

ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Джиоев И.Г.¹, Наниева А.Р.¹, Хутугова И.А.¹, Берёзова Д.Т.¹, Бузоева М.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru

Изучалось влияние экспериментального гипертиреоза на функции почек и механизмы, лежащие в их основе. Исследования проводили на 44 крысах линии Вистар, на которых сначала поставили контрольные опыты, а затем создавали модель гипертиреоза путём ежедневного, в течение 14 дней, введения левотироксина натрия в дозе 5,0 мкг/100 г веса крысы, а на следующий день поместили на шесть часов в специальные клетки и собирали спонтанно выделяющуюся мочу, в которой (и в плазме крови тоже) определяли содержание креатинина, белка, натрия и калия, а в слоях ткани почек – уровни мочевины, натрия и воды. Инвазивным способом исследовали скорость почечного кровотока. В плазме крови иммуноферментным методом определяли концентрации свободных три- и тетраiodтиронинов. О степени пероксидации липидов судили по уровню гидроперексидей и малонового диальдегида, а об интенсивности антиоксидантной защиты – по активности каталазы и супероксиддисмутазы. Также выясняли чувствительность канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону. Полученные данные статистически обрабатывались, оценивая достоверность изменений по t-критерию Стьюдента с учётом нормальности распределения по Шапиро-Уилка. Двухнедельное введение левотироксина вызвало повышение в крови содержания три- и тетраiodтиронинов, спонтанного диуреза, обусловленного усилением клубочковой фильтрации вследствие ускорения объёмной скорости почечного кровотока. Канальцевая реабсорбция воды, осмотическое давление и содержание воды в слоях почек не изменились, а чувствительность тубулярного аппарата к антидиуретическому гормону ослабла. Выявилась повышенная протеинурия, но уровень белка в крови не претерпел изменений. Экскреция натрия с мочой, вследствие усиления канальцевой реабсорбции, снизилась, а калия – повысилась из-за увеличения его фильтрационного заряда, но их содержание в крови не изменилось. Усилилась пероксидация липидов с одновременным повышением активности ферментов антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: диурез, основные процессы мочеобразования, протеинурия, осмотическое давление, гипертиреоз, триiodтиронин, тироксин.

EFFECT OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM ON RENAL FUNCTION

Dshioev I.G.¹, Nanieva A.R.¹, Khutugova I.A.¹, Berezova D.T.¹, Buzoeva M.R.¹

¹North Ossetian State Medical Academy. Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru

The effect of experimental hyperthyroidism on kidney function and the underlying mechanisms has been studied. The studies were carried out on 44 Wistar rats, on which control experiments were first performed, and then a model of hyperthyroidism was created by daily administration of levothyroxine sodium at a dose of 5.0 µg/100 g of rat weight for 14 days, and the next day the rats were placed for six hours in special cells and collected spontaneously excreted urine, in which (and in blood plasma too) the content of creatinine, protein, sodium and potassium was determined, and in the layers of kidney tissue - the levels of urea, sodium and water. The rate of renal blood flow was studied by an invasive method. In blood plasma, the concentrations of free triiodothyronine and thyroxine were determined by enzyme immunoassay. The degree of lipid peroxidation was judged by the level of hydroperoxides and malondialdehyde, and the intensity of antioxidant protection was judged by the activity of catalase and superoxide dismutase. Also found out the sensitivity of the tubular apparatus of the kidneys to antidiuretic hormone. The obtained data were statistically processed, evaluating the significance of changes by the Student's t-test, taking into account the normality of the Shapiro-Wilk distribution. A two-week administration of levothyroxine caused an increase in the content of triiodothyronine and thyroxine in the blood, spontaneous diuresis due to increased glomerular filtration due to acceleration of the volumetric rate of renal blood flow. The tubular reabsorption of water, osmotic pressure and water content in the layers of the kidneys did not change, and the sensitivity of the tubular apparatus to antidiuretic hormone weakened. Increased proteinuria was revealed, but the level of protein in the blood did not change. Excretion of sodium in the urine, due to increased tubular reabsorption, decreased, and potassium - increased due to an increase in its filtration charge, but their content in the blood did not change. Increased lipid peroxidation with a simultaneous increase in the activity of antioxidant defense enzymes.

Keywords: diuresis, basic processes of urinary formation, proteinuria, osmotic pressure, hyperthyroidism, triiodothyronine, thyroxine.

Гормоны щитовидной железы трийодтиронин (Т₃) и тетрайодтиронин, или тироксин (Т₄), с тремя и четырьмя атомами йода в молекуле, образуются в фолликулах из моно- и дийодтирозинов, при их конденсации являются биологически активными веществами, участвуют в регуляции многих процессов. Основным по количеству в крови является тироксин, но активность последнего в 10 раз больше [1, с. 1250].

Тиреоидные гормоны воздействуют практически на весь организм, что проявляется увеличением скорости основного обмена и процессов метаболизма, усилением синтеза белков, влиянием на метаболизм углеводов и жиров, регуляцией роста костей, хрящей и созреванием нервной системы, повышением чувствительности тканей к катехоламинам, влиянием на артериальное давление, частоту и силу сердечных сокращений, двигательную активность, температуру тела, правильное развитие и дифференцировку клеток и многое другое [2, с. 1046-1049]. Но в то же время большое разнообразие действий гормонов щитовидной железы сопровождается частым развитием заболеваний. По данным ВОЗ, среди эндокринных нарушений болезни щитовидной железы по распространению находятся на втором месте после сахарного диабета.

С учётом того что йодсодержащие гормоны оказывают первостепенное влияние на основной обмен, что напрямую связано с количеством и состоянием митохондрий и течением аэробных процессов, а почки относятся к аэробным органам, нас заинтересовал вопрос об их влиянии на функции почек.

Цель исследования: создать на крысах экспериментальный гипертиреоз и изучить его влияние на водо- и ионовыделительную функции почек, и при выявлении изменений вскрыть механизмы, лежащие в их основе.

Материалы и методы исследования. Опыты были поставлены на 44 крысах линии Wistar массой 170-230 г (194±16 г) и примерно одного возраста (5-7 месяцев). Сначала на всех крысах провели контрольные исследования, для этого их помещали на шесть часов в специальные мочеприемники, где вся выделяющаяся моча в чистом виде собиралась в стаканчик (каловые массы не попадали). В собранной моче спектрофотометрически (UNICO 2800, США) определяли содержание эндогенного креатинина (метод Поппера) и общего белка (метод Лоури), натрия и калия – методом пламенной фотометрии (ПФА-378, Россия). Затем в состоянии сна, вызванного в/б введением комплексного анестетика телазола (Zoetis, США), состоящего из тилетамина гидрохлорида (анестетик диссоциативного действия, оказывающий выраженное болеутоляющее действие) и золазепам гидрохлорида (транквилизатор, вызывающий анксиолитическое действие и расслабление скелетной мускулатуры, одновременно усиливает действие тилетамина), растворённого согласно инструкции в 5,0 мл воде для инъекций, и тогда в 0,1 мл доза телазола будет равна 2,0 мг, которую в среднем

рекомендует изготовитель, инвазивным способом у 10 крыс с помощью ультразвукового флуометра (Transonic HT 313, США) определили скорость почечного кровотока, после чего взяли у них кровь и почки. В плазме крови спектрофотометрически определяли содержание креатинина и общего белка (биуретовый метод), пламенной фотометрией – натрия и калия, концентрации свободных T_3 и T_4 – с помощью иммуноферментных наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Определение общих T_3 и T_4 не имеет прогностического значения, так как они почти полностью (99,9%) связаны с белками и не обладают биологической активностью, а их содержание зависит не столько от истинной концентрации, сколько от уровня белков-транспортёров [3, с. 991]. Также в плазме крови определяли содержание гидроперекисей и малонового диальдегида в гемолизате мембран эритроцитов, активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и супероксиддисмутазы [4, с. 207]. Изъятые почки разделяли послойно (корковое и мозговое вещества, почечный сосочек) и определяли в них содержание осмотически активных веществ – мочевины (спектрофотометрически тиосемикарбазидный метод) и натрия (методом пламенной фотометрии), а также процентное содержание воды.

Затем на оставшихся 34 крысах начали создавать модель гипертиреоза, вводя им в течение двух недель левотироксин натрия (промышленный синтетический левовращающий изомер тироксина или L-тироксин, входит в список основных лекарственных средств ВОЗ) [5, с. 41]. Доза вводимого препарата была 5,0 мкг/100 г [6, с. 45; 7, с. 241], хотя некоторые авторы применяют большую дозировку (50,0 мкг/100 г) в течение одного месяца [8, с. 57], возможно, преследуя цель создания тиреотоксикоза. Таблетку в 50,0 мкг левотироксина («Берлин-Хеми», Германия) растирали в фарфоровой ступке и растворяли в 5,0 мл водопроводной воды. В этом случае в 1,0 мл будет 10,0 мкг гормона, и поэтому на 100 г веса крыс мы вводили 0,5 мл, в которых было 5,0 мкг левотироксина. На следующий день после двухнедельного введения гормона этих крыс также помещали на шесть часов в мочеиспускатели со сбором мочи, в которой определяли все те же показатели, и опять у 10 крыс, также в состоянии наркотического сна, определяли скорость почечного кровотока, брали кровь и почки и проводили все те же исследования, о которых мы уже писали.

На оставшихся 24 крысах с гипертиреозом мы решили исследовать чувствительность почек к антидиуретическому гормону в условиях водной нагрузки. Для этого крыс разделили на две группы, по 12 в каждой. Одним ввели только водопроводную воду в объёме 5,0% их веса, а другим вместе с ней еще и антидиуретический гормон, в качестве которого применяли десмопрессин (минирин, Швейцария) в дозе 0,15 мкг/100 г.

Полученные результаты статистически обрабатывались с помощью компьютерной программы GraphPad Prizm 6.03, степень достоверности параметрического метода сравнения

средних величин ($M \pm m$) контрольных и опытных значений оценивалась по t-критерию Стьюдента, а учёт нормальности распределения данных производился на основании критерия Шапиро - Уилка.

Содержание и уход за крысами, постановка и выведение их из опытов в состоянии обезболивания проводили в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Разрешение на проведение экспериментов было дано этическим комитетом академии 29 ноября 2019 года, протокол № 9.5.

Результаты исследования и их обсуждение. После двухнедельного введения крысам левотироксина в дозе 5,0 мкг/100 г и определения на следующий день содержания в плазме крови свободных три- и тетраiodтиронинов обнаружилось их статистически значимо повышение с контрольных уровней в $3,72 \pm 0,35$ и $22,06 \pm 1,87$ пмоль/л до $7,58 \pm 0,54$ пмоль/л (T_3 , $p < 0,001$) и $41,70 \pm 2,92$ пмоль/л (T_4 , $p < 0,001$) соответственно. То есть повышение трийодтиронина в 2,0 раза, а тироксина в 1,9 раза говорит об успешном создании гипертиреоза, а также характерном усилении обмена веществ, снижающем вес крыс (175 ± 18 г).

Количество выделившейся мочи с расчётом на диурез за один час показало статистически значимое ($p < 0,005$) повышение шестичасового спонтанного диуреза (табл. 1). Причиной этого было ускорение клубочковой фильтрации, так как процесс обратного всасывания воды не изменился (табл. 1). Уровень креатинина в плазме крови при гипертиреозе лишь только незначительно снизился с $76,28 \pm 3,25$ до $72,44 \pm 3,58$ мкмоль/л.

Таблица 1

Спонтанный диурез и основные процессы мочеобразования

Условия экспериментов	Стат. показат.	Спонтанный диурез	Клубочковая фильтрация	Канальцевая реабсорбция
		мл/час/100 г		%
Контрольные крысы (n 44)	$M \pm m$	$0,19 \pm 0,013$	$15,48 \pm 1,33$	$98,77 \pm 0,21$
Гипертиреозные крысы (n=34)	$M \pm m$	$0,27 \pm 0,019$	$21,87 \pm 1,65$	$98,76 \pm 0,15$
	p	$< 0,005$	$< 0,005$	$> 0,1$

Для выяснения того, что могло быть причиной ускорения клубочковой фильтрации и неизменности канальцевой реабсорбции воды, мы определили объёмную скорость почечного кровотока и осмотическое давление в слоях ткани почек по содержанию в них осмотически активных веществ – мочевины и натрия. Первый из этих исследуемых показателей у крыс контрольной группы был $10,12 \pm 0,74$ мл/мин., а у опытных крыс – $14,36 \pm 0,95$ мл/мин., что имело достоверное отличие ($p < 0,005$). И если провести сравнение, насколько при гипертиреозе произошло повышение диуреза, клубочковой фильтрации и скорости почечного

кровотока, то можно отметить следующее: диурез повысился на 42,1%, клубочковая фильтрация – на 41,3%, а скорость почечного кровотока – на 41,9%, то есть практически в одинаковом объёме, что и логично при неизменившейся канальцевой реабсорбции воды. И первоначальное ускорение объёмной скорости почечного кровотока вызвало равнозначное усиление скорости гломерулярной фильтрации и повышение количества выделившейся мочи.

Определение содержания мочевины и натрия в слоях ткани почек (в корковом и мозговом веществах, в почечном сосочке) показало, что они отличались от контрольных данных всего лишь в пределах статистических колебаний (табл. 2).

Таблица 2

Содержание мочевины и натрия в слоях ткани почек

Условия экспериментов	Стат. показат.	Корковое вещество	Мозговое вещество	Почечный сосочек
Содержание мочевины (мкмоль/100 г влажного веса)				
Контрольные крысы (n = 10)	M±m	16,25±1,07	59,08±4,12	182,62±8,45
Гипертиреозные крысы (n = 10)	M±m	14,12±1,13	56,78±4,73	176,14±9,33
	p	>0,1	>0,1	>0,1
Содержание натрия (мкмоль/100 г сухого веса)				
Контрольные крысы	M±m	25,82±1,88	48,94±2,76	103,56±5,87
Гипертиреозные крысы	M±m	28,45±2,25	51,36±3,37	110,18±8,05
	p	>0,1	>0,1	>0,1
Содержание воды (%)				
Контрольные крысы	M±m	76,24±0,45	80,15±0,52	85,55±0,60
Гипертиреозные крысы	M±m	75,92±0,64	79,54±0,61	86,12±0,75
	p	>0,1	>0,1	>0,1

И если условно общее осмотическое давление в ткани почек, создаваемое мочевиной, у контрольных крыс принять за 100%, то у гипертиреозных оно было на 5,5% меньше, а по натрию, наоборот, на 8,1% больше, то есть общее осмотическое давление при гипертиреозе практически не изменилось, поэтому и канальцевая реабсорбция осталась на прежнем уровне. Не изменилось и процентное содержание воды в ткани слоёв почек после двухнедельного введения крысам L-тироксина (табл. 2), что еще раз подтверждает отсутствие влияния на осмотическое давление.

Определение уровня общего белка в моче показало, что введение левотироксина натрия способствовало повышению протеинурии, которая у контрольных была 1,12±0,09 мг/мл, а у опытных – 1,75±0,16 мг/мл (p<0,01). Именно определение степени протеинурии, а не экскреции белка с мочой является более правильным, так как если рассчитывать экскрецию в

тех случаях, когда повышается диурез, то полученное значение будет больше реального, а именно по содержанию белка в моче можно судить об истинном состоянии клубочково-канальцевого аппарата почек. Выявленная протеинурия при гипертиреозе не отразилась на уровне общего белка в плазме крови ($67,25 \pm 3,29$ г/л - контроль, $64,72 \pm 2,85$ г/л - опыт).

Выяснение влияния гипертиреоза на ионовывделительную функцию почек, в частности натрия и калия, показало, что их содержание в плазме крови особо не изменилось, имея лишь тенденции в сторону повышения для натрия и снижения для калия (табл. 3). Что касается их обработки на уровне почек, то в этом случае выявленные изменения имели статистически значимые отличия. Экскреция натрия достоверно ($p < 0,05$) снизилась, несмотря на то что его фильтрационный заряд с контрольного уровня в $2023,6 \pm 128,4$ мкмоль/час/100 г повысился в 1,45 раза, что было обусловлено ускорением клубочковой фильтрации, а уменьшение выделения натрия с мочой было обусловлено усилением его канальцевой реабсорбции (табл. 3), что и способствовало снижению экскретируемой фракции натрия с $0,45 \pm 0,06\%$ до $0,24 \pm 0,05\%$ ($p < 0,05$) и, соответственно, самой экскреции.

Таблица 3

Содержание натрия и калия в плазме крови и показатели их обработки в почках

Условия экспериментов	Стат. показат.	Содержание в крови	Экскреция	Фильтрационный заряд	Канальцевая реабсорбция
		ммоль/л	мкмоль/час/100 г		%
НАТРИЙ					
Контрольные крысы (n = 10)	M±m	$137,64 \pm 4,45$	$9,54 \pm 0,57$	$2023,6 \pm 128,4$	$99,55 \pm 0,06$
Гипертиреозные крысы (n = 10)	M±m	$141,22 \pm 5,84$	$7,61 \pm 0,29$	$2933,5 \pm 185,7$	$99,76 \pm 0,05$
	p	>0,1	<0,05	<0,01	<0,05
КАЛИЙ					
Контрольные крысы	M±m	$4,67 \pm 0,31$	$3,84 \pm 0,23$	$68,67 \pm 3,84$	
Гипертиреозные крысы	M±m	$4,28 \pm 0,28$	$4,92 \pm 0,27$	$88,91 \pm 4,15$	
	p	>0,1	<0,05	<0,01	

Выявленный же гипертиреозный калийурез, имеющий достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), был вызван повышением фильтрационного заряда (табл. 3). И так как калий, в отличие от натрия, в канальцах почек еще и секретуруется, то судить о величине его реабсорбции не представляется возможным, но очевидно, что секреция калия не повлияла на повышение его экскреции, которая увеличилась на такую же величину (28,1%), на какую повысился фильтрационный заряд (29,5%).

Определение влияния гипертиреоза на интенсивность перекисного окисления липидов

показало, что содержание гидроперекисей в плазме крови статистически значимо повысилось с $4,86 \pm 0,33$ до $6,45 \pm 0,47$ мкмоль/л ($p < 0,01$), так же как и малонового диальдегида ($32,55 \pm 2,46$ мкмоль/л – контроль, $47,23 \pm 3,35$ мкмоль/л – гипертиреоз, $p < 0,01$). В ответ на усиление пероксидации липидов активность ферментов антиоксидантной защиты также повысилась. Каталаза с величины, рассчитанной на 1 г гемоглобина и равной $4,06 \pm 0,28 \cdot 10^{-4}$ МЕ/1гНб в контроле, до $5,87 \pm 0,34 \cdot 10^{-4}$ МЕ/1гНб ($p < 0,005$), а супероксиддисмутаза – с $67,18 \pm 3,37$ ед. ингибир. до $78,92 \pm 3,83$ ед. ингибир. ($p < 0,05$). Одновременное усиление и перекисного окисления липидов, и активности антиоксидантной защиты говорит о том, что повышение в крови содержания три- и тетраiodтиронинов, способных ускорить обмен веществ, стимулирует и пероксидацию липидов, а в ответ повышается активность ферментов защиты. Кроме того, стоит отметить, что часто при продолжительном усилении перекисного окисления липидов активность антиоксидантной защиты истощается, но в нашем случае, с двухнедельным введением L-тироксина, этого не произошло, что, возможно, было обусловлено непродолжительным введением или не столь большой дозировкой. Полученные нами результаты перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы после введения крысам L-тироксина подтверждают другие авторы, которые еще отмечали уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина [9, с. 33].

И последний вопрос, который мы хотели выяснить, это состояние чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону. Ранее нами было показано, что введение крысам десмопрессина (аналог аргинин-вазопрессина с замещением L-аргинина на D-аргинин и удлинённым, до 8 часов, антидиуретическим действием по сравнению с нативным гормоном), доза которого в $0,15$ мкг/100 г была рассчитана эмпирически так, чтобы продолжительность антидиуреза была не более двух часов, полностью блокировало выделение мочи в течение первого часа у 21 крысы (75,0%) после введения им 5,0% от веса водной нагрузки водопроводной водой, а у оставшихся 7 (25,0%) в три раза снизило [10]. Причиной снижения диуреза было повышение канальцевой реабсорбции. За второй час диурез был уже у всех крыс, но все-таки на 47,9% меньше, чем у контрольных животных, и также из-за большего обратного всасывания воды в канальцах почек.

Выяснив влияние гипертиреоза на основные процессы мочеобразования, мы решили уточнить чувствительность рецепторов канальцев к антидиуретическому гормону в этих условиях. Для решения этой цели, как мы отметили в «Материалах и методах», после завершения опыта с шестичасовым сбором мочи оставшихся 24 крыс разделили на две группы, одни из которых получали только 5,0% водную нагрузку, а другие с десмопрессином. После чего всех животных посадили в мочесборники и собирали в течение двух часов, отдельно по каждому часу, выделяющуюся мочу, в которой определяли креатинин для последующего

расчёта скорости клубочковой фильтрации и объёма канальцевой реабсорбции воды. И если введение десмопрессина здоровым крысам вызывало в большинстве случаев блокировку выделения мочи за первый час, то при гипертиреозе этого не происходило и диурез стал только незначительно меньше (табл. 4). Не было отличий и за второй час. Без изменений были и основные процессы мочеобразования. То есть при повышенном уровне в крови йодсодержащих гормонов отмечается снижение чувствительности канальцевого аппарата почек к антидиуретическому гормону.

Таблица 4

Диурез и основные процессы мочеобразования у гипертиреозных крыс под влиянием антидиуретического гормона

Условия экспериментов	Стат. показат.	Час	Спонтанный диурез	Клубочковая фильтрация	Канальцевая реабсорбция
			мл/час/100 г		%
Водная нагрузка при гипертиреозе	M±m (n = 12)	1	1,88±0,16	21,48±1,85	91,24±1,05
		2	1,64±0,13	19,05±1,64	91,39±0,87
Водная нагрузка при гипертиреозе + десмопрессин	M±m // p (n = 12)	1	1,72±0,19 // >0,1	22,18±1,73	92,24±0,92
		2	1,85±0,21 // >0,1	20,52±1,56//>0,1	90,98±1,21//>0,1

Чем обусловлено снижение чувствительности канальцев почек к антидиуретическому гормону? Возможно, это связано с конкурирующим влиянием гормонов на одинаковые рецепторы. В частности, высокий уровень в крови активного трийодтиронина оказывает влияние не только на свои мембранные Gs-белок-опосредованные рецепторы, но, очевидно, и на чувствительные к антидиуретическому гормону V2-рецепторы базолатеральной мембраны канальцев почек, которые также относятся к этому семейству рецепторов [11; 12].

Заключение. Таким образом, при экспериментальном гипертиреозе, создаваемом на крысах линии Вистар двухнедельным введением левотироксина натрия в дозе 5,0 мкг/100 г веса животных, отмечается повышение в крови содержания три- и тетраiodтиронинов, спонтанного диуреза из-за усиления клубочковой фильтрации вследствие ускорения объёмной скорости почечного кровотока. Канальцевая реабсорбция воды, осмотическое давление и содержание воды в слоях почек не изменились, а чувствительность тубулярного аппарата к антидиуретическому гормону ослабла. Выявилась повышенная протеинурия, но уровень белка в крови не претерпел изменений. Экскреция натрия с мочой снизилась вследствие усиления канальцевой реабсорбции, а калия повысилась из-за увеличения фильтрационного заряда. Содержание ионов в крови не изменилось. Одновременно отмечалось усиление пероксидации липидов в виде повышения гидроперекисей и малонового диальдегида, но вместе с тем повысилась активность ферментов антиоксидантной защиты – каталазы и

супероксиддисмутазы.

Список литературы

1. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Д.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсону и Котрану // Пер. с англ. Изд. М.: Логосфера, 2016. Том 3 (гл. 24). 1537 с.
2. Холл Д.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Логосфера. 2018. 1328 с.
3. Jongejan R.M.S., Meima M.E., Visser W.E., Korevaar T.I.M., van den Berg S.A.A., Peeters R.P., de Rijke Y.B. Binding Characteristics of Thyroid Hormone Distributor Proteins to Thyroid Hormone Metabolites. *Thyroid*. 2022. vol. 32. no 8. P. 990-999. doi: 10.1089/thy.2021.0588
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Изд.: Интерпрессервис, 2003. Том II. 463 с.
5. Всемирная организация здравоохранения. Примерный перечень основных лекарственных средств. 21-й перечень. 2019. 58 с.
6. Прилучный С.В., Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Моисеев Л.Н., Расулова Ф.Ш. Влияние фенибута на клеточное и гуморальное звенья иммуногенеза в условиях экспериментального гипертиреоза // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2010. № 11. С. 45-46.
7. Сабанов В.И., Джиоев И.Г., Лолаева А.Т. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 6. ч .2. С. 241-244. <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=11659>.
8. Доломатов С.И., Сиповский В.Г., Новиков Н.Ю., Касич И.Н., Мышко И.В., Дери К., Литвиненко А.Н. Влияние комбинированного введения крысам тироксина и пропилтиоурацила на структурные показатели почечной паренхимы // *Нефрология*. 2017. Т 21. № 1. С. 57-67.
9. Messarah M., Saoudi M., Boumendjel A., Boulakoud M.S., Feki A.E. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. *Environmental Toxicology Pharmacology*. 2011. vol. 31. no 1. P. 33-41. doi: 10.1016/j.etap.2010.09.003.
10. Бедоева З.Р., Джиоев И.Г., Батагова Ф.Э., Кабоева Б.Н., Лолаева А.Т. Чувствительность нефрона к антидиуретическому гормону у крыс с почечной недостаточностью // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26883> (дата обращения: 15.04.2023).
11. Brtko J. Thyroid hormone and thyroid hormone nuclear receptors: History and present state of art. *Endocrine Regulations*. 2021. vol. 21. no 55 (2). P.103-119. doi: 10.2478/enr-2021-0012.

12. Kumar S., Berl T. Vasopressin antagonists in the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol.* 2008. vol. 28. P. 279-288. doi:10.1016/j.semnephrol.2008.03.008