

УДК 591.149.1-546.13.74-546.41

ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ХЛОРИДА НИКЕЛЯ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗИСА

М.Р.БУЗОЕВА

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации, Республики Северная Осетия-Алания, г.Владикавказ, ул. Пушкинская 40.

Аннотация: нами исследовалось влияние экспериментальной гипер и гипокальциемии на нефротоксичность хлорида никеля у крыс. Гипокальциемию вызывали путем подкожного введения кальцитонина в дозе 0,6 ЕД/100г, а также путем удаления околощитовидных желез электрокаутером под тиопенталовым наркозом. Состояние гиперкальциемии индуцировали ежедневным введением водного раствора витамина Д₃ через зонд в желудок в дозе 3000 мг/100г веса на протяжении 1 месяца. Хлорид никеля в дозе 2,5 мг/кг также вводили в течение месяца интрагастрально. Исследования показали, что на фоне гипокальциемии токсическое влияние хлорида никеля на почки усиливается, приводя к полиурии. На фоне интоксикации солью никеля изменение кальциевого гомеостаза не предотвращает нарушений электролитовыделительной функции почек, вызывает протеинурию и снижение осмолярности мочи.

Ключевые слова: интоксикация хлоридом никеля, гипокальциемия, гиперкальциемия, функции почек.

CHANGES OF RENAL FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF INTRAGAESTRAL INTRODUCTION OF NICKEL CHLORIDE IN THE CONDITIONS OF ALTERED CALCIUM HOMEOSTASIS

M.R. BUZOEVA

Institute of Biomedical Investigations of Vladikavkaz Scientific Center of RAS and the Government of Republic North Ossetia-Alania

Abstract: we investigated the influence of experimental hyper- and hypocalcaemia on the nephrotoxicity of nickel chloride at rats. Hypocalcaemia was caused by subcutaneous injections of calcitonin at a dose of 0,6 U/100g, and also by removal of parathyroid glands by an elektrokauter under the tiopental anesthesia. Condition of a hypercalcaemia was created by daily intragastral introduction of water solution of vitamin D₃ at a dose of 3000 mg/100g during 1 month. Nickel chloride at a dose of 2,5 mg/kg was also introduced intragastrally within a month. The researches showed that in conditions of hypocalcaemia toxic influence of nickel chloride on kidneys amplified and led to a polyuria. In case of nickel intoxication changes of calcium homeostasis didn't prevent violations of electrolyte-excretory function of kidneys, caused proteinuria and decreased osmolarity of urine.

Key words: nickel chloride intoxication, hypocalcemia, hypercalciemia, kidney function

Общеизвестно, что антропогенное поступление тяжелых металлов в окружающую среду представляет значительную угрозу для здоровья населения. Несмотря на то, что никель является необходимым микроэлементом для обеспечения метаболизма и жизнедеятельности организма, по данным ВОЗ никель включен в официальный список экотоксикантов, обладающих канцерогенными свойствами [1, 2]. Высокая нефротоксичность никеля объясняется способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки и медленным выведением из организма [3, 4, 5]. Учитывая известную способность никеля к конкурентным взаимоотношениям со многими химическими элементами, нами была определена цель нашего исследования.

Цель исследования – изучение особенностей почечных проявлений интоксикации хлоридом никеля на фоне индуцированной гипо- и гиперкальциемии.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на крысах самцах линии Вистар одной возрастной группы массой 200-300г. Животные в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. Хроническую интоксикацию вызывали путем введения животным раствора хлорида никеля внутрижелудочно через зонд в дозе 2,5 мг/кг веса животного в течение 1 месяца.

Состояние гипокальциемии у крыс создавалось с помощью удаления околощитовидных желёз или подкожным введением кальцитонина. Гиперкальциемия достигалась с помощью создания гипервитаминоза Д.

Кальцитонин (препарат «Миакальдик») инъецировался ежедневно подкожно в дозировке 0,6 ЕД/100г массы тела. В этой группе экспериментальных животных внутрижелудочное введение соли никеля в количестве 2,5 мг/кг массы (в пересчете на металл) осуществлялось спустя 2 часа, в тот же день, в течение одного месяца. *Гипервитаминоз Д* (ГпД) вызывали путём ежедневного введения его водного раствора (препарат «Аквадетрим») через зонд в желудок в дозе 3000 мг/100 г веса. Удаление околощитовидных желёз осуществляли электрокаутером под тиопенталовым наркозом. Спустя месяц после этого опытным крысам также вводили внутрижелудочно хлорид никеля в дозе 2,5мг/кг массы тела ежедневно на протяжении одного месяца.

Сравнительный анализ исследований почечных эффектов хлорида никеля был произведен относительно фоновых (интактных) животных и групп контрольных животных с гипо- или гиперкальциемией (по 10 крыс) в следующих группах:

- 1) интактные (фоновые) животные;
- 2) группа контрольных животных с никелевой заправкой в течение месяца;
- 3) крысы с введением хлорида никеля на фоне гипопаратиреоза (ГпТ+NiCl₂);
- 4) животные с введением соли никеля на фоне предварительно созданного ГпД (ГпД+NiCl₂);
- 5) группа животных с подкожным введением кальцитонина и внутрижелудочным введением хлорида никеля (Кт+NiCl₂).

У интактных (фон) и опытных животных определяли объём 6-часового спонтанного диуреза. Клубочковую фильтрацию рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина, вычисляли относительную канальцевую реабсорбцию воды, используя формулы Ю.В. Наточина. Содержание натрия и калия в моче и плазме крови определяли методом пламенной фотометрии с помощью пламенного анализатора жидкостей ФАП-2, содержание белка, креатинина и кальция определяли спектрофотометрически (PV1251C-26) с помощью наборов «Кальций-Арсеназо-Агат», «Креатинин-Агат», «Агат-Мед», (Москва Россия). Измеряли осмотическое давление мочи с помощью метода криоскопии на миллиосмометре «Osmomat-2». Результаты опытов обработаны с применением критерия «t» Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что введение хлорида никеля на протяжении одного месяца вызывает полиурию, которая более значительно выражена в условиях гипокальциемии, в основном за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) и угнетения канальцевой реабсорбции воды ($p < 0,001$) (рис.1).

Таблица 1

Изменение экскреции электролитов и белка, осмолярности мочи (M±m)

Условия опыта	Экскреция				Осмолярность мочи осм/л
	Са	Na	К	белок	
	ммоль/л	мкмоль/л		мг/час/100г	
Фон	0,17± 0,015	7,5± 0,64	5,69± 0,49	0,09±0,008	2,12± 0,04
NiCl ₂	0,16± 0,11	15,1± 0,98*	7,59± 1,01*	0,12± 0,005*	0,95± 0,03*
ГпТ	0,22±0,01*	8,02±0,51	4,55±0,33	0,095±0,003	1,13±0,02*
ГпТ+NiCl ₂	0,23± 0,019*	14,3± 0,6*	6,35± 0,45	0,55±0,04*	0,97±0,03*
ГпД	0,12±0,009*	4,1±0,32*	5,55±0,12	0,092±0,007	1,08±0,02*
ГпД+NiCl ₂	0,14± 0,03*	5,7± 0,208*	6,33± 0,5	0,25± 0,005*	0,78± 0,006*
Кт	0,33±0,011*	10,27±0,23*	8,2±0,41*	0,10±0,007	1,2±0,001*
Кт+NiCl ₂	0,45± 0,02*	16,3± 0,72*	9,29± 0,22*	1,21± 0,09*	0,85± 0,04*

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с фоном;
 М – выборочное среднее; m – ошибка среднего; ГпТ – гипопаратиреоз; ГпД – гипервитаминоз Д₃;
 Кт – кальцитонин

В условиях гипервитаминоза Д уровень спонтанного диуреза под влиянием хлорида никеля достоверно не изменяется, несмотря на некоторое возрастание ($p < 0,05$) канальцевой реабсорбции воды (рис.1).

Интоксикация хлоридом никеля на фоне гипопаратиреоза и введения кальцитонина вызывает увеличение ($p < 0,001$) экскреции кальция, натрия и калия с мочой (табл.1).

При этом в крови концентрация кальция (1,5±0,01 мкмоль/л против фона 2,02±0,02) и натрия (132,6±0,02 мкмоль/л против фона 145,1±0,13) в условиях гипопаратиреоза под влиянием хлорида никеля уменьшается. На фоне избытка кальцитонина и никелевой заправки содержание и кальция (1,9±0,02 мкмоль/л) и натрия (137,1±0,92 мкмоль/л) в крови также снижалось.

Выведение натрия и кальция с мочой под влиянием хлорида никеля на фоне экспериментальной гиперкальциемии уменьшается (табл.1). Соответственно наблюдается и уменьшение (1,72±0,02 мкмоль/л) содержания кальция в плазме крови. Интрагастральное поступление хлорида никеля во всех вариантах опыта приводило к гиперкалиемии. Также во всех экспериментальных группах наблюдалось снижение осмолярности мочи (табл.1). Никелевая интоксикация у опытных крыс в условиях измененного гомеостаза кальция вызывала протеинурию, которая на фоне введения кальцитонина увеличилась по сравнению с фоновыми показателями почти в 13 раз (табл.1).

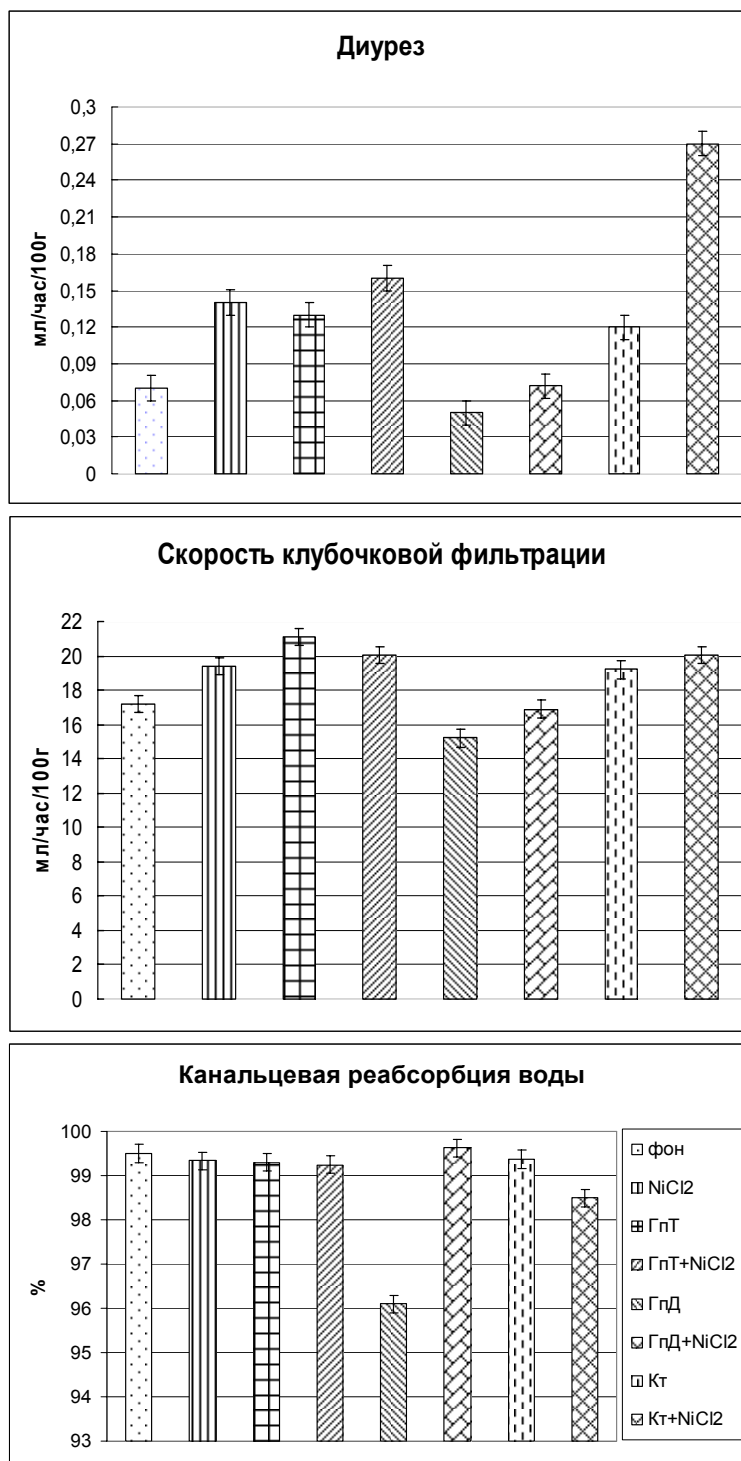


Рис. 1. Изменение спонтанного диуреза и основных процессов мочеобразования под влиянием введения хлорида никеля

Выводы. Нефротоксичность хлорида никеля увеличивается на фоне экспериментальной гипокальциемии, приводя к выраженной полиурии. Хроническая затравка солью никеля в условиях индуцированной гипо и гиперкальциемии вызывает протеинурию и снижение осмолярности мочи. На фоне интоксикации солью никеля изменение кальциевого гомеостаза не предотвращает нарушений электролитовыделительной функции почек.

Литература

1. Аксенова, М.Е. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности / М.Е. Аксенова // Нефрология и диализ. – Т. 2. – 2000. – №1–2. – С.55.

2. *Борисенкова, Р.В.* Канцерогенная опасность никеля и его соединений (обзор литературы) / Р.В. Борисенкова, Л.Л. Гвоздева, Л.А. Луценко // Медицина труда и промышленная экология.– 2001.– №1.– С.27–30.

3. *Липатов, Г.Я.* Состояние иммунного статуса и пути его коррекции у металлургов в производстве меди и никеля / Г.Я. Липатов, В.И. Адриановский, О.А. Петрова // Медицина труда и промышленная экология.– 2007.– №3.– С. 35–39.

4. *Валеева, Э.Т.* Случай острого отравления карбонилем никеля на крупных предприятиях нефтехимии Э.Т. Валеева, Р.Р. Галимова, Л.К. Каримова, Н.А. Мулдашева // Медицина труда и промышленная экология.– 2009.– №11.– С.17–19.

5. *Албегова, Ж.К.* Влияние хронической интоксикации хлоридом никеля на морфологические изменения внутренних органов и накопление металла у крыс / Ж.К. Албегова, В.Б. Брин, Т.В. Молдован, Т.В. Закс // Вестник новых медицинских технологий.– 2011.– Т. XII.– №1.– С. 160–161.