

УДК 616.61-06:546.4/.5-085.357

**В. П. Пішак**  
**М. І. Грицюк**  
**Н. М. Шумко**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## ДІЯ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА НИРКИ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ АЛЮМІНІЮ І СВИНЦЮ

**Ключові слова:** мелатонін, шишко-  
подібна залоза, алюміній, свинець.

**Резюме.** Досліджено патогенний вплив хлоридів алюмінію і свинцю на хроноритмічну організацію ниркових функцій. Встановлено, що введення екзогенного мелатоніну в дозі 0,3 мг/кг маси тіла на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю зменшує прояви порушень іонорегулювальної, кислотовидільної та екскреторної функцій нирок.

### Вступ

Відомо, що провідна роль у хроноритмічній організації організму належить шишкоподібній залозі [1]. Найбільш відомим її індолом є мелатонін, якому притаманний широкий спектр фармакологічних властивостей. Зокрема, доведеними є його онкостатична, антиоксидантна здатність, позитивний вплив на моторику шлунково-кишкового тракту та інші [2,5,8,9,10].

Серед відомих забруднювачів довкілля чільне місце посідають хлориди свинцю та алюмінію. Як відомо, свинець є висококумулятивною отрутою, яка характеризується повільним виведенням з організму та патогенним впливом на процеси кровотворення, стан центрального і периферійного відділів нервової системи, органів травного тракту, серцево-судинної системи [3,4]. Вразливою до його дії є і ендокринна система (Соркіна, 1996). Головною мішенню дії іншого шкідливого мікроелемента – алюмінію – на організм тварин і людини є ЦНС [6,7]. Дані літератури свідчать також про негативний вплив алюмінію на ряд ферментів, які беруть участь у метаболічних процесах, отримано дані щодо ембріотоксичного та тератогенного впливу даного металу (Пестова, 1990).

### Мета дослідження

Дослідити зміни показників основних ниркових функцій у відповідь на дію солей важких металів та з'ясувати корегувальний вплив екзогенного мелатоніну.

### Матеріал і методи

Дослідження проводили на 40 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,16 – 0,20 кг о 8.00 год та о 20.00 год. Упродовж одного місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури

(18-21<sup>0</sup>С), вологості повітря (50-55 %) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі.

Тварин поділяли на три групи: першу складала інтактні тварини, другій – упродовж 14 днів вводили солі важких металів, третій – вводили мелатонін на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю.

Для проведення досліджень використовували мелатонін (американської фірми Healthyway) у дозі 0,3 мг/кг, який вводили внутрішньошлунково на ізотонічному розчині хлориду натрію. Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом дотримуючись положень “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Для дослідження функціонального стану нирок за 2 год до декапітації тваринам проводили 5% внутрішньошлункове водне навантаження. Сечу збирали впродовж 2 год. Результати обробляли статистично.

Хлориди алюмінію та свинцю вводили внутрішньошлунково щоденно впродовж 14 днів експерименту о 12.00 год на 1 % крохмальній суспензії. Дози, що використовувалися, складали 200 мг/кг маси тіла тварин для алюмінію (Руденко С.С., 2001), та 50 мг/кг маси тіла тварин для свинцю відповідно (Магальяс В.М., 2003).

### Обговорення результатів дослідження

За результатами проведених досліджень з'ясовано, що введення дослідним тваринам солей вказаних металів призводило до зменшення діурезу відносно контрольних величин. Найменші значення його виявляли о 8.00 год, у тварин, яким вводили екзогенний мелатонін, спостерігали відновлення даного показника (табл. 1). У досліджувані проміжки доби у тварин, які зазнавали дії солей важких металів, вірогідно зменшувалася концентрація іонів калію в сечі щодо контролю.

Таблиця 1

Ефекти мелатоніну на екскреторну функцію нирок за умов дії солей алюмінію та свинцю ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показник		Година доби	
		08.00	20.00
Діурез, мл/2 год	I	3,683 ± 0,1595	3,483 ± 0,1622
	II	2,531 ± 0,1072 p<0,001	2,637 ± 0,0905 p<0,001
	III	3,452 ± 0,0739 p <sup>1</sup> <0,01; p <sup>2</sup> <0,001	3,078 ± 0,0802 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,01
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,556 ± 0,5765	5,581 ± 0,2859
	II	3,515 ± 0,0570 p<0,05	4,516 ± 0,1251 p<0,01
	III	4,321 ± 0,1589 p <sup>2</sup> <0,05	5,016 ± 0,2051 p <sup>2</sup> <0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	I	19,917 ± 1,9080	12,167 ± 0,6146
	II	9,250 ± 0,3819 p<0,001	9,750 ± 0,3819 p<0,001
	III	11,250 ± 0,4958 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,05	9,083 ± 0,4729 p <sup>1</sup> <0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	I	58,833 ± 1,1667	52,167 ± 1,8333
	II	99,833 ± 2,7497 p<0,001	114,833 ± 3,0487 p<0,001
	III	75,833 ± 2,3010 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	66,833 ± 1,3520 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Швидкість C <sub>cr</sub> , мкл/хв	I	430,150 ± 35,4591	475,073 ± 21,8231
	II	236,644 ± 14,7504 p<0,001	257,051 ± 15,4840 p<0,001
	III	303,485 ± 18,6063 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,05	232,109 ± 7,5524 p <sup>1</sup> <0,001
Відносна реабсорбція води, %	I	92,716 ± 0,4409	93,872 ± 0,2090
	II	91,020 ± 0,2738 p<0,001	91,373 ± 0,2685 p<0,001
	III	90,384 ± 0,4778 p <sup>1</sup> <0,001	88,921 ± 0,2679 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Концентрація білка в сечі, мг/%	I	0,013 ± 0,0027	0,013 ± 0,0021
	II	0,137 ± 0,0051 p<0,001	0,230 ± 0,0041 p<0,001
	III	0,031 ± 0,0019 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	0,020 ± 0,0018 p <sup>2</sup> <0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл C <sub>cr</sub>	I	0,012 ± 0,0028	0,009 ± 0,0015
	II	0,147 ± 0,0073 p<0,001	0,238 ± 0,0083 p<0,001
	III	0,036 ± 0,0024 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	0,026 ± 0,0026 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001

**Примітка.** n = 6; I – контрольна група тварин; II – тварини, яким впродовж 14 днів вводили суміш солей алюмінію і свинцю; III – тварини, яким вводили мелатонін та солі важких металів; p – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної (II) груп, p<sup>1</sup> – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної груп (III), p<sup>2</sup> – вірогідність різниці між показниками II та III дослідних груп; n – кількість тварин, C<sub>cr</sub> – клубочковий фільтрат.

У дослідній групі тварин, які отримували мелатонін о 8.00 год, спостерігалось покращання, а о 20.00 год – деяке погіршення зазначеної величини. Концентрація даного катіона в плазмі крові зменшувалася у тварин, яким вводили солі алюмінію та свинцю, та поверталася до норми після застосування досліджуваного індолу (табл. 1).

Швидкість клубочкової фільтрації обох дослідних груп вірогідно нижча порівняно з даними інтактних тварин. Найменше значення цього показника реєстрували о 8.00 год у другій дослідній групі та о 20.00 – у третій.

Порушення процесів ультрафільтрації призвело до змін концентрації креатиніну в плазмі

Таблиця 2

Вплив мелатоніну на нирковий транспорт іонів натрію за умов дії солей алюмінію та свинцю ( $x \pm Sx$ )

Показник		Година доби	
		08.00	20.00
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2год	I	2,858 ± 0,1828	2,780 ± 0,2437
	II	2,911 ± 0,2179	3,601 ± 0,2813 p<0,001
	III	2,905 ± 0,5007	3,194 ± 0,4319 p <sup>2</sup> <0,05
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	I	132,500 ± 1,8257	130,833 ± 1,9003
	II	127,917 ± 2,6939 p<0,01	121,250 ± 1,9094 p<0,001
	III	122,917 ± 1,5023 p <sup>1</sup> <0,001	122,917 ± 1,5023 p <sup>1</sup> <0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	I	57,068 ± 5,0052	62,299 ± 3,5053
	II	30,382 ± 2,3520 p<0,001	31,223 ± 2,1357 p<0,001
	III	37,414 ± 2,6716 p <sup>1</sup> <0,001	38,562 ± 1,1559 p <sup>1</sup> <0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	57,044 ± 5,0043	62,276 ± 3,5052
	II	30,360 ± 2,3504 p<0,001	31,193 ± 2,1343 p<0,001
	III	37,363 ± 2,6709 p <sup>1</sup> <0,001	38,494 ± 1,1550 p <sup>1</sup> <0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од	I	0,006 ± 0,0003	0,006 ± 0,0004
	II	0,008 ± 0,0003 p<0,001	0,011 ± 0,0007 p<0,001
	III	0,008 ± 0,0010 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001	0,010 ± 0,0010 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2год	I	0,022 ± 0,0015	0,021 ± 0,0017
	II	0,021 ± 0,0013 p<0,001	0,030 ± 0,0023 p<0,001
	III	0,020 ± 0,0039 p <sup>1</sup> <0,001	0,027 ± 0,0039 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	I	6,359 ± 0,5814	7,019 ± 0,3993
	II	3,321 ± 0,2650 p<0,001	3,427 ± 0,2428 p<0,001
	III	4,065 ± 0,3108 p <sup>1</sup> <0,001	4,049 ± 0,1297 p <sup>1</sup> <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2год	I	485,787 ± 24,9682	454,101 ± 26,3951
	II	321,902 ± 18,7840 p<0,001	316,591 ± 14,1231 p<0,001
	III	418,681 ± 13,4490 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,01	370,179 ± 10,6921 p <sup>1</sup> <0,001; p <sup>2</sup> <0,05

**Примітка.** n = 6; I – контрольна група тварин; II – тварини, яким впродовж 14 днів вводили суміш солей алюмінію і свинцю; III – тварини, яким вводили мелатонін та солі важких металів; p – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної (II) груп, p<sup>1</sup> – вірогідність різниці між показниками контрольної (I) та дослідної груп (III), p<sup>2</sup> – вірогідність різниці між показниками II та III дослідних груп; n – кількість тварин, Ccr – клубочковий фільтрат.

крові. Істотне підвищення показника в другій дослідній групі тварин спостерігали у всі досліджувані проміжки доби відносно величин контрольної та третьої дослідної груп. Водночас концентраційний індекс ендogenous креатиніну обох груп вірогідно нижчий за показники контролю протягом усього періоду спостереження, що може свідчити про порушення функціонування петльового відділу

нефрону. Це підтверджується зниженням рівня відносної реабсорбції води (табл. 1). Зростання концентрації білка в сечі в другій дослідній групі тварин було наслідком підвищення його екскреції протягом періоду спостереження, особливо о 20.00 год, що вірогідно відрізнялося від даних контролю. У тварин, які отримували мелатонін, реєстрували покращання даного показника.

Іонорегульовальна функція нирок при уведенні екзогенного мелатоніну на тлі інтоксикації сумішшю вказаних солей теж змінювалася. Екскреція іонів натрію обох дослідних груп зростала більш, ніж вдвічі у всі досліджувані проміжки доби, що вірогідно відрізнялося від показників контролю. Це спричинило зростання концентрації іонів натрію в сечі дослідних тварин другої групи, яка вірогідно перевищувала дані контролю, як у ранкові, так і у вечірні проміжки доби. У тварин, яким вводили мелатонін, зазначені порушення мали менш виражений характер (табл. 2). Концентраційний індекс іонів натрію обох дослідних груп перевищує показники контролю як о 8.00 год, так і о 20.00 год. Зважаючи на підвищення концентрації катіона в сечі, вміст його в плазмі крові дослідних груп дещо менший показників контролю.

Такі зміни призвели до компенсаторного зниження інтенсивності абсолютної та відносної реабсорбції іонів натрію у тварин протягом усього періоду спостереження. Незважаючи на уведення мелатоніну, дія солей важких металів зумовлювала порушення фільтраційної фракції іонів натрію. У ранкові та вечірні години в обох дослідних групах даний показник значно нижчий за показники контролю. Кліренс іонів натрію у тварин, які зазнавали дії солей важких металів, вірогідно вищий, ніж в інтактних тварин та щурів, яким вводили мелатонін, особливо о 20.00 год. Попри вплив екзогенного мелатоніну в тварин, які зазнали дії зазначених патогенних чинників, відмічали пригнічення проксимального та дистального транспорту іонів натрію (табл. 2).

Змінювалися також показники кислотовидільної функції нирок. Зокрема, відмічено зниження екскреції активних іонів водню як о 8.00 год, так і о 20.00 год у тварин другої дослідної групи. Уведення мелатоніну призводило до зворотного процесу. Рівень рН сечі перевищував показники контрольної групи в обох дослідних групах тварин. Динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася зростанням в усіх досліджуваних тварин щодо величин інтактних тварин упродовж спостереження. Протягом усього періоду спостереження показник екскреції аміаку обох дослідних груп вірогідно вищий за величини контрольної групи.

## Висновок

Мелатонін володіє нефропротекторними властивостями при уведенні тваринам, які зазнали дії солей важких металів.

## Перспективи подальших досліджень

За рахунок своїх антиоксидантних, хелатуючих властивостей мелатонін здатний послаблюва-

ти токсичний вплив важких металів, утворюючи з ними комплекси, а отже, наступні дослідження є особливо важливими для розробки методів діагностики, профілактики, а також лікування порушень ниркових функцій, які викликані дією солей алюмінію та свинцю шляхом уведення екзогенного мелатоніну.

**Література.** 1. Арушанян Э.Б. Временная организация деятельности иммунной системы и участие в ней эпифиза. / Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Успехи физиол. наук. – 2006. – Т.37, №2. – 3-10 с. 2. Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина. / Барабой В.А. Український біохімічний журнал. – 2000. – Т.72, №3. – 5-11 с. 3. Беккельман И. Нейротоксические эффекты многолетней экспозиции свинцом. / Беккельман И., Пфистер Э. Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – №5. – 22-25 с. 4. Гжегоцький М.Р. Оцінка вмісту міді, свинцю та кадмію в донорській крові як показників фізіологічної норми. / Гжегоцький М.Р., Суходольська. Експ. та клін. фізіологія і біохімія. – 2006. – №1. – 63-68 с. 5. Каладзе Н.Н. Физиологические свойства и клиническое применение эпифизарного гормона – мелатонина. / Каладзе Н.Н., Соболева Е.М. Вестник физиотерапии и курортологии. – 2004. – Т.10, №3. – 91-98 с. 6. Никула Т.Д. Токсичні нефропатії. / Никула Т.Д. Клін. нефрологія / За ред. Л.А.Пирого. – К.: Здоров'я, 2004. – 379-384 с. 7. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах: Біохімічна адаптація тварин. / Руденко С.С. – Чернівці: Вид-во ЧНУ "Рута". – 2001. – 300 с. 8. Эльбекьян К.С. Коррекция мелатонином нарушенний иммунного статуса, вызываемых солями тяжелых металлов. / Эльбекьян К.С. Токсикологический вестник. – 2005. – №1. – 38-41 с. 9. Castillo C. Effect of melatonin administration on parameters related to oxidative damage in hepatocytes isolated from old Wistar rats. / Castillo C., Salazar V., Ariznavaretta C. et al. J. Pineal Res. – 2005. – V.38, №4. – 240-246 p. 10. Reiter R.J. Melatonin: lowering the high price of free radicals. / Reiter R.J. News Physiol. Sci. – 2000. – Vol. 15. – 246-250 p.

## ДЕЙСТВИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА ПОЧКИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ АЛЮМИНИЯ И СВИНЦА

*В. П. Пишак, М. И. Грицюк, Н. Н. Шумко*

**Резюме.** Исследовано патогенное влияние хлоридов алюминия и свинца на хроноритмическую организацию почечных функций. Установлено, что введение экзогенного мелатонина в дозе 0,3 мг/кг массы тела на фоне интоксикации солями алюминия и свинца, уменьшает проявления нарушенний ионорегулирующей, кислотовыделительной и экскреторной функций почек.

**Ключевые слова:** мелатонин, шишковидная железа, алюминий, свинец.

## THE ACTION OF EXOGENOUS MELATONIN ON KIDNEYS IN CONDITIONS OF ALUMINIUM AND LEAD SALTS INTOXICATION

*V. P. Pishak, M. I. Grytsiuk, N. M. Shumko*

**Abstract.** The pathologic influence of aluminium and lead chlorides on the chronorhythmical organization of the renal functions has been established. Administration of exogenous melatonin in the dose of 0,3 mg/kg of the body weight in conditions of aluminium and lead salts intoxication has been established to prevent expressed changes of the excretory, ionregulating and acidregulating renal functions.

**Key words:** melatonin, pineal gland, aluminium, lead.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2009. - Vol.8, №3. - P.82-85.*

*Надійшла до редакції 20.09.2009*

*Рецензент – проф. Ю. Є. Роговий*

*© В. П. Пишак, М. И. Грицюк, Н. М. Шумко, 2009*