

І.Ю. БАДЬІН, А.І. ГОЖЕНКО, Т.Л. ЛЄБЄДСЬВА

ВПЛИВ НІТРАТІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК

Введение крысам нитратов в дозе 5 мг/100 г массы тела в первые два часа повышает в плазме крови уровень нитритов в 2 раза, а нитратов – в 15 раз. Выведение нитратов происходит почками и возрастает в 15 раз за счет уменьшения их реабсорбции, одновременно с увеличением экскреции нитритов, фосфатов и белка.

* * *

ВСТУП

Загальновідомо, що однією з найважливіших рис еволюції сучасного навколишнього середовища є зростаюче хімічне забруднення як природними хімічними сполуками, так і ксенобіотиками. Величезна роль гігієнічної науки та практичної діяльності спрямована на попередження пошкоджуючої дії факторів навколишнього середовища, у тому числі хімічних, на організм людини. Однак, при цьому мало уваги приділяється дії на організм людей та тварин хімічних речовин у концентраціях, перевищуючих звичні показники, таких, що не викликають патогенних змін. До них слід віднести нітриту та нітрати, надходження яких у організм зростає як у зв'язку з факторами промислового, так і сільськогосподарського виробництва, а також і медичної практики. Особливий інтерес ця проблема набула тоді, коли стало відомо, що окисли азоту утворюються в організмі, більш того, що існує регуляторний цикл оксиду азоту і концентрація його метаболітів підтримується на сталому рівні [1,2]. Тому, надходження в організм над фізіологічної кількості окислів азоту може впливати на систему регуляції. Особливо цікавою є дія нітратів, які розглядаються як кінцева та фізіологічно інертна сполука. Однак, у літературі практично відсутні дані щодо впливу малих доз нітратів. Тому мета роботи була спрямована на вивчення впливу малих доз нітратів на показники циклу оксиду азоту і функцію нирок у гострому експерименті.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 24 щурів самців вивчали функцію нирок в умовах водного індукованого діурезу [2]. За 12 годин до проведення функціональних проб тварин обмежували у їжі. Водне навантаження проводили шляхом зондування шлунку та введення зондом водогінної води в об'ємі 5% від маси тіла; сечу збирали у обмінних клітках протягом 2-х годин. 12 інтактних щурів були контролем, 12 дослідним тваринам одночасно вводили нітрит натрію у кількості 5 мг на 100 г маси тіла. Заміряли діурез за 2 години, у сечі визначали концентрації білку, креатиніну, фосфатів та загального кальцію [3]. Тварин декапітували під ефірним наркозом та у плазмі крові визначали концентрації креатиніну, фосфатів та загального кальцію. Концентрацію нітратів у плазмі крові і сечі визначали за Ємченко І.Л. та співавторами [4] з реактивом Гріса, для визначення нітритів відновлення проводили з додаванням феріціаніду заліза сульфату цинку.

Отримані результати оцінювали по загально прийнятій методиці з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, що наведені у таблиці 1 свідчать про те, що введення екзогенних нітратів щурам не впливає на показники водно-електролітного гомеостазу, але суттєво змінює кількість кінцевих продуктів обміну оксиду азоту. Так, концентрація самих нітратів у плазмі крові зростає більше як у 10 разів, що є наслідком надходження їх до позаклітинної рідини, але, що цікаво, більш як вдвічі підвищується і концентрація нітритів.

Виявлені зміни біохімічних показників плазми крові супроводжувались значними відмінностями у функції нирок (табл. 2). На фоні незмінного діурезу, концентрації та екскреції креатиніну зростали виділення білку та фосфатів: збільшувались як концентрація, так і екскреція.

Таблиця 1. Біохімічні показники плазми крові щурів при однократному введенні водного розчину нітратів у кількості 5 мг/100 г маси тіла у порівнянні з водним навантаженням у контрольних тварин (M±m)

Показники, що досліджувались у плазмі крові	Введення нітратів (n = 12)	Контроль (n = 12)
Осмоляльність, мосмоль/кг H ₂ O	293 ± 3	293 ± 2
Концентрація креатиніну, мкмоль/л	62 ± 3	50 ± 4
Концентрація фосфатів, мкмоль/л	2,17 ± 0,14	1,88 ± 0,13
Концентрація загального кальцію, мкмоль/л	2,45 ± 0,18	2,46 ± 0,17
Концентрація нітритів, мкмоль/л	10,2 ± 6,4	4,8 ± 0,3 P < 0,5
Концентрація нітратів, мкмоль/л	73,8 ± 6,4	6,2 ± 0,7 P < 0,001

n – кількість спостережень

p – показник достовірності різниці між групами

Таблиця 2. Функціональний стан нирок щурів при введенні у шлунок водного розчину нітратів у кількості 5 мг/100 г маси тіла у порівнянні з водним навантаженням у контрольних тварин (M±m)

Показники, що досліджувались у сечі	Введення нітратів (n=12)	Контроль (n=12)
Діурез, мл/год./100 г м.т.	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,2
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1547 ± 53	1967 ± 61 p < 0,05
Екскреція креатиніну, мкмоль/год./100 г м.т.	2,2 ± 0,5	2,4 ± 0,4
Концентраційний індекс креатиніну, од.	24,8 ± 0,5	27,2 ± 0,6 p < 0,05
Концентрація білку в сечі, мг/л	61 ± 5	33 ± 3 p < 0,01
Екскреція білку, мг/год./100 г м.т.	0,085 ± 0,022	0,039 ± 0,011 p < 0,01
Концентрація фосфатів у сечі, ммоль/л	6,6 ± 1,8	4,1 ± 1,1 p < 0,01
Екскреція фосфатів, мкмоль/год./100 г м.т.	0,36 ± 0,06	0,43 ± 0,08 p < 0,01
Кальцій сечі,	0,26 ± 0,05	0,36 ± 0,07
Екскреція кальція, мкмоль/год./100 г м.т.	0,36 ± 0,06	0,43 ± 0,08
Концентрація нітратів у сечі, ммоль/л	180,2 ± 11,3	13,6 ± 3,1 p < 0,01
Екскреція нітратів, мкмоль/год./100 г м.т.	0,250 ± 0,042	0,016 ± 0,004 p < 0,01
Концентрація нітритів у сечі, ммоль/л	5,3 ± 1,3	1,9 ± 0,5 p < 0,01
Екскреція нітритів, мкмоль/год./100 г м.т.	0,007 ± 0,002	0,003 ± 0,001 p < 0,01

n – кількість спостережень

p – показник достовірності різниці між групами

Однак особливо підвищувалось виведення з сечею нітратів, їх концентрація та екскреція зростали близько 15 разів. Поряд з цим, підвищувались концентрація та екскреція нітритів, хоча лише в 2 рази. Виходячи з того, що зростання виведення нітратів нирками може бути як за рахунок підвищення клубочкової фільтрації, або зменшення каналцевої реабсорбції, ми співставили характер та ступінь зміни в екскреції нітратів і креатиніну, яка може розглядатися як показник швидкості клубочкової фільтрації. Отримані дані свідчать про те, що у контрольній групі тварин на 1 мкмоль креатиніну нирки за одну годину виводять близько 6,5 ммоль нітратів, тоді як за умов

навантаження нітратами екскреція складає понад 110 нмоль, тобто зростає не менше як у 15 разів. Це дає нам підставу стверджувати, що клубочкова фільтрація не відіграє суттєвої ролі у зростанні ниркової екскреції нітратів після навантаження ними. У такому разі виявлені зміни можуть бути обумовлені лише функцією каналців, тобто або підвищенням їх секреції, або зменшенням реабсорбції. Вирішення цього питання потребує додаткових досліджень, але наявні дані (зменшення концентраційного індексу креатиніну, збільшення екскреції фосфатів та білку), що вказує на можливість зменшення реабсорбції води, іонів та білку на рівні проксимального відділу нефрону дають нам змогу висказати припущення, що саме ця частка нефрону може відповідати за підвищення екскреції нітратів внаслідок зменшення реабсорбції. Введення нітратів сприяє підвищенню рівня нітритів в плазмі крові, шляхом зменшення їх окислення, або частка нітратів у кишечнику відновлюється. Пропорційно підвищенню у плазмі крові зростає і екскреція нітритів, але ці зміни набагато менші ніж з боку нітратів.

Таким чином, надходження в організм щурів екзогенних нітратів у кількості, що не викликає патологічних змін, змінює обмін нітратів і нітритів. У компенсації порушень, що виникають, нирки відіграють важливу роль, оскільки виводять надлишок нітратів і нітритів з сечею [4,5,6]. Але одночасно нітратами впливають і на функцію нирок, зменшуючи інтенсивність реабсорбції у проксимальних каналцях. Останнє слід враховувати при зростанні нітратів у раціоні харчування та, особливо, при збільшенні їх надходження з питною водою. Причому слід зазначити, що нітратами вводились щурам у такій кількості, яка співставима з тими, що спостерігаються у повсякденному житті, а не в разі гострого отруєння. Але і в цьому разі в організмі виникають фізіологічні зміни. До останніх слід віднести підвищення рівня нітритів у плазмі крові, що безумовно може впливати на функціонування циклу оксиду азоту. Відома точка зору, що рівень нітритів у плазмі крові контролюється регуляторними системами організму [7]. Тому його підвищення може підсилити ефекти функціонування циклу оксиду азоту, тобто рівень фізіологічних реакцій, але одночасно можуть розвиватись по суті фармакологічні впливи, що раніше нами показано на моделі стимуляції репродуктивної функції внаслідок надходження в організм тварин надлишку нітритів [8]. Це піднімає проблему до екологічно-еволюційного рівня, оскільки забруднення нітратами навколишнього середовища може суттєво вплинути на онтогенез, а можливо у подальшому і на філогенез. Особливої уваги заслуговує і зниження реабсорбції у проксимальному відділі нефрону, котре безумовно може розглядатися як адаптаційна реакція, яка забезпечує виведення надлишку нітратів із організму. Але треба підкреслити, що одночасне зростання виведення фосфатів і, особливо, білку для організму є патологічним явищем. Невідомо, чи це сукупна реакція по відношенню до зменшення реабсорбції нітратів, чи явище пошкодження проксимального відділу нефрону. Окрім того, слід підкреслити, що усі розглянуті нами наслідки введення в організм надлишку нітратів спостерігаються уже в перші 2 години, тобто адаптаційні реакції нирок і всього організму відносяться до термінових, але в житті людини та тварин такі ситуації мають і хронічний характер, а це спонукає нас до необхідності вивчення довгострокових реакцій та наслідків. В плані медичної гідрології наші дані вказують на необхідність контролю у мінеральній воді нітратів з метою отримання максимального та прогнозованого терапевтичного ефекту.

ВИСНОВКИ

1. Введення щурам нітратів у дозі 5 мг/ 100г маси тіла в перші дві години підвищує у плазмі крові рівень нітритів у 2 рази, а нітратів – у 15 разів.
2. Виведення нітратів відбувається нирками та зростає у 15 разів за рахунок зменшення їх реабсорбції, одночасно зі збільшенням екскреції нітритів, фосфатів та білку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анализ циклических процессов с участием оксида азота в биосфере с позиций голографического принципа и принципа цикличности/ В.П. Реутов, А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин, С.И. Доломатов.- Методические рекомендации.- Одесса, 2003.- 67 с.
2. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине/ В.П. Реутов, А.И. Гоженко, Е.Г. Сорокина, Б.А. Насибуллин, В.В. Бабинко, Н.С. Косицын.- Методические рекомендации.- Одесса, 2005.- 105 с.
3. Гоженко А.И., Войтенко А.М., Грач Ю.И. Методы изучения почек при токсико-гигиенических исследованиях// Методические рекомендации.- Одесса, 1991.- 23с.
4. Емченко В.Н., Гоженко А.И., Москаленко Т.Я. и др. Клиренс неметаболизированного антипирина в условиях водно-солевой нагрузки и его роль в диагностике фетоплацентарной недостаточности // Проблемы репродукции.- 2002. - № 2.- С. 59-61.
5. Jungersten L., Edlund A., Petersson A.S., Wennmalm A. Plasma nitrate as an index of nitric oxide formation in man: analyses of kinetics and confounding factors // Clin. Physiol.- 1996.- V. 16, № 4. - P. 369-379.

6. Cortas N.K., Wakid N.W. Pharmacokinetic aspects of inorganic nitrate ingestion in man // Pharmacol. Toxicol.- 1991.- V 68, № 3.- P. 192-195.
7. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок // Український біохімічний журнал.- 2002.- Т. 74, № 4а.- С. 96.
8. Запорожан В.М., Гоженко А.І., Савицький І.В. NO-залежні механізми стимуляції репродуктивної системи самців.- Метод-рекомендації.- Одеса, 1999.- 121 с.

I.Yu. BADIYIN, A.I. GOZHENKO, T.L. LEBEDEVA

INFLUENCE OF NITRATES ON THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS

It has been established that injection of NaNO to the experimental animals (rats) in the doze of 5 mg/100gr of body mass to their increase in blood plasma during first two hours. Increase of nitrates took place at a lesser degree. A body's adaptation to the administration of nitrates takes place because of their greater renal excretion.

State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Transport Medicine", Odessa, Ukraine

Государственное предприятие "Украинский НИИ медицины транспорта", г. Одесса

Дата поступления: 23.06.2008 р.