

УДК 546.77:616.612

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО И ПОДКОЖНОГО ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ МОЛИБДАТА АММОНИЯ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ГИПЕРВИТАМИНОЗА D₃

© 2014 В.Б. Брин, Э.Р. Меликова

Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 18.11.2014

В эксперименте на крысах-самцах линии Вистар исследовалось влияние кальцитриола на почечные проявления интоксикации молибдатом аммония при внутрижелудочном и подкожном его введении. Выявлено, что интрагастральное введение молибдата аммония крысам с моделью экспериментального гипервитаминоза D₃ вызывало более выраженные изменения водовыделительной функции почек и протеинурии относительно животных с изолированным введением металла, а при парентеральном введении металла на фоне гиперкальциемии скорость клубочковой фильтрации нормализовывалась, экскреция белка не отличалась от группы животных с изолированным подкожным введением металла. Существенных различий в эффектах интрагастрального и парентерального поступления ксенобиотика на фоне гиперкальциемии не выявлено.

Ключевые слова: гиперкальциемия, молибден, интоксикация, функция почек

Молибден имеет важное значение для происходящих в организме человека процессов, поскольку содержащие его ферменты необходимы для нормального обмена веществ. Молибден входит в состав окислительных ферментов (сульфитоксидаза), необходим для нормальной работы ксантиноксидазы – фермента, который обеспечивает переработку и выведение азотистых соединений из организма. Однако избыточное поступление молибдена оказывает токсическое влияние на организм, особенно на функцию почек, как на главный экскреторный орган [2]. Известно также, что при длительном введении молибдена отмечаются изменения центральной гемодинамики и коронарного кровообращения [5]. Хроническое введение в организм высоких доз молибдена приводит к угнетению сократительной функции миокарда [4]. При затравке крыс аэрозолем окиси молибдена были выявлены дистрофические изменения во внутренних органах, в печени, сердце, почках [8]. При избыточном накоплении в организме молибдена возрастает частота заболеваний органов дыхания [7]. Также молибден и его соединения могут вызывать развитие аллергопатологии кожи в виде экзем, дерматитов, аллергических дерматитов. При гистологическом изучении тимуса крыс, подвергшихся влиянию техногенных отходов производства молибдена, отмечалось изменение в виде жирового перерождения. В коре долек тимуса количество лимфоцитов снижалось, а в мозговом веществе выявлялось разрастание соединительной ткани [10].

Нами изучены особенности токсического действия свинца, кобальта, ртути, кадмия на

функцию почек в условиях измененного кальциевого гомеостаза [2, 3, 8]. Эффекты молибдата аммония на функцию почек в условиях измененного кальциевого гомеостаза кальция изучены мало.

Цель исследования: изучение влияния гиперкальциемии на изменения функции почек при внутрижелудочном и подкожном введении молибдата аммония.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар, массой 200-260 граммов. Животные были разделены на 6 опытных групп: 1 – интактные животные; 2 – крысы с внутрижелудочным введением препарата «Аквадетрим»; 3 – крысы с внутрижелудочным введением молибдата аммония; 4 – крысы с подкожным введением молибдата аммония; 5 – крысы с внутрижелудочным введением молибдата аммония на фоне интрагастрального введения препарата «Аквадетрим»; 6 – крысы с подкожным введением молибдата аммония на фоне интрагастрального введения препарата «Аквадетрим». Аквадетрим вводили ежедневно внутрижелудочно в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл) /100 г. массы тела в течение 30 дней. Молибдат аммония вводили интрагастрально или подкожно в дозировке 50 мг/кг (в пересчете на металл) 1 раз в сутки в течение месяца. Крысы находились на стандартном пищевом рационе и имели свободный доступ к воде и пище.

Животные помещались в обменные клетки на 6 часов для сбора мочи. В условиях спонтанного диуреза рассчитывали объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, канальцевую реабсорбцию воды. Концентрацию кальция, креатинина, белка в биологических жидкостях определяли спектрофотометрически (РV– 1251С) с использованием наборов «Кальций-Арсенazo-Агат», «Креатинин-Агат», ООО «Агат-Мед» (Россия.) Концентрацию натрия

Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии
E-mail: vbbrin@yandex.ru

Меликова Элеонора Роландовна, аспирантка. E-mail: ella-melikova@mail.ru

и калия в плазме крови и моче определяли с помощью пламенного анализатора жидкостей ПФА-378. Результаты обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента с использованием программ Prism 5.0 и Excel.

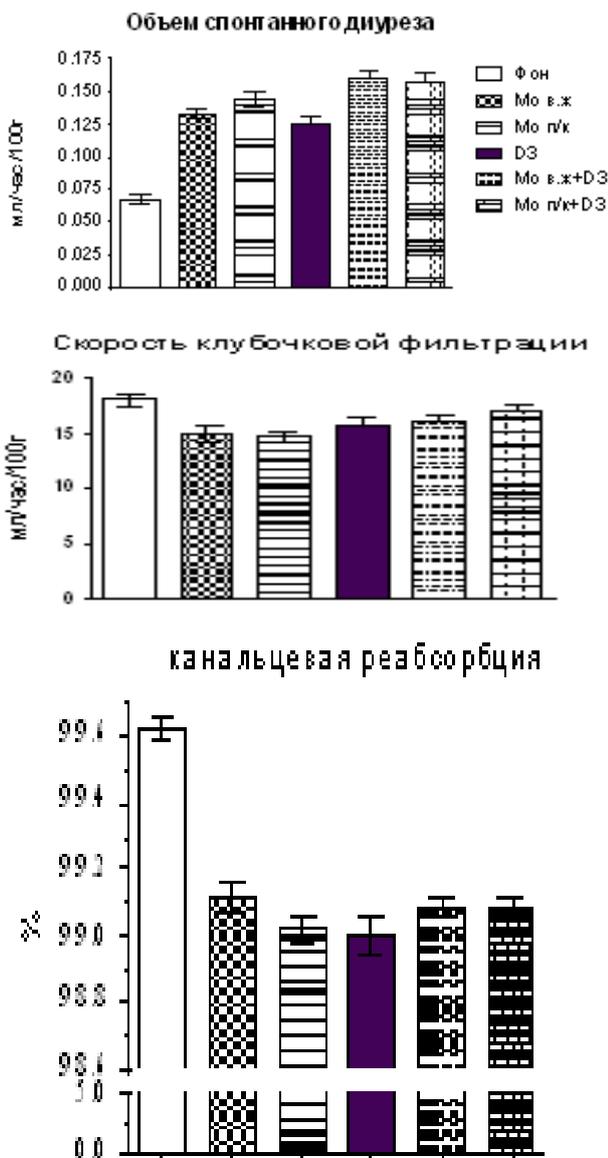


Рис. 1. Изменения основных процессов мочеобразования

Результаты исследования. Исследование функционального состояния почек во всех экспериментальных группах показали увеличение объема шестичасового спонтанного диуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции воды. Скорость клубочковой фильтрации тоже снижалась относительно интактной группы животных, однако в группе с подкожным введением металла на фоне кальцитриола скорость клубочковой фильтрации оставалась в пределах показателей фоновых животных. Полиурическая реакция была более выражена при внутрижелудочном введении молибдата аммония на фоне гипервитаминоза D₃ (рис. 1).

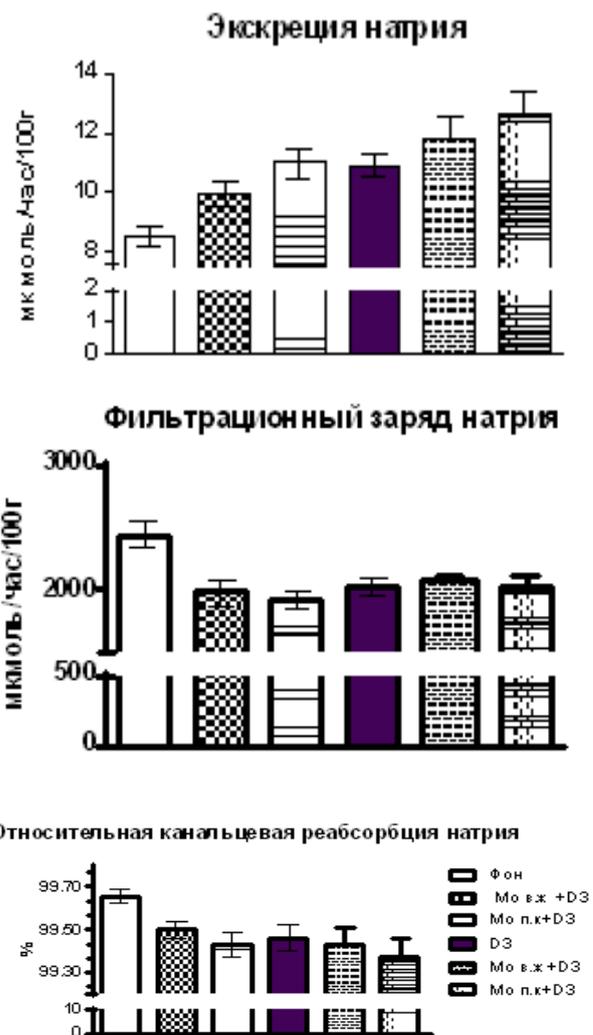


Рис. 2. Изменения почечной обработки натрия

При анализе ионо-выделительной функции почек выявлены следующие закономерности. При изолированном введении молибдата аммония, как внутрижелудочно, так и подкожно, и в сочетанных моделях отмечалось увеличение экскреции натрия ($p < 0,05$). Натрийурез во всех опытных группах объяснялся снижением канальцевой реабсорбции электролита ($p < 0,05$), несмотря на снижение фильтрационного заряда ($p < 0,01$). В группе с подкожным введением молибдата аммония на фоне гипервитаминоза D₃ отмечался наиболее выраженный натрийурез ($p < 0,01$) (рис. 2). В плазме крови во всех экспериментальных группах отмечалась гипонатриемия.

Экскреция кальция (табл. 1) в группе с гипервитаминозом D₃ уменьшалась относительно фона ($p < 0,01$) за счет увеличения канальцевой реабсорбции электролита ($p < 0,01$), фильтрационный заряд данного элемента был выше фоновых значений ($p < 0,05$). В плазме крови уровень кальция был повышен ($p < 0,001$). Экскреция кальция при внутрижелудочном введении молибдена выросла относительно показателей интактной группы животных ($p < 0,001$) за счет снижения канальцевой реабсорбции катиона ($p < 0,001$), при сниженном фильтрационном заряде ($p < 0,01$).

Изменения аналогичной направленности, но большей выраженности отмечались у группы крыс с подкожным введением молибдата аммония. В данных моделях кальциурез сочетался с гиперкальциемией ($p < 0,05$), что вероятно в условиях неизменного уровня поступления в организм экспериментальных животных кальция с пищей можно объяснить пополнением кальция из костной

ткани [6] В сочетанных моделях экскреция кальция усилилась ($p < 0,001$), а реабсорбция уменьшалась ($< 0,05$), но в меньшей степени, чем в группах с изолированным введением металла. Фильтрационный заряд электролита увеличивался ($p < 0,05$). В плазме крови отмечалась гиперкальциемия ($p < 0,001$).

Таблица 1. Изменения почечной обработки кальция

Условия опыта	Стат. показатель	Почечная обработка кальция		
		экскреция кальция	фильтрационный заряд кальция	канальцевая реабсорбция кальция
фон	M±m	0,153±0,0044	25,19±0,5400	99,392±0,022
группа 2	M±m	0,135±0,0031	27,29±0,6120	99,505±0,0263
	p	*)	#)	*)
группа 3	M±m	0,199±0,0072	23,51±0,97	99,153±0,0590
	p	*)	—	*)
группа 4	M±m	0,206±0,064	22,59±0,62	99,088±0,072
	p	*)	*)	*)
группа 5	M±m	0,227±0,0051	27,48±0,7600	99,174±0,0521
	p	*)***)	#)**)	*)**)
группа 6	M±m	0,249±0,0110	27,67±0,8600	99,100±0,0326
	p	*)***)	#)**)	*)**)

Примечание: * – достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с фоном; # - достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с фоном; ** – достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с группой 2; *** – достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с группой 3; ## – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с группой 3

У группы животных с гипервитаминозом D₃ экскреция калия увеличилась ($< 0,01$), вероятно в результате изменения канальцевых процессов, так как фильтрационный заряд катиона достоверно не отличался от фоновых значений. В плазме крови уровень калия был повышен ($< 0,05$). В группах с изолированным введением металла калиурез возрастал ($p < 0,05$) за счет увеличения фильтрационного заряда ($p < 0,05$). В плазме крови уровень калия был повышен ($p < 0,001$), вероятно вследствие гемолиза эритроцитов. В сочетанных моделях экскреция калия была выше фоновых значений, хотя достоверно не отличалась от групп с изолированным введением металла и группы с гипервитаминозом D₃. Фильтрационный заряд и уровень катиона в плазме крови были повышены.

Во всех экспериментальных группах отмечалось снижение осмолярности мочи относительно интактной группы. Самые низкие показатели выявлены при внутрижелудочном введении молибдена на фоне гипервитаминоза D₃. Экскреция белка с мочой в группе крыс с гипервитаминозом D₃ не отличалась от показателей фоновых животных. В группах животных получавших только металл внутрижелудочно и подкожно экскреция белка с мочой превышала цифры интактных крыс ($p < 0,01$), но более выражена была у группы с подкожным введением металла ($p < 0,001$). В группе животных с внутрижелудочным введением металла на фоне гипервитаминоза D₃ протеинурия превышала группу крыс с изолированным введением металла ($p < 0,01$). А в группе с подкожным введением молибдена на фоне гипервитаминоза D₃ протеинурия была значительной, но достоверно не отличалась от группы крыс с подкожным изолированным

введением молибдата аммония. Наиболее выраженная протеинурия имела место в группе с изолированным подкожным введением металла (рис. 3).

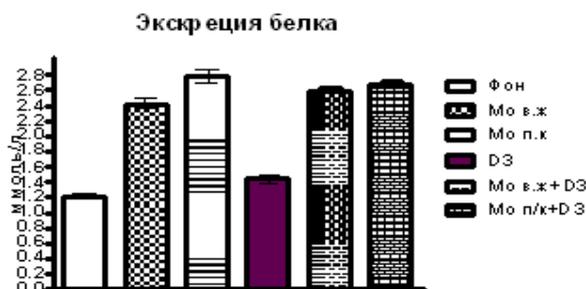


Рис. 3. Изменения экскреции белка

Выводы:

1. Почечные эффекты парентерального поступления молибдата аммония выражены в большей степени, чем при внутрижелудочном его введении.
2. Вызываемая кальцитриолом гиперкальциемия усиливает нефротоксический эффект молибдена.
3. Существенных различий в эффектах интрагастрального и парентерального поступления ксенобиотика на фоне гиперкальциемии не выявлено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Албегова, Ж.К. Почечные проявления хронической молибденовой интоксикации / Ж.К. Албегова, В.Б. Брин, Э.М. Гаглоева и др. // Вестник МАНЭБ. 2010. Т. 15, № 4. С. 85-88.

2. *Брин, В.Б.* Почечные эффекты тяжелых металлов в условиях измененного обмена кальция / *В.Б. Брин, В.О. Ахполова, М.П. Хадарцева* // XXI Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова. Тезисы докл. – М.-Волгоград, 2013. С. 77.
3. *Бузоева, М.Р.* Особенности ренальных эффектов хлорида кобальта в условиях сочетанной экспериментальной гиперкальциемии и гипervитаминоза Д / *М.Р. Бузоева, В.Б. Брин* // Владикавказский мед-биол. вестник. 2011. №12 (19). С. 51-54.
4. *Варосян, М.А.* Изменение гемодинамики и коронарного кровообращения у животных после хронического воздействия молибдена / *М.А. Варосян, Н.Г. Татинян* // Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1985. XXV, №5. С. 415-512.
5. *Давидян, С.Р.* Функциональные и метаболические нарушения сердца после хронического воздействия молибдена / *С.Р. Давидян, М.А. Варосян* // Экспериментальная и клиническая медицина. 1991. Т.31, №4. С. 50-54.
6. *Еришов, Ю.А.* Механизмы токсического действия неорганических соединений / *Ю.А. Еришов, Т.В. Плетнева* // Неорганическая химия. 1989. С. 109-272.
7. *Захарина, Т.Н.* Оценка элементарного статуса детей с различными хроническими заболеваниями на Крайнем Севере / *Т.Н. Захарина, Е.А. Бахтина* // Профилактическая медицина. 2009. Т. 12, №4. С. 22-24.
8. *Митцеев, К.Г.* Почечные эффекты тяжелых металлов в условиях измененного обмена кальция / *К.Г. Митцеев, Р.И. Кокаев, М.П. Хадарцева* / XXI Съезд физиолог. общества имени И.И. Павлова. Тезисы докладов. – М.-Волгоград, 2013. С. 354-355.
9. *Могилевская, О.Я.* Материалы к обоснованию предельно допустимых концентраций некоторых нерастворимых соединений молибдена // Гигиена труда и проф. заболевания. 1965. №6. С. 14-18.
10. *Степанян, С.С.* К вопросу о сочетанной алергопатологии у рабочих, имеющих производственный контакт с молибденом / *С.С. Степанян, Р.А. Франгулян, В.Ю. Коган* // Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1983. Т. 26, №3. С. 142-155.
11. *Шерхов, З.Х.* Изменение адаптивных возможностей сердца под действием молибдена / *З.Х. Шерхов, Х.И. Шерхов* // Международный журнал по иммунореабилитации. 2009. Т. 11, №1. С. 148-149.
12. *Pandey, R.* Molybdenum toxicity / *R. Pandey, R. Kumar* // Human & Experimental Toxicology. 2009. P. 33-35.

**EFFECTS COMPARATIVE ANALYSIS OF INTRAGASTRIC
AND SUBCUTANEOUS WAYS OF AMMONIUM MOLYBDATE
INTRODUCTION ON RENAL FUNCTION IN THE CONDITIONS
OF D₃ HYPERVITAMINOSIS**

© 2014 V.B. Brin, E.R. Melikova

North Ossetian State Medical Academy

In experiment on rats males of Vistar line the influence of calcitriol on renal manifestations of intoxication by ammonium molybdate at intragastric and subcutaneous introduction was investigated. It is revealed that intragastral introduction of ammonium molybdate to rats with model of experimental D₃ hypervitaminosis caused more expressed changes of water-excretory renal function and a proteinuria concerning animals with the isolated metal introduction, and at parenteral introduction of metal against hypercalcitriol the speed of glomerular filtration rate was normalized, the excretion of protein didn't differ from group of animals with the isolated subcutaneous introduction of metal. Essential distinctions in effects of intragastral and parenteral introduction of xenobiotic against a hypercalcemia it isn't revealed.

Key words: *hypercalcemia, molybdenum, intoxication, renal function*

Vadim Brin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Normal Physiology Department. E-mail: vbbrin@yandex.ru
Eleonora Melikova, Post-graduate Student. E-mail: ella-melikova@mail.ru