УДК 616-092.9:612.453:616.447-089.87:612.466.2

ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОНА АЦЕТАТА НА ВОДОВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Джиоев И. Г. ORCID ID 0000-0002-0663-558X, Карсанов Т. Д., Бибаева Л. В., Гиголаев А. О., Авсанова О. Т.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Российская Федерация, e-mail: Inal44@mail.ru

Цель: исследование характера воздействия кортизона ацетата на экскреторную функцию почек при экспериментальной гипокальциемии и раскрытие патофизиологических механизмов, определяющих выявленные функциональные нарушения. Работа выполнена на 37 половозрелых самцах крыс линии Вистар, которых распределили на контрольную и экспериментальную (с гипокальциемией) группы. Кортизон ацетат в дозе 1,5 мг/100 г вводили через зонд в желудок. Постановку опытов после хирургической абляции паращитовидных желёз начали спустя два месяца, когда формируется устойчивая гипокальциемия. Контрольную группу составляли ложнооперированные животные, получавшие сопоставимый объём водопроводной воды. На протяжении шести часов всех животных содержали в специализированных клетках с регистрацией объёма самопроизвольно выделенной мочи. В собранных биологических образцах (моче, крови и гомогенате ткани почек) измеряли концентрации креатинина, общего белка, кальция, мочевины и натрия, также определяли объёмную скорость почечного кровотока. Для статистической оценки межгрупповых различий с учётом нормальности распределения применяли критерий Стьюдента ($p<0,05$). Через два месяца после паратиреоидэктомии, когда уровень кальция стал 1,92±0,10 ммоль/л, наблюдался достоверный прирост спонтанного диуреза вследствие угнетения канальцевой реабсорбции воды. Разовое введение кортизона ацетата существенного влияния на мочеобразование не оказывало, тогда как двухнедельный курс, по сравнению с изолированной гипокальциемией, усилил диурез в большей мере (на 42,2%) как за счёт дополнительного снижения канальцевой реабсорбции, так и в результате ускорения клубочковой фильтрации, в основе которого лежало увеличение почечного кровотока. Падение обратного всасывания воды объяснялось снижением осмотического давления в интерстиции почек, формируемого мочевиной и натрием. Гипокальциемия изолированно приводила лишь к усилению протеинурии, а двухнедельный курс глюкокортикоида на фоне гипокальциемии дополнительно повышал в крови содержание креатинина, общего белка и мочевины, увеличивал экскрецию мочевины и выраженность протеинурии.

Ключевые слова: кортизон ацетат, экспериментальная гипокальциемия, диурез, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, почечный кровоток.

EFFECT OF CORTISONE ACETATE ON RENAL WATER EXCRETION FUNCTION IN EXPERIMENTAL HYPOCALCEMIA

Dshioev I. G. ORCID ID 0000-0002-0663-558X, Karsanov T. D., Bibaeva L. V., Gigolaev A. O., Avsanova O. T.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical Academy Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russian Federation, e-mail: Inal44@mail.ru

Objective. To evaluate the impact of single-dose and two-week cortisone acetate administration on renal water-excretory function in rats with experimentally induced hypocalcemia. The study was conducted on adult male Wistar rats allocated into a control group and an experimental group with induced hypocalcemia. Cortisone acetate at a dose of 1.5 mg/100 g was administered via a gastric tube. Experiments began two months after surgical ablation of the parathyroid glands, when persistent hypocalcemia develops. Sham-operated animals receiving an equivalent volume of tap water served as controls. All animals were kept in metabolic cages for six hours to collect spontaneously voided urine. In the collected biological samples (urine, blood and homogenate of kidney tissue layers), the concentrations of creatinine, total protein, calcium, urea and sodium were measured, and the volumetric rate of renal blood flow was also determined. Between-group differences were evaluated using the Student's t-test at $p < 0.05$. Two months after surgery – sufficient time for stable hypocalcemia to develop (calcium 1.92 ± 0.10 mmol/L) – spontaneous diuresis increased significantly owing to reduced tubular water reabsorption. A single cortisone acetate dose produced no notable change, whereas a two-week course augmented diuresis

markedly (by 42.2%) compared with hypocalcemia alone, driven by both further suppression of tubular reabsorption and acceleration of glomerular filtration through elevated renal blood flow. The reduction in water reabsorption was attributable to decreased osmotic pressure in the renal interstitium created by urea and sodium. Hypocalcemia causes only an increase in proteinuria, while two-week administration of cortisone acetate for hypocalcemia promotes an increase in the blood levels of creatinine, total protein and urea, and an increased urinary urea and protein excretion.

Keywords: cortisone acetate, experimental hypocalcemia, diuresis, glomerular filtration, tubular reabsorption, renal blood flow.

Введение

Глюкокортикоиды представляют собой стероидные гормоны, биосинтез которых из холестерина осуществляется в корковом слое надпочечников. Регуляция их секреции обеспечивается гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, включающей кортикотропин-рилизинг-гормон гипоталамуса, стимулирующий процессинг проопиомеланокортина и секрецию кортикотропина гипофизом, который, в свою очередь, активирует биосинтез глюкокортикоидов в органах-мишенях – надпочечниках [1]. Избыток глюкокортикоидов по механизму отрицательной обратной связи тормозит дальнейшую продукцию кортикотропин-рилизинг-гормона и кортикотропина.

Благодаря мощному противовоспалительному и иммуносупрессивному действию глюкокортикоиды являются одними из наиболее широко назначаемых препаратов (от 2 до 3% взрослого населения) [2] при ревматических заболеваниях, бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни лёгких, воспалительных заболеваниях кишечника, аллергических реакциях, дерматозах, а в последнее время и при гемобластозах, и в этом случае их эффекты используют для проапоптотического действия на лимфоциты [3; 4].

Вместе с тем длительное применение глюкокортикоидов сопряжено с развитием серьёзных нежелательных последствий: глюкокортикоид-индуцированного остеопороза с прогрессирующей утратой костной массы и возрастанием риска переломов [5], гипергликемии, которая может приводить к развитию стероидного сахарного диабета [6], нейропсихиатрических расстройств [7].

Главным глюкокортикоидом человека является кортизол, в то время как у грызунов (крыс и мышей) доминирующим является кортикостерон [1; 8]. Секреция глюкокортикоидов отличается выраженной циркадной ритмичностью: у человека и дневных животных пик секреции приходится на ранние утренние часы, тогда как у ночных видов – на начало тёмной фазы суток. Такая закономерность обеспечивает метаболическую и иммунную подготовку организма к активному для них периоду суток – днём для человека, ночью для грызунов [9].

Принципиальные различия между кортизолом и кортикостероном необходимо учитывать при корректной интерпретации экспериментальных данных, полученных на грызунах, и последующей экстраполяции результатов на человека. Несмотря на схожесть

реализуемых физиологических функций, различия, начиная с рецепторного профиля, метаболической стабильности и связывания с транспортными белками (у человека это кортикостерон-связывающий глобулин, у крыс – транскортин), могут влиять на выраженность и характер биологических эффектов.

Цель исследования: исследование характера воздействия кортизона ацетата на экскреторную функцию почек при экспериментальной гипокальциемии и раскрытие патофизиологических механизмов, определяющих выявленные функциональные нарушения.

Материалы и методы исследований

Экспериментальная работа выполнена на 37 крысах линии Wistar, разбитых на контрольную группу (20 животных) и экспериментальную (17, хотя изначально было 20 крыс, но одно животное умерло через неделю после операции, и у двоих не развилась гипокальциемия). Модель гипокальциемии воспроизводили хирургическим путём. Животных обезболивали, вводя им внутрибрюшинно анестетик общего действия для лабораторных животных – золетил в дозе 0,1 мл/100 г. В состоянии наркотического сна на шее спереди, после удаления шерсти и обработки спиртовым раствором йода, делали воротникообразный разрез (1,5-2 см), рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, раздвигали мышцы, находили в щитовидной железе более светлые паращитовидные железы по одной на каждой стороне и выжигали их электротермокоагулятором (80 °С). Рану послойно зашивали с помощью кетгутовых швов. Спустя 1,5 месяца после операции (время, необходимое для развития хронической гипокальциемии [10]), из хвостовой вены крыс брали кровь и в плазме определяли содержание кальция, считая, что модель гипокальциемии удалась, если уровень кальция был меньше нижней границы нормы, то есть 2,2 ммоль/л. В качестве контроля использовали ложнооперированных крыс, которым в состоянии золетилового сна делали надрез на шее, обнажали щитовидную железу, но не оказывали никакого воздействия на паращитовидные железы и обратно зашивали операционную рану.

Поскольку устойчивая гипокальциемия формируется в период от 1,5 до 2 месяцев после паратиреоидэктомии и в последующем не регрессирует, проверку эффекта однократного введения кортизона ацетата на водовыделительную функцию почек произвели через два месяца после операции, а двухнедельного – в 2,5 месяца. Как после однократного, так и двухнедельного введения кортизона ацетата крыс поместили в специальные клетки для сбора в течение 6 часов самопроизвольно выделяющейся мочи, в которой спектрофотометрически (UNICO 2000, США) определяли содержание эндогенного креатинина (методом, основанным на реакции Яффе), общего белка (методом Лоури), мочевины (диацетилмонооксимовым методом), рассчитывали диурез, клубочковую фильтрацию (по клиренсу эндогенного креатинина, то есть классическая проба Реберга, считающаяся «золотым стандартом»

функциональной диагностики почек, с определением содержания креатинина в моче и плазме крови с учетом диуреза) и канальцевую реабсорбцию мочи (по разнице между клубочковой фильтрацией и минутным диурезом с делением полученного результата на фильтрацию).

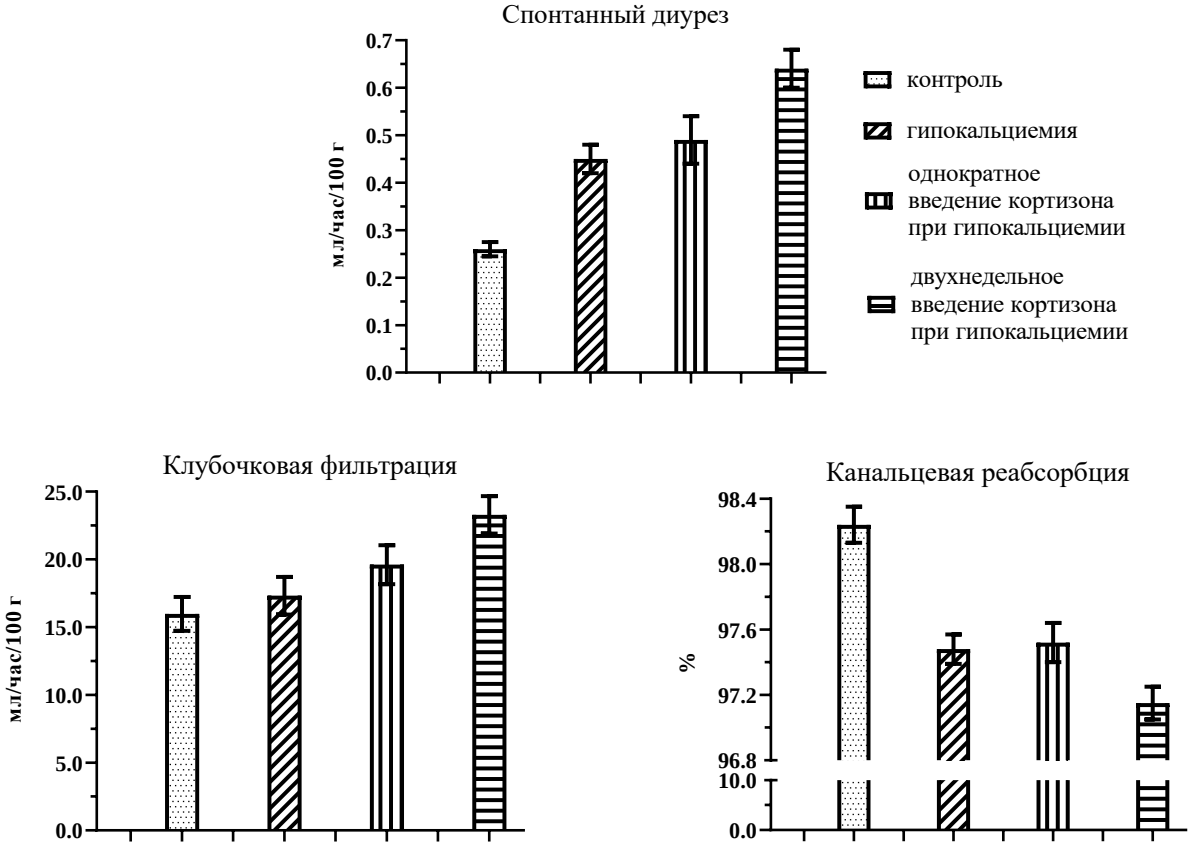
После завершения сбора мочи у животных под общей золетиловой анестезией инвазивно флоуметрически (Transonic HT 313, США) регистрировали объёмную скорость почечного кровотока, из сердца аспирировали кровь для спектрофотометрического определения в плазме содержания креатинина, общего белка (биуретовый метод), мочевины, кальция (с эриохромом синим), извлекали почки, которые на холодовой подстилке расслаивали на кортикальное (корковое) вещество, медуллярное (мозговое) вещество и почечный сосочек, и в гомогенатах каждого слоя спектрофотометрически определяли мочевину (Apel 303, Япония) и натрий–пламенной фотометрией (ПАЖ 378, РФ). По содержанию мочевины и натрия в ткани почек рассчитывали создаваемое ими осмотическое давление, являющееся одним из регуляторов реабсорбции воды в канальцах и собирательных трубочках почек.

В связи с недоступностью кортикостерона – эндогенного глюкокортикоида крыс, в качестве его функционального аналога использовали кортизон ацетат («Акрихин», РФ), который вводили через зонд в желудок (это исключало вероятность нагноения в местах инъекции при в/м введении, что бывает часто при длительных процедурах) в дозе 1,5 мг/100 г в виде водного раствора с расчётом, что в 0,5 мл вводимой воды содержится 1,5 мг кортизона ацетата на 100 г массы крыс [11]. Контрольным крысам также перорально вводили аналогичный объём водопроводной воды. А так как средний вес крыс не превышал 210 г, то вводимый объём жидкости не мог оказать влияние как водная нагрузка, так как крысы за сутки потребляют воды в 10-15 раз больше. Единственное, на чем это могло отразиться, так только на увеличении объёма выделенной мочи, но так как это касалось и контрольных, и экспериментальных животных, то не принималось в расчёт. С учётом того, что максимальное повышение в крови концентрации кортизона ацетата наступает через час-полтора после приёма, а самопроизвольно выделяющуюся мочу собирали в течение шести часов, то даже при однократном введении препарата было достаточно времени для получения эффекта его влияния на почки.

Для выяснения достоверности отличия средних величин (M±m) контрольных и опытных данных применялись параметрический метод (t-критерий Стьюдента, $p<0,05$), критерий Шапиро - Уилка и программа GraphPad Prizm 6.03, в которой строились графики. Работа с животными проводилась в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 и одобрена этическим комитетом академии (протокол № 12.11 от 21.09.2022).

Результаты исследования и их обсуждение

Через два месяца после паратиреоидэктомии у крыс сформировалась устойчивая гипокальциемия (1,92±0,10 ммоль/л, контроль 2,46±0,12 ммоль/л, $p<0,01$) и спонтанный диурез статистически значимо ($p<0,001$) с 0,26±0,015 мл/час/100 г повысился на 73,1%. Конечно, изменение количества выделяемой мочи определялось сдвигами в базовых процессах мочеобразования, расчёт которых на основании концентрации эндогенного креатинина в плазме и моче продемонстрировал, что клубочковая фильтрация не могла оказать столь положительного влияния, так как она увеличилась только на 8,4% и без достоверности отличий, а вот канальцевая реабсорбция воды статистически значимо ($p<0,001$) снизилась (рис.). Это и было причиной диуретического эффекта гипокальциемии.



Диурез и основные процессы мочеобразования после однократного и двухнедельного введения кортизона ацетата при гипопаратиреоидной гипокальциемии.

Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования

Каков механизм развития гипокальциемической полиурии? При паратиреоидэктомии устраняется главный регулятор обмена кальция – паратгормон, который в основных клетках собирательных трубочек активирует аденилатциклазу, что приводит к повышению активности цАМФ и протеинкиназы А и последующее фосфорилирование аквапорина-2, его встраивание

в апикальную мембрану и усиления реабсорбции воды [12]. Но после удаления желёз данный ферментативный каскад прерывается и диурез возрастает. Параллельно снижается активность Na^+/K^+-АТФазы в клетках канальцев, особенно в проксимальных и в петле Генле, что уменьшит реабсорбцию натрия, который будет задерживаться в просвете канальцев, создавать осмотический компонент первичной мочи, что также повысит объём вторичной мочи.

Разовое введение кортизона ацетата животным с гипокальциемией сопровождалось лишь незначительным, по сравнению с гипокальциемией, приростом диуреза и клубочковой фильтрации, канальцевая реабсорбция не изменилась (рис.), а при сравнении с контрольными данными диурез и клубочковая фильтрация были повышены на 88,5% ($p<0,001$) и 23,9% ($p<0,05$). То есть в этом случае основной причиной повышения диуреза было снижение канальцевой реабсорбции воды.

По завершении двухнедельного курса введения кортизона ацетата диурез в 2,46 раза превышал контрольные значения и в 1,42 раза результат при изолированной гипокальциемии. Столь выраженный полиурический эффект уже был обусловлен и повышением клубочковой фильтрации ($p<0,001$), и снижением канальцевой реабсорбции воды ($p<0,001$), которая даже стала меньше ($p<0,05$), чем при гипокальциемии (рис.).

Чем объясняется потенцирование диуреза при сочетанном действии гипокальциемии и кортизона ацетата? Имеет место суммация и взаимное усиление патофизиологических механизмов, свойственных каждому из факторов в отдельности. В частности, кортизон расширяет афферентные артериолы, что приводит к повышению коэффициента фильтрации, а отсутствие паратгормона усиливает потерю кальция и большее снижение его содержания в крови. Будет уменьшаться чувствительность к антидиуретическому гормону и образование аквапоринов 2-го типа. То есть все эти изменения будут способствовать полиурии при введении кортизона ацетата в условиях гипокальциемии.

Оценка объёмной скорости почечного кровотока для интерпретации динамики клубочковой фильтрации показала, что у контрольных животных этот показатель составил 5,69±0,30 мл/мин./100 г и не изменился при гипокальциемии (5,72±0,28 мл/мин./100 г), и таким же оставался после однократного введения кортизона ацетата (5,81±0,34 мл/мин./100 г). Но после двухнедельного введения глюкокортикоида произошло повышение на 41,6%, что имело статистически значимое отличие ($p<0,001$). И если сравнить скорость клубочковой фильтрации у крыс контрольных и получавших глюкокортикоид, то в этом случае фильтрация ускорилась на 45,7%. То есть изменения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации были примерно соразмерны. А если сравнивать изменение диуреза, то он повысился в 2,46 раза. Следовательно, столь выраженное увеличение диуреза было в большей степени обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды. Поэтому было необходимо

определить содержание мочевины и натрия в слоях ткани почек, концентрация которых определяет осмотическое давление, влияющее на движение воды из первичной мочи.

Концентрация мочевины в корковом и мозговом веществе почек при гипокальциемии была статистически значимо ($p<0,02$) ниже контрольного уровня, тогда как в почечном сосочке различия не достигали статистической значимости. На фоне однократного введения кортизона ацетата особых изменений не произошло, а при двухнедельном – снижение стало значительней, в том числе и в почечном сосочке. При этом отличие было не только по сравнению с контролем, но и с данными гипокальциемии. Динамика содержания натрия в почечной ткани в целом повторяла закономерности, выявленные для мочевины.

При принятии осмотического давления, создаваемого мочевиной и натрием в слоях почек контрольных животных, за 100%, обнаружили, что у крыс с гипокальциемией давление в слоях почек снизилось на 12,36% (за счёт мочевины) и 19,8% (за счёт натрия). После двухнедельного курса кортизона ацетата эти показатели составили 17,4% и 28,7%. Таким образом, угнетение канальцевой реабсорбции воды было обусловлено снижением осмотического давления в почечной ткани.

Содержание креатинина в крови при гипокальциемии особо не изменилось, оставаясь в пределах статистических колебаний контроля (74,18±2,88 мкмоль/л). Уровень общего белка снизился (60,48±1,50 г/л – контроль, 55,28±1,66 г/л – гипокальциемия), но без статистически значимого отличия, и это могло быть из-за повышения протеинурии ($p<0,02$), но, кроме этого, могло быть обусловлено и тем, что хроническая гипокальциемия угнетает секрецию инсулина, который является анаболическим стимулом синтеза белка в мышцах и печени, а низкий или вовсе отсутствующий уровень паратгормона снижает активацию 1α-гидроксилазы в почках, что уменьшает образование кальцитриола, который также стимулирует синтез ряда белков в кишечнике и печени [13].

При гипокальциемии наметилась тенденция к снижению экскреции мочевины и повышению её содержания в крови. Очевидно, это связано с тем, что при низком уровне кальция в крови происходит сужение приносящих артериол в почках, а это вызывает снижение уровня профильтровавшейся мочевины, поэтому при поступлении в канальцы меньшего объёма мочевины создаются условия для её более полной реабсорбции, что и снижает её элиминацию.

Однократное введение крысам с гипокальциемией кортизона ацетата не вызвало каких-либо значимых изменений содержания креатинина, мочевины и общего белка ни в крови, ни в моче, что было обусловлено тем, что двухмесячная гипокальциемия со стойким снижением концентрации кальция в крови оказывала превалирующее влияние на обмен веществ. В то же время двухнедельный курс кортизона ацетата оказал значительное воздействие на метаболизм

креатинина, общего белка и мочевины. Так, уровень сывороточного креатинина возрос до 86,12±4,26 мкмоль/л ($p<0,05$), и причиной этому было как большее его образование из-за способности глюкокортикоидов к катаболическому эффекту мышц [14], так и снижение экскреции вследствие того, что хроническая гипокальциемия способствует развитию в почках кальциноза, как это было показано у больных с хроническим гипопаратиреозом [15].

В крови повысилось ($p<0,05$) содержание общего белка, что было вызвано усилением под влиянием глюкокортикоида протеолиза в скелетных мышцах, с высвобождением аминокислот в кровоток, которые в печени пойдут на синтез белка и его повышение в крови. Увеличилась степень протеинурии в 2,74 раза по сравнению с контролем и в 1,82 раза по сравнению с данными гипокальциемии. И это было связано с тем, что кортизон ацетата вызывает ускорение клубочковой фильтрации в результате расширения приносящей артериолы, а это увеличивает фильтрационную нагрузку белком и нарушает его реабсорбцию в проксимальных канальцах. К тому же гипокальциемия сама уменьшает способность проксимальных канальцев реабсорбировать белки.

Двухнедельное введение кортизона ацетата вызвало повышение уровня мочевины и в крови (на 58,4%, $p<0,001$), и в моче – экскреция увеличилась на 39,9% ($p<0,001$). Причиной повышения мочевины в крови также было усиление катаболизма белка с образованием аминокислот, от которых при окислении и переработке для получения энергии отщепляется токсичная аминогруппа NH_2, превращающаяся в аммиак, а затем в печени он нейтрализуется и превращается в мочевину, что и способствует повышению её уровня в крови [16]. А большее выведение мочевины с мочой было обусловлено тем, что глюкокортикоиды подавляют главные белки-транспортеры мочевины в медуллярных собирательных трубочках, что снижает градиент и увеличивает экскрецию [17].

Выводы

1. Экспериментальная гипокальциемия у крыс линии Вистар через два месяца после удаления паращитовидных желёз увеличивает спонтанный диурез вследствие подавления канальцевой реабсорбции воды. Разовое введение кортизона ацетата в дозе 1,5 мг/100 г не отражается на процессах мочеобразования, а двухнедельное – повышает диурез за счёт и ускорения клубочковой фильтрации, и снижения канальцевой реабсорбции воды.
2. Гипокальциемия не вызывает изменений объёмной скорости почечного кровотока, однако снижает осмотическое давление в ткани почек, обусловленное содержанием мочевины и натрия. Двухнедельный курс кортизона ацетата при гипокальциемии ускоряет кровоток в почках и уменьшает осмотическое давление в ткани почек.

3. Изолированная гипокальциемия способствует нарастанию протеинурии, а двухнедельный курс кортизона ацетата на её фоне дополнительно повышает в крови концентрации креатинина, общего белка и мочевины и увеличивает экскрецию мочевины и протеинурию.

Список литературы

1. Cicha E., Blatkiewicz M., Jopek K., Szyszka M., Malendowicz P. W., Olechnowicz A., Malendowicz L. K., Rucinski M. The Effects of ACTH and Dexamethasone on the Transcriptomic Profile of the Rat Adrenal Gland: An In Vivo Study // Current issues in molecular biology. 2026. Vol. 48. Is. 2. P. 135. DOI: 10.3390/cimb48020135.
2. Pofi R., Caratti G., Ray D. W., Tomlinson J. W. Treating the Side Effects of Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good From the Bad? // Endocrine Reviews. 2023. Vol. 44. Is. 6. P. 975-1011. DOI: 10.1210/endrev/bnad016.
3. Hardy R. S., Raza K., Cooper M. S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases // Nature Reviews Rheumatology. 2020. Vol. 16. P. 133–144. DOI: 10.1038/s41584-020-0371-y.
4. Pourhassan H., Murphy L., Aldoss I. Glucocorticoid Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia: Navigating Short-Term and Long-Term Effects and Optimal Regimen Selection // Current hematologic malignancy reports. 2024. Vol. 19. Is. 4. P. 175-185. DOI: 10.1007/s11899-024-00735-w.
5. Hofbauer L. C., Compston J. E., Saag K. G., Rauner M., Tsourdi E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: novel concepts and clinical implications // The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2025. Vol. 13. Is. 11. P. 964-979. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00251-7.
6. Витебская А. В., Попович А. В., Афонина Е. Ю., Батырева О. В. Контроль гликемии у детей, получающих терапию глюкокортикоидами // Медицинский совет. 2023. № 12. DOI: 10.21518/ms2023-204.
7. Husain A., Ahmad F. Corticosteroid-Induced neuropsychiatric manifestations: From pathophysiology to management // Psychopharmacology (Berl). 2026. Vol. 14. DOI: 10.1007/s00213-026-07084-x.
8. Botía M., Escribano D., Martínez-Subiela S., Tvarijonaviciute A., Tecles F., López-Arjona M., Cerron J. J. Different Types of Glucocorticoids to Evaluate Stress and Welfare in Animals and Humans: General Concepts and Examples of Combined Use // Metabolites. 2023. Vol. 13. Is. 1. P. 106. DOI: 10.3390/metabo13010106.

9. Shimba A., Ikuta K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity // Frontiers in Immunology. 2020. Vol. 11. P. 2143. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02143.
10. Джиоев И. Г., Козаев А. В., Кабоева Б. Н., Козаев Р. Э. Функционально-морфологическая характеристика почек и состояние антиоксидантной системы у крыс с экспериментальной гипокальциемией // Фундаментальные исследования. 2013. № 7-2. С.301-304. http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31826 (дата обращения: 14.09.2026).
11. Карсанов Т. Д., Джиоев И. Г., Авсанова О. Т., Гиголаев А. О., Бузоева М. Р., Берёзова Д. Т. Влияние кортизона ацетата на водовыделительную функцию почек при нефропатии // Современные проблемы науки и образования. 2026. № 6. https://science-education.ru/ru/article/view?id=34610. (дата обращения: 14.09.2026). DOI: 10.17513/spno.34610.
12. Noda Y., Sasaki S. Updates and Perspectives on Aquaporin-2 and Water Balance Disorders // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. Is. 23. 12950. DOI: 10.3390/ijms222312950.
13. Young K., Beggs M. R., Grimbly C., Alexander R. T. Regulation of 1 and 24 hydroxylation of vitamin D metabolites in the proximal tubule // Experimental biology and medicine. 2022. Vol. 247. Is. 13. P. 1103-1111. DOI: 10.1177/15353702221091982.
14. Permpoon U., Moon J., Kim C. Y., Nam T. G. Glucocorticoid-Mediated Skeletal Muscle Atrophy: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets // International journal of molecular sciences. 2025. Vol. 26. Is. 15. P. 7616. DOI: 10.3390/ijms26157616.
15. Gosmanova E. O., Houillier P., Rejnmark L., Marelli C., Bilezikian J. P. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: Renal disease in chronic hypoparathyroidism // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2021. Vol. 22. Is. 2. P. 297-316. DOI: 10.1007/s11154-020-09613-1.
16. Xu Y., Wang J., Wu A., Wang M. Ammonia metabolism and ammonia-induced cell death: role in cancer therapy // Cell communication and signaling. 2025. Vol. 23. Is. 1. P. 468. DOI: 10.1186/s12964-025-02504-5.
17. Wang Y., Klein J. D., Sands J. M. Phosphatases Decrease Water and Urea Permeability in Rat Inner Medullary Collecting Ducts // International journal of molecular sciences. 2023. Vol. 24. Is. 7. P. 6537. DOI: 10.3390/ijms24076537.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.
Financing: The research was performed without external funding.