

курсах коррекции, что доказано экспериментально на различных животных с прививаемыми опухолями и с химиотерапией на животных без опухолевого роста.

Поступила 03.10.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Богуш Т. А. и др. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназы печени: от эксперимента – в клинику // Вестник РАМН. 2002. № 1. С. 37—41.
2. Гершанович М. Л. Кардиосан: профилактика кардиотоксичности антрациклинов. СПб, 2004. 24 с.
3. Горенкова Н. А. и др. Коррекция постреанимационных нарушений поведенческих реакций мексидолом и кеторофином // Анестезиология и реаниматология. 2002. № 6. С. 63—66.
4. Донскова Ю. С. и др. Состояние антиоксидантной и иммунной систем у онкологических больных на этапах хирургического

лечения с интраоперационной радиотерапией // Анестезиология и реаниматология. 2004. № 3. С. 67—70.

5. Киреев Г. В. и др. Зависимость перекисного окисления липидов при раке желудка от размеров опухоли // Научно-практический журнал «Клиническая лабораторная диагностика». 2004. № 12. С. 20—34.

6. Сафонова С. А. Профилактика кардиотоксичности антрациклинов в онкопедиатрической практике // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 5. С. 590—592.

7. Хафизьянова Р. Х. и др. Лимфотропное действие димефосфона, мексидола и кеторолака реализуется посредством активации деятельности лимфангиона и усиления лимфообразования // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. № 4. С. 423—426.

8. Lipshultz S. L., Colan S. D. et al. Dexrazoxone reduces incidence of doxorubicin – associated acute myocardiocyte injury in children with acute lymphoblastic leukemia // Proc. ASCO. 2002. Abstr. 390.

А. К. МИТЦИЕВ

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ АЦЕТАТОМ СВИНЦА

*Кафедра нормальной физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии,
г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: nosma@dol.ru*

Хроническая интоксикация ацетатом свинца способствует развитию нарушений функционального состояния почек, что характеризуется выраженным снижением канальцевой реабсорбции воды. Нейротоксическое действие свинца способствует изменению электролитного обмена, характеризующемуся повышением экскреции натрия, калия и кальция. При хроническом отравлении свинцом происходит нарушение концентрирующей функции почек. Протеинурия при отравлении свинцом носит ярко выраженный характер.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация, функции почек, электролитный обмен.

A. K. MITTSIYEV

CHANGE OF THE FUNCTIONAL STATUS OF RAT KIDNEYS IN THE CONDITIONS OF THE CHRONIC INTOXICATION LEAD ACETATE

*Department of Normal Physiology, North Ossetian State Medical Academy,
Vladikavkaz, nosma@dol.ru;*

The chronic intoxication lead acetate promotes development of infringements of a functional condition of kidneys that is characterized by the expressed decrease tubular water reabsorption. Nephrotoxicity action of lead promotes change electrolytic an exchange, the characterised to increase excretion sodium, potassium and calcium. At a chronic poisoning with lead there is an infringement of concentrating function of kidneys. Proteinuria at a poisoning with lead has strongly pronounced character.

Key words: lead intoxication, renal functions, electrolytes metabolism.

Свинец является одним из приоритетных загрязнителей, так как увеличение его концентрации в окружающей среде идёт быстрыми темпами. Антропогенное поступление свинца в окружающую среду связано с промышленной деятельностью химических и металлургических предприятий. Загрязнение окружающей среды свинцом происходит также при сжигании этилированного бензина, в состав которого входят тетраэтил- и тетраметилсвинец, добавляемые в качестве присадок. Являясь одним из самых распространенных химических элементов, свинец способен проникать в организм человека различными

путями. Поступление свинца в организм осуществляется главным образом через желудочно-кишечный тракт с пищей и через дыхательные пути в виде аэрозолей, пыли [3]. Проникая в организм, свинец поражает практически все органы, но наиболее чувствительными по отношению к токсическому влиянию тяжёлого металла являются выделительная, нервная и гемопозитическая системы организма. Свинец, являясь ферментным ядом, оказывает негативное влияние на порфириновый обмен и синтез гема, приводя к снижению количества эритроцитов и уменьшению концентрации гемоглобина в крови [2].

Почки, выводя основную часть поступившего в организм свинца, подвержены наибольшему токсическому влиянию ксенобиотика. Хроническое отравление свинцом негативно сказывается на функциональном состоянии почек, вызывает дегенерацию и атрофию клеток канальцевого эпителия, впоследствии приводя к развитию необратимой токсической нефропатии [1]. Наряду с этим свинцовая нефропатия возникает вследствие ишемических изменений в клубочках, что связано с нарушением почечного кровотока. Низкие дозы свинца, считавшиеся ранее безопасными для организма, при длительном воздействии приводят к развитию хронической почечной недостаточности у людей с уже имеющимися почечными заболеваниями [4, 5].

Принимая во внимание вышеизложенное, в работе была поставлена **цель** изучить в опытах на крысах линии Вистар почечные эффекты ацетата свинца, вводимого парентерально и внутрижелудочно.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на крысах-самцах линии Вистар массой 200—300 граммов.

Эксперименты проводились в 3 группах животных:

1-я группа — интактные животные;

2-я группа — животные с внутрижелудочным введением ацетата свинца;

3-я группа — животные с подкожным введением ацетата свинца.

Модель хронической свинцовой интоксикации создавалась путём внутрижелудочного или подкожного введения раствора ацетата свинца в дозировке 40 мг/кг (в пересчёте на металл) в течение 16 дней ежедневно 1 раз в сутки. Крысы в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим — естественный.

Спустя 16 дней с момента введения ацетата свинца животные помещались в обменные клетки на 6 и 3 часа, в течение которых производился сбор мочи. По

окончании времени эксперимента рефлекторное опорожнение мочевого пузыря вызывали путем сжатия основания хвоста. Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза и в течение 3 часов после введения водной нагрузки в объеме 5% массы тела через зонд в желудок определяли объем диуреза (мл/час/100 г), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина (мл/час/100 г), канальцевую реабсорбцию воды (КРВ, %), осмолярность мочи (криоскопически) и экскрецию белка с мочой. Для изучения электролитовыделительной функции почек крыс определяли экскрецию Na, K и Ca с мочой и концентрацию их в плазме крови, фильтрационный заряд и канальцевую реабсорбцию катионов. Содержание натрия, калия в плазме крови и моче определяли методом пламенной фотометрии с помощью пламенного анализатора жидкостей ПАЖ-1, концентрацию кальция и креатинина определяли спектрофотометрически (СФ-26) с помощью наборов «Кальций-Арсеназо-Агат», «Креатинин-Агат», «ООО» «Агат-Мед» (г. Москва, Россия). Концентрацию белка определяли спектрофотометрически (СФ-26) по методу Лоури. Осмолярность мочи определялась с помощью метода криоскопии на миллиосмометре «OSMOMAT-2». Результаты всех серий опытов обработаны статистически с применением критерия t-Стьюдента на ПЭВМ «Pentium-3» с использованием программы Prizma 4.0.

Проведенные исследования показали (табл. 1), что у крыс с внутрижелудочным введением ацетата свинца (группа № 2) происходило увеличение объема 6-часового спонтанного диуреза, несмотря на существенное снижение скорости клубочковой фильтрации. Увеличение объема спонтанного диуреза было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции воды по сравнению с показателями интактных животных (группа № 1). Подкожное введение ацетата свинца экспериментальным животным (группа № 3) способствовало более выраженному увеличению объема 6-часового спонтанного диуреза по сравнению с интактными животными и крысами, внутрижелудочно получавшими раствор ацетата

Таблица 1

Влияние хронического введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг на основные процессы мочеобразования у крыс в условиях 6-часового спонтанного диуреза ($M \pm m$)

Условия опыта	Стат. показатель	Процессы мочеобразования		
		Диурез, мл/час/100 г	СКФ, мл/час/100 г	КРВ, %
Группа № 1	$M \pm m$	0,0765±0,0011	17,84±0,11	99,57±0,004
	p	—	—	—
Группа № 2	$M \pm m$	0,136±0,0025	14,72±0,11	99,07±0,02
	p	*)	*)	*)
Группа № 3	$M \pm m$	0,282±0,02	13,68±0,15	97,94±0,12
	p	*) **)	*) **)	*) **)

Примечание: *) — достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с фоном,

**) — достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с группой № 2.

Влияние хронического введения ацетата свинца в дозе 40 мг/кг на электролитный обмен у крыс в условиях 6-часового спонтанного диуреза ($M \pm m$)

Условия опыта	Стат. показатель	Экскреция электролитов (Е)			Фильтрационный заряд Na	Фильтрационный заряд К	Фильтрационный заряд Са
		Е К	Е Na	Е Са			
		мкмоль/час/100 г		ммоль/час/100 г	мкмоль/час/100 г		ммоль/час/100 г
Группа № 1	$M \pm m$	6,36±0,157	9,053±0,13	0,173±0,003	2431 ±14,86	72,25±0,97	24,8±0,26
Группа № 2	$M \pm m$	8,54±0,194	13,53±0,53	0,205±0,008	1929±11,3	78,07±1,61	19,66±0,24
	p	*)	*)	**)	*)	**)	*)
Группа № 3	$M \pm m$	8,75±0,15	15±0,12	0,49±0,03	1719±17,54	88,68±1,02	14,3±0,371
	p	*)	*) ***)	*) ****)	*) ****)	*) ****)	*) ****)

Примечание: *) — достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с фоном;
 **) — достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с фоном;
 ***) — достоверное ($p < 0,01$) изменение по сравнению с группой № 2;
 ****) — достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с группой № 2.

Таблица 3

Реабсорбция кальция, натрия в условиях 6-часового спонтанного диуреза при хронической свинцовой интоксикации ($M \pm m$)

Условия опыта	Стат. показатель	Реабсорбция (%)	
		Са	Na
I	II	VI	VII
Фон	$M \pm m$	99,30±0,0153	99,63±0,0052
Группа № 2	$M \pm m$	98,96±0,0407	99,30±0,0273
	p	*)	*)
Группа № 3	$M \pm m$	96,14±0,25	99,12±0,01
	p	*) **)	*) **)

Примечание: *) — достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с фоном;
 **) — достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с группой № 2.

свинца (группа № 2), несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации. Полиурическая реакция была обусловлена существенным уменьшением канальцевой реабсорбции воды по сравнению с показателями как интактной группы животных, так и группы № 2.

При изучении ионно-выделительной функции почек (табл. 2) определялось увеличение экскреции натрия в группе животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца (группа № 2). Натриурез был обусловлен снижением канальцевой реабсорбции катиона (табл. 3), несмотря на уменьшение его фильтрационного заряда. Уровень экскреции натрия при подкожном введении

ацетата свинца (группа № 3) увеличивался относительно фона и второй группы животных, что было обусловлено более выраженными изменениями канальцевой реабсорбции катиона. Хроническая интоксикация ацетатом свинца сопровождалась повышением экскреции калия в обеих экспериментальных группах животных вследствие увеличения фильтрационного заряда катиона. Однако изменения калиевого обмена были более выражены в группе животных, подкожно получавших ацетат свинца (группа № 3). Экскреция кальция с мочой у животных, внутрижелудочно получавших ацетат свинца (группа № 2), была достоверно выше

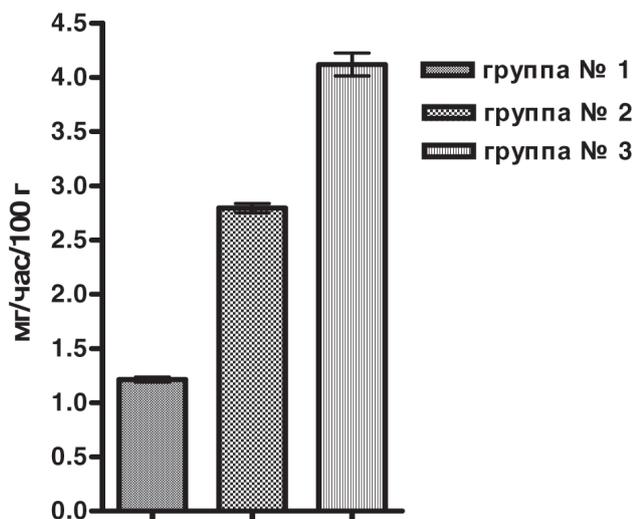


Рис. 1. Влияние ацетата свинца на уровень экскреции белка

интактного контроля, вследствие снижения канальцевой реабсорбции катиона, несмотря на уменьшение его фильтрационного заряда. Подкожное введение животным раствора ацетата свинца (группа № 3) способствовало более выраженному кальциурезу по сравнению с показателями второй группы животных, несмотря на существенное снижение фильтрационного заряда катиона. Увеличение экскреции кальция в третьей группе животных было обусловлено значительно большим снижением канальцевой реабсорбции катиона по сравнению с фоном и второй группой животных.

Протеинурия — один из основных признаков поражения почек при хроническом отравлении свинцом. У животных с энтеральным введением ацетата свинца происходило повышение содержания белка в моче по сравнению с показателями интактной группы животных (рис. 1). Подкожное введение ацетата свинца (группа № 3) способствовало достоверно большему росту степени протеинурии (рис. 1) по сравнению с показателями при внутрижелудочном введении ацетата свинца (группа № 2).

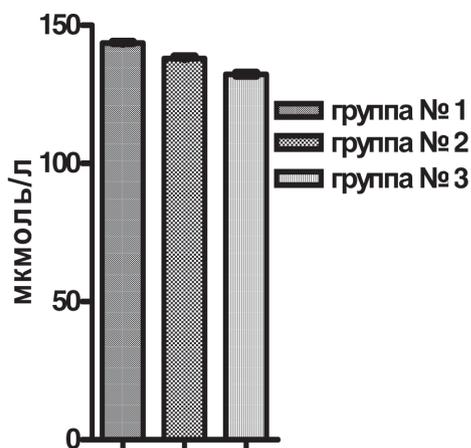


Рис. 3. Изменение концентрации натрия в плазме крови на фоне хронической интоксикации ацетатом свинца

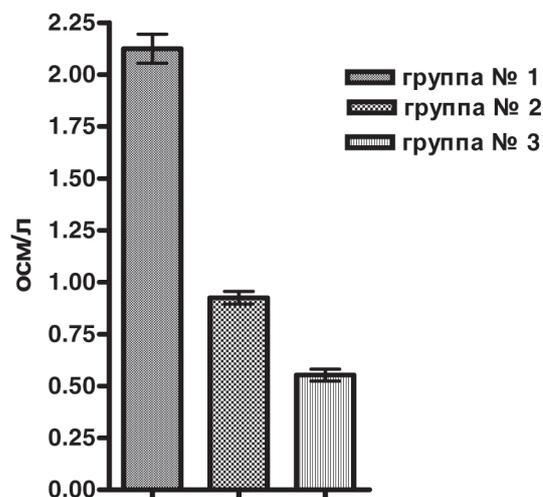


Рис. 2. Изменение показателей осмолярности мочи на фоне хронической свинцовой интоксикации

Определение осмолярности мочи производилось с целью исследования концентрирующей функции почек крыс в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца. Результаты исследования показали, что осмолярность мочи (рис. 2) у животных с внутрижелудочным введением ацетата свинца (группа № 2) была достоверно ниже показателей интактной группы животных. Подкожное введение животным ацетата свинца (группа № 3) способствовало наиболее выраженному нарушению концентрирующей функции почек крыс, следствием чего явилось снижение осмолярности мочи (рис. 2) в данной группе животных по сравнению с интактными животными и животными внутрижелудочно, получавшими ацетат свинца (группа № 3).

Токсическое действие ацетата свинца при внутрижелудочном и подкожном введении вызывало изменения в электролитном составе плазмы крови. Снижение уровня натрия и кальция во второй и третьей группах животных было, вероятно, связано с высокими потерями катионов с мочой из-за более раннего поражения канальцевого аппарата почек по сравнению

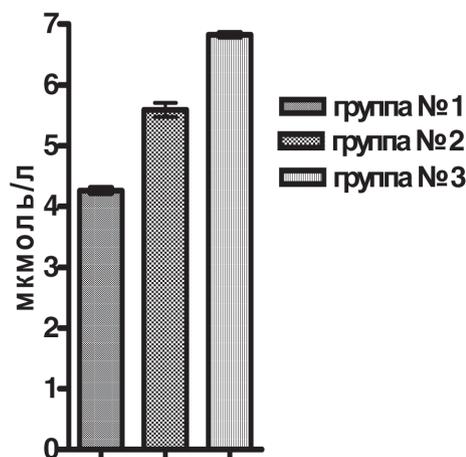


Рис. 4. Изменение концентрации калия в плазме крови на фоне хронической интоксикации ацетатом свинца

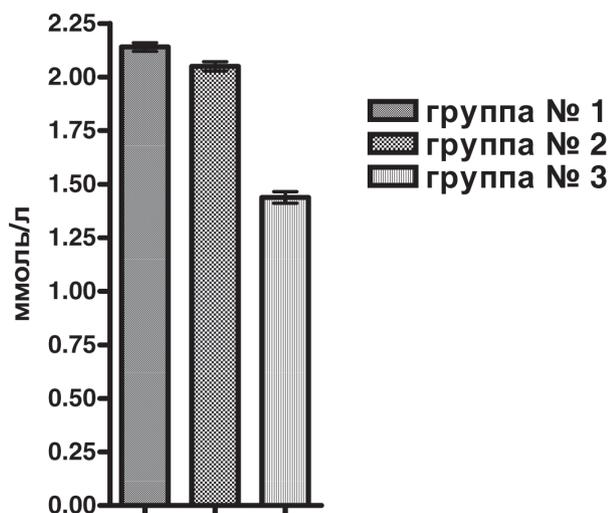


Рис. 5. Изменение концентрации кальция в плазме крови на фоне хронической интоксикации ацетатом свинца

с интактными животными. Концентрация К в плазме крови у животных группы № 2 с внутривенным введением ацетата свинца была достоверно выше интактной группы животных. Подкожное введение ацетата свинца способствовало повышению концентрации калия в плазме крови по сравнению с группой животных № 2 и интактным контролем. Рост содержания калия в плазме крови был обусловлен гемолитическим эффектом свинцовой интоксикации, описанным в литературе и выявленным в наших исследованиях.

Суммарный трехчасовой водный диурез при интрагастральном введении ацетата свинца в дозе 40 мг/кг был выше фоновых значений ($p \leq 0,001$) чему способствовало более высокое выведение водной нагрузки на первом часе ($p \leq 0,001$) вследствие более низкой канальцевой реабсорбции воды ($p \leq 0,001$) и повышенной скорости клубочковой фильтрации ($p \leq 0,001$). Суммарная экскреция натрия ($p \leq 0,001$), кальция ($p \leq 0,01$) и калия ($p \leq 0,001$) за три часа водного диуреза возрастала по сравнению с показателями интактного контроля в основном за счет первого часа выведения. В условиях гипергидратации, вызванной водной нагрузкой, подкожное введение ацетата свинца способствовало увеличению суммарного объема трехчасового диуреза ($p \leq 0,001$), при этом на первом часе выведения нагрузки объем диуреза был более высоким ($p \leq 0,001$) за счет значительно сниженной канальцевой реабсорбции воды. Суммарная трехчасовая экскреция натрия ($p \leq 0,001$), калия ($p \leq 0,001$) и кальция ($p \leq 0,001$) была существенно выше фоновых значений.

Таким образом, нефротоксическое действие свинца приводит к изменению функционального со-

стояния почек, выражающегося в увеличении объема диуреза, чему способствует снижение канальцевой реабсорбции воды, несмотря на уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Нарушения электролитовыделительной функции почек в условиях хронической интоксикации ацетатом свинца характеризуются увеличением экскреции натрия, калия и кальция. Мембранотоксическое действие свинца способствует повышению экскреции белка с мочой, протеинурия при данной патологии принимает ярко выраженный характер. Развивающееся нарушение концентрирующей функции почек при хронической интоксикации ацетатом свинца приводит к снижению осмолярности мочи. Концентрация натрия и кальция в плазме крови претерпевает изменения ввиду негативного влияния свинца на канальцевую реабсорбцию катионов, приводя к их повышенной экскреции и, как следствие, уменьшая их концентрацию в плазме крови. Свинец при хроническом отравлении приводит к выраженному гемолизу эритроцитов, что в итоге способствует повышению концентрации калия в плазме крови. Хроническая интоксикация ацетатом свинца в условиях гипергидратации вызывала увеличение объема суммарного 3-часового диуреза за счет первого часа, что было обусловлено выраженным уменьшением канальцевой реабсорбции воды. Электролитовыделительная функция почек крыс на фоне водной нагрузки характеризовалась увеличением суммарной экскреции ионов натрия, калия и кальция.

Данные изменения выявлялись в опытах как с подкожным, так и с интрагастральным введением ацетата свинца, но при парентеральном введении ксенобиотика, степень нарушений электролитовыделительной функции почек имела более выраженный характер.

Поступила 20.08.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзугкоева Ф. С., Беликова Л. Р., Дзугкоев С. Г. Влияние свинцовой интоксикации на свободнорадикальные процессы и функциональное состояние почек // Владикавказский медико-биологический вестник. 2001. Том 2. С. 45—49.
2. Шепотько А. О., Дульский В. А., Сутурин А. Н., Ломоносов И. С., Николаев А. А., Леонова Г. А. Свинец в организме животных и человека // Гигиена и санитария. 1993. № 8. С. 4—6.
3. Штенберг А. И., Заева Г. Н. Роль свинца как фактора, воздействующего через пищу на внутреннюю среду организма // Вестник АМН СССР. 1978. № 3. С. 78—82.
4. Lin J. L., Lin-Tan D. T., Hsu K. H., Yu C. C. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes // N Engl. J Med. 2003 Jan 23, № 348 (4). P. 277—286.
5. Lin J. L., Lin-Tan D. T., Li Y. J., Chen K.H., Huang Y. L. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases // Am J Med. 2006 Aug, № 119 (8). P. 707.