

Н.Н. Михайлова, Т.К. Ядыкина, А.С. Казницкая, Е.Н. Масленникова

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН

НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН (Новокузнецк)

*Показано, что хроническая фтористая интоксикация вызывает нарушение парциальных функций почек за счет рассогласования фильтрационно-реабсорбционных процессов в ответ на длительное токсичное воздействие фторида натрия. Хроническая интоксикация фтором сопровождалась развитием полиурии на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации. Снижение реабсорбционной способности канальцевого аппарата нефрона повлекло за собой изменение не только диуретической, но и ионоуретической функции почек.*

**Ключевые слова:** хроническая фтористая интоксикация, водно-солевой обмен

## INFLUENCE OF CHRONIC FLUORIC INTOXICATION ON PARTIAL FUNCTIONS OF KIDNEYS AND WATER AND SALT EXCHANGE

N.N. Mikhailova, T.K. Yadykina, A.S. Kazitskaya, E.N. Maslennikova

Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases of SB RAMS, Novokuznetsk

*It is shown that chronic fluoric intoxication causes disorders of partial kidney functions due to a mismatch of filtration and reabsorption processes in reply to long-term toxic effect of sodium fluoride. Chronic fluoric intoxication was associated with the development of polyuria against decrease in speed of glomerular filtration. Decrease in reabsorption abilities of canalicular nephron apparatus has caused both changes of diuretic and of ionuretic functions of kidneys.*

**Key words:** chronic fluoric intoxication, water and salt exchange

Среди обширной группы профессиональных заболеваний патология почек и мочевыводящих путей занимает относительно скромное место. Известно большое число самых разнообразных агентов (химических, физических и пр.), которые при длительном воздействии, наряду с клинически выраженными основными признаками интоксикации, оказывают повреждающее воздействие на выделительную систему.

Информация по вопросам нефротоксичности фтора малочисленна, является достаточно разрозненной и неоднозначной, поскольку механизмы действия фтора многогранны и порой непредсказуемы [1, 4, 6]. Вместе с тем большинство авторов считают, что фтор активен только в отношении высокоминерализованных тканей, прежде всего костной. Системность поражения при хронической фтористой интоксикации (ХФИ) представляется возможным проследить на нарушении одной из важнейших систем поддержания гомеостаза — системе регуляции водно-солевого равновесия, эффекторным органом которой являются почки. Известно, что фтористая интоксикация сопровождается, прежде всего, нарушением почечных функций, так как большая часть фторидов (от 60 до 87 %) экскретируется с мочой [1].

В связи с вышесказанным, целью исследования явилось экспериментальное изучение функционально-метаболических нарушений парциальных функций почек и водно-солевого обмена при хронической фтористой интоксикации.

### МЕТОДИКА

Исследования были проведены на белых лабораторных нелинейных крысах-самцах, массой 200 — 250 г. Животные были разделены на 2 группы: интактные и крысы с ХФИ, которую моделировали пассивным хроническим запаиванием среднетоксичной дозой фторида натрия в течение 12 недель (ежедневно с питьевой водой в концентрации 10 мг/л, что соответствует суточной дозе 3,5 мг/кг массы тела).

Критерием развития хронического флюороза являлись: клиническое состояние экспериментальных животных (утрата блеска шерсти, отставание в весе, «тигроидность» окраски зубной эмали), динамика содержания фтора в моче, которую собирали в обменных клетках через каждые 7 дней. Эксперименты проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 года № 755).

Для характеристики основных метаболических нарушений определяли содержание фтора в моче ионоселективным методом на иономере «Анион 4100» (Россия) с использованием фтор-селективного электрода; кальция, магния и фосфора неорганического ( $P_n$ ) в моче и плазме — колориметрическим методом с помощью наборов фирмы «Биокон» на фотометре РМ-5010 (Германия). Ионограмму плазмы и мочи (натрий, калий) определяли ионоселективным методом на анализаторе RADELKIS (Венгрия); содержание мочевины определяли уреаз-

ным методом на анализаторе FP-901M (Финляндия); креатинин анализировали кинетическим методом по цветной реакции Яффе.

Для гистологического исследования забирали фрагменты почек, из которых, по общепринятым методам, готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Парциальные функции почек рассчитывали по общепринятым формулам [3].

Статистический анализ данных производили с помощью компьютерной программы «Статистика 6».

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительная фтористая интоксикация сопровождалась полиурией, которая развивалась поступательно с 5 недели затравки и достигала максимума к концу эксперимента, когда средний диурез увеличился в 3 раза по сравнению с контролем. Полиурия развивалась на фоне полуторкратного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Подтверждением нарушения фильтрационной способности почек было достоверное повышение в 1,4 раза уровня креатинина в плазме крови. На фоне сниженной фильтрационной способности нефрона отмечалось значительное снижение показателей канальцевой реабсорбции, о чем свидетельствует повышение процента экскретируемой фракции жидкости в 2 раза.

На фоне полиурии отмечалось двукратное увеличение натрийуреза за счет снижения реабсорбции натрия и тенденция к увеличению калийуреза. В плазме крови опытных животных, наряду с гипернатриемией, наблюдалось достоверное увеличение калия на 19,2 % в сравнении с контрольной группой. Экскреция калия у животных с ХФИ в сравнении с интактной группой повысилась в 1,3 раза, а его экскретируемая фракция не отличалась от контрольных значений. Экспериментальные данные позволяют утверждать о том, что ХФИ ведет к нарушению натрий-калиевого равновесия в организме.

Интенсивность фтористой интоксикации оценивалась, прежде всего, по уровню выведения фтора из организма животных. Исходный уровень фтора в моче составил  $1,8 \pm 0,2$  мг/л, через 2 недели после затравки его выведение увеличилось в 3 раза, затем, в течение 3–5 недель, этот показатель снижился и достоверно не отличался от контроля. Начиная с 6-ой недели концентрация фтора в моче резко возросла и к 9-ой неделе достигла  $17,5 \pm 1,4$  мг/л, что почти в 10 раз превысило значение у интактных крыс.

Содержание кальция в моче контрольной группы составило  $1,4 \pm 0,1$  ммоль/л, через 2 недели с момента затравки этот показатель снизился в 1,5 раза. Начиная с 3-й недели уровень кальция в моче поступательно повышался, достигнув максимума на 5-й неделе фтористой интоксикации ( $4,7 \pm 0,2$  ммоль/л). К 6-ой неделе концентрация катиона резко снизилась, даже ниже контрольных

значений, а, начиная с 7-й – вновь поступательно увеличивалась и к концу эксперимента превысила фон в 2 раза. Уровень мочевины в моче и плазме имел тенденцию к снижению.

Так, в условиях экспериментальной ХФИ у животных на второй неделе запаивания уровень фтора в моче значительно увеличился на фоне снижения показателей кальция. Начиная с 3-й и до 6-й недели, содержание фтора в моче снижалось поступательно до уровня контрольных значений при значительном выбросе из организма кальция. К концу эксперимента содержание фтора и кальция резко увеличилось.

Таким образом, анализ результатов показал расхождение фильтрационно-реабсорбционных процессов в ответ на длительное воздействие фторида натрия, которое обусловлено высокой реактивностью фтора на клеточные структуры. На ранних этапах эксперимента наблюдались патоморфологические изменения в почках. Наличие малоклеточных клубочков с набухшими базальными мембранами обуславливало сниженную фильтрационную способность клубочкового аппарата почек. Наряду с этим, происходило нарушение реабсорбционной функции нефрона и повреждение его противоточной концентрирующей системы. У животных с ХФИ определялись застойные явления, резко выраженное полнокровие сосудов и малокровие в капиллярах клубочковых петель. В канальцевом эпителии отмечена зернистая и вакуольная дистрофия. Расширены просветы капиллярных петель с четко выраженными отложениями кальция.

Системность поражения при ХФИ определяется изменениями на функциональном уровне и приводит к нарушению почечных функций, которые выражаются в полиурии, целесообразной, на первый взгляд реакцией, обеспечивающей эффективное выведение токсичного для организма фтора. Однако при этом нарушение фильтрационно-реабсорбционных процессов различных структур нефрона не позволяет сохранить в организме физиологический уровень электролитов, нарушая жесткие гомеостатические показатели и общую метаболическую картину. В результате, к концу эксперимента 26 % животных с ХФИ погибли.

Экспериментальные исследования ХФИ доказывают токсическое воздействие фтора на гломерулярные и тубулярные процессы, вследствие чего происходит нарушение фильтрационных, реабсорбционных, ионорегулирующих механизмов, направленных на обеспечение водно-солевого равновесия в организме.

### ВЫВОД

Длительная фтористая интоксикация сопровождается развитием полиурии на фоне снижения фильтрации и значительного снижения реабсорбционной способности канальцевого аппарата нефрона, что свидетельствует о расхождении фильтрационно-реабсорбционных процессов почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Патология флюороза / А.П. Авцын, А.А Жаворонков. — Новосибирск: Наука, 1981. — 336 с.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.
3. Наточин Ю.В. Физиология почки: Формулы и расчеты / Ю.В. Наточин. — Л., 1997. — 60 с.
4. Разумов В.В. Флюороз как проявление преждевременного старения и атактического остеогенеза: монография / В.В. Разумов. — Томск, 2003. — 112 с.
5. Риггз Б.Л. Остеопороз (этиология, диагностика, лечение) / Б.Л. Риггз, Л.Дж. Мелтон. — М.: Бином, 2000. — 560 с.
6. Франке Ю. Остеопороз: монография / Ю. Франке, Г. Рунге. — Москва, 1995. — 304 с.

**Сведения об авторах:**

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний Сибирского отделения РАМН 654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23. Т. (3843) 796-979, (3843) 796-669, e-mail: nvkzjig@nvkz.kuzbass.net.

**Михайлова Надежда Николаевна**, зав. лабораторией экспериментальных гигиенических исследований, д.б.н., профессор, (3843)796-979.

**Ядыкина Татьяна Константиновна**, м.н.с. лаборатории популяционной генетики.

**Казицкая Анастасия Сергеевна**, биолог лаборатории популяционной генетики.

**Масленникова Елена Николаевна**, м.н.с. лаборатории экспериментальных гигиенических исследований.