

УДК 612.46.014.46:[546.62+546.81]38

Ю. М. Вепрюк
Ю. Є. РоговийБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЙ
НИРОК ПРИ ПОЄДНАНІЙ ДІЇ СОЛЕЙ
АЛЮМІНІЮ І СВИНЦЮ****Ключеві слова:** нирки, статевонезрілі, статевозрілі щурів, хлорид алюмінію, хлорид свинцю, мелатонін.**Резюме.** Приведені результати щодо особливостей функцій нирок у статевозрілих і статевонезрілих щурів на фоні впливу солей алюмінію і свинцю за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібної залози. Показано, що додаткове введення солей алюмінію на тлі солей свинцю характеризується меншим нефротоксичним впливом із зменшенням ступеня протеїнурії та втрати іонів натрію з сечею в статевозрілих і статевонезрілих щурів. Гіпофункція шишкоподібної залози зумовлює більш істотну нефротоксичну дію солей свинцю в статевозрілих щурів із більш суттєвими протеїнурією та синдромом втрати іонів натрію із сечею. Водночас, за умов гіперфункції шишкоподібної залози нефротоксичні впливи солей свинцю були менш істотними.**Вступ**

За даними МОЗ України стан здоров'я населення України за останнє десятиріччя погіршився [1,2,3], у першу чергу, у зв'язку з токсичною дією на організм солей важких металів – одного з головних екопатогенних чинників. Особливо небезпечна комплексна дія солей важких металів унаслідок адитивності токсичних ефектів та високої кумулятивності. За таких умов зростає ризик пошкодження органів і систем, зокрема нирок, які беруть участь у метаболізмі та виведенні токсичних речовин [4,5].

Для організму людини небезпечними є солі свинцю, основними джерелами яких є автомобільний транспорт, гумовотехнічні та електролампові заводи. Надмірне надходження свинцю в організм спричиняє свинцеву інтоксикацію, при якій найбільшого ураження зазнають органи кровотворення, ЦНС та нирки [6,7].

Потреба людини в алюмінії становить 35-40 мг/добу, перевищення цієї дози більше 100 мг/добу призводить до істотних змін у біологічних системах людського організму, у тому числі й у нирках [8].

Нефротоксичність солей алюмінію і свинцю є складовою частиною синдрому регенеративно-пластичного дефіциту, який розвивається в екологічно несприятливих регіонах [9]. Як засобом корекції виявлених змін токсичного впливу важких металів можна використовувати мелатонін [10, 11, 12].

Мета дослідження

З'ясувати характер змін екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функцій

нирок у статевозрілих та статевонезрілих щурів при поєднаній дії солей алюмінію і свинцю та встановити вплив мелатоніну як нефропротекторного засобу.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 105 молодих статевонезрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,10-0,12 кг та 105 дорослих статевозрілих самцях білих щурів масою 0,14-0,20 кг. Функціональний стан нирок досліджували за умов водного діурезу, для чого шурам внутрішньошлунково, за допомогою металевого зонда, вводили водопровідну воду підігріту до температури 37°C у кількості 5% від маси тіла. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год x 100 г. Після водного навантаження з метою отримання плазми проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, кров збирали в пробірки з гепарином. Швидкість клубочкової фільтрації (Ссr) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$Ccr = Ucr \times V / Pcr$$

де Ucr і Pcr - концентрація креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно. Концентрації іонів натрію та калію в сечі та плазмі крові оцінювали методом фотометрії полум'я. Досліджували проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію (TrNa⁺, TdNa⁺). Розрахунки проводили за формулами:

$$TrNa^{+} = (Ccr - V) \times PNa^{+}$$

$$TdNa^{+} = (PNa^{+} - UNa^{+}) \times V [10]$$

Досліди проводили при фізіологічній, гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози, а також за

умов впливу солей алюмінію і свинцю. З метою проведення корекції порушень функцій нирок тварини отримували мелатонін. Використовували фармацевтичний препарат “Віта-мелатонін” (ЗАТ “Київський вітамінний завод”, м. Київ), який уводили в дозі 1,0 мг/кг маси тіла (1 таблетка містила 0,003 г мелатоніну, її розчиняли в 30 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) одноразово внутрішньошлунково через зонд у вечірній час.

Статистичну обробку отриманих даних, включаючи форест-графіки мета аналізу проводили на комп’ютері за допомогою програми “Statgrafics” та “Excell 7.0”. Усі дослідження виконані з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009 р.

Обговорення результатів дослідження

З’ясовані особливості екскреторної, кислотно-регулювальної, іонорегулювальної функції нирок в інтактних статевозрілих і статевонезрілих щурів та за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібної залози.

Характерними особливостями функцій нирок в інтактних статевонезрілих щурів щодо статевозрілих тварин були більш низькі показники діурезу, клубочкової фільтрації, екскреції креатиніну, іонів калію, білка сечі, та менш істотні втрати іонів натрію за збільшення екскреції аміаку та амонійного коефіцієнта.

За умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібної залози не виявлено істотних відмінностей щодо екскреторної та іонорегулювальної функцій нирок у статевонезрілих щурів щодо статевозрілих із збереженням аналогічних закономірностей більш низьких показників діурезу, клубочкової фільтрації, екскреції креатиніну, іонів калію, білка сечі, та менш істотних втрат іонів натрію за зменшення екскреції аміаку та амонійного коефіцієнта.

Використання форест-графіка мета-аналізу (рис. 1) порівняльної оцінки нефротоксичного впливу солей алюмінію в статевозрілих та статевонезрілих щурів за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об’ємі 5% від маси тіла дало можливість показати більш істотний нефротоксичний вплив досліджуваного екологічного чинника на статевонезрілих тварин, судячи за ступенем прояву синдрому втрати іонів натрію та білка з сечею.

Гіпофункція шишкоподібної залози зумовлює більш істотну нефротоксичну дію солей алюмінію на нирки в статевозрілих щурів із більш істотною протеїнурією та проявом синдрому втрати іонів натрію з сечею. У той час як за умов гіперфункції шишкоподібної залози нефротоксичні впливи солей алюмінію були менш істотними, що зумовлено, ймовірно, більш високим рівнем антиоксидантного “гормону темряви” – мелатоніну.

За допомогою форест-графіка мета-аналізу показано більш істотний нефротоксичний вплив солей свинцю на статевозрілих щурів, якщо брати до

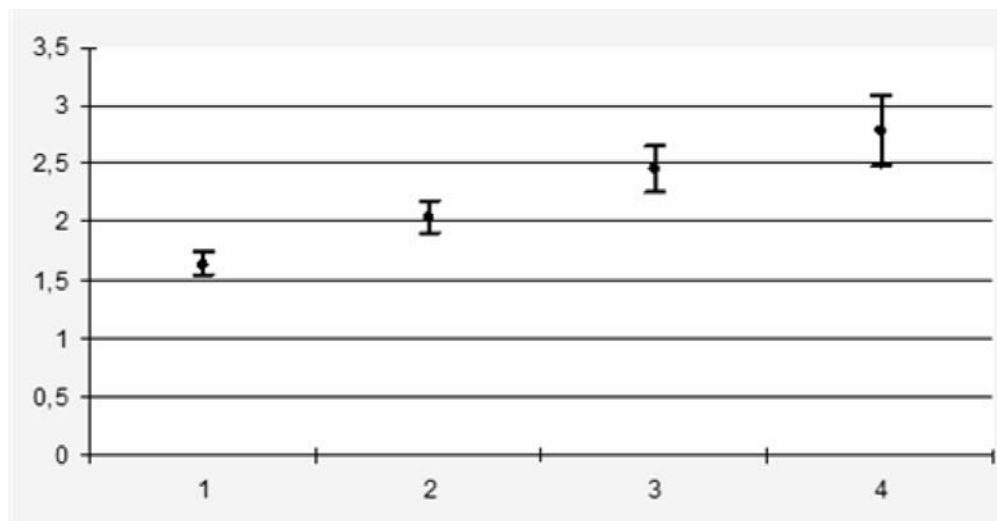


Рис. 1. Форест-графік мета-аналізу порівняльної оцінки нефротоксичного впливу солей алюмінію в статевозрілих та статевонезрілих щурів за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об’ємі 5% від маси тіла. 1 – екскреція іонів натрію (мкмоль/2 год · 100 г) в статевозрілих щурів, 2 – екскреція білка (мг/2 год · 100 г) у статевозрілих щурів; 3 – екскреція іонів натрію (мкмоль/2 год · 100 г) у статевонезрілих щурів; 4 – екскреція білка (мг/2 год · 100 г) у статевонезрілих щурів. Контроль для всіх досліджень представлено у вигляді горизонтальної лінії, яку прийнято за 1

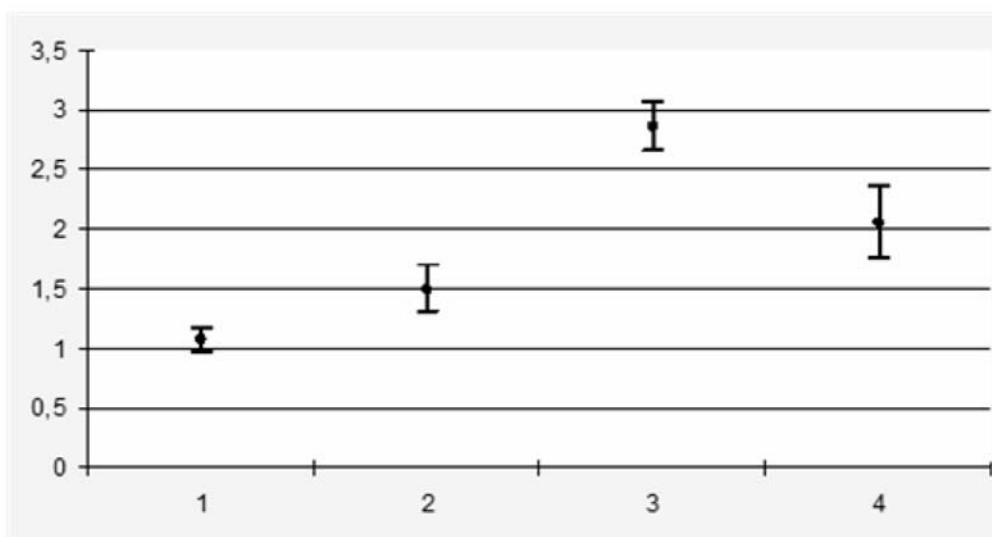


Рис. 2. Форест-графік мета-аналізу порівняльної оцінки нефротоксичного впливу солей свинцю в статевонезрілих та статевозрілих щурів за умов гіпонатрієвого раціону харчування при водному індукованому діурезі в об'ємі 5% від маси тіла. 1 – екскреція білка(мг/2 год · 100 г) в статевонезрілих щурів, 2 – екскреція іонів натрію (мкмоль/2 год · 100 г) у статевонезрілих щурів; 3 – екскреція білка (мг/2 год · 100 г) у статевозрілих щурів; 4 – екскреція іонів натрію (мкмоль/2 год · 100 г) у статевозрілих щурів. Контроль для всіх досліджень представлено у вигляді горизонтальної лінії та прийнято за 1

Таблиця

Показники іонорегулювальної функції нирок у статевонезрілих щурів за умов впливу поєднаної дії солей алюмінію і свинцю та поєднаної дії солей алюмінію, свинцю і мелатоніну ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Статевонезрілі щурі (Al+Pb) (n=6)	Статевонезрілі щурі (Al+Pb+M) (n=6)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,5±0,03	1,66±0,17 p<0,001
Екскреція іонів натрію в сечі, мкмоль/2 год · 100 г	0,74±0,18	3,07±0,61 p<0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	0,89±0,15	3,45±0,5 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл _{Сг}	0,01±0,008	0,03±0,01
Кліренс іонів натрію, мл/2 год · 100 г	0,006±0,001	0,02±0,004 p<0,01
Концентраційний індекс іонів натрію, Ум.од.	0,04±0,0002	0,01±0,001 p<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	240,7±52,65	264,53±21,35

Примітка. p – вірогідність різниць порівняно з групою статевонезрілих щурів; n – число спостережень

уваги екскрецією білка та іонів натрію з сечею (рис. 2).

Аналіз впливу солей свинцю на екскреторну, кислотнорегулювальну, іонорегулювальну функції нирок у статевозрілих і статевонезрілих щурів показав, що досліджуване навантаження супроводжується нефротоксичною дією на нирки, що є більш істотним у статевозрілих щурів щодо статевонезрілих тварин.

Додаткове уведення солей алюмінію на фоні солей свинцю характеризується дещо меншим нефротоксичним впливом із зменшенням ступеня протеїнурії та втрати іонів натрію з сечею у статевозрілих і статевонезрілих щурів.

Гіпофункція шишкоподібної залози зумовлює більш істотну нефротоксичну дію солей свинцю

в статевозрілих щурів з більш істотною протеїнурією та проявом синдрому втрати іонів натрію з сечею.

Характеристика впливу мелатоніну на показники іонорегулювальної функції нирок у статевонезрілих щурів при введенні солей свинцю та алюмінію (табл.) показала, що концентрація іонів натрію в сечі зазнавала зростання на тлі введення мелатоніну за умов поєднаного впливу солей алюмінію і свинцю характеризується тенденцією до росту щодо групи тварин із введенням солей алюмінію та свинцю.

Виявлено також зростання екскреції іонів натрію за умов застосування мелатоніну. Зростала екскреція іонів натрію, стандартизована за швидкістю клубочкового фільтрата за умов введення

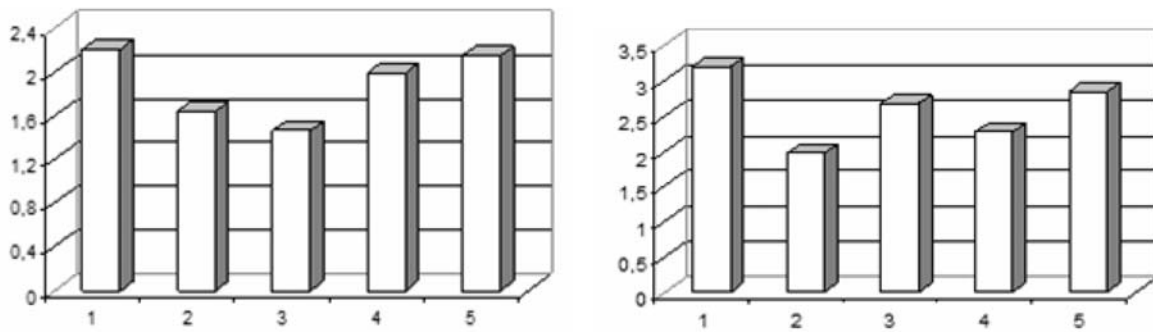


Рис. 3. Величина діурезу(мл/2 год x 100 г) у статевонезрілих (зліва) та статевозрілих (справа) щурів. 1 – контроль ($p < 0,001$), 2 – уведення солей алюмінію, 3 – уведення солей свинцю, 4 – солі алюмінію + солі свинцю, 5 – солі алюмінію + солі свинцю+мелатонін ($p < 0,001$; $p_2 < 0,01$). p – достовірність різниць між статевозрілими і статевонезрілими щурами, p_1 – достовірність різниць між уведенням мелатоніну на фоні солей алюмінію та свинцю щодо групи тварин із уведенням солей алюмінію та свинцю в статевонезрілих щурів, p_2 – достовірність різниць між уведенням мелатоніну на фоні солей алюмінію та свинцю по відношенню до групи тварин із уведенням солей алюмінію та свинцю в статевозрілих щурів

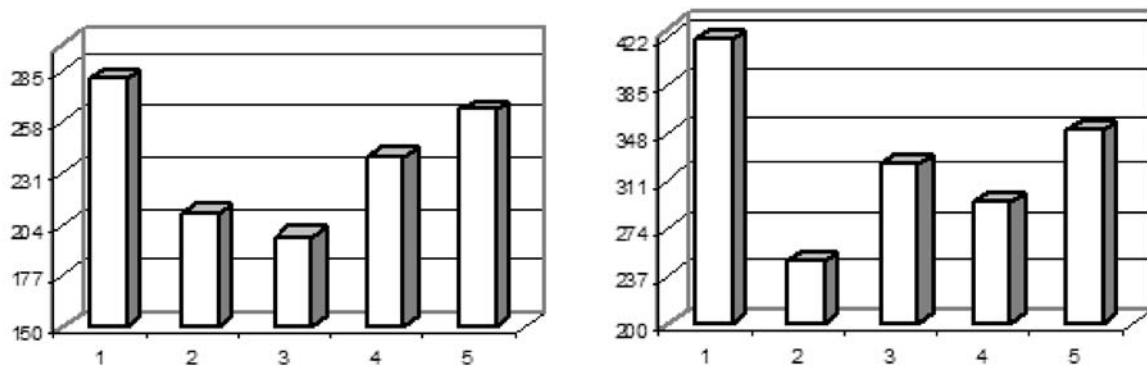


Рис. 4. Дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/ 2 год · 100 г) у статевонезрілих (зліва) та статевозрілих (справа) щурів. 1 – контроль, 2 – уведення солей алюмінію, 3 – уведення солей свинцю, 4 – солі алюмінію + солі свинцю, 5- солі алюмінію + солі свинцю + мелатонін ($p < 0,001$; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$). p – достовірність різниць між статевозрілими і статевонезрілими щурами, p_1 – достовірність різниць між уведенням мелатоніну на фоні солей алюмінію та свинцю по відношенню до групи тварин із уведенням солей алюмінію та свинцю в статевонезрілих щурів, p_2 – достовірність різниць між уведенням мелатоніну на фоні солей алюмінію та свинцю по відношенню до групи тварин із уведенням солей алюмінію та свинцю в статевозрілих щурів

мелатоніну. Відносна реабсорбція іонів натрію зазнавала тенденції до гальмування за умов введення мелатоніну. Кліренс іонів натрію характеризувався зростанням при введенні мелатоніну. Дистальна реабсорбція іонів натрію на фоні введення мелатоніну за умов поєданого впливу солей алюмінію і свинцю по відношенню до групи тварин із введенням солей алюмінію та свинцю характеризується тенденцією до росту. Проксимальна реабсорбція іонів натрію за умов введення мелатоніну змін не зазнавала.

Дослідження захисного впливу мелатоніну за умов введення солей свинцю та алюмінію на екскреторну, кислотнорегулювальну, іонорегулювальну функції нирок у статевозрілих і статевонезрілих щурів показав, що досліджуваний гормон є більш ефективним у статевозрілих щурів у порівнянні з статевонезрілими тваринами, що виявляється в зростанні діурезу, зменшенні екскреції білка, збільшенні екскреції кислот, що титруються та дистальної реабсорбції іонів натрію в статевозрілих щурів за відсутністю даних ефектів у статевонезрілих тварин (рис. 3,4).

Усе вище зазначене можна представити у вигляді узагальнюючої схеми механізму нефротоксичних впливів солей алюмінію та свинцю за умов різного функціонального стану шишкоподібної залози із демонстрацією ролі антиоксиданта мелатоніну як нефропротекторного засобу (рис. 5)

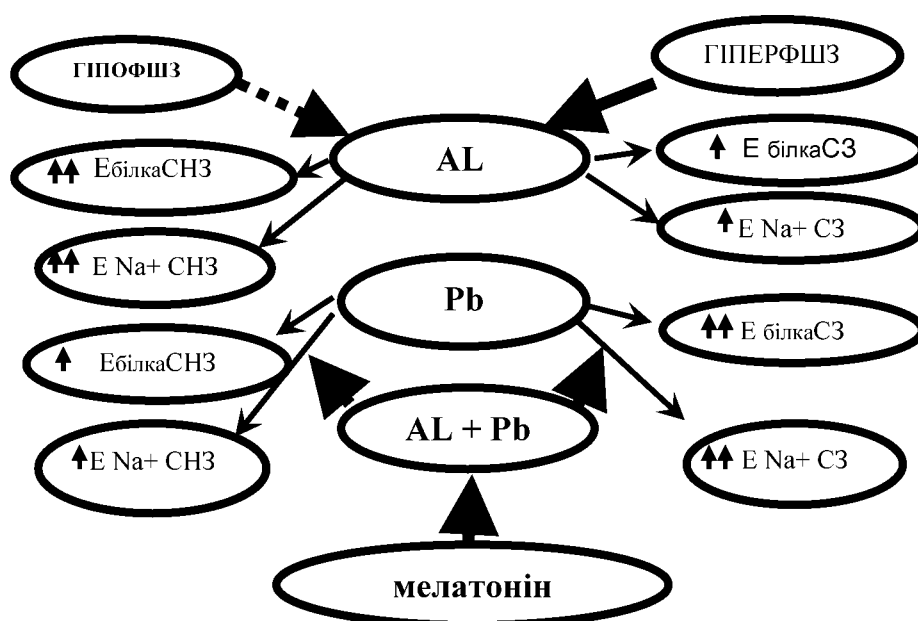


Рис. 5. Узагальнююча схема механізму нефротоксичних впливів солей алюмінію та свинцю за умов різного функціонального стану шишкоподібної залози та роль антиоксиданта мелатоніну як нефропротекторного засоба

Примітка. ГІПОФШЗ. – гіпофункція шишкоподібної залози; ГІПЕРФШЗ – гіперфункція шишкоподібної залози, AL – уведення солей алюмінію, Pb – уведення солей свинцю, AL+Pb – поєднана дія солей алюмінію та свинцю, Ер_г – екскреція білка, ЕNa⁺ – екскреція іонів натрію, ↑↑ – істотне зростання показника, ↑ – помірне зростання показника. Підсилення захисних протекторних впливів представлено потовщеними стрілками, підсилення реакцій ушкодження наведено пунктирними стрілками

Висновки

1. Характерними особливостями екскреторної, кислотнорегулювальної, іонорегулювальної функції нирок в інтактних статевонезрілих щурів щодо статевозрілих тварин були більш низькі показники діурезу ($2,21 \pm 0,27$ мл/2 год \times 100 г – $3,21 \pm 0,088$ мл/2 год \times 100 г; $p < 0,001$), клубочкової фільтрації, екскреції креатиніну, іонів калію, білка сечі ($0,14 \pm 0,019$ мг/2 год \times 100 г – $0,22 \pm 0,006$ мг/2 год \times 100 г; $p < 0,001$), та менш істотні втрати іонів натрію за збільшення екскреції аміаку та амонійного коефіцієнта ($2,64 \pm 0,311$ ум. од. – $1,04 \pm 0,048$ ум. од.; $p < 0,001$).

2. Характер змін функції нирок за умов впливу солей алюмінію виявив більш істотний нефротоксичний вплив досліджуваного екологічного чинника на статевонезрілих тварин, судячи за ступенем прояву синдрому втрати іонів натрію ($p < 0,001$) та білка ($p < 0,001$) із сечею.

3. При екологічному навантаженні солями свинцю більш істотна нефротоксична дія спостерігається в статевозрілих щурів порівняно із статевонезрілими тваринами, що виявляється в зростанні концентрації іонів калію та білка сечі ($p < 0,001$), екскреції іонів калію та білка сечі ($p < 0,001$), кислот, що титруються ($p < 0,05$), аміаку ($p < 0,001$), концентрації ($p < 0,001$) та екскреції іонів натрію ($p < 0,01$) у сечі, зниження амонійного коефіцієнта ($p < 0,001$).

4. Додаткове уведення солей алюмінію на тлі солей свинцю характеризується дещо меншим нефротоксичним впливом із зменшенням ступеня протейнурії та втрати іонів натрію із сечею у статевозрілих і статевонезрілих щурів.

5. Захисний вплив мелатоніну, за умов уведення солей свинцю та алюмінію на екскреторну, кислотнорегулювальну, іонорегулювальну функції нирок, є більш ефективним у статевозрілих щурів щодо статевонезрілих тварин, що виявляється у зростанні діурезу (з $2,28 \pm 0,094$ мл/2 год \times 100 г до $2,85 \pm 0,065$ мл/2 год \times 100 г; $p < 0,001$), зменшенні екскреції білка (з $0,29 \pm 0,010$ мг/2 год \times 100 г до $0,22 \pm 0,006$ мг/2 год \times 100 г; $p < 0,001$), збільшенні екскреції кислот, що титруються (з $27,7 \pm 4,36$ мкмоль/хв \times 100 г до $49,03 \pm 7,044$ мкмоль/хв. \times 100 г; $p < 0,05$) та дистальної реабсорбції іонів натрію (з $293,4 \pm 21,51$ мкмоль/2 год \times 100 г до $350,8 \pm 11,32$ мкмоль/2 год \times 100 г; $p < 0,05$) у статевозрілих щурів за відсутністю даних ефектів у статевонезрілих тварин.

Перспективи подальших досліджень

Для підвищення точності діагностики ступеня ушкодження нирок за умов нефротоксичної дії солей алюмінію та свинцю доцільно використовувати форест-графіки мета-аналізу.

Література. 1.Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор литературы) / И.В. Мудрый, Т.В. Короленко // *Врачебное дело.* – 2002. – № 5-6. – С. 6–10. 2. Установление уровней содержания тяжелых металлов в почвах Украины / Н.П. Васькулат, В.И. Пальгов, Д.Р. Спектор [и др.] // *Довкілля та здоров'я.* – 2002. – №2. – С. 44–46. 3. Жовинский Э.Я. Геохимия тяжелых металлов в почвах Украины / Э.Я. Жовинский, И.В. Кураева. – Київ: Наукова думка, 2002. – 214 с. 4. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Сорокина, Н.Н. Молодкина [и др.] // *Медицина труда.* – 2001. – № 5. – С. 29–34. 5. Любченко П.Н. Случай тяжелой свинцовой интоксикации у рабочего аккумуляторного завода / П.Н. Любченко, Т.Г. Кабанова // *Медицина труда.* – 2005. – № 2. – С. 37–40. 6. Зербино Д.Д. Свинец: поражение судинної системи / Д.Д. Зербино, Т.М. Соломенчук // *Український медичний часопис.* – 2002. – № 2. – С. 79–83. 7. Кухарчук О.Л. Загальні механізми нефротоксичної дії важких металів / О.Л. Кухарчук, В.М. Магальяс, К.М. Чала // *Праці наукової конференції “Навколишнє середовище і здоров'я”.* – м. Чернівці, 1993р. – Чернівці, 2003. – С. 35–36. 8. Варламова О.В. Информационно-справочная система «Экология и токсикология алюминия» / О.В. Варламова, А.Н. Анохин, Б.И. Сынзыныс // *Гигиена и санитария.* – 2004. – № 3. – С. 73–75. 9. Трахтенберг І. М. Приоритетні аспекти фундаментальних досліджень у токсикології / І.М. Трахтенберг // *Тези доповідей II з'їзду токсикологів України.* – Київ. – 2004. – С. 8–9. 10. Булик Р. С. Морфофункціональне обґрунтування механізмів циркадіанних ритмів у шурів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 4.03.01 «Нормальна анатомія», 14.03.03 «Нормальна фізіологія» / Р.С. Булик. – Вінниця, 2009. – 39 с. 11. Влияние мелатонина и эпителина на антиоксидантную систему крыс зависит от светового режима / И.А. Виноградова, В.А. Илюха, Т.Н. Ильина [и др.] // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* – 2006. – № 3. – С. 22–26. 12. Пішак В. П. Хроноритмічні паралелі токсичного впливу солей важких металів на функції нирок / В.П. Пішак, В.Г. Висоцька // *Сучасні проблеми токсикології.* – 2012. – № 2. – С. 40–44.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ДЕЙСТВИИ СОЛЕЙ АЛЮМИНИЯ И СВИНЦА

Ю.М. Вепрюк, Ю.Е. Роговой

Резюме. Представлены результаты особенностей функций почек у половозрелых и половознезрелых крыс на фоне влияния солей алюминия и свинца в условиях гипо- и гиперфункции шишковидной железы. Показано, что дополнительное введение солей алюминия на фоне солей свинца харак-

теризуется меньшим нефротоксическим влиянием со снижением степени протеинурии и потери ионов натрия с мочой в половозрелых и половознезрелых крыс. Гипофункция шишковидной железы оказывает более существенное нефротоксическое действие солей свинца на почки в половозрелых крыс с более существенной протеинурией и синдромом потери ионов натрия с мочой. В то время как в условиях гиперфункции пинеальной железы нефротоксическое влияние солей свинца были менее существенными.

Ключевые слова: почки, половознезрелые, половозрелые крысы, хлорид алюминия, хлорид свинца, мелатонин.

PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RENAL FUNCTION BY COMBINING THE EFFECTS OF SALTS OF ALUMINUM AND LEAD

Y. M. Vepriuk, Yu. Ye. Rohovy

Abstract. This study presents theoretical generalization and a new scientific solution of the problem of peculiarities of excretory, ionregulating and acidregulating renal functions in mature and immature rats against a background of the toxic effects of lead and aluminum salts under conditions of pineal gland hypo- and hyperfunction. Additional administration of aluminum salts against a background of lead salts is characterized by less nephrotoxic influence with decreased level of proteinuria and loss of sodium ions with the urine in mature and immature rats. Hypofunction of pineal gland causes more substantial nephrotoxic effects of lead salts in the kidney of mature rats with more significant proteinuria syndrome and loss of sodium ions with the urine. At the same time, under the pineal gland hyperfunction, nephrotoxic effects of lead salts were less significant. Protective effect of melatonin on excretory, ionregulating and acidregulating renal functions under conditions of lead and aluminum salts administration is more efficient in mature rats towards immature animals, that manifested in increased level of diuresis, decreased level of protein excretion, increased level of titrated acids excretion as well as sodium ions distal reabsorption in mature rats in the absence of these effects in immature animals.

Key words: kidneys, immature rats, mature rats, aluminium chloride, lead chloride, melatonin.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.46-51.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. Г.І. Ходоровський

© Ю. М. Вепрюк, Ю. Е. Роговий, 2013