогичные изменения. Повышение канальцевой реабсорбции воды обусловлено ростом осмотического градиента в слоях почек из-за повышения содержанием мочевины и натрия. Эти эффекты лактина носят временный функциональный характер, а сходство изменений при длительном введении галоперидола и лактина позволяет считать, что они вызваны эндогенной гиперпролактинемией.

Ключевые слова: лактин, галоперидол, водный диурез, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, мочевина, натрий, слои почек, пролактин, гиперпролактинемия.

INFLUENCE OF EXPERIMENTAL ENDOGENOUS AND EXOGENOUS HYPERPROLACTINEMIA ON WATER SECRETORY FUNCTION OF KIDNEYS

Tabolova L.S., Dzhioev I.G., Akoeva L.A., Gireeva L.A.

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia (362019, Vladikavkaz, street Pushkinskaya, 40)

Of prolactin as a hormone it is known much and long ago, especially of its endocrine properties, and in its communications with other systems and participation in many processes of activity lately become clear. At the same time it is impossible to give a definite answer to a question of its influence on functions of kidneys and a water-salt exchange. Studying of influence of a hyperprolactinemia on diuresis and the main processes of uropoiesis, and in the presence of changes, opening of the mechanisms lying in their basis was the purpose of our work. On Wistar rats were created the experimental models of a endogenous hyperprolactinemia (*per os* introduction within 22 days of a blocker of D₂ of receptors – a haloperidol in a dose of 0,2 mg/100g) and exogenous hyperprolactinemia (*in/m* introduction of lacticin within seven days in a dose of 9 pieces / 100g). Intake of a haloperidol causes progressing decrease of water diuresis, owing to increase of tubular reabsorption of water, at invariable speed of a glomerular filtration. Introduction lacticin causes similar changes. Increase of a tubular reabsorption of water is caused by growth of an osmotic gradient in layers of kidneys because of increase of the content of urea and sodium. These effects of lacticin have temporary functional character, and similarity of changes within long introduction of a haloperidol and lacticin allows to consider that they are caused by an endogenous hyperprolactinemia.

Keywords: lacticin, haloperidol, water diuresis, glomerular filtration, tubular reabsorption, urea, sodium, layers of kidneys, prolactin, hyperprolactinemia.

Введение. На современном этапе развития эндокринологии о пролактине известно как о гормоне, выполняющем большое количество различных функций, имеющих непосредственное отношение к эндокринной, дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной системам, к метаболической и ноцицептивной функциям, к формированию материнского инстинкта, к долгосрочной памяти и многое другое [4,5,9].

Повышение уровня пролактина может быть проявлением как самостоятельного гипоталамо-гипофизарного заболевания, так и одним из синдромов при различных эндокринопатиях, соматогенных и нервно-психических нарушениях [1,2,5]. Причины гиперпролактинемии могут быть как физиологические (стимуляции пролактин-рилизинг-факторов во время сна, при стрессе, физической нагрузки, акте сосания и др.), так и патологические (аденому гипофиза, соматотропин-секретирующие опухоли гипофиза, болезнь Иценко – Кушинга, синдром Нельсона, краниофарингиома, первичный гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность, синтез антител к пролактину и лактотропоцитам) и фармакологические (блокаторы D-рецепторов и ингибиторы синтеза пролактина и декарбоксилазы) [7,8].

Целью нашего исследования было изучение влияния гиперпролактинемии на функции почек, в частности на диурез и основные процессы мочеобразования, и при наличии изменений, вскрытие механизмов, лежащих в их основе.

Материал и методы исследования. Для решения поставленной цели были созданы на крысах линии Вистар экспериментальные модели эндогенной и экзогенной гиперпролактинемии. Первую создавали введением в течение 22-х дней блокатора D₂ рецепторов – галоперидола в дозе 0,2 мг/100 г [8]. Модель экзогенной гиперпролактинемии – создание в/м введением препарата пролактина «лактин» в дозе 9 ед/100г [8]. Исследования водного диуреза проводили после введения крысам через зонд в желудок водопроводной воды в объеме 5 % их массы (в серии опытов с галоперидолом водная нагрузка вводилась одновременно с ним, а с лактином – через 2,5 часа после инъекции). Контрольную группу составляли интактные крысы, получавшие водную нагрузку. Всех крыс зажали на три часа в специальные клетки для сбора мочи отдельно за каждый час. В собранной моче определяли содержание эндогенного креатинина (спектрофотометрически методом Поппера) [6], для последующего расчета скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды. В слоях ткани почек и в плазме крови определяли содержание мочевины (спектрофотометрически с использованием тиосемикарбазида) [3] и натрия (пламенной фотометрией методом) [6].

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что в сериях опытов с эндогенной гиперпролактинемией, создаваемой ежедневным, в течение 22-х дней, введением галоперидола, можно выделить два периода: ранний, когда проявляются эффекты самого препарата, и поздний, обусловленный создаваемой им гиперпролактинемией.

Однократное введение галоперидола достоверно ($p < 0,05$) снизило водный диурез на первом часе до $1,63 \pm 0,2$ мл/час/100 г (контроль $2,1 \pm 0,16$ мл/час/100 г), а на втором и третьем часах, наоборот, отмечалось незначительно повышение, в результате чего количество выделенной мочи за три часа у экспериментальных крыс ($4,63 \pm 0,53$ мл/3часа/100 г) не отличалось от контроля ($4,4 \pm 0,43$ мл/3часа/100 г).

С продолжением введения крысам галоперидола уменьшение диуреза усиливалось и на 12-й день на первом часе ($1,04 \pm 0,18$ мл/час/100г, $p < 0,001$) было в два раза меньше, а суммарно за три часа ($3,44 \pm 0,41$ мл/3 часа/100г) впервые за все время введения галоперидола стал достоверно ($p < 0,05$) меньше контроля.

Дальнейшее продолжение эксперимента уже практически не отразилось на количестве выделяющейся мочи, и максимальное снижение водного диуреза отмечалось на 15-м ($0,96 \pm 0,12$ мл/час/100г, $p < 0,01$) и 22-м ($0,97 \pm 0,11$ мл/час/100 г) днях введения галоперидола, когда еще отмечалось торможение диуреза на втором и третьем часах, и за три часа мочи выделилось меньше ($3,19 \pm 0,38$ и $3,21 \pm 0,35$ мл/3 часа/100 г соответственно, $p < 0,01$), и в среднем снижение диуреза было на 31,2 %.

Таким образом, уменьшение водного диуреза у крыс после перорального введения галоперидола вначале обусловлено действием самого препарата (ранний эффект), а при длительном введении уменьшение количества выделяющейся мочи вызвано способностью этого антипсихотоника повышать в крови содержание эндогенного пролактина (поздний эффект).

Изучение основных процессов мочеобразования для объяснения причины снижения водного диуреза у крыс показало, что как ранний, так и поздний антидиуретический эффекты галоперидола обусловлены усилением канальцевой реабсорбции воды с контрольного уровня в $92,73 \pm 0,85$ % до $95,4 \pm 0,58$ % (в первый день, $p < 0,01$); до $96,99 \pm 0,54$ % – на 12-й день ($p < 0,001$); до $97,85 \pm 0,26$ % и $97,28 \pm 0,37$ % на 15-й и 22-й дни ($p < 0,001$). Что касается скорости клубочковой фильтрации, то она на протяжении всего эксперимента, кроме тенденции к ускорению за первые два часа, не менялась, и в среднем за три часа изменение скорости клубочковой фильтрации укладывалось в среднестатистические колебания разброса.

То, что поздние эффекты галоперидола на диурез опосредованы повышением пролактина без определения его содержания в крови, не может быть однозначным и утверждающим, несмотря на то, что на это имеются литературные данные [1,4,5], и как минимум должно быть подтверждено аналогичными результатами изменения водовыделительной функции почек при введении пролактина. Поэтому мы решили провести сравнение данных влияния на диурез эндогенной гиперпролактинемии, вызванной длительным приемом галоперидола и экзогенной гиперпролактинемии, созданной введением самого гормона.

Доза лактина из-за отсутствия однозначных данных литературы определялась эмпирически в/м введением препарата, начиная с 1 ед/100г и прибавляя по одной единице. Повышение дозы до 8 ед/100г оказывало на водовыделительную функцию почек слабое действие, а начиная с 9 ед/100г – выраженное, которое при дальнейшем увеличении вызывало значительное торможение водного диуреза. Поэтому нами была выбрана доза лактина в 9 ед/100 г как средняя между слабыми и резкими изменениями диуреза.

Выяснив дозу лактина, мы начали ставить опыты с определением времени его введения относительно водной нагрузки. При одновременном введении лактина и водной нагрузки процент выведения жидкости из организма за три часа составлял $72,86 \pm 3,42$ % ($n=22$), против $88,79 \pm 3,16$ % ($n=31$) у контрольных крыс ($p < 0,01$). Изменение диуреза было связано с тем, что на третьем часе он был достоверно снижен ($p < 0,002$), на втором отмечалась тенденция к уменьшению, а на первом часе диурез изменений не наблюдалось.

При введении водной нагрузки через один час после инъекции лактина ($n=20$) количество мочи, выделившейся за три часа, от объёма введенной водопроводной воды составляло $70,36 \pm 3,24$ % ($p < 0,002$). При этом диурез был достоверно ($p < 0,01$) снижен на втором и третьем часах. Введением нагрузки через два часа после гормона ($n=17$) торможение диуреза усилилось ($p < 0,001$) за счет первых двух часов. В случае же нагрузки крыс водопроводной водой через три часа после инъекции лактина ($n=19$), количество выделившейся за три часа мочи от введенной воды составило $77,25 \pm 4,52$ %, что оставалось меньше ($p < 0,05$) контроля, но стало на 13,9 % больше данных введения водной нагрузки раньше инъекции гормона за два часа. Сопоставление полученных результатов всех поставленных вариантов опытов позволяет сделать заключение о целесообразности введения лактина за 2,5 часа до водной нагрузки, что исключит влияние примесей, вероятно имеющихся в лактине, прежде всего вазопресина, и в то же время не сдвинет назад проявление эффекта самого гормона.

Итак, в/м ведение крысам линии Вистар лактина в дозе 9 ед/100 г и последующая, через 2,5 часа, нагрузка водопроводной водой в объеме 5 % от их массы и сбор выделившейся мочи в течение трех часов в отдельности за каждый показал, что в первый день опытов диурез за первый час с $2,35 \pm 0,2$ мл/час/100 г снизился с до $1,56 \pm 0,12$ мл/час/100г ($p < 0,01$). За второй час также наблюдалось снижение диуреза на 38,1 % ($p < 0,02$) с контрольного уровня в $1,42 \pm 0,11$ мл/час/100 г. И хоть за третий час отличий не было, но в среднем суммарный трех-часовой диурез ($3,22 \pm 0,28$ мл/3часа/100 г) стал достоверно ($p < 0,02$) меньше контроля ($4,34 \pm 0,36$ мл/3часа/100 г).

Аналогичные результаты такого же достоверного снижения водного диуреза были получены при трех-, пяти- и семикратном введении лактина ($3,33 \pm 0,25$; $3,17 \pm 0,31$ и $3,26 \pm 0,28$ мл/3часа/100 г, соответственно). И во всех случаях причиной торможения диуреза было достоверное ($p < 0,001$) повышение канальцевой реабсорбции воды, при неменяющейся скорости клубочковой фильтрации. Так, у контрольных крыс за три часа в канальцах почек обратно, от профильтрованной воды, всосалось $92,37 \pm 0,82$ %, а после однократного введения лактина – $95,26 \pm 0,52$ %, а после семикратного – $95,5 \pm 0,76$ %.

Выяснив дозу и время введения лактина, мы решили определить длительность сохранения его эффекта. Поэтому после однократной инъекции лактина на следующий день кры-

сам ввели только водную нагрузку ($n=18$). И количество мочи в этом случае за каждый час, соответственно и суммарно за три часа ($4,26\pm 0,45$ мл/3часа/100г), не отличалось от контроля ($4,34\pm 0,42$ мл/3часа/100г). Аналогичные результаты были получены и после семикратного введения лактина ($4,18\pm 0,38$ мл/3часа/100 г). Но отсутствие изменений диуреза не означает неизменность основных процессов мочеобразования, и постоянство диуреза может быть обусловлено соразмерными противоположными изменениями скорости клубочковой фильтрации и объема канальцевой реабсорбции воды. Проведенные исследования и расчеты показали, что результаты процессов мочеобразования у модельных крыс не отличались от контрольных. Так, на следующий день после семикратного введения лактина скорость клубочковой фильтрации за три часа составляла $75,57\pm 9,48$ мл/3часа/100 г, а объем канальцевой реабсорбции воды – $92,44\pm 0,72$ % (контроль $70,71\pm 7,67$ мл/3часа/100 г и $92,37\pm 0,82$ %). При этом не было и отличий этих показателей отдельно по каждому часу. То есть лактин не обладает пролонгированным действием и кумулятивными свойствами.

С целью выяснения механизма влияния лактина на усиление канальцевой реабсорбции воды, мы исследовали в слоях почек содержание мочевины и натрия как веществ, создающих большую часть осмотического давления и определяющих транспорт свободной воды из канальцев почек в интерстиций по осмотическому градиенту, регулируя конечный объем мочеобразования. Исследования эти проводили после четырехкратного введения лактина как при водном диурезе (так как изучали влияние лактина на основные процессы мочеобразования в условиях гидратации), так и спонтанном (для исключения влияния водной нагрузки и большего проявления эффекта самого лактина на водовыделительную функцию почек).

Итак, в условиях спонтанного диуреза после введения лактина повысилось содержание мочевины в корковом веществе почек ($24,75\pm 1,12$ – контроль, $28,87\pm 1,85$ мкмоль/г влажной ткани – опыт, $p<0,05$), наружном мозговом веществе (с $41,53\pm 2,7$ до $52,38\pm 3,58$ мкмоль/г влажной ткани, $p<0,01$) и почечном сосочке ($89,32\pm 6,64$ – контроль, $113,6\pm 7,85$ мкмоль/г влажной ткани – опыт, $p<0,02$). Одновременно увеличился и уровень натрия в корковом ($p<0,05$) и наружном мозговом ($p<0,01$) веществах почек ($28,64\pm 0,36$ и $34,59\pm 0,72$ ммоль/100 г сухого вещества – контроль, $30,14\pm 0,58$ и $37,21\pm 0,77$ ммоль/100 г сухого вещества – опыт, соответственно). При этом изменения содержания мочевины и натрия в слоях почек не сопровождались изменением их уровней в плазме крови.

Аналогичные результаты содержания мочевины и натрия в слоях ткани почек и степень их выраженности имели место и при водном диурезе, с той лишь разницей, что повышение мочевины в корковом веществе не имело достоверного отличия. В опытах, поставленных на следующий день после четырехкратного введения лактина, когда ни диурез, ни ос-

новые процессы мочеобразования не отличались от контроля, содержание мочевины и натрия в слоях почек также было нормальным.

Таким образом, лактин вызывает рост осмотического градиента и активацию концентрирующего механизма слоев почек. А сходство поздних эффектов галоперидола на водовыделительную функцию почек при экзогенной гиперпролактинемии, вызываемой введением лактина, позволяет считать, что поздние эффекты галоперидола опосредуются повышением секреции эндогенного пролактина, то есть гиперпролактинемии.

Выводы

1. Ежедневное, в течение 22-х дней, введение крысам галоперидола в дозе 2 мг/кг веса per os вызывает достоверное прогрессирующее снижение диуреза на первом часе трехчасового водного диуреза, вследствие повышения канальцевой реабсорбции жидкости.
2. Экзогенная гиперпролактинемия, воспроизводимая в/м введением крысам лактина в дозе 9 мг/кг в течение семи дней, вызывает снижение водного диуреза за счет усиления реабсорбции воды в канальцах почек в результате повышения содержания мочевины и натрия и осмотический градиент в слоях ткани почки. Эффекты лактина на водовыделительную функцию почек носят временный функциональный характер.
3. Сходство изменений водовыделительной функции почек при длительном введении галоперидола и лактина позволяет считать, что они обусловлены эндогенной гиперпролактинемией.

Список литературы

1. Вакс В.В. Причины гиперсекреции пролактина, заболевания, вызывающие гиперпролактинемия. – <http://www.medeffect.ru/endocrin/hyperprolactinemia-0003.shtml>
2. Дедов И.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ (руководство для практикующих врачей) / И.И. Дедов (ред.), Г.А. Мельниченко (ред.). – М.: Литтерра, 2006. –1114 с.
3. Джиоев И.Г. Определение мочевины в тканях / И.Г. Джиоев, Л.С. Таболова, А.Л. Сужаев // VI Северокавказская конференция молодых учёных. – Ростов-на Дону, 1990. –С.176-177
4. Литвак Е.О. Особенности клинических проявлений синдрома гиперпролактинемии и пути коррекции // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – Т.30, № 6. – <http://www.mif-ua.com/archive/article/14144>
5. Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин (пособие для врачей) / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова и др. – М., 2007. – 39 с.

6. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондоренко. – Л.: Медицина, 1979. – 256 с.
7. Ступак И.И. Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы) / И.И. Ступак, И.В. Лахно // Вестник Харьковского национального университета. – 2006. – № 720. Сер.: Медицина. – Вып. 12. – <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/4380>.
8. Таболова Л.С. Механизмы изменения функции почек при экспериментально гиперпролактинемии. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2001. – С.43, 60 (156 с.).
9. Тишова Ю.А. Гиперпролактинемия и сперматогенез (обзор литературы) / Ю.А. Тишова, В.В. Вакс // Проблемы репродукции. – 2006. – № 5. – С.60-64.

Рецензенты:

Басиева О.О., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Владикавказ.

Цаллагова Л.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ.