

## VALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF VIABILITY SYSTEMS WITH USING OF INTEGRAL COEFFICIENTS

V.S. Sokolovsky, S.P. Pasholok, L.A. Noskin, A.A. Kiriluc, V.I. Kresiun, Yu.I. Bazhara

With using integral coefficients the functional state of main systems (circulatory, respiratory, desintoxicative) was studied by registration of independent data of cardiorythmography, spiro- and bilirubinometry in control and referent groups. Obtained results were estimated by unified four-point classification program. The main principle of this program is that rising of the integral index of separate deviation always coincide with increased strain of system functioning. Groups of risk are formed when examined person gets 3th or especially 4th points. Method of prenosological diagnostics permits to discriminate initial deviations in systems of viability. Under the stress degree in desintoxicative system maximally unfavorable situation was revealed in persons, working at a department of carbamid loading (independently of working period) and in carbamide manufacturing department; in circulatory system in persons working at the carbamid loading department during a long period of time; in respiratory system in person working at the departments of ammonium and carbamid loading during a long period of time. According to all studied parameters there were determined that carbamid ingredients are insignificantly more harmful than ammonium's ones. But even in comparative groups the divergences between workers and service's are enough differentiated accordingly with the length working period.

**Key words:** functional state, integral coefficient, viability system.

## ЗАГАЛЬНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ПЛАТИНИ

В.М. Магальяс, В.І. Шестаков, В.К. Макогон,

М.В. Магальяс, А.Е. Петрюк, М.П. Кавун

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

На 120 білих лабораторних щурах досліджено загальні закономірності нефротоксичності платини. Встановлено, що критичною по відношенню до функції нирок дозою є введення 0,5 мг/кг маси тіла тварини платидіаму. При цьому розвивається олігоануричний синдром з ушкодженням канальцевого відділу нефрону. Нефротоксичний ефект платидіаму носить дозозалежний характер і пов'язаний з ушкодженням канальцевого відділу нефрону, що супроводжується активацією ренін-ангіотензинової системи.

**Ключові слова:** нирки, ксенобіотики, нефротоксичність, платина.

За останні 10 років стан здоров'я населення України значно погіршився, що поряд з багаточисельними факторами зумовлено забрудненням навколишнього середовища, зокрема, сполуками важких металів — кадмію, талію, платини і ртуті [1–4].

Техногенне забруднення навколишнього середовища та екологічні катастрофи привели до змін адаптаційно-компенсаторних реакцій організму [5–8]. Водночас, постійна і чітка регуляція водно-солевого обміну є необхідною умовою повноцінної життєдіяльності організму, але нирки виконують функцію основного ефекторного органа регуляції іонного, об'ємного та осмотичного гомеостазу, тоді як важкі метали, особливо кадмій і ртуть, приводять до формування токсичних нефропатій, які фенотипічно можуть проявлятися у виді різноманітних симптом-комплексів: дисметаболическої нефропатії, інтерстиційного нефриту, ниркового тубулярного ацидозу, сечокам'яної хвороби, синдрому Фанконі.

Ушкодження нирок платиною, як правило, має ятрогенний характер [1]. Експериментально доведено, що платина, як і інші важкі метали, уражує проксимальний канальцевий відділ нефрону і порушує енергетику нефроцитів [5].

Мета роботи полягала у вивченні загальних закономірностей нефротоксичної дії важких металів, зокрема платини.

**Матеріал та методи досліджень.** Експерименти проведено на 120 самцях білих щурів масою 0,12–0,18 кг. Вивчали функціональний стан нирок, гістологічні та біохімічні зміни в нирках при введенні зростаючих доз платидіаму. Дози складали 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 і 10,0 мг/кг маси тіла. Функцію нирок вивчали в умовах індукованого водного діурезу через 24 години після введення хлористих сполук важких металів. Водне навантаження проводили підігрітою до 37 °С водою, яку вводили

металевим зондом у шлунок в кількості 50 мл/кг маси тіла [9]. Враховували двогодинний діурез. Концентрацію креатиніну в пробах сечі визначали за Фоліном, у плазмі крові — за Поппером у модифікації [10]. Концентрацію білка у сечі вивчали сульфосаліциловим методом [11]. Концентрацію іонів натрію та калію у сечі та в плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1» [9]. На основі отриманих даних розраховували показники функціонального стану нирок [12]. Визначали вміст дієвих кон'югатів і малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Для оцінки стану системи антиоксидантного захисту в кірковій речовині нирок визначали активність супероксиддисмутази, каталази і глутатіонпероксидази [7, 12–14].

Стан ренін-ангіотензинової системи оцінювали на підставі радіоімунологічного дослідження активності реніну плазми і концентрації альдостерону в плазмі крові (набори реактивів фірми CIS International, Франція). Радіометрію проб проводили на комплексі «Гамма-1» (Росія).

**Результати та їх обговорення.** Доза платидіаму 0,5 мг/кг маси тіла викликала суттєві зміни діяльності нирок.

З високим ступенем вірогідності знижувались показники абсолютного діурезу, відмічалась виражена тенденція до зниження концентрації іонів калію у сечі та зменшення його екскреції в 2,65 рази (таблиця). Зростала концентрація креатиніну в плазмі крові, на 67,31 % знижувалась швидкість клубочкової фільтрації.

Концентрація іонів натрію у сечі зростала в 2,77 рази, проте екскреція іонів натрію мала лише тенденцію до підвищення, що було пов'язане зі зменшенням об'єму кінцевої сечі. Разом з тим, екскреція іонів натрію, стандартизована по швидкості клубочкової фільтрації, вірогідно зростала.

Вплив платидіаму на показники функції нирок білих щурів за умов водного навантаження ( $x \pm Sx$ )

Показник	Контроль	Платидіам
Діурез, мл/2 год	3,69±0,19	2,58±0,04 p<0,001
Концентрація іонів калію у сечі, ммоль/л	7,50±1,09	3,92±1,51
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год	27,71±4,34	10,47±4,31 p<0,01
Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л	70,85±2,73	93,42±3,63 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкмл/хв	424,16±12,00	285,51±18,35 p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, мкмоль/л	0,71±0,05	1,97±0,52 p<0,05
Екскреція іонів натрію з сечею, мкмоль/2 год	2,62±0,22	5,20±1,50
Екскреція іонів натрію з сечею/ 100 мкл клубочкового фільтрату	0,62±0,05	1,78±0,45 p<0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	57,98±1,57	39,77±2,75 p<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96±0,004	99,90±0,02 p<0,01
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год	53,8±1,58	36,81±2,74 p<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год	501,94±26,36	355,49±8,53 p<0,001

Примітка. Число спостережень — по 10; p — ступінь вірогідності різниці між показниками.

Обмеження фільтраційного заряду натрію привело до зменшення його абсолютної реабсорбції, проте зниження відносно реабсорбції цього катіону свідчить про порушення каналцевого транспорту натрію. Крім того, введення цієї дози платидіаму різко пригнічувало як проксимальний, так і дистальний транспорт іонів натрію, що свідчить про глибоке порушення транспортних систем іонів натрію в цих відділах нефрону.

Таким чином, доза в 0,5 мг/кг маси тіла платидіаму є критичною у відношенні ушкодження проксимальних сегментів каналцевого відділу нефрону і викликає олігоануричний синдром.

Активність реніну плазми прогресивно зростала в міру збільшення дози платидіаму: 2,5 мг/кг — (6,24±0,18) нг/мл/год; 5,0 мг/кг — (8,96±1,02) нг/мл/год;

10,0 мг/кг — (16,40±1,98) нг/мл/год. При цьому виявлявся негативний лінійний кореляційний зв'язок між активністю реніну плазми і проксимальним транспортом натрію. Відповідно вказаним дозам  $r_1 = -0,673$  ( $p < 0,05$ ;  $n = 10$ );  $r_2 = -0,754$  ( $p < 0,02$ ;  $n = 10$ );  $r_3 = -0,889$  ( $p < 0,001$ ;  $n = 10$ ), де  $r$  — коефіцієнт лінійної кореляції;  $p$  — ступінь вірогідності кореляційного зв'язку;  $n$  — число пар в кореляційному аналізі.

Отже, ушкодження нирок після тривалого введення платидіаму супроводжується розвитком олігоануричного синдрому з порушенням каналцевого відділу нефрону. Нефротоксичний ефект платидіаму носить дозозалежний характер і пов'язаний з ушкодженням каналцевого відділу нефрону, що супроводжується активацією ренін-ангіотензинової системи.

### Список літератури

1. Жаворонков А.А. Микроэлементозы ятрогенного происхождения. Архив патол. 1991; 53, 11: 73–76.
2. Романов Ю.А. Экологическая патофизиология: системный и информационный подход. Первый Рос. конгресс по патофизиологии с междунар. участием «Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы (экспериментальные и клинические аспекты)»: Тез. докл. 17–19 окт. 1996 г. М.: РГМУ, 1996: 245.
3. Середюк А.М., Бобильова О.О., Набока М.В. Медична політика в галузі охорони здоров'я населення після Чорнобильської катастрофи. Укр. радіол. журн. 1996; 4, 1: 4–11.
4. Cristea C., Bordas E., Kovats A. et al. Actiunea concentratiilor mici de cadmiu and plarinu asupra organismului infantul introzona de metalurgie neferosae. Rev. Rom. Med. Munc. 1991; 1: 21–27.
5. Гоженко А.И. Некоторые общие закономерности формирования патологического процесса в почках. Тр. VIII Всес. конф. по физиологии почек и водно-солевому обмену. Харьков, 1989: 50.
6. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок (експериментальне дослідження). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Одеса, 1996. 37 с.
7. Королюк М.А., Иванов Л.И., Майоров И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело 1988; 1: 16–18.
8. Чала К.М. Вплив хлористих сполук талію, кадмію і свинцю на кислотно-лужний гомеостаз організму: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Чернівці, 1997. 16 с.
9. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул, 1972. 200 с.
10. Мерзон А.К., Титаренко О.Т., Андреева Е.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатина. Лаб. дело 1970; 7: 416–418.
11. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56. Лаб. дело 1969; 7: 411–412.
12. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови. Лаб. дело 1983; 3: 33–36.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 66–68.
14. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. К., 1991. 37 с.
15. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лаб. дело 1985; 11: 678–681.

**ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ПЛАТИНЫ*****В.Н. Магальяс, В.И. Шестаков, В.К. Макогон, М.В. Магальяс, А.Е. Петрук, М.П. Кавун***

На 120 белых лабораторных крысах исследованы общие закономерности нефротоксического действия платины. Установлено, что критической по отношению к функции почек дозой является введение 0,5 мг/кг массы тела животного платидиама. При этом развивается олигоанурический синдром с повреждением канальцевого отдела нефрона. Нефротоксический эффект платидиама носит дозозависимый характер и связан с повреждением канальцевого отдела нефрона, что сопровождается активацией ренин-ангиотензиновой системы.

**Ключевые слова:** почки, ксенобиотики, нефротоксичность, платина.

**GENERAL REGULARITIES OF PLATINUM NEPHROTOXICITY*****V.M. Magalyas, V.I. Shestakov, V.K. Makogon, M.V. Magalyas, A.E. Petruk, M.P. Kavun***

In experiments on white laboratory rats there were found the general regularities of platinum nephrotoxicity. It has determined that critical dose of platidiam concerning kidney is an administration of 0,5 mg/kg of animal body mass. In the presence of that the oliguanuretic syndrome with the damage of canalicular nephron section develops. The nephrotoxic effect of platidiam has dosodependent nature and is found up with a damage of canalicular nephron section, that is accompanied by activation of renin-angiotensin system.

**Key word:** kidney, xenobiotics, nephrotoxicity, platinum.