

УДК 616.61-099:612.017

ТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ СОЛЕЙ МЕТАЛІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ НИРОК

Хоменко В.Г.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
Театральна пл., 2, 58002, м. Чернівці
khomenko.violeta@gmail.com

В експериментальній роботі виявлено, що за комбінованої токсичної дії розчину солей металів (хлоридів талію, свинцю та алюмінію) порушується суттєво діурез, швидкість клубочкової фільтрації, реабсорбція та екскреція іонів натрію. Комбінований вплив солей металів призводить до зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів та спричиняє розвиток патологічних процесів у нирках. *Ключові слова:* солі металів, хлориди алюмінію, талію і свинцю, функції нирок.

Токсическое воздействие комбинированного влияния солей металлов на функциональную активность почек. Хоменко В.Г. В работе показано, что при комбинированном токсическом воздействии раствора солей металлов (хлоридов таллия, свинца и алюминия) нарушается диурез, скорость клубочковой фильтрации, реабсорбция и экскреция ионов натрия. Комбинированное влияние солей металлов приводит к срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и провоцирует возникновение патологических процессов в почках. *Ключевые слова:* соли металлов, хлориды алюминия, таллия и свинца, функции почек.

Toxic effect of the combined effect of metal salts on the functional activity of kidneys. Khomenko V. In the work it is shown that with combined toxic action of a solution of metal salts (chloride of thallium, lead and aluminum) diuresis, glomerular filtration rate, reabsorption and excretion of sodium ions are violated. The combined influence of metal salts leads to the scraping of adaptation-compensatory mechanisms and provokes the emergence of pathological processes in the kidneys. *Key words:* metal salts, aluminum chlorides, thallium and lead, renal function.

Постановка проблеми. Відомо, що щороку зростає забруднення середовища, виникає екологічна небезпека для людства. Екологічні наслідки більшості забруднювачів середовища проявляються через значні проміжки часу (місяці, роки). Тому важливим залишається дослідження факторів забруднення середовища для подальшого уникнення їх.

Актуальність дослідження. Оскільки забруднення середовища зростає, актуальним залишається вивчення впливу різних ксенобіотиків на організм людини. Нині багато проводиться досліджень із вивчення різних негативних впливів на живу природу, але достатньо запропонованих заходів для уникнення екологічної катастрофи.

Зв'язок авторського доробку з важливими науковими та практичними завданнями. Дослідження виконано згідно з науково-дослідною темою «Вплив стресу та солей важких металів на хроноритми функцій нирок та морфологічні показники деяких ендокринних органів».

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Поряд із великою кількістю робіт, присвячених вивченню розвитку патологічних процесів у нирках комбінованої дії різних металів є маловивченим. Оскільки в природі різні метали впливають на організм одночасно, доцільно було провести аналіз комбінова-

ної дії на функціональну активність нирок, а саме талію, свинцю і алюмінію, який описаний у низці публікацій.

Новизна. Вивчення функцій нирок за умови комбінованої дії хлоридів талію, свинцю і алюмінію.

У процесі еволюції живі організми пристосувалися до середовища існування з певними концентраціями хімічних елементів, які залучені до біогенної міграції та спричиняють вагомий вплив на біологічні системи. Відхилення, що відбуваються в їхньому вмісті, чи зміни співвідношення між різними елементами, можуть призвести до розвитку адаптивних або патологічних процесів [1; 2].

Визначення екскреції нирками деяких речовин дає змогу сформулювати уявлення про функціонування різних регуляторних систем, оскільки нирки є органом-«мішенню» [4; 5].

Внаслідок значних компенсаторних можливостей нирок у процесах адаптивної саморегуляції організму велика частина нефропатій залишається неіндіфікованою. Це вимагає застосування доволі чутливих маркерів порушень ниркової діяльності, які можуть бути використані також як критерії загального рівня резистентності організму щодо дії несприятливих чинників середовища [6; 8].

Для організму людини небезпечними чинниками є талій, свинець та алюміній.

Зони мікроелементного забруднення талієм можуть перетворюватися на тривалий час на зони екологічного лиха, особливо при поєднанні з іншими мікроелементами, здатними потенціювати його токсичність.

Відомості про характер комбінованої дії талію в сукупності з іншими токсичними речовинами та про його взаємодію з ліками в публікаціях майже відсутні, що є доказом незначної уваги до цієї важливої проблеми.

При комбінованій дії талію зі свинцем смертельної дози реєструється один із видів синергізму, який прийнято позначати терміном «потенціювання», тому що отриманий токсичний ефект перевищує суму дії кожної з узятих у цю комбінацію хімічних речовин. Потенціювання токсичності талію виявлено також у комбінації алюмінію + талію, але меншою мірою [5; 7].

У разі інтоксикацій, які виникають внаслідок поєднаної дії талію з іншими токсичними речовинами, він зберігає роль провідного чинника упродовж усього патологічного процесу, а за клінічними проявами такі інтоксикації схожі на типові таліотоксикози. Клінічні прояви і перебіг інтоксикації від сукупної дії талію з алюмінієм аналогічні і не відрізнялися від інтоксикації тварин у контрольних групах, в яких отруєння було наслідком токсичної дії [7; 8]. У роботах Т.М. Бойчука (1998), В.М. Магальяса (2006) досліджено вплив поєднаної дії свинцю, кадмію і талію на пренатальний онтогенез. Експерименти проведено шляхом отруєння вагітних та лактуючих самок білих щурів перорального введення нетоксичними для нирок дозами вказаних мікроелементів [1; 5; 7].

Фізико-хімічні й токсикологічні властивості талію свідчать, що внаслідок техногенного забруд-

нення довкілля він здатний створювати стійкі, сповільненої дії зони хімічного ураження, які мають низку характерних медико-тактичних ознак [1; 7].

Токсична нефропатія проявляється зменшенням діурезу, порушенням азотовидільної функції, фільтрації й резорбції. Описані рідкісні випадки олігурії, при якій знижується кліренс креатиніну, підвищується концентрація сечовини у крові, з'являється протеїнурія. Можливий прояв комплексу симптомів нефрозо-нефриту, особливо у разі отруєння талієм [7; 8].

Методологічне або загальнонаукове значення. В експериментах на 74 нелінійних самцях білих щурів, масою 150–200 г досліджено вплив хлориду талію в дозі 10 мг/кг, хлориду свинцю в дозі 50 мг/кг та хлориду алюмінію в дозі 200 мг/кг [3; 6], комбінацію металів у тих самих дозах на показники екскреторної, кислоторегулювальної, іонорегулювальної функцій нирок.

Контрольній групі тварин вводили водогінну воду. Функції нирок досліджували наприкінці експерименту за умови 5% водного навантаження. Визначення проводили за стандартними методиками [3]. Результати статистично обробляли параметричними методами статистики на ПЕОМ.

Експериментальні дослідження здійснювали згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985).

Виклад основного матеріалу. За сучасних умов на людину діє комплекс чинників, які мають аддитивний ефект і створюють передумови для зниження резистентності організму та підвищення його чутливості до впливу інших шкідливих екологічних чинників. Це ж стосується солей металів. У літературі залишається нез'ясованим комплексний вплив субтоксичних доз талію, свинцю і алюмінію на орга-

Таблиця 1

Показники екскреторної функції нирок при комбінованій дії хлоридів талію, свинцю і алюмінію (M±m, n=24)

Показник	Інтактні тварини	Дослідні тварини
Діурез, мл/2 год/100 г	4,0±0,11	3,7±0,12
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	9,1±1,63	9,1±2,08
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	5,2±0,19	5,4±0,09
Екскреція калію, мкмоль/2 год/100 г	36,5±5,81	34,2±8,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,9±2,22	122,4±1,75 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100 г	552,4±18,77	283,3±6,74 p<0,001
Порівняна реабсорбція води, %	93,0±0,33	89,0±0,45 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	15,7±0,74	9,6±0,48 p<0,001
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,07±0,001	0,1±0,02
Екскреція білка, мг/2 год/100 г	0,3±0,01	0,3±0,04
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,06±0,001	0,2±0,01 p<0,001

нізм, що стало передумовою для проведення власних досліджень.

Комбінована дія солей металів призводила до вираженого порушення екскреторної функції нирок. Насамперед, йдеться про порушення швидкості клубочкової фільтрації (табл. 1). Внаслідок зниження ультрафільтрації розвивалася гіперазотемія. Спостерігали високі показники концентрації

креатиніну у плазмі крові. Вдвічі зростав показник, що характеризує стабільність і монотонність гіперкреатинінемії.

Незважаючи на зниження порівняної реабсорбції води, показник діурезу, вірогідно, менший за контрольні показники (табл. 1). Зміна концентраційного індексу ендogenous креатиніну збігалася зі зміною порівняної реабсорбції води.

Таблиця 2

Показники ниркового транспорту іонів натрію при комбінованому впливі хлоридів талію, свинцю і алюмінію (M±m, n=24)

Показник	Інтактні тварини	Дослідні тварини
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,5±0,06	1,7±0,96
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2год/100 г	2,2±0,27	5,5±3,03
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,5±0,06	2,0±1,06
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	125,8±1,63	140,4±0,50 p<0,001
Фільтраційна фракція натрію, мкмоль/хв	70,2±1,55	40,7±1,05 p<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	73,2±1,51	40,9±1,10 p<0,001
Порівняна реабсорбція натрію, %	99,97±0,001	99,9±0,05
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,004±0,0001	0,01±0,015
Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	0,09±0,015	0,11±0,014
Кліренс іонів натрію, мл/2 год/100 г	0,01±0,001	0,04±0,025
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год/100 г	4,0±0,11	3,6±0,14 p<0,05
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	8,9±0,21	4,4±0,13 p<0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	527,1±15,52	514,3±20,59
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,3±0,13	12,5±0,08
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,8±0,02	1,5±0,08 p<0,001

Таблиця 3

Показники кислоторегулювальної функції нирок при комбінованому впливі хлоридів талію, свинцю і алюмінію (M±m, n=24)

Показник	Інтактні тварини	Дослідні тварини
pH сечі, од.	6,6±0,08	6,82±0,12
Екскреція іонів водню, нмоль/2год/100 г	1,08±0,16	0,92±0,24
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,2±0,02	0,3±0,07
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год/100 г	34,7±1,76	18,9±4,26 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,82±0,48	14,0±3,62
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год/100 г	72,9±3,67	30,1±6,22 p<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	13,7±0,97	51,7±4,44 p<0,001
Амонійний коефіцієнт, од.	2,1±0,29	7,69±2,16 p<0,05

За умов комбінованої дії солей металів порушувалися процеси фільтрації та реабсорбції в каналцевих нефронах, оскільки показник екскреції білка зростав у 5 разів (табл. 1).

Залишався низьким фільтраційний заряд іонів натрію (табл. 2), показник знижувався в 1,5 раза. Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження, екскреція іонів натрію зростала. Змінювалася концентрація катіона в сечі. Абсолютна реабсорбція натрію знижена.

Таким чином, причиною підвищеної екскреції іонів натрію у разі комбінованої дії солей металів було порушення процесів його реабсорбції. Аналіз проксимального та дистального транспорту іонів натрію дав змогу виявити порушення реабсорбції в обох відділах нефрону. Абсолютні величини проксимального транспорту, вірогідно, знижувалися (табл. 2). Стандартизація показника за швидкістю клубочкової фільтрації дала змогу встановити підвищення проксимальної реабсорбції, що вказує на переважну локалізацію патологічного процесу на судинно-клубочковому рівні організації ниркових функцій. Зростав дистальний транспорт іонів натрію.

Порушення кислоторегулювальної функції нирок при комбінованій дії солей металів віддзеркалювався змінами кислотності сечі. рН сечі перевищував контрольні величини (табл. 3). Зниження екскреції активних іонів водню зумовило підвищення рН. Рівень екскреції аміака зростав майже в 4 рази.

Таким чином, у разі комбінованої дії на організм хлористих сполук талію, свинцю і алюмінію дезорганізація властива практично для всіх показників, що характеризують функціональний стан нирок, водночас найбільших змін зазнавала екскреторна функція нирок.

Комбінована дія хлоридів талію, свинцю і алюмінію призводила до виснаження системи гемостазу, що підтверджувалося різким зниженням досліджуваних показників. Побічно це вказувало на аддитивний ефект металів, оскільки при моноінтоксикаціях цього не спостерігали. Тривалий комбінований вплив солей металів призводить до зриву адаптаційно-компенсаторних можливостей організму.

Відомо, що екскреторна, іонорегулювальна і кислоторегулювальна функція нирок забезпечується трьома основними нирковими процесами: клубочковою фільтрацією, каналцевою реабсорбцією і каналцевою секрецією, які функціонально взаємопов'язані і забезпечують узгоджену діяльність клубочкового і каналцевого відділів нефрону. На основі цих зв'язків реалізуються два регуляторних механізми ниркових функцій – клубочково-каналцевий баланс і тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок. Сутність першого полягає у збільшенні реабсорбційних процесів у разі підвищення фільтраційного завантаження нефронів, другого – у разі зниження фільтраційної фракції у відповідь на пригнічення інтенсивності транспортних процесів у проксимальних каналцях [5; 7].

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури. Так, вченими встановлено, що інтоксикація свинцем викликає пошкодження проксимальних відділів ниркових каналців, що супроводжується аміноацидуриєю, гіпофосфатемією з порівняною гіперфосфатурією. Автори вказують на можливе утворення внутрішньоядерних включень – білково-протеїнових комплексів [3; 5; 7].

За нашими даними, у разі комбінованої інтоксикації солями металів порушувалася організація ниркових функцій з ознаками тубулярних ушкоджень. Хлориди талію, свинцю і алюмінію гальмували швидкість клубочкової фільтрації. Ретенційна гіперазотемія є характерним симптомом токсичних нефропатій, викликаних солями металів.

Головні висновки. Порушення організації іонорегулювальної, екскреторної та кислоторегулювальної функції нирок викликані хлоридами алюмінію, талію і свинцю, що призводить до виражених функціональних змін нирок та нефротоксичності.

Перспективи використання результатів досліджень. Маловивченим є відновлення функціональної регуляції функцій нирок. З'ясування цього питання має важливе не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки дасть змогу удосконалити методи діагностики, профілактики і лікування ниркової патології з урахуванням залежності особливостей її виникнення.

Література

1. Бойчук Т.М. Добові ритми тканинного фібринолізу при інтоксикації важкими металами. Вісник наукових досліджень. 1998. № 3-4. С. 6-7.
2. Пішак В.П., Висоцька В.Г., Магальяс В.М. Хроноритми функціонального стану нирок при інтоксикації хлоридами талію, свинцю та алюмінію. Буковинський медичний вісник. 2006. Т. 10. № 4. С. 136-138.
3. Висоцька В.Г. Вплив важких металів на функції нирок. Всеукр. наук.-практ. конф. 16-18 жовт. 2004 р. тези доп. Чернівці. БДМУ. 2004. С. 93-94.
4. Гоженко А.І. Некоторые общие закономерности формирования патологического процесса в почках. Труды VIII Всесоюзной конф. по физиологии почек и водно-солевого обмена. Харьков. 1989. С. 50.
5. Кухарчук О.Л., Магальяс В.М., Чала К.М., Роговий Ю.Є. Біохімічні механізми нефротоксичної дії важких металів. Вісник Чернівецького держуніверситету. 1998. Вип. 20. С. 23-28.
6. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах. Чернівці. Вид-во ЧНУ «Рута». 2001. 300 с.
7. Pishak V.P. Nephrotoxic effect of thallium chlorid / V.P. Pishak, V.M. Magalyas, V.G. Visotska, R.Ye. Bulyk, M.D. Perepeliuk. Науковий потенціал світу, 2005 : II міжнар. наук.-практ. конф., 19-30 верес. 2005 р.: тези доп. Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2005. Т. 1. Біологічні науки. С. 17-18.
8. Malara P. The influence of lead on occurrence of essential elements in teeth / P. Malara, J. Kwapuliniski. Acta toxicol. 2004. Vol. 12, № 1. P. 47-53.