

Присвячується Магальясу Віктору Миколайовичу

ХРОНОРИТМІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА ФУНКЦІЇ НИРОК**В.П.Пішак, член-кор. НАПН України, д.мед.н., професор,****В.Г.Висоцька, к.мед.н.**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

РЕЗЮМЕ. У роботі показано, що за токсичної дії розчину солей металів (хлоридів талію, свинцю та алюмінію) порушуються хроноритми діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, реабсорбції та екскреції іонів натрію. Комбінований вплив солей важких металів призводить до зриву адаптаційно-компенсаторних механізмів та спричиняє циркадианний десинхроноз.

Ключові слова: хроноритми, солі важких металів, хлориди алюмінію, талію і свинцю, функції нирок.

РЕЗЮМЕ. В работе показано, что при токсическом воздействии раствора солей тяжелых металлов (хлоридов таллия, свинца и алюминия в дозах 10, 50 та 200 мг/кг массы тела соответственно) нарушаются хроноритмы диуреза, скорость клубочковой фильтрации, реабсорбции и экскреции ионов натрия. Комбинированное влияние солей тяжелых металлов приводит к срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и провоцирует возникновение циркадианного десинхроноза.

Ключевые слова: хроноритмы, соли тяжелых металлов, хлориды алюминия, таллия и свинца, функции почек.

SUMMARY. The paper has demonstrated that the chronorhythms of diuresis, the glomerular filtration rate, the reabsorption and excretion of sodium ions are disturbed due to the toxic action of a solution of heavy metal salts (thallous, plumbeous and aluminium chlorides in doses 10, 50 and 200 mg/kg of the body weight respectively). A combined influence of the salts of heavy metals results in a derangement of the adaptive-compensatory mechanisms and causes circadian desynchronization.

Key words: chronorhythms, heavy metals salts, thallous, plumbeous and aluminium chlorides, renal function.

Останнім часом у світі набула нової хвилі — хронотоксикологія. Явища десинхронозу виникають під впливом токсичних агентів довкілля [2, 3]. Важливо, що порушення синхронності цілої низки біологічних ритмів характеризує ранні етапи розвитку патологічних процесів [3].

Метали — алюміній, талій та свинець належать до групи екологічних забруднювачів біосфери і створюють значний ризик для здоров'я людей [2, 10]. Ці метали призводять до формування токсичних нефропатій, які проявляються у вигляді різноманітних симптомокомплексів [1, 9].

При вивченні токсичних нефропатій увага зосереджена на виявленні специфічних проявів пошкодження нирок, а також їх зв'язку зі специфікою дії того чи іншого металу та токсину. Актуальним завданням залишається пошук надійних критеріїв ранньої діагностики патогенного впливу цих ксенобіотиків на організм, маркерами якого можуть бути хроноритми фізіологічних процесів [4, 5, 7].

За сучасних умов на людину діє комплекс чинників, що мають адитивний ефект і створюють передумови для зниження резистентності організму та підвищення його чутливості до впливу інших шкідливих екологічних чинників. Це ж стосується солей важких металів. У літературі залишається не з'ясованим комбінований вплив талію, свинцю і алюмінію на організм, що стало передумовою для проведення власних досліджень [6, 8, 9].

Великі дози важких металів пошкоджують нирки [1, 5, 10], але нефротоксичність алюмінію, талію і свинцю при циркадианних змінах вивчена недостатньо.

Метою роботи було вивчення хроноритмів функцій нирок за умови хронічної дії хлоридів алюмінію, талію і свинцю.

Матеріал і методи. В експериментах на 214 нелінійних самцях білих щурів, масою 150-200 г досліджено 14-добовий вплив хлориду талію в дозі 10 мг/кг, хлориду свинцю в дозі 50 мг/кг [1, 3] та хлориду алюмінію в дозі 200 мг/кг [8], комбінацію металів у тих же дозах на хроноритми екскреторної, кислотовидільної, іонорегулюючої функцій нирок.

Контрольній групі тварин вводили водогінну воду. Біоритми функцій нирок досліджували в кінці експерименту з 6-годинним інтервалом за умови 5% водного навантаження. Визначення проводили за стандартними методиками [2, 5]. Результати статистично обробляли методом "Косинор-аналізу" та параметричними методами статистики на ПЕОМ.

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

Результати дослідження та їх обговорення. За умов комбінованої дії солей металів порушувалася реабсорбція води. Мезор діурезу вірогідно менший контрольних показників. Батифаз ритму припадала на нічний період доби —

02.00 год, а акрофаза зміщувалася на 08.00 год. Амплітуда ритму майже не змінювалася.

Максимальні значення відносної реабсорбції води спостерігали о 02.00 год, батифаза співпадала з акрофазою діурезу в дослідних групах. Циркадіанна динаміка концентраційного індексу ендogenous креатиніну синфазна з ритмом відносної реабсорбції води. Амплітуда перевищувала контрольні показники.

Мезори ритмів екскреції та концентрації іонів калію в сечі залишалися стабільними. Зміщення акрофази екскреції цього катіона з 20.00 на 02.00 год змінило фазову структуру ритму. О 14.00 та 20.00 год екскреція калію вірогідно знижувалася, проте вночі — перевищувала контрольний рівень майже вдвічі. Синфазно змінювалася концентрація іонів калію в сечі з ідентичним розташуванням акро- та батифаз. Амплітуда ритмів суттєво не відрізнялася від контролю.

За умов комбінованої дії солей металів порушувалися процеси фільтрації та реабсорбції в каналцевих нефронах, оскільки мезор екскреції білка зростав у 5 разів. Збільшувалася амплітуда циркадіанних коливань протеїнурії, а акрофаза ритму співпадала з періодом максимальної клубочкової фільтрації.

Протягом доби залишався низьким фільтраційний заряд іонів натрію. Мезор ритму знижувався в 1,5 раза за стабільної амплітуди. Акрофазу реєстрували о 02.00 год ночі (рис. 1).

Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження, екскреція іонів натрію зростала,

особливо вночі. Максимум екскреції спостерігали о 02.00 год, коли показник значно перевищував контроль. Це суттєво вплинуло на амплітуду ритму (таб.). В інші періоди доби рівень екскреції іонів натрію наближався до контрольних показників. Синфазно змінювалася концентрація вказаного катіона в сечі.

Абсолютна реабсорбція натрію знижена цілодобово. Батифаза ритму співпадала з акрофазою екскреції іонів натрію — припадала на 24.00 год. Амплітуда не змінювалася.

Мініфазу відносної реабсорбції іонів натрію реєстрували о 02.00 год, а з 8.00 до 20.00 год — показники не відрізнялися від контролю. Зростала амплітуда ритму, а мезор, навпаки, знижувався (таб.).

Отже, причиною підвищеної екскреції іонів натрію при комбінованій дії солей важких металів було порушення процесів його реабсорбції. Аналіз проксимального та дистального транспорту іонів натрію дозволив виявити порушення реабсорбції в обох відділах нефрону. Абсолютні величини проксимального транспорту вірогідно знижувалися у всі періоди спостереження. Мезор ритму зменшувався майже вдвічі за стабільної амплітуди (таб.). Стандартизація показника за швидкістю клубочкової фільтрації дозволила встановити підвищення проксимальної реабсорбції о 02.00 год (рис. 2).

З 8.00 до 20.00 год компенсаторно зростав дистальний транспорт іонів натрію. Максимальні значення припадали на 16.00 та 8.00 год з батифазою близько 4.00 год.

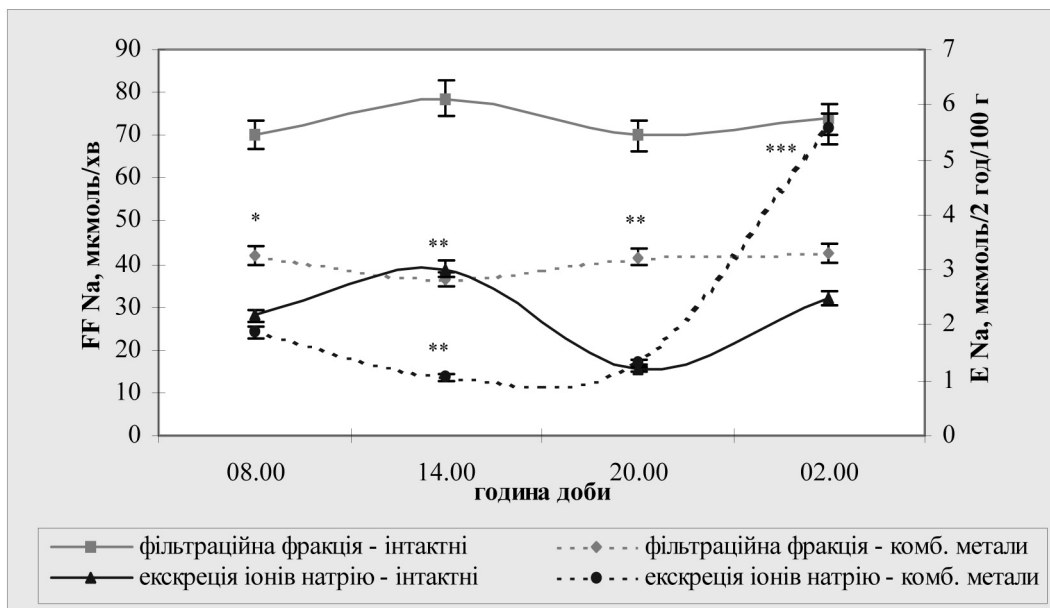


Рис. 1. Взаємозв'язок хроноритмів фільтраційної фракції іонів натрію та екскреції іонів натрію за умови комбінованої дії солей металів

Примітка: тут і в наступних рисунках відмічені на діаграмах похибки кожного показника для кожної години; порівнювали показники кожної години між собою в інтактних тварин; ***, **, * – вірогідність різниці в порівнянні між показниками відповідно $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Мезор та амплітуда хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію при комбінованому впливі хлоридів талію, свинцю і алюмінію ($M \pm m$, $n=24$)

Показник	Інтактні тварини		Дослідні тварини	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,5±0,06	26,2±8,30	1,7±0,96	49,4±0,87 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2год/100 г	2,2±0,27	33,8±9,94	5,5±3,03	48,1±2,08 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,5±0,06	30,5±9,11	2,0±1,06	39,1±1,32 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	125,8±1,63	3,3±0,60	140,4±0,50 p<0,001	1,0±0,31 p<0,01
Фільтраційна фракція натрію, мкмоль/хв	70,2±1,55	5,6±1,96	40,7±1,05 p<0,001	6,9±2,18
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	73,2±1,51	5,5±1,92	40,9±1,10 p<0,001	7,3±2,36
Відносна реабсорбція натрію, %	99,97±0,001	0,01±0,001	99,9±0,05	0,1±0,001 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,004±0,0001	37,5±11,11	0,01±0,015	91,7±1,26 p<0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,09±0,015	38,0±12,42	0,11±0,014	28,3±6,35
Кліренс іонів натрію, мл/2 год/100 г	0,01±0,001	50,0±0,001	0,04±0,025	46,8±1,67 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год/100 г	4,0±0,11	7,1±2,48	3,6±0,14	10,9±1,03
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	8,9±0,21	6,3±2,18	4,4±0,13 p<0,001	8,3±2,53
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	527,1±15,52	8,9±2,75	514,3±20,59	11,5±1,47
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,3±0,13	3,0±0,94	12,5±0,08	1,5±0,36
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	0,8±0,02	6,4±1,51	1,5±0,08 p<0,001	13,9±2,11 p<0,01

Десинхронізація кислотовидільної функції нирок при комбінованій дії солей металів віддзеркалювалася змінами кислотності сечі.

Увечері о 20.00 год рН сечі перевищував контрольні величини, а о 08.00 год — вірогідно знижувався. Порушувалася фазова структура ритму, хоча мезор і амплітуда наближалися до контролю.

Батифаза екскреції активних іонів водню припадала на 20.00 год, що й зумовило підвищення рН. Акрофазу реєстрували о 08.00 год. Зростала амплітуда та суттєво змінювалася структура ритму.

Архітектоніка ритму екскреції титрованих кислот інвертована відносно контрольної хронограми з високими значеннями вночі. У період акрофази (02.00 год) цей показник у декілька разів перевищував контрольні величини. Батифаза припадала на 20.00 год. Вірогідно зростали мезор та амплітуда ритму (рис. 3).

Середньодобовий рівень екскреції аміаку зростав майже в 4 рази. Амплітуда ритму не змінювалася. Акрофазу спостерігали 02.00 год, а батифазу — близько 20.00 год (рис. 3), що відповідало циркадіанній архітектоніці ритму екскреції аміаку в контролі.

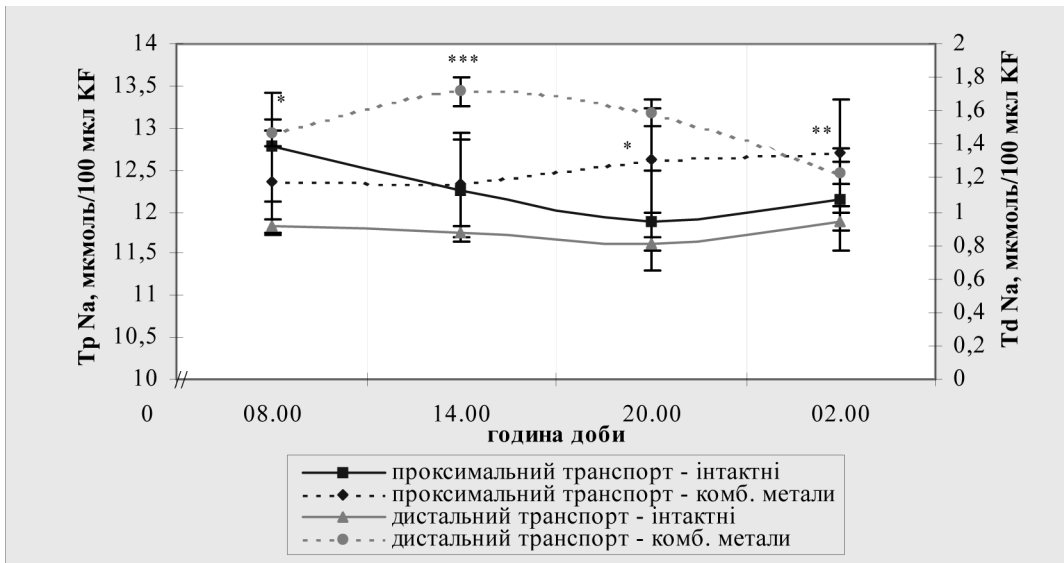


Рис. 2. Хроноритми проксимального та дистального транспорту іонів натрію за умов комбінованої дії хлоридів талію, свинцю і алюмінію

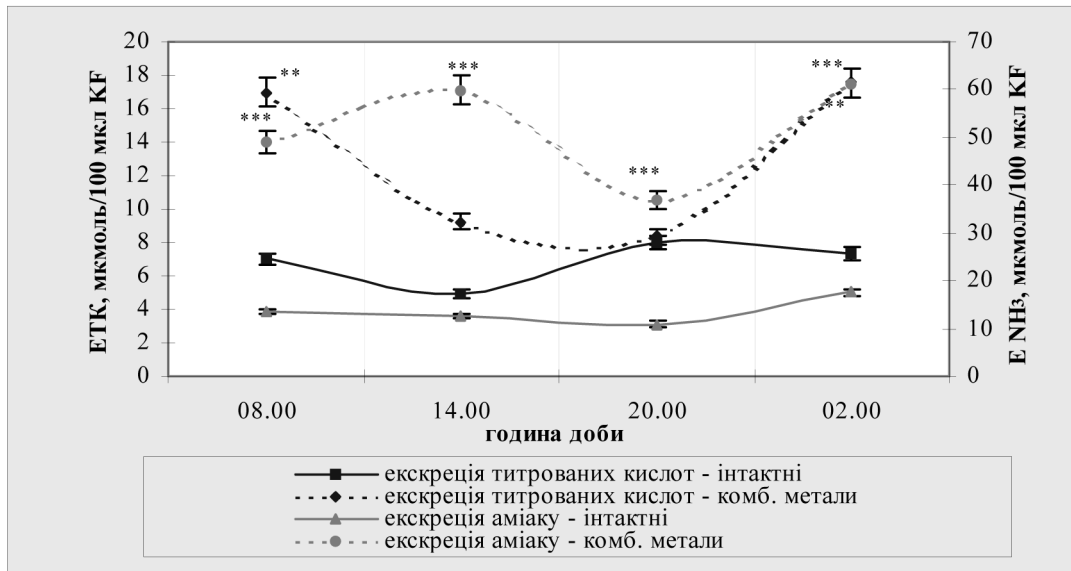


Рис. 3. Хроноритми кислотовидільної функції нирок за умов комбінованої дії хлоридів талію, свинцю і алюмінію (ETk-екскреція титрованих кислот, E_{NH₃} – екскреція аміаку)

Комбінована дія хлоридів талію, свинцю і алюмінію призводила до виснаження системи гомеостазу, що підтверджувалося різким зниженням амплітуд досліджуваних показників з монотонним характером їх ритмів. Побічно це вказувало на адитивний ефект важких металів, оскільки при моноінтоксикаціях цього не спостерігали. Тривалий комбінований вплив солей важких металів призводить до зриву адаптаційно-компенсаторних можливостей організму, внаслідок чого настає фаза циркадіанної ареактивності. Хроноритмологічно це проявляється різким зменшенням амплітуд досліджуваних показників, зміною середньодобових рівнів, високою варіабельністю розташування акрофаз.

Висновок. Порушення хроноритмічної організації іонорегулювальної, екскреторної та кислотовидільної функції нирок, викликані хлоридами алюмінію, талію і свинцю, призводить до виражених функціональних змін хроноритмів нирок та до нефротоксичності.

Перспективи подальших досліджень. Маловивченими є закономірності хронобіологічної регуляції функцій нирок відповідно до змін добового циклу. З'ясування цього питання має важливе не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки дозволить удосконалити методи діагностики, профілактики і лікування ниркової патології з урахуванням залежності особливостей її виникнення та перебігу від фаз доби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойчук Т.М. Добові ритми тканинного фібринолізу при інтоксикації важкими металами / Т.М. Бойчук // Вісник наукових досліджень. — 1998. — №3-4. — С.6-7.
2. Пішак В.П. Хроноритми функціонального стану нирок при інтоксикації хлоридами талію, свинцю та алюмінію / В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магальяс // Буковинський медичний вісник. — 2006. — Т. 10. — № 4. — С. 136-138.
3. Висоцька В.Г. Вплив важких металів на функції нирок / В. Г. Висоцька // Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій : Всеукр. наук.-практ. конф., 16-18 жовт. 2004 р. : тези доп. — Чернівці : Бук. держ. мед. ун-т, 2004. — С. 93-94.
4. Гоженко А.И. Некоторые общие закономерности формирования патологического процесса в почках / А.И. Гоженко // Труды VIII Всесоюзной конфер. по физиологии почек и водно-солевого обмена. — Харьков, 1989. — С. 50.
5. Біохімічні механізми нефротоксичної дії важких металів / О.Л. Кухарчук, Г.І. Кокощук, В.М. Магальяс [та ін.] // Вісник Чернівецького держуніверситету. — 1998. — Вип. 20. — С. 23-28
6. Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы / И.М. Османов // Российск. вестн. перинатол. и педиатрии. — 1996. №1. — С.36-40.
7. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій / В.П. Пішак // Бук. мед. вісник. — 2002. — Т.6, №3-4. — С. 4-6.
8. Руденко С.С. Алюміній у природних біотопах / С.С. Руденко. — Чернівці: Вид-во ЧНУ "Пуга", 2001. — 300 с.
9. Nephrotoxic effect of thallium chlorid / V.P. Pishak, V.M. Magalyas, V.G. Visotska, [et al.] // 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.
10. Malara P. The influence of lead on occurrence of essential elements in teeth / P. Malara, J. Kwapulinski // Acta toxicol. — 2004. — Vol.12, № 1. — P. 47-53.

Надійшла до редакції 11.01.2012 р.