

*В.П. Пішак, Т.М. Бойчук*

## **ЗАКОНОМІРНОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИЗРИТМІЙ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ СОЛЕЙ ТАЛІЮ, КАДМІЮ І СВИНЦЮ**

Кафедра медичної біології, генетики та паразитології (зав. - проф. В.П.Пішак)  
Буковинської державної медичної академії

**Ключові слова:** біоритм, талій, кадмій, свинець, нирки.

**Резюме.** В експериментах на нелінійних самцях білих щурів досліджено 30-добовий вплив хлоридів талію та свинцю в дозах 0,5 мг/кг, кадмію хлориду в дозі 0,05 мг/кг на хроноритми екскреторної, кислотовидільної та іонорегулюючої функції нирок.

Встановлено, що в досліджуваних дозах кадмій і свинець, порівняно із талієм, викликає більш виражену дизритмію процесів ниркового транспорту натрію з ознаками ушкодження проксимального відділу нефрона. Зниження середньодобових рівнів діурезу та клубочкової фільтрації, високі мезори екскреції кислих валентностей вказували на порушення екскреторної та кислотовидільної функції нирок при інтоксикації кадмієм і свинцем.

Талій пошкоджував переважно дистальний відділ нефрона. Перебудова хроноритмів екскреторної та кислотовидільної функції нирок мала компенсаторний характер.

**Вступ.** Серед різноманітних класів ксенобіотиків, які забруднюють біосферу, важливе місце посідають важкі метали [4]. Вони мають виражені мембранотоксичні властивості, змінюють активність ферментів та перебіг біохімічних процесів, здатні до матеріальної та функціональної кумуляції і при тривалій експозиції викликають віддалені негативні ефекти, а ранні зрушення перебігають безсимптомно [6]. За таких умов зростає ризик пошкодження органів і систем, які беруть участь у метаболізмі та виведенні токсикантів, зокрема це стосується нирок.

Клініко-лабораторна діагностика ранніх проявів токсикогенних нефропатій, викликаних важкими металами, не завжди дозволяє своєчасно оцінити ступінь важкості і динаміку структурно-функціональних змін [1]. Це пов'язано з високими компенсаторними можливостями нирок в регуляції водно-сольового та кислотно-лужного гомеостазу, а також з циркадіанною варіабельністю їх параметрів [7]. В доступній нам літературі ми не знайшли відомостей щодо хроноритмологічної реорганізації функції нирок при екзогенних інтоксикаціях, хоча це важливо для ранньої діагностики, профілактики та лікування токсикогенних нефропатій.

Метою нашої роботи було дослідити особливості дії малих доз солей талію, кадмію та свинцю на хроноритми екскреторної, іонорегулюючої та кислотовидільної функції нирок.

**Матеріали і методи.** Експерименти проведені на 126 самцях білих щурів масою тіла 0,15-0,18 кг, яким внутрішньошлунково на крохмаль-ному розчині вводили кадмію хлорид в дозі 0,05 мг/кг, свинцю та талію хлориди в дозах по 0,5 мг/кг впродовж 30 діб. Контрольній групі щурів вводили внутрішньошлунково розчин крохмалю. Біоритми функції нирок досліджували з 4-годинним інтервалом за умови водного навантаження. Сечу збирали за 2 години після внутрішньошлункового введення водопровідної води в об'ємі 5% маси тіла. В плазмі крові визначали концентрації креатиніну, натрію та калію, в сечі - креатиніну, натрію, калію та білка. Концентрації електролітів визначали методом фотометрії полум'я, білку - сульфосаліциловим методом (А.И.Михеева, И.А.Богодарова, 1969). Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна (Е.Б.Берхин, Ю.И.Иванов, 1972), в плазмі крові - за Поппером в модифікації А.К.Мерзона (1970) з пікриновою кислотою. Показники діяльності нирок розраховували за формулами [5, 10].

Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПЕВМ за програмою "Statgraphycs" (США), та методом "косинор-аналізу" [3].

**Результати та їх обговорення.** Відомо, що екскреторну, іонорегулюючу і кислотовидільну функцію нирок забезпечують три основні ниркові процеси: клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція і канальцева секреція, які функціонально взаємозв'язані і забезпечують узгоджену діяльність судинно-клубочкового і канальцевого відділів нефрона. На основі цих зв'язків реалізуються два регуляторних механізми ниркових функцій - клубочково-канальцевий баланс і тубуло-гломерулярний зворотній зв'язок. Зміст першого полягає у збільшенні реабсорбційних процесів при підвищенні фільтраційного завантаження нефронів, другого - в зниженні фільтраційної фракції у відповідь на пригнічення інтенсивності транспортних процесів в проксимальних канальцях [5].

За нашими даними, у інтактних тварин механізми клубочково-канальцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку мають чітку циркадіанну організацію, на що вказує симетричність ритмів фільтраційного заряду натрію і його абсолютної реабсорбції, а також ідентичність хронограм абсолютної та стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції натрію. З іншого боку, антифазна структура в нормі хроноритмів екскреції і проксимальної реабсорбції натрію відображає циркадіанну залежність тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку.

Малі дози хлоридів кадмію, свинцю і талію при тривалій експозиції порушували циркадіанну організацію ниркових функцій з характерними ознаками тубулярних ушкоджень.

Кадмій та свинець гальмували швидкість клубочкової фільтрації, але мезор діурезу знижувався тільки за кадмієвої інтоксикації (табл.1), оскільки при мікросатурнізмі знижувалася реабсорбція води і тому середньодобовий рівень сечовиділення залишався стабільним (табл.1). При талотоксикозі, навпаки, рівень ультрафільтрації зростав вдвічі і пропорційно збільшувалася реабсорбція води, що також забезпечувало стабільний діурез (табл.1). Такі зміни характеризували широкі компенсаторні можливості нирок в регуляції водовиділення, підтвердженням чому були високі амплітуди досліджуваних ритмів.

## Вплив малих доз хлоридів кадмію, талію і свинцю на мезор хроноритмів екскреторної функції нирок

Перелік показників	Контроль n=42	Кадмію хлорид n=49	Талію хлорид n=49	Свинцю хлорид n=49
Діурез, мл/2год	4,19±0,11	3,38±0,27 p<0,01	3,68±0,29	3,86±0,17
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	8,33±1,79	9,09±1,52	8,90±1,28	4,66±0,37 p<0,05
Екскреція калію, мкмоль/2 год	34,04±6,74	32,50±7,69	31,40±4,15	18,32±1,99 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/2год	55,49±2,74	69,81±9,45	51,16±6,24	92,33±7,31 p<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	568,60±29,75	420,96±46,40 p<0,05	1222,53± 232,41 p<0,001	333,26±38,41 p<0,01
Відносна реабсорбція води, %	93,21±0,36	92,15±1,37	96,70±0,42 p<0,001	89,62±1,99 p<0,05
Концентраційний індекс ендогенного креатиніну, од.	16,25±0,80	16,68±2,86	38,31±6,20 p<0,01	10,32±1,25 p<0,001
Концентрація білка в сечі, мг%	0,078±0,003	0,13±0,03	0,13±0,08	0,064±0,011
Екскреція білка, мг/2год	0,33±0,01	0,36±0,06	0,20±0,04 p<0,01	0,23±0,05 p<0,05
Екскреція білка, мг/ 100 мкл клубочкового фільтрату	0,064±0,005	0,088±0,011 p<0,05	0,024±0,006 p<0,001	0,079±0,015

**Примітка.** n – кількість спостережень; p – ступінь вірогідності змін між дослідною і контрольною групами.

За даними літератури, характерним симптомом токсичних нефропатій, викликаних важкими металами, є ретенційна гіперазотемія [6]. В наших експериментах середньодобова концентрація креатиніну в крові зростала за свинцевої інтоксикації, а при кадмієвій нефропатії гіперазотемію діагностували тільки в період мінімальної ультрафільтрації з стабільним мезором (табл.1). Висока швидкість клубочкової фільтрації при талотоксикозі сприяла швидкому виведенню з організму кінцевих метаболітів азотистого обміну. Активацію ультрафільтрації при хронічній інтоксикації малими дозами талію можна пояснити порушенням білок-синтезуючої функції печінки з розвитком гіпоонкії, що зміщує баланс між гідростатичним і онкотичним тиском у ниркових клубочках.

Всі досліджувані метали закономірно збільшували амплітуди ритмів екскреторної функції нирок. В зв'язку з адаптивною природою циклічних явищ в біосистемах, амплітуду можна розглядати як показник, що характеризує функціональний резерв і ступінь мобілізації цієї системи [2]. Високі амплітуди клубочкової фільтрації, діурезу, реабсорбції води та концентрації креатиніну в крові віддзеркалювали з одного боку нестабільність, а з іншого – напруження фізіологічних механізмів,

спрямованих на підтримку основних параметрів водно-електролітного балансу. Подібну тенденцію змін амплітудних характеристик екскреторної функції нирок на початкових етапах формування патології відмічають С.И.Рябов та Ю.В.Наточин (1997).

Високу токсичність кадмію, порівняно із талієм та свинцем, підтверджував збільшений мезор екскреції білка (табл.1). Свинець в досліджуваних дозах не змінював середньодобових рівнів екскреції та концентрації білка в сечі.

Важливим аспектом патогенного впливу важких металів на нирки є порушення електролітного обміну, зокрема транспорту натрію. Відомо, що переважна частина натрію реабсорбується в проксимальному сегменті нефрона [5, 10], тому його пошкодження може викликати серйозні зрушення в натрієвому балансі. Цьому сприяє накопичення металів в кірковій речовині нирок [11, 12, 14].

Нами встановлено, що в досліджуваних дозах солі важких металів викликали десинхроноз процесів ниркового транспорту натрію. Натрійурез зростав внаслідок порушення процесів реабсорбції катіону. Необхідно підкреслити, що високу екскрецію натрію при кадмієвій та свинцевій нефропатії спостерігали за низького фільтраційного завантаження (табл.2). Такі зміни характеризують виснаженість транспортних механізмів, які навіть при низькому валі натрію в первинній сечі не спроможні забезпечити ефективної реабсорбції. Середньодобові рівні абсолютної та відносної реабсорбції натрію знижувалися, а кліренс катіону зростав (табл.2). Характерно, що мезор проксимального транспорту за кадмієвої інтоксикації знижувався несуттєво, а дистального – взагалі не змінювався. При цьому середньодобова концентрація натрію в сечі зростала порівняно з контрольними величинами в 12 разів (табл.2). Аналіз хронограм дозволив встановити причину диспропорційності між високим натрійурезом і незначними змінами проксимальної і дистальної реабсорбції. Це зумовлено тим, що різке зниження як проксимального, так і дистального транспорту спостерігали тільки вночі та вранці, а в денний період змінювалися мало, що й нівелювало середньодобові величини. Підтверджували наш висновок високі амплітуди ритмів. Отже, мезор не завжди віддзеркалює реальний стан патологічних змін, оскільки висока амплітуда ритму може нівелювати середньодобові рівні. Водночас він залишається важливою інтегральною характеристикою ритму.

При мікросатурнізмі порушення натрієвих транспортних систем мали певні особливості. Проксимальна реабсорбція катіону не змінювалася, а факультативна – зростала і мала антифазну структуру ритму відносно контрольної хронограми. За таких умов екскреція та концентрація натрію в сечі зростали майже вдвічі (табл.2). На нашу думку, в основі патогенезу дизритмій ниркового транспорту натрію є не тільки деструктивні зміни каналцевого апарату, а й порушення загального натрієвого обміну в організмі, що підтверджувалося високим мезором концентрації натрію в крові (табл.2). Гіпернатріємію при хронічній свинцевій інтоксикації відмічали також інші дослідники [13]. При тривалому надходженні в організм свинець переважно депонується в кістковій тканині [6], що й спричиняє вимивання солей та гіпернатріємію. Тому підвищена екскреція натрію є компенсаторною реакцією, направленою на стабілізацію його

концентрації в крові. Поряд з цим, знижені мезори абсолютної та відносної реабсорбції катіону підтверджували пошкодження нефрона. Подібного висновку дійшли Ю.В.Дельва та Є.М.Нейко (1990), які виявляли при хронічній свинцевій інтоксикації у щурів дистрофічні зміни звивистих каналців, інфільтрацію інтерстицію, некроз та десквамацію клітин епітелію.

Таблиця 2

Вплив малих доз важких металів на мезор хроноритмів ниркового транспорту натрію ( $M \pm m$ )

Перелік показників	Контроль n=42	Кадмію хлорид n=49	Талію хлорид n=49	Свинцю хлорид n=49
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	0,54±0,07	6,65±2,48 p<0,05	1,47±0,24 p<0,01	1,01±0,09 p<0,001
Екскреція натрію, мкмоль/2год	2,22±0,31	19,14±6,67 0,05	5,38±1,01 0,01	3,96±0,44 p<0,01
Екскреція натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,45±0,07	4,41±1,16 p<0,01	0,62±0,13	1,33±0,15 p<0,001
Концентрація натрію в плазмі, ммоль/л	129,64±1,33	126,27±2,17	140,82±2,60 p<0,01	137,24±0,55 p<0,001
Фільтраційна фракція натрію, мкмоль/хв	73,92±3,76	52,65±5,12 p<0,01	173,32±34,56 p<0,01	45,56±7,32 p<0,01
Реабсорбційна фракція натрію, мкмоль/хв	73,90±3,76	52,49±5,08 p<0,01	173,27±34,56 p<0,01	45,53±7,32 p<0,01
Відносна реабсорбція натрію, %	99,97±0,01	99,70±0,10 p<0,05	99,95±0,02	99,92±0,01 p<0,01
Концентраційний індекс натрію, од.	0,004±0,001	0,055±0,021 p<0,05	0,011±0,002 p<0,01	0,007±0,001 p<0,01
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,086±0,014	1,29±0,58 p<0,05	0,23±0,07 p<0,05	0,22±0,01 p<0,001
Кліренс натрію, мл/2 год	0,013±0,003	0,156±0,056 p<0,05	0,039±0,007 p<0,01	0,029±0,003 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2год	4,18±0,10	3,23±0,31 p<0,01	3,65±0,29	3,83±0,17
Проксимальний транспорт натрію, ммоль/2 год	8,32±0,45	5,89±0,65 p<0,01	20,28±4,12 p<0,01	5,02±0,91 p<0,01
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/2 год	542,09±15,14	410,77±44,12 p<0,01	513,82±41,14	527,04±22,94
Проксимальний транспорт натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,09±0,10	11,62±0,15 p<0,05	13,62±0,29 p<0,001	12,30±0,28
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88±0,05	0,97±0,20	0,46±0,05 p<0,001	1,54±0,18 p<0,01

Примітка. n – кількість спостережень; p – ступінь вірогідності змін між дослідною і контрольною групами.

При талотоксикозі розлади ниркового транспорту натрію були значною мірою обумовлені змінами фільтраційної функції. Це підтверджував високий мезор фільтраційної фракції натрію, який зростав в 2,4 рази відносно контрольного рівня. Адекватно збільшувалася абсолютна реабсорбція катіону, а відносна – залишалася на попередньому рівні (табл.2). Стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації середньодобова екскреція натрію не змінювалася, але концентрація іону в сечі перевищувала контрольні величини (табл.2). Втрата натрію відбувалася внаслідок зниження дистального транспорту, оскільки проксимальна реабсорбція зростала (табл 2). Перераховані зміни також характеризували компенсаторну реакцію нирок, що розвиваються за умов гіперфільтрації та високої концентрації натрію в крові. Порушення фазової структури ритмів, амплітуд та середньодобових рівнів вказували на початкові етапи дезадаптації.

Зміни кислотовидільної функції нирок віддзеркалювалися активацією процесів амоніо- та ацидогенезу із зміщенням акрофаз з нічного на вечірній період доби. Аналіз ритмів екскреції титрованих кислот та аміаку дозволяє зробити висновок, що максимальні зміни спричиняють кадмій та свинець. Талій має менший вплив на процеси ниркової регуляції ацидифікації сечі. Підкреслимо, що активація виділення кислих валентностей та аміаку за кадмієвої та свинцевої нефропатій відбувалася пропорційно, тому мезор амонійного коефіцієнту не змінювався (табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив малих доз важких металів на мезор хроноритмів кислотовидільної функції нирок ( $M \pm m$ )**

Перелік показників	Контроль (n=42)	Кадмію хлорид (n=49)	Талію хлорид (n=49)	Свинцю хлорид n=49
РН сечі, од.	6,67±0,07	6,56±0,06	6,63±0,12	6,97±0,08 p<0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/2год	1,01±0,15	1,17±0,27	1,21±0,40	0,52±0,12 p<0,05
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,20±0,03	0,36±0,11	0,15±0,06	0,15±0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год	35,03±2,67	88,01±15,06 p<0,01	88,54±17,02 p<0,01	90,81±29,30 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,59±0,65	24,66±6,42 p<0,01	10,71±2,72	30,57±9,58 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	72,12±5,37	206,28±40,43 p<0,01	137,90±16,89 p<0,01	190,59±42,27 p<0,01
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	13,59±1,08	61,30±17,18 p<0,01	14,54±2,17	65,95±13,56 p<0,01
Амонійний коефіцієнт, од.	2,23±0,26	2,88±0,40	1,78±0,28	2,94±0,74

**Примітка.** n – кількість спостережень; p – ступінь вірогідності змін між дослідною і контрольною групами.

Среднедневные уровни рН мочи также не различались от контрольной за исключением микросатурности, де регистрировали незначительные изменения кислотности мочи (табл.3). На первый взгляд, изменения среднедневных уровней исследуемых показателей характеризуют компенсаторные изменения кислотоудельной функции, но детальный анализ хронограмм позволил диагностировать четкие проявления десинхронизации даже при токсикозе, де мезоритмы не изменялись. В первую очередь это относится к нарушению фазовой структуры ритмов, яке віддзеркалювалося зміщенням положення акро- та батифаз, а при талієвій та кадмієвій інтоксикаціях двофазна структура ритмів заміщувалася монофазною. Різко зростала амплітуда.

Ближний характер хроноритмологічних перебудов кислотоудельной функции почек из изменениями ритмов ультрафльтрации та ниркового транспорту натрію вказує на тісний взаємозв'язок між цими процесами.

Підсумовуючи хронобіологічні перебудови, відмітимо, що формування патологічного процесу в нирках при інтоксикації малими дозами важких металів закономірно проходить ряд послідовних стадій: адаптації, компенсації та декомпенсації. Хоча поняття "адаптація" при токсичному пошкодженні нирок є предметом дискусії. На нашу думку, збільшення амплітуди, зміна фазової структури ритмів є віддзеркаленням типової компенсаторної реакції на пошкодження, підтвердженням, чому були стабільними середньодобові рівні багатьох показників. Зміщення положення акро- та батифаз забезпечує оптимальну реакцію ниркових функцій в періоди мінімальної резистентності організму. На етапі декомпенсації відбувається виснаження функціональних резервів, що й призводить до таких проявів десинхронизации як гальмування амплітуди, зміна мезору, порушення періоду ритмів та їх синхронності, які характеризують виражений патологічний процес.

**Література.** 1. Дельва Ю.В., Нейко Е.М. Микроэлементозы как этиология заболевания почек // Урология и нефрология.- 1990.- № 1.- С. 72-75. 2. Дубров А.П. Симметрия функциональных процессов.- М.: Знание, 1980.- 175 с. 3. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование.-Новосибирск: Наука, 1986.-182 с. 4. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология/ Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. - М.: Медицина, 1991.- 496 с. 5. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.- Л.: Медицина, 1982.-207 с. 6. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы// Российский вестник перинатологии и педиатрии - Т.44.-№1.- 1996.- с.36-40. 7. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.-СПб: Лань, 1997.-304 с. 8. Трахтенберг И.М., Тычинин В.А., Кустов В.В. Экзогенные химические факторы малой интенсивности и адаптация// Материалы Всесоюзн. конф. "Функциональные резервы и адаптация"/ Под. ред. Н.А.Агаджаняна, В.Т.Антоненко, В.С.Мищенко, М.М.Середенко.-К.- 1990.-с. 119-122. 9. Шепотько А.О., Дульский В.А., Сутурин А.Н. и др. Свинец в организме животных и человека // Гигиена и сан.-1993.-№ 8.-С.70-73. 10. Шюк О. Функциональное исследование почек.- Прага: Авиченум, 1981.-344 с. 11. Giridhar I., Rathinavelu A., Isom G.E. Interaction of cadmium with atrial natriuretic peptide receptors implications for toxicity // Toxicology.- 1992.- № 2.- P.133-143. 12. López-Artiguez M., Cameán A., González G., Repetto M. Cadmium concentrations in human renal cortex tissue (Necropsies) // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. - 1995. - 54, №6. - P.841-847. 13. Nowack R., Wiecek A., Exner B., Gretz N., Ritz E. Chronic lead exposure in rats: effects on blood pressure // Eur. J. Clin. Invest.- 1993. - 23.- № 7.- P. 433-443. 14. Okubo A., Hanafusa M., Imada M. et al. Accumulation of cadmium and morphological changes of kidney observed by scanning electron microscope. // Anal. Sci.-1991. -7, Pt 1, Suppl. -P.815-816.

# CONSISTENT PATTERNS AND PECULIARITIES OF DISRHYTHMIA OF KIDNEY FUNCTION UNDER THE EFFECT OF SMALL DOSES OF THALLIUM, CADMIUM AND PLUMBUM

*Pichak V.P., Bojchuk T.N.*

**Abstract.** In experiments on male albino rats a 30 days' influence of a 0.5 mg/kg dose of thallium and plumbum chloride, 0.05 mg/kg dose of cadmium chloride on the chronorhythms of excretory, acid excretory and ion-regulating kidney function was investigated.

It was found out that the experimental doses of cadmium and plumbum caused more marked dysrhythmia of processes of the sodium renal transport with signs of damage of the proximal nephron portion.

A decrease of mediodiurnal levels of diuresis and glomerular filtration, high mesors of the excretion of acidic valencies pointed to a disorder of the excretory and acid excreting kidney function due to cadmium and plumbum intoxication.

Thallium mainly injured the distal nephron department. The restructure of chronorhythms of the excretory and acid excreting kidney functions was of a compensatory nature.

**Key words:** biorhythms, thallium, cadmium, plumbum, kidney

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

---