

*В.П. Пишак, С.И. Доломатов, В.С. Калистратова,
О.В. Клыков, В.М. Склярчук*

ВЛИЯНИЕ ^{131}I НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БЕЛЫХ КРЫС

Буковинская государственная медицинская академия

Ключевые слова: радиоiod, почки, электролиты.

Резюме. Через 7 суток после введения ^{131}I наблюдается достоверное снижение экскреции креатинина, увеличение стандартизированной экскреции калия, снижение экскреции протонов, повышение стандартизированных экскреций титруемых кислот и аммиака.

Изменение канальцевых процессов транспорта под влиянием ^{131}I обусловлено нарушением энергозависимой реабсорбции натрия. Вызванное радиоiodом угнетение кислотовыделительной функции почки связано с нарушением натрий-водородного антипорта.

Введение. В проблеме токсикологии продуктов ядерного деления одно из центральных мест принадлежит ^{131}I [2]. Общеизвестен тиреотоксический эффект данного радионуклида. В тоже время поступление в организм небольших количеств ^{131}I сопровождается гистологическими изменениями в ткани почки [11]. Показано нефротоксическое действие других радионуклидов [16]. Клиническим обследованием лиц, принимавших участие в аварийных работах на ЧАЭС, установлено значительное увеличение активности ренина плазмы [14]. Нефротоксический эффект ионизирующего излучения имеет некоторые общие закономерности – преимущественное поражение коркового вещества, повреждение клубочков и кровеносных сосудов [7]. Радиоиндуцируемое нарушение функции почек может наблюдаться в отсутствии структурных повреждений органа ^{131}I [13].

Цель и задача исследований. Анализ функционального состояния почек по показателям экскреторной, ионорегулирующей и кислотовыделительной функции при поступлении в организм радиоiodа.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на белых крысах-самцах массой тела 0,10-0,12 кг. ^{131}I вводили внутривентриально в 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Животные были разделены на 3 группы: в 1 группу вошли 39 крыс, получавших ^{131}I в количестве 2 МБк на кг массы тела; во вторую группу – 10 крыс которым вводили ^{131}I в количестве 25 МБк на кг массы тела; третью группу составили 8 контрольных животных, получавших эквивалентный объем физиологического раствора. Исследование функции почек в условиях водного диуреза (5% от массы тела) проводили на 7 сутки после введения ^{131}I . Концентрацию натрия и калия в моче и плазме крови определяли методом фотометрии пламени на “ФПЛ-1”; белка в моче – сульфосалициловым методом [6]; креатинина – по реакции с пикриновой кислотой [1] и регистрацией показателей экстинции на фотоколориметре “КФК-

2” [5]. Концентрацию креатинина плазмы определяли по реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 ($\lambda=590$ нм). Замеры рН мочи проводили на микробиоанализаторе “Redelkys” (Венгрия), содержание кислот и аммиака в моче определяли титрометрически [12]. Показатели клубочковой фильтрации, величины проксимальной реабсорбции и дистального транспорта натрия рассчитывали по формулам, общепринятым для клиренс-метода [8]. Величину стандартизированных показателей определяли с учетом экскреции креатинина и массы тела животного. Статистический анализ данных проведен по программам “Exell-5” и “Statgraphics” (США). В таблицах значения “р” приведены только для достоверных ($p=0,05$ или меньше) различий изучаемых показателей.

Результаты исследований и их обсуждение. Через 7 суток после введения радиойода в количестве 2 и 25 МБк/кг происходит статистически значимое снижение экскреции креатинина соответственно на 45,1% и на 39,4% (таблица 1). У животных, получивших ^{131}I в количестве 25 МБк/кг, отмечается слабая тенденция к натрийурезу, проявляющаяся в повышении концентрации натрия в моче, повышении его экскреции и стандартизированной экскреции. Экскреция калия, в сравнении с контрольной группой, возрастает на 31,2%

Таблица 1

Состояние ионорегулирующей и экскреторной функций почек через 7 дней после введения йода-131 ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Изучаемые показатели	Контроль n=10	2 МБк/кг ^{131}I группа 1, n=39	25 МБк/кг ^{131}I группа 2, n=10
Диурез мл / 2 часа	4,75 ± 0,29	4,13 ± 0,25	4,37 ± 0,31
Концентрация натрия в моче ммоль/л	0,63 ± 0,14	0,69 ± 0,08	1,13 ± 0,66
Экскреция натрия мкмоль / 2 часа	2,87 ± 0,51	2,93 ± 0,38	3,29 ± 1,01
Концентрация калия в моче ммоль/л	3,90 ± 0,89	5,71 ± 0,49	7,70 ± 1,24 p<0,05
Экскреция калия мкмоль за 2 часа	17,53 ± 3,36	23,0 ± 2,15	30,69 ± 2,62 p<0,01
Экскреция креатинина мкмоль / 2 часа	3,86 ± 0,47	2,12 ± 0,12 p<0,001	2,34 ± 0,13 p<0,01
Стандартизированная экскреция натрия единицы	0,90 ± 0,14	1,35 ± 0,15	1,69 ± 0,83
Натрий-калиевый коэффициент мочи единицы	0,18 ± 0,04	0,15 ± 0,02	0,11 ± 0,03

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

после введения 2 МБк/кг ^{131}I и на 75,1% после введения 25 МБк/кг, концентрация калия в моче соответственно повышается на 46,4% и 97,4%. Повышение рН мочи (таблица 2), обнаруживает статистически значимый характер после введения 2 МБк/кг. Экскреция активных протонов снижается в 3,9 раза и 2,3 раза при введении 2 и 25 МБк/кг соответственно, а титруемых кислот возрастает соответственно на 83,3% и 208,9%. Стандартизированный показатель экскреции титруемых кислот возрастает при введении 2 и 25 МБк/кг соответственно в 2,7 и 4,3 раза. Стандартизированная экскреция аммония возрастает в соответствующих группах на 69,4% и на 56,3%.

Таблица 2
Состояние кислотовыделительной функции почек через 7 суток после введения йода-131 ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)

Изучаемые показатели	Контроль n=8	2 МБк/кг ^{131}I группа 1, n=39	25 МБк/кг ^{131}I группа 2, n=10
рН мочи единицы	6,54 ± 0,03	7,15 ± 0,04 p<0,01	6,92 ± 0,08
Экскреция титруемых кислот мкмоль / 2 часа	47,60 ± 6,32	87,24 ± 9,52	147,8 ± 16,54 p<0,01 p ₁₋₂ <0,05
Экскреция аммония мкмоль / 2 часа	157 ± 9,83	182,83 ± 13,14	182,56 ± 21,03
Экскреция активных ионов водорода нмоль / 2 часа	1,35 ± 0,09	0,34 ± 0,03 p<0,01	0,58 ± 0,14 p<0,05
Стандартизированная экскреция активных ионов водорода единицы	0,43 ± 0,07	0,16 ± 0,01 p<0,01	0,24 ± 0,04 p<0,01
Стандартизированная экскреция титруемых кислот единицы	14,94 ± 1,54	39,86 ± 3,74 p<0,01	63,81 ± 7,39 p<0,01
Стандартизированная экскреция аммония единицы	50,49 ± 2,30	85,52 ± 4,92 p<0,01	78,93 ± 8,13 p<0,01

Примечание: p - показатель достоверности отличий в сравнении с контролем;
p₁₋₂ - показатель достоверности отличий между группами, получившими йод-131 в количестве 2 и 25 МБк/кг;
n - число наблюдений.

Использование клиренс-метода выявило снижение клиренса креатинина через 7 суток после введения 25 МБк/кг радиоioda в сравнении с контролем в 2,11 раза (343,86 ± 32,04 мкл/мин и 726,15 ± 47,89 мкл/мин, соответственно; p<0,001), что сопровождалось увеличением в 1,65 раза концентрации

эндогенного креатинина в плазме крови ($36,63 \pm 2,17$ мкмоль/л в контроле до $60,40 \pm 4,90$ мкмоль/л в опыте; $p < 0,01$). Проксимальная реабсорбция натрия после введения 25 МБк/кг снижается в 2,48 раза ($11,0 \pm 0,80$ ммоль/2 часа до $4,44 \pm 0,44$; $p < 0,001$), а дистальный транспорт этого катиона достоверно не менялся ($632,29 \pm 44,03$ мкмоль/2 часа в контроле и $526,09 \pm 43,97$ мкмоль/2 часа после поступления радиойода). Стандартизация названных показателей по объёму клубочковой фильтрации свидетельствует о достоверном снижении проксимальной реабсорбции на 17,9% под влиянием радиойода ($10,67 \pm 0,23$ мкмоль/100 мкл в опыте и $12,59 \pm 0,15$ мкмоль/100 мкл в контроле; $p < 0,001$) и увеличение дистального транспорта натрия на 74,7% ($1,31 \pm 0,09$ мкмоль/100 мкл и $0,75 \pm 0,06$ соответственно; $p < 0,001$). Содержание белка в моче контрольных и облучённых животных (25 МБк/кг) достоверно не отличалось, однако у крыс, получавших радиоiod, экскреция белка на 100 мкл клубочкового фильтрата повышалась на 84,7% ($p < 0,001$).

С помощью корреляционного анализа установлено, что величина клиренса креатинина положительно связана с проксимальной реабсорбцией натрия как в контроле, так и после введения 25 МБк/кг ^{131}I (+0,984). В группе животных, получивших 25 МБк/кг, найдена положительная связь между клиренсом креатинина и дистальным транспортом натрия (+0,615), отрицательная связь клиренса креатинина с экскрецией аммония на единицу объёма фильтрата ($-0,772$) и экскрецией титруемых кислот на единицу объёма фильтрата ($-0,679$), отрицательная связь проксимальной реабсорбции натрия с экскрецией аммония на единицу объёма фильтрата ($-0,810$) и экскрецией титруемых кислот на единицу объёма фильтрата ($-0,736$), которые отсутствуют в контрольной группе. Положительные коэффициенты корреляции клиренса креатинина и дистального транспорта натрия (+0,615), а так же дистального транспорта натрия с проксимальной его реабсорбцией (+0,673), характерные для группы крыс, получивших 25 МБк/кг, в контрольной группе отсутствуют. Группа животных, получивших ^{131}I (25 МБк/кг), характеризуется так же положительными коэффициентами корреляции между содержанием калия в моче и стандартизированной экскрецией натрия (+0,854), между показателем экскреции калия и титруемых кислот (+0,708).

Обсуждение результатов. В течение суток у человека образуется более 180 литров фильтрата, который практически полностью реабсорбируется. Выполнение столь значительного объёма работы становится возможным благодаря реабсорбции натрия. Процесс этот энергозависим и степень оксигенации нефроцитов имеет определяющее значение для транспорта натрия из люминальной жидкости в кровь [9]. Массоперенос веществ в ходе реабсорбции и фильтрационные процессы находятся в тесной связи с параметрами почечного кровотока [3]. Данные литературы свидетельствуют о высокой радиочувствительности митохондрий [10]. Сравнительный анализ нефротоксического действия различных радионуклидов показывает, что радиойод преимущественно поражает кровеносные сосуды почки [11].

Полученные нами данные указывают на существенные нарушения процессов фильтрации и канальцевого транспорта натрия при поступлении радиоактивного йода в организм. Почки играют важную роль в поддержании ионного гомеостаза и кислотно-основного равновесия. С проксимальной реабсорбцией натрия непосредственно связаны всасывание бикарбоната в

кровь и секреция протонов в канальцевую жидкость [15]. Аммиак, синтезируемый в митохондриях нефроцитов, диффундируя в просвет нефрона необратимо связывает секретлируемые протоны. Таким образом, титруемые кислоты и аммоний принимают участие в создании буферных систем канальцевой жидкости. Основными физиологическими стимуляторами синтеза аммиака в нефроцитах являются H^+ [4] и олигопептид ангиотензин-II [18]. Вероятно, нарушение проксимальной реабсорбции натрия приводит к ослаблению натрий-зависимой секреции протонов и компенсаторному повышению секреции аммиака. Нами не найдено значимых различий в экскреции аммония между группами крыс, получавших ^{131}I в количестве 2 и 25 МБк/кг. Возможно, что вызванное облучением рассеивание протонного градиента на внутренней мембране митохондрий и снижение митохондриального pH может отрицательно повлиять на активность ключевого фермента аммиогенеза - глутаминазы -1 [4].

Не исключено, что повышение секреции калия обусловлено активацией натрий-сберегающих механизмов дистального отдела нефрона [19]. Однако, одновременный рост экскреции титруемых кислот, основную долю которых составляет неорганический фосфат, тесная положительная корреляция экскреции калия и титруемых кислот на фоне высокой положительной корреляции концентрации калия в моче и стандартизированной экскреции натрия указывает на то, что под действием ионизирующего излучения нарушается энергетический обмен клетки и ослабевает барьерная функция плазматической мембраны. В литературе, также обсуждается связь внутрисосудистого гемолиза с темпами секреции калия [17].

Таким образом, изменения в функциональном состоянии почек при поступлении ^{131}I в организм обусловлены повреждением энергозависимых механизмов канальцевого транспорта, сопровождающегося снижением процессов фильтрации. Ослабление натрийзависимых механизмов ацидификации мочи, способствуя развитию метаболического ацидоза, может усиливать тиреотоксическое действие радиойода.

Выводы.

1. Нарушение канальцевых процессов транспорта под влиянием ^{131}I обусловлено нарушением энергозависимой реабсорбции натрия.

2. Вызванное радиойодом угнетение кислотовыделительной функции почки связано с нарушением натрий-водородного антипорта.

Литература. 1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена.- Барнаул: Алтайское кн. изд., 1972.- 60 с. 2. Василенко И.Я. Биологическое действие продуктов ядерного деления. Повторные поражения //Радиационная биология. Радиоэкология.-1994.-Т.34, вып.3.-С.446-452. 3. Джонсон П. Периферическое кровообращение: Пер. с англ.-М.: Медицина, 1982.-440 с. 4. Клар С. Почки и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ.- М.: Медицина, 1987.-С.170-216. 5. Мерзон А.К. Физиология и патология почек и водно-солевого обмена.- Киев.: Наукова думка, 1974.- С.16-26. 6. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56// Лаб. дело.-1969.-№7.-С.441-442. 7. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.-М.: Медицина, 1991.-463с. 8. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты.- Ленинград.: Наука, 1974.- 68 с. 9. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.-Ленинград.: Медицина, 1982.-207с. 10. Окада Ш. Радиационная биохимия клетки: Пер. с англ.-М.: Мир, 1974.- 407с. 11. Рябов К.П. О влиянии ионизирующих излучений на структуру почки//Здравоохранение Белоруссии .-1965.-№6.-С.23-26. 12. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. Диагностика болезней почек.- Ленинград: Медицина, 1979.- 254 с. 13. Сухачева Е.И., Семенов Д.И., Масна В.М., Меньшикова Г.А. Динамика изменения функционального состояния почек после тотального g-облучения крыс в дозе 7,4 Гр// Радиобиология.-1987.-Т.27, вып.3.-С.365-368. 14. 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. 15. *Breyer M.D., Jacobson H.R.* Mechanisms and regulation of renal H⁺ and HCO₃⁻ transport// Amer. J. of Nephrol.-1987.- N7.-P.150-161. 16. *Bruenger F.W., Lloyd R.D., Taylor G.N. et al.* Kidney disease in beagles injected with Polonium-210//Radiat. Res.-1990.-V.122.-N3, P.241-251. 17. *Kokot F.* Abnormalities of potassium metabolism in chronic uremia// Clin. Nephrol.-1996.-V.46, N4.-P.276-277. 18. *Stenton R.C., Boxer D.C., Seiffer J.L.* Expression of Na⁺/H⁺-exchange and ATP-dependent proton extrusion in growing rat IMCD cells// Amer. J. Physiol.- 1990.-V.253.-N3.-P.416-420. 19. *Wang Wen-Hui* Regulation of the hyperpolarization-activated K⁺ channel in the lateral membrane of the cortical collecting duct//J. Gen. Physiol.-1995.-V.106.-N.1.-P.25-43.

EFFECT OF ¹³¹I ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN ALBINO RATS

V.P.Pishak, S.I. Dolomatov, V.S. Kalistratova, O.V. Klykov, V.M. Skliarchuk

Abstract. A reliable decrease of creatinine excretion, a decrease of standardized potassium excretion, a reduction of proton excretion, an elevation of standardized excretions of titrated acids and ammonia were observed in 7 days after the administration of ¹³¹I.

Alterations of transport tubular processes under the influence of ¹³¹I are due to a disorder of energy-dependent sodium reabsorption. An inhibition of the renal acid-producing function by means of radioiodine is connected with a disturbance of the sodium-hydrogen antiport.

Key words: radioiodine, kidneys, electrolytes.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)