

© С.И. Доломатов, А.И.Гоженко, О.В.Клыков, В.С.Калистратова, Г.Н.Мигур, В.Ю.Карчаускас, 2002
УДК [616.612:615.849]:546.33.001.5

С.И.Доломатов, А.И.Гоженко, О.В.Клыков, В.С.Калистратова, Г.Н.Мигур, В.Ю.Карчаускас

СОСТОЯНИЕ КАНАЛЬЦЕВОГО ТРАНСПОРТА НАТРИЯ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИОАКТИВНОГО ЙОДА

S.I.Dolomatov, A.I.Gozhenko, O.V.Klykov, V.S.Kalistratova, G.N.Migur, V.Yu.Karchauskas

THE STATE OF TUBULAR TRANSPORT OF SODIUM IN WHITE RATS EXPOSED TO THE ACTION OF RADIOACTIVE IODINE

Одесский Государственный медицинский университет, Украина

РЕФЕРАТ

На беспородных белых крысах с использованием клиренс-методов проведено исследование нефротоксического эффекта йода-131. Через 70 суток после внутрибрюшинного введения 2 МБк/кг массы тела в условиях 5% водной нагрузки установлено, что ¹³¹I при поступлении в организм оказывает существенное влияние на гомеостатические механизмы почки. Под действием радиойода у животных происходит стойкое снижение экскреции креатинина, нарушение проксимальной реабсорбции натрия, усиление экскреции титруемых кислот и аммиака, возрастает экскреция калия, а фракционная экскреция натрия имеет тенденцию к повышению.

Ключевые слова: йод-131, функция почек, крысы

ABSTRACT

Non-linear white rats were used to investigate the nephrotoxic effect of iodine-131 by the clearance method. In 70 days after an intraabdominal injection of 2 MBq/kg of body weight under conditions of 5% water loading it was established that ¹³¹I exerts a significant influence on homeostatic mechanisms of the kidney. Radioiodine induces a stable decrease of creatinine excretion, disturbance of the proximal reabsorption of sodium, intensification of excretion of titratable acids and ammonia, growing excretion of potassium, and the fractional excretion of sodium has a tendency to increase.

Key words: iodine-131, renal function, rats.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанными биологическими эффектами радиоактивных изотопов йода являются его тиреотоксические свойства, однако накопленные результаты требуют более глубокого анализа биологических эффектов данного радиоизотопа. В литературе немного данных об изменении деятельности почек при поступлении в организм радиойода. Мониторинг состояния здоровья специалистов, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС в "йодный период", не выявил существенных изменений тиреоидного статуса. В то же время величина активности ренина плазмы крови на порядок превышает аналогичный показатель в группе сравнения, а концентрация вазопрессина в плазме крови – в два раза. Наблюдались также существенные изменения в метаболизме производных арахидоновой кислоты [10]. Экспериментально установлено, что ¹³¹I преимущественно повреждает

кровеносные сосуды почки. При анализе канальцевого отдела нефрона наибольшие повреждения найдены в извитых сегментах [8]. Хроническое введение ¹³¹I сопровождается повышением проницаемости кровеносных сосудов и нефросклерозом [5]. Кроме того, однократное введение крысам ¹³¹I приводит к повреждению кровеносных сосудов мозгового вещества надпочечников и гиперплазии клеток клубочкового слоя железы [3]. Учитывая исключительную роль почек в механизмах гомеостаза, а также их тесное участие в регуляции тиреоидного статуса, мы полагаем, что анализ их функционального состояния при поступлении в организм радиоактивного йода имеет высокую научную и практическую значимость.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования нефротоксического действия радиойода проведены на белых крысах-

Таблица 1

Состояние кислотовыделительной функции почек в условиях водного диуреза через 70 суток после введения ^{131}I в количестве 2 МБк на кг массы тела ($\bar{X} \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль, n=8	^{131}I , n=19
pH мочи, ед.	6,70 $\pm$ 0,14	6,76 $\pm$ 0,11
Экскреция титруемых кислот, ммоль за 2 ч	47,60 $\pm$ 6,32	29,76 $\pm$ 7,63
Экскреция аммиака, ммоль за 2 ч	157,77 $\pm$ 9,82	67,73 $\pm$ 6,17
Концентрация протонов в моче, ммоль/л	(2,90 $\pm$ 1,00) $\cdot 10^{-1}$	(2,77 $\pm$ 1,18) $\cdot 10^{-1}$
Экскреция активных ионов водорода, ммоль за 2 ч	1,36 $\pm$ 0,45	1,73 $\pm$ 0,85
Экскреция активных ионов водорода, ммоль/100 мкл фильтрата	(1,84 $\pm$ 0,54) $\cdot 10^{-1}$	(8,78 $\pm$ 4,93) $\cdot 10^{-1}$
Экскреция титруемых кислот, ммоль/100 мкл фильтрата	6,58 $\pm$ 0,78	13,56 $\pm$ 4,50
Экскреция аммиака, ммоль/100 мкл фильтрата	22,02 $\pm$ 1,29	29,21 $\pm$ 4,16

Примечание: p – показатель достоверности отличий в сравнении с контролем; n – количество наблюдений.

самцах с массой тела 100-120 г. Животным внутрибрюшинно вводили ^{131}I в составе изотонического раствора хлорида натрия. Подопытные крысы были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 18 крыс, получившие 2 МБк количества активности ^{131}I на кг массы тела; во вторую группу – 8 контрольных крыс, получивших эквивалентный объём изотонического раствора хлорида натрия, не содержащего радиоiodа. Функция почек изучалась через 70 суток после введения йода-131 в условиях индуцированного диуреза. Водная нагрузка производилась с 8⁰⁰ до 8³⁰ ежедневно. Отстоявшуюся водопроводную воду вводили внутривентрально зондом из расчета 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов с момента введения порции воды. K^+

и Na^+ мочи определяли с помощью метода фотометрии пламени. Белок в моче – фотометрически на “КФК-3” сульфосалициловым методом; креатинин плазмы и мочи определяли фотометрически на спектрофотометре “СФ-46” и фотоэлектроколориметре “КФК-3” ($\lambda=520$ нм) по реакции с пикриновой кислотой. Содержание титруемых кислот и аммиака определяли титриметрически [9]. pH мочи определяли на микробиоанализаторе. Расчетные показатели функционального состояния почек вычисляли согласно методам, предложенным Ю.В. Наточиным [6] и О.Шюк [13].

Достоверность межгрупповых отличий показателей определяли используя критерий Стьюдента, коэффициенты линейной корреляции рассчитывали общепринятым методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены параметры кислотовыделительной функции почек через 70 суток после введения изотопа в количестве 2 МБк на 1 кг массы. На 70-е сутки эксперимента величина pH мочи и показатели экскреции протонов у крыс после введения 2 МБк/кг не отличаются от контрольных. При этом экскреция аммиака снижается до 42,9% от величины аналогичного показателя в контроле. Однако расчеты показывают, что экскреция аммиака на единицу объема фильтрата имеет тенденцию к повышению, так же как и экскреция титруемых кислот и активных ионов водорода. Поскольку такие интегральные показатели, как экскреция протонов и величина pH мочи через

70 суток после введения 2 МБк не отличаются от контрольных значений, то можно предположить, что почкам удастся компенсировать метаболические последствия радиационного воздействия. В табл. 2 представлены данные о состоянии почечных механизмов поддержания гомеостаза натрия в организме через 70 суток после введения ^{131}I . У животных, которым был введен ^{131}I в количестве 2 МБк/кг, наблюдается достоверное повышение концентрации натрия плазмы на 9%. В 2,34 раза снижается фильтрационный заряд натрия и абсолютная величина реабсорбции данного катиона. Показатель проксимальной реабсорбции натрия на единицу объема клубочкового фильтрата у крыс, подвергшихся воздействию радиоiodа, не отличаются от контрольных значений, а дистальный транспорт натрия на единицу объема фильтрата в 2,89 раза превосходит аналогичный показатель в контроле. Фракционная экскреция белка, в группе животных, которым был введен радиоiod, в 2,33 раза превосходит контрольные значения. Отмечается достоверное снижение реабсорбции воды, тенденция к увеличению экскреции натрия на единицу фильтрата и слабая тенденция к увеличению фракционной экскреции натрия. Величина дистального транспорта натрия не отличается от контрольных значений, а стандартизация данного параметра на единицу объема фильтрата в 2,89 раз превышает аналогичный показатель в контроле. Через 70 суток после поступления йода в организм на 67,8%

Таблица 2

Состояние почечного транспорта натрия в условиях водного диуреза через 70 суток после введения ^{131}I в количестве 2 МБк/кг массы тела ($\bar{X} \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль, n=8	^{131}I , n=19
Диурез мл за 2 часа	4,8±0,3	4,2±0,3
Относительный диурез, %	94,9±5,9	87,1±4,5
Концентрационный индекс креатинина	12,94±1,75	6,83±0,81 p<0,01
Концентрация натрия плазмы, ммоль/л	133,44 ± 1,56	145,53 ± 2,21 p<0,01
Клиренс креатинина мкл в минуту	726,15±47,89	269,05±38,31 p<0,01
Реабсорбция воды %	94,39 ± 0,46	84,84 ± 1,31 p<0,01
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	96,99 ± 6,62	41,46 ± 4,82 p<0,01
Абсолютная реабсорбция натрия, ммоль/мин	96,97 ± 6,62	41,43 ± 4,82 p<0,01
Относительная реабсорбция натрия, %	99,98 ± 0,01	99,85 ± 0,09
Дистальный транспорт натрия, ммоль за 2 ч	632,29 ± 44,03	632,21 ± 35,31
Проксимальная реабсорбция натрия, ммоль за 2 ч	11,0 ± 0,80	4,34 ± 0,55 p<0,01
Фракционная экскреция натрия, ммоль/100 мкл фильтрата	0,39 ± 0,06	1,61 ± 0,55
Фракционная экскреция белка мг на 100 мкл фильтрата	0,06 ± 0,01	0,14 ± 0,01 p<0,01
Проксимальная реабсорбция натрия, ммоль/100 мкл фильтрата	12,59 ± 0,15	12,37 ± 0,32
Дистальный транспорт натрия, ммоль/100 мкл фильтрата	0,75 ± 0,06	2,17 ± 0,17 p<0,01

Примечание: p - показатель достоверности отличий в сравнении с контролем; n - количество наблюдений.

возрастает концентрация креатинина в плазме крови, а концентрация его в моче уменьшается на 34,3%, при этом клиренс креатинина снижается в 2,58 раза.

Коэффициент корреляции стандартизованных на единицу объема фильтрата величин проксимальной реабсорбции и дистального транспорта натрия через 70 суток после введения 2 МБк/кг радиойода имеет негативный знак ($r = -0,741$; $p < 0,01$). Клиренс креатинина в этой группе положительно связан с величиной проксимальной реабсорбции натрия ($r = +0,739$; $p < 0,01$) и негативно с дистальным транспортом натрия на единицу фильтрата ($r = -0,850$; $p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что ^{131}I при поступлении в организм оказывает существенное влияние на гомеостатические механизмы почки. Под действием радиойода у животных происходит стойкое снижение экскреции креатинина, нарушение проксимальной реабсорбции натрия, усиление экскреции титру-

емых кислот и аммиака, возрастает экскреция калия, а фракционная экскреция натрия имеет тенденцию к повышению.

ОБСУЖДЕНИЕ

У млекопитающих почки являются одним из важнейших органов, регулирующих водно-солевой гомеостаз организма. Практически все водорастворимые химические вещества (ксенобиотики и продукты обмена), удаляются из организма преимущественно почками. Поэтому характер изменения почечных процессов является адекватной оценкой патогенетического влияния физических, химических и биологических факторов внешней среды на организм и, в частности, на почки [4]. На основании существующих представлений о кинетике радиоизотопов йода в организме можно предположить, что ^{131}I при поступлении в организм вызывает преимущественно поражения щитовидной железы, на фоне минимального воздействия на внетиреоидные компартменты [7]. Однако анализ функционального состояния почек крыс через 70 суток после введения радиойода позволяет констатировать, что при поступлении в организм ^{131}I существенные изменения показателей почечных функций, о чем свидетельствует достоверное снижение в 2,5 раза концентрационного индекса эндогенного креатинина, клиренса креатинина и экскреции аммония.

Уменьшение более, чем в 2 раза величины клубочковой фильтрации свидетельствует об уменьшении количества функционирующей паренхимы почек, которое может быть обусловлено как прямым повреждающим действием радиойода на клубочки, так и следствием активации внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы. Анализ почечного транспорта натрия не выявил достоверных повышений потерь катиона с мочой. В то же время дистальный транспорт натрия на единицу объема клубочкового фильтрата выше контрольных значений, а проксимальная реабсорбция натрия на единицу объема фильтрата не отличается от контрольных значений. Приведенные данные говорят о том, что потерь натрия удастся избежать, как за счет уменьшения фильтрационной загрузки, так и за счет компенсаторных механизмов дистального отдела нефрона [2]. По таким показателям кислотовыделительной

функции почек, как величина рН мочи, экскреция активных протонов, а также фракционная экскреция аммиака и титруемых кислот, экспериментальная группа не отличается от контрольной. У крыс, которым был введен радиоiod, установлена положительная корреляция экскреции калия и экскреция титруемых кислот и положительная корреляция между экскрециями натрия и калия, на фоне достоверного ($p < 0,05$) усиления калийуреза до $35,48 \pm 7,13$ мкмоль/2ч ($n=19$) против $17,53 \pm 3,36$ мкмоль/2ч в контрольной группе ($n=8$). Повышение калийуреза может быть связано с системными мембранотропными эффектами радиоiodа, в том числе и гемолизом эритроцитов [17]. По данным литературы, с изменением показателей рН и pO_2 среды приток калия в эритроциты, при прохождении через сосуды почки, может сокращаться [18]. Возможно также, что увеличение доставки нереабсорбируемых анионов в дистальный отдел нефрона тоже является фактором, стимулирующим увеличение экскреции катионов [12]. Действительно, результаты наших исследований указывают на тесную положительную корреляцию экскреции калия и титруемых кислот у облученных крыс.

Величина клиренса креатинина имеет отрицательный знак коэффициента корреляции с показателем дистального транспорта натрия на единицу объема фильтрата, как в контрольной, так и в экспериментальной группе, что свидетельствует о функционирующей тубуло-гломерулярной обратной связи. Через 70 суток после введения радиоiodа (2 МБк/кг) у крыс обнаружена отрицательная корреляция проксимальной реабсорбции натрия на единицу объема фильтрата и фракционных экскреций аммония и титруемых кислот. Приведенная закономерность косвенно подтверждает ведущую роль проксимального натрий/протонного противотранспорта в поддержании кислотно-основного равновесия в организме и компенсаторном характере усиления экскреции общих кислот. Возможно, следствием нарушения кислотовыделительной функции было вовлечение внутриклеточных буферных систем в регуляцию кислотно-основного равновесия, сопровождавшееся повышением концентрации калия во внеклеточной жидкости. Калий, в свою очередь, способен оказывать прямое стимулирующее действие на секрецию минералокортикоидов в клубочковой зоне надпочечников. Потеря оснований, вследствие нарушения кислото-выделительной функции почек, также может рассматриваться как одна из вероятных причин активации ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы в более отдаленные сроки после введения радионуклида. Возможно, что преобладание факторов, стимулирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в условиях радиационного поражения способно повышать риск дальнейшего фиброза клубочков и интерстиция канальцев [14,18]. Негативным фактором, в данных обстоятельствах является прямое действие радиоiodа на клубочковую зону надпочечников [5] и гипопиз [3,11]. Совокупность перечисленных факторов может являться одной из причин возникновения стойкого вазопрессорного потенциала, способного нарушить параметры системной гемодинамики, а также ионного гомеостаза. Уместно напомнить, что почки тесно вовлечены в физиологические механизмы регуляции тиреоидного статуса организма, в том числе реализуемые благодаря высокой активности ферментных систем монооксигенирования тироксина [1], локализованных на базолатеральной мембране нефроцитов проксимального отдела нефрона. Поэтому взаимосвязь нарушения функции почек с изменением тиреоидного статуса организма в условиях поступления радиоактивных изотопов йода в организм, по нашему мнению, является одним из перспективных направлений исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, йод-131 может вызывать как непосредственное нарушение механизмов почечного транспорта веществ, так и опосредованное через нейроэндокринное звено регуляции функции почки и почечный кровоток. Существующие, на первый взгляд, противоречия между полученными нами данными и сведениями о тканевых дозах, формируемых йодом-131 при поступлении его в организм, устранимы, если учесть:

- высокую скорость фильтрации в почках;
- высокую интенсивность кровотока и реабсорбции фильтрата в сравнительно небольшом объеме коркового вещества почечной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Верещагина Г.В., Трапкова А.А., Кашулина А.П. Взаимодействие трийодтиронина с ядерно-рецепторным комплексом клетки – ключевое звено физиологического контроля жизнедеятельности организма // Успехи современной биологии. - 1991. - Т.111, вып.1. - С.59-72.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук. - Черновцы, 1987. - 368 с.
3. Калистратова В.С. Особенности кинетического и биологического действия радиоактивного йода-131 // Здравоохранение Белоруссии. - 1986. - №12. - С.26-30.
4. Методические указания "Методы изучения почек при

токсиколого-гигиенических исследованиях"//Гоженко А.И., Войтенко А.М., Кухарчук А.Л. и др.-Одесса.:ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР,1991.-23 с.

5.Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.-М.:Медицина, 1991.-463 с.

6.Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчёты.-Л.:Наука,1974.-68 с.

7.Осанов Д.П., Лихтарев И.А. Дозиметрия излучений инкорпорированных радиоактивных веществ.-М.:Атомиздат, 1977.

8.Рябов К.П. О влиянии ионизирующих излучений на структуру почки//Здравоохранение Белоруссии .-1965.-№6.-С.23-26.

9.Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек.-Л.:Медицина,1979.-256 с.

10.Сушкевич Г.Н., Цыб А.Ф., Ляско Л.И. Патофизиологические подходы к анализу медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС// Медицинская радиология.-1992.-№9-10.-С.50-59.

11.Шаврина Е.А., Калистратова В.С., Тищенко Г.С. Значение модифицирующих факторов для решения вопросов нормирования радиоактивных изотопов йода//Кинетика

обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода.-М.:Институт биофизики МЗ РФ.- 1989.-С.218-227.

12.Шейман Дж.А. Патофизиология почки: Пер. с англ.-М.:Бином,1997.-220 с.

13.Шюк О. Функциональное исследование почек.-Прага:Авиценум,1981.-463с.

14.Anderson P.W., Do Y.S., Hsueh W.A. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy//Hypertension.-1993.-Vol. 21,N1.-P.29-35.

15.Hulbert A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective//Biol.Rev.-2000.-Vol. 75,N4.-P.519-631.

16.Ketteler M., Noble N.A., Border W.A. Transforming growth factor- β and angiotensin II: The missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulo-sclerosis?//Ann. Rev. Physiol.-1995.-Vol. 57.-P.279-295.

17.Kokot F. Abnormalities of potassium metabolism in chronic uremia//Clin. Nephrol.-1996.-Vol. 46,N4.-P.276-277.

18.Speake P.F., Gibson J.S. Urea-stimulated KCl co-transport and oxygenation activation in equine red cells//J. Physiol. Proc.-1996.-Vol. 493.-P.63.

Поступила в редакцию 22.11.2001 г.