

© С.И.Доломатов, А.И.Гоженко, И.М.Ларина, Л.Б.Буравкова, Е.А.Доломатова, 2004
УДК [612.441:546.175].001.5

*С.И. Доломатов, А.И. Гоженко, И.М. Ларина, Л.Б. Буравкова,
Е.А. Доломатова*

ВЛИЯНИЕ ТИРОКСИНА НА ПОЧЕЧНУЮ ЭКСКРЕЦИЮ ЭНДОГЕННЫХ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ У БЕЛЫХ КРЫС

S.I.Dolomatov, A.I.Gozhenko, I.M.Larina, L.B.Buravkova, E.A.Dolomatova

EFFECTS OF THYROXINE ON RENAL EXCRETION OF ENDOGENOUS NITRITES AND NITRATES IN WHITE RATS

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина, Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение влияния тироксина на деятельность почек и почечную экскрецию нитратов и нитритов в условиях осмотических нагрузок растворами хлорида натрия. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследования проведены на белых крысах-самцах, тироксин вводили в/б в количестве 50 мкг/100 г м.т., функцию почек изучали в условиях индуцированного диуреза после внутрижелудочного введения нагрузочных проб: вода или 0,3%, 0,8%, 2% и 3% растворы хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что тироксин вызывает снижение клиренса креатинина и повышение почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** 1. Назначение тироксина вызывает устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации во всех сериях исследований, за исключением нагрузки 3% раствором хлорида натрия. 2. Тироксин оказывает стимулирующее влияние на почечную экскрецию нитратов и нитритов.

Ключевые слова: крысы, функция почек, тироксин, осмотические нагрузки.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the influence of thyroxine on renal functions and renal excretion of nitrites and nitrates under conditions of osmotic load with solution of sodium chloride. **MATERIALS AND METHODS.** The investigation was carried out in white male rats, thyroxine was injected i/p 50 mkg/100 g body mass. Functions of the kidney were studied under conditions of induced diuresis after intragastric administration of water or 0.3%, 0.8%, 2% and 3% solutions of sodium chloride in volume 5% of body mass. **RESULTS.** It was found that thyroxin induced a decrease of creatinine clearance and elevated excretion of endogenous nitrites and nitrates. **CONCLUSION.** 1. Administration of thyroxin results in a stable decrease of glomerular filtration rate in all series of the experiments except load with 3% solution of sodium chloride. 2. Thyroxine exerts stimulating influence on renal excretion of nitrites and nitrates.

Key words: rats, kidney function, thyroxine, osmotic load.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, в условиях экспериментального гипертиреоза отмечается увеличение концентрации в плазме крови метаболитов оксида азота – нитратов и нитритов [1], а также повышение активности NO-синтаз в органах и тканях [2]. Высказывается мнение о том, что перестройка работы системы оксида азота является одним из характерных признаков гипертиреоидного состояния организма [3,4]. Результаты экспериментальных и клинических наблюдений показывают, что цикл оксида азота [5] принимает непосредственное участие в регуляции показателей деятельности почки как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровне [6]. Между тем, роль цикла оксида азота в регуляции функционального состояния почек при гипертиреоидном состоянии организма изучена недостаточно. Целью работы было

изучение влияния тироксина на деятельность почек и почечную экскрецию нитратов и нитритов в условиях осмотических нагрузок растворами хлорида натрия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в зимний сезон года. В эксперимент отбирали 3-месячных крыс самцов с массой тела 95-115 г (n=100). За 3 суток до введения тироксина животных переводили на гипонатриевую диету. В качестве нагрузочных проб использовали воду или растворы хлорида натрия, концентрация которых составляла 0,3%, 0,8%, 2% и 3%. Внутрижелудочную нагрузку водой или солевыми растворами в объеме 5% от м.т. проводили через 24 часа после однократного введения тироксина (в/б, 50 мкг/100 г м.т.). Мочу собирали в течение 2 часов. Из эксперимента животных

Таблица 1

Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг на 100 г м.т. на величину диуреза – мл/ч/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	2,1±0,2	1,8±0,2	1,1±0,1	1,5±0,1	2,5±0,1
Введение тироксина, n=10	1,9±0,2	1,3±0,1p<0,05	0,8±0,1	1,7±0,2	2,4±0,2

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин, и контрольными животными; n – число наблюдений.

Таблица 2

Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг на 100 г м.т. на величину клиренса креатинина – мкл/мин ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	528±27	552±20	680±24	943±40	970±27
Введение тироксина, n=10	387±23p<0,05	375±31p<0,05	455±34p<0,01	384±28p<0,01	885±39-

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин, и контрольными животными; n – число наблюдений.

выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин 20 мин и отбирали плазму крови для дальнейшего анализа. В полученных образцах мочи и плазмы определяли концентрацию креатинина фотометрически в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов фотометрически с использованием реактива Грисса [7] и осмоляльность криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Показатели деятельности почек рассчитывали по общепринятым методам в расчете на 100 г м.т.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что величина диуреза зависит от вида используемой нагрузки и под влиянием экзогенного тироксина существенно не изменяется (табл.1). При этом максимальные значения объема мочи в контрольных и экспериментальных группах животных выявлены при введении воды и 3% раствора хлорида натрия. В то же время минимальные показатели объема мочи зарегистрированы при использовании 0,8% солевого раствора. Отметим, что в условиях нагрузки животных 0,3% и 0,8% растворами хлорида натрия наблюдается снижение показателя диуреза в группе крыс, получавших тироксин, по сравнению с контролем. В табл. 2 представлены показатели динамики клиренса креатинина под влиянием водной и солевых нагрузок. Полученные результаты показывают, что в условиях водной нагрузки через 24 часа после однократного введения тироксина отмечается достоверное снижение клиренса креатинина. В группах крыс, получавших тироксин, введение 0,8% и 3%

растворов сопровождалось повышением изучаемого показателя в 1,3 и 2,3 раза соответственно, в сравнении с результатами, полученными при водной нагрузке. Между тем, в контрольной группе крыс зарегистрировано достоверное повышение клиренса креатинина при введении 0,8% раствора хлорида натрия в 1,3 раза, а при введении 2% солевого раствора – в 1,8 раза в сравнении с нагрузкой водой и 0,3% солевым раствором. В табл. 3 представлены величины почечной экскреции нитритов и нитратов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение тироксина сопровождается увеличением почечного выделения данных веществ при водной нагрузке (в 2 раза) в сравнении с контрольной группой. В то же время, в условиях нагрузки 0,8% раствором данный показатель был выше у интактных крыс (в 2 раза), а при нагрузке 3% раствором не имел достоверных межгрупповых отличий, хотя превышал аналогичный параметр, установленный при водной нагрузке в 10 раз для контрольных и в 5 раз у крыс, получавших тироксин. Анализ почечной экскреции осмотически активных веществ (ОАВ) (табл.4) выявил прямую зависимость данного показателя от величины осмоляльности нагрузочной пробы. Не установлено достоверного изменения почечного выделения ОАВ под влиянием тироксина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что острая и хроническая осмотические нагрузки растворами хлорида натрия приводят к существенному повышению почечной экскреции метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов, а также к повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. В свою

Таблица 3

**Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг
на 100 г м.т. на величину экскреции нитритов и нитратов – мкмоль/ч/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)**

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	0,021±0,008	0,054±0,010	0,092±0,009	0,066±0,0013	0,203±0,027
Введение тироксина, n=10	0,042±0,007p<0,01	0,067±0,012	0,041±0,012p<0,01	0,144±0,021p<0,01	0,188±0,019

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин и контрольными животными; n – число наблюдений.

Таблица 4

**Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг
на 100 г м.т. на величину экскреции ОАВ – мосмоль/ч/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)**

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	0,21±0,04	0,28±0,02	0,41±0,03	1,19±0,17	1,94±0,09
Гипертиреоз, n=10	0,22±0,03	0,23±0,05	0,44±0,04	1,21±0,12	1,85±0,014

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин, и контрольными животными; n – число наблюдений.

очередь, величина индуцированного осмотической нагрузкой прироста СКФ (почечного функционального резерва – ПФР) тесно коррелирует с темпами выделения почками NO_2^- и NO_3^- . По данным литературы, перестройка параметров гемодинамики и функционального состояния почек при экспериментальном гипертиреозе, во многом обусловлена изменениями активности РАС и системы оксида азота [1]. Исследования активности NO-синтаз показали, что в сравнении с эу- и гипотиреоидными животными при экспериментальном гипертиреозе данный показатель повышается в почках (корковое и мозговое вещество), в сосудах и левом желудочке, в то время как в правом желудочке активность фермента существенно не изменялась [2]. Действительно, достоверное повышение почечной экскреции основных метаболитов молекулы оксида азота – нитратов и нитритов под влиянием тироксина отмечено в условиях водной нагрузки. Возможно, состояние тиреоидного статуса организма является важным фактором, определяющим не только интенсивность продукции оксида азота, но и чувствительность NO-синтаз [8,9]. Полученные данные показывают, что при назначении тироксина значительное повышение почечной экскреции нитратов и нитритов происходит под влиянием 2% раствора хлорида натрия, в то время, как в контрольной группе – в условиях нагрузки 3% солевым раствором. Максимальные величины стимулированной 3% раствором хлорида натрия почечной экскреции нитратов и нитритов не имеют достоверных межгрупповых отличий. Такие результаты позволяют высказать предположение о том, что через 24 часа после однократного введения тироксина мощность систем, продуцирующих оксид азота в организме, суще-

ственно не изменяется. Возможно, выявленные особенности выделения почками нитратов и нитритов при введении тироксина носят адаптивный характер в ответ на усиление активности ренин-ангиотензиновой системы, обуславливающее снижение клиренса креатинина и повышение сосудистого тонуса [10]. Наряду с изменениями показателей деятельности почек на сосудисто- клубочковом уровне, мы регистрируем реакцию канальцевого отдела нефрона на введение тироксина. Во-первых, снижение объема диуреза в условиях нагрузки 0,3% раствором хлорида натрия. Во-вторых, увеличение выделения почками избытка ОАВ в контрольной группе сочетается с закономерным повышением СКФ, в то время, как у животных, получавших тироксин, достоверный рост СКФ отмечается только при нагрузке 3% солевым раствором. Следовательно, в экспериментальной группе крыс выведение избытка ОАВ в диапазоне осмотических нагрузок 0,3-2% растворами хлорида натрия осуществляется, главным образом, за счет снижения их канальцевой реабсорбции [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Назначение тироксина вызывает устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации во всех сериях исследований, за исключением нагрузки 3% раствором хлорида натрия.

2. Тироксин оказывает стимулирующее влияние на почечную экскрецию нитратов и нитритов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003;42(2):220-225
2. Quesada A, Sainz J, Wangenstein R et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J*

Endocrinol 2002;147(1):117-122

3. Vargas F, Montes R, Sabio JM, Garcia-Estan J. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats. *Gen Pharmacol* 1994;25(5):887-891

4. Sabio JM, Garcia-Estan J, Garcia del Rio C, Vargas F. Effects of Nw-nitro L-arginine methyl ester on the response to NaCl load in hyper- and hypothyroid rats. *Horm Metab Res* 1994;26(9):409-412

5. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука, М, 1998

6. Гоженко АИ. Роль оксида азота в молекулярно-клеточных механизмах функции почек. *Украинский биохимический журнал* 2002;74(4а): 96

7. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клиническая и лабораторная диагностика* 1994; (6):

19-20

8. Vargas F, Fernandez-Rivas A, Osuna A. Effects of methimazole in the early and established phases of NG-nitro-L-arginine methyl ester hypertension. *Eur J Endocrinol* 1996;135(4): 506-513

9. Moreno JM, Wangenstein R, Sainz J et al. Role of endothelium-derived relaxing factors in the renal response to vasoactive agents in hypothyroid rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(1):182-188

10. Garcia del Rio C, Moreno MR, Osuna A et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(6): 656-660

11. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек. Дисс... д-ра мед. наук, Черновцы, 1987; 368

Поступила в редакцию 18.05.2004 г.