

УДК 667.6:661.85:616.61-002.613.63

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОГО НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩИХ ЛКМ

*Третьяков А.М., Тимошина Д.П., Третьякова Е.В.*

*Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса,*

*Комитет по вопросам гигиенического регламентирования МЗ Украины, г. Киев*

### Актуальность темы

Ежегодно в мире используется более 20 млн.т. лакокрасочной продукции, которая находит широкое применение в промышленности, строительстве, транспорте, в коммунальном хозяйстве [1]. В связи с широким применением этих композиций, лакокрасочные материалы (ЛКМ) привлекают к себе пристальное внимание гигиенистов. Это определяется не только занятостью в окрасочных работах большого количества рабочих, но и контактом с окрашенными поверхностями практически всего населения нашей планеты. В состав 1/6 части ЛКМ в качестве пигментов, наполнителей, стабилизаторов входят соединения таких тяжелых металлов, как свинец (Pb) [2, 3].

Свинец относится к веществам, обладающим относительно высокой прямой нефротоксической активностью. Попадание этого металла в организм даже в малых дозах может вызвать развитие как острых, так и хронических нефропатий. Регистрировались случаи хронической почечной недостаточности у лиц, постоянно контактирующих со свинецсодержащими веществами [4, 5].

В связи с вышеизложенным, **актуальным** в плане оценки возможного возникновения нефропатий на организм является комплексное изучение токсического действия свинца и свинецсодержащих ЛКМ.

Поэтому **целью** настоящей работы явилось исследование в хроническом эксперименте нефротоксического действия различных доз свинца, а также ряда лакокрасочных материалов, содержащих данный металл.

### Материалы и методы исследования

В субхроническом эксперименте были использованы беспородные белые крысы массой 210-230 г., которым ежедневно внутривенно вводили ацетат свинца в дозе 1, 5, 50 мг/кг (по металлу) в течение 28 дней. Свинецсодержащие ЛКМ:

1. «Sigmarine multiprimer 37410» с содержанием Pb 1%; 2. «Элак» с содержанием Pb 7%; 3. «Hempatane Enemel 55109» с содержанием Pb 40% наносили перкутанно на выстриженный бок животного в соответствии с Методическими указаниями № 22-96 [6].

При проведении биохимических исследований в почках белых крыс определяли содержание малонового диальдегида (МДА), сульфгидрильных (-SH) и дисульфидных (-SS-) групп [7], активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), кислой и щелочной фосфатазы (КФ, ЩФ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) [8]. В моче крыс исследовали содержание дельта-аминолевулиновой кислоты (δ-АЛК) [9], креатинина [8]. Количество белка в моче и тканях определяли по методу Лоури-Фолина [10], содержание свинца исследовали методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии с электротермической атомизацией на приборе ААС-3 (Carl Zeiss, Iena) с приставкой «Грфит-2М» с автоматическим дозатором и пламенным вариантом этого метода на приборе «Сатурн-3П» [11]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета стандартных компьютерных программ в Microsoft Excel [12].

### Результаты исследований и их обсуждение

В механизме токсического действия свинца можно выделить несколько основных направлений. Свинец является наиболее известным тиоловым ядом, способным блокировать сульфгидрильные группы при попадании в организм даже в очень низких дозах. Как показали проведенные исследования, дозы 5 и 50 мг/кг вызывают снижение в почках содержания -SH групп на 5 и 21%, соответственно. Одновременно наблюдается увеличение количества -SS-связей на 21 и 39%, соответственно, по сравнению с контрольной группой (рис.1).

В механизме нефротоксического дей-

ствия важную роль играет способность тяжелых металлов инициировать процесс образования в клетках свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают активацию перекисного окисления липидов. Изменение содержания МДА в зависимости от вводимой дозы Pb представлены на рис. 1. Существенное увеличение ТБК-активных продуктов в тканях почек наблюдается при введении 5 и 50 мг/кг на 119 и 163%, соответственно.

В защите организма от свободных радикалов ведущую роль играет специфическая глутатионовая антиоксидантная система (ГП, ГР) и связанная с ней глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, восстанавливающая пул окисленных никотинамидфосфатных коферментов. Снижение антиоксидантной защиты организма связывают с понижением активности данных ферментов, что и наблюдается при в/ж введении свинца в дозе 50 мг/кг (рис. 2).

В развитии начальных патологических изменений в тканях почек одно из ведущих мест может занимать активация лизосомальных ферментов. Повышение активности кислой фосфатазы связано с накоплением в клетках нефроэпителия свинца и, вследствие этого, увеличением лабильности как лизосомальных, так и кле-

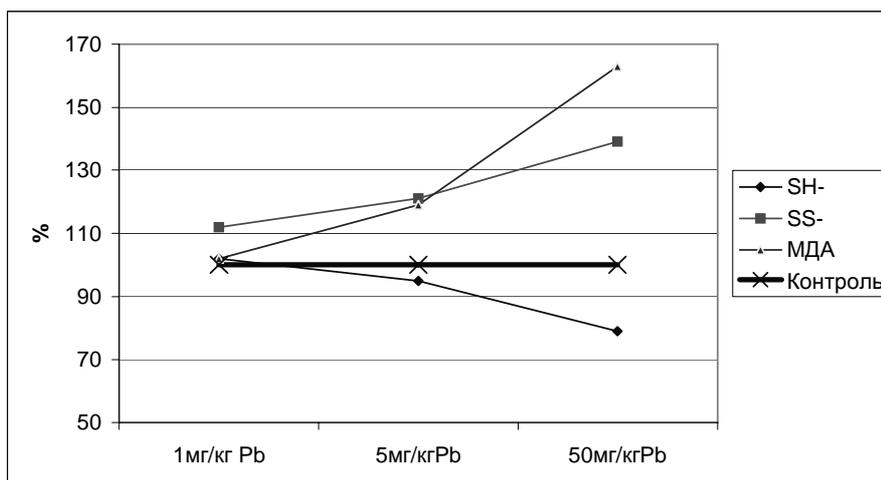


Рис. 1 Изменение содержания МДА, тиоловых и дисульфидных групп в почках крыс при хронической загрузке свинцом

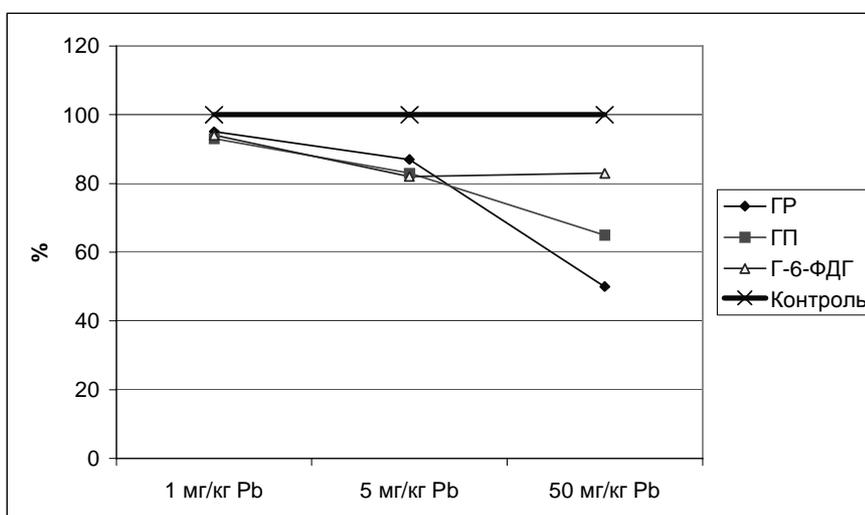


Рис. 2 Изменение активности ферментов ГАО-системы в почках крыс при хронической загрузке свинцом

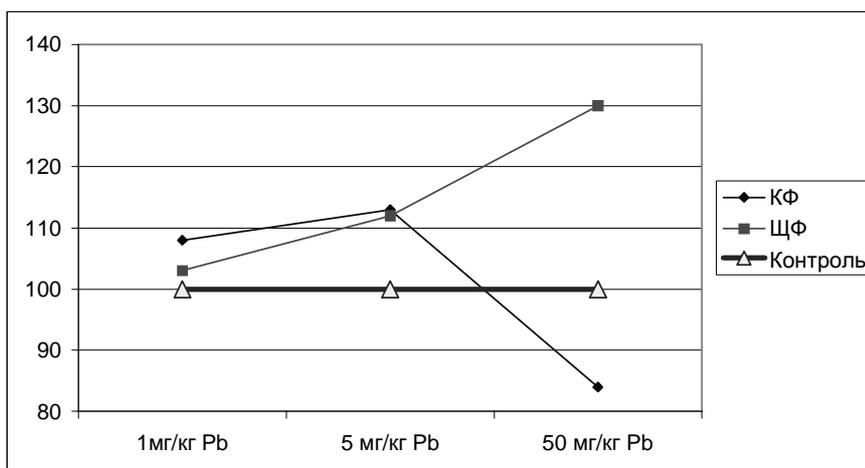


Рис. 3 Изменение активности кислой и щелочной фосфатазы в почках крыс при хронической загрузке свинцом

точных мембран. Это подтверждается увеличением активности как кислой, так и щелочной фосфатазы при введении дозы

5 мг/кг, а доза 50 мг/кг вызывает достоверное снижение активности КФ на 16% за счет ингибирования свинцом активности данного фермента (рис. 3).

Свободные ионы металлов в результате протеолизного расщепления в лизосомах нефроэпителия связываются с другими лигандами мембранных протеинов канальцевого эпителия, которые выступают в роли „буфера”. При концентрации металлов, превышающих пороговую, происходит пресыщение „буфера”, что ведет к связыванию металлом критических нуклеофильных группировок клетки и развитию цитотоксического эффекта. Поэтому содержание свинца в почках и моче подопытных животных отражает степень нагрузки организма данным токсикантом и является весьма информативным. Нефротоксическое действие развивается при достижении критической концентрации токсиканта в органе и, соответственно, в клетках. Как показали проведенные исследования, содержание свинца в почках увеличивается с повышением вводимых доз в 2, 4 и 5 раз соответственно. Одновременно повышается количество выводимого с мочой свинца (рис. 4)

Появление белка в моче – часто наиболее чувствительный признак токсического повреждения почек, а повышение выведения  $\delta$ -АЛК с мочой является маркерным показателем развития свинцовой интоксикации. На рис. 5 представлены данные, показывающие увеличение экскреции с мочой креатинина, белка и дельта-аминолевулиновой

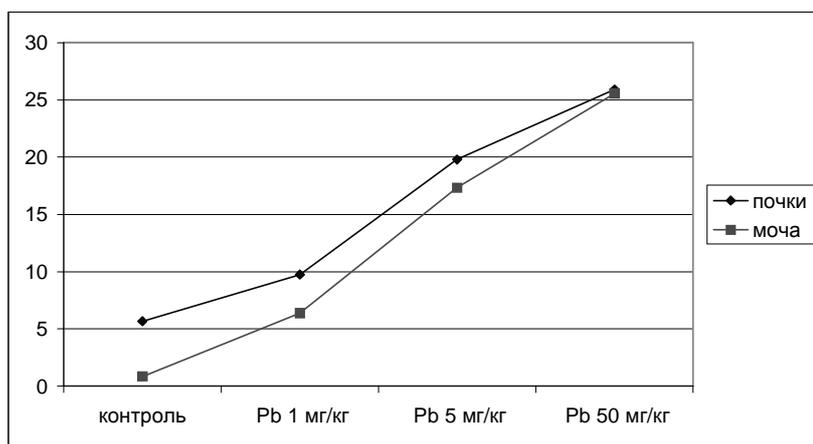


Рис 4. Изменение концентрации Pb в почках и моче крыс при хронической свинцовой интоксикации.

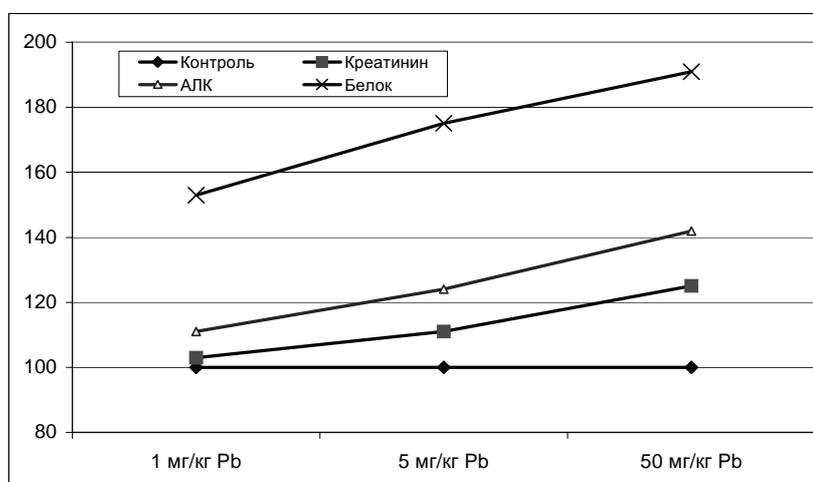


Рис. 5. Изменение содержания креатинина, белка и АЛК в моче крыс при хронической свинцовой затравке

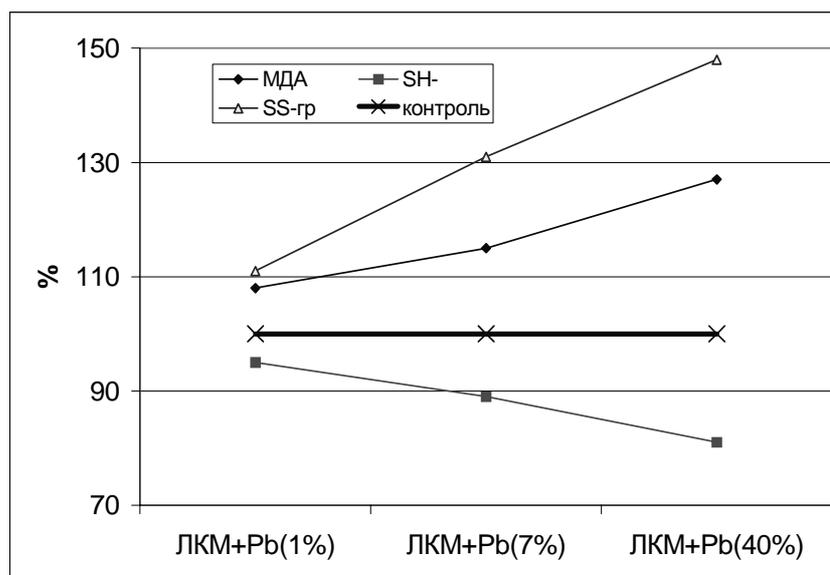


Рис. 6 Изменение содержания тиоловых, сульфгидрильных групп и МДА в почках крыс при перкутанном нанесении ЛКМ

кислоты. Особенно ярко эти изменения выражены у животных четвертой группы .

При перкутанном нанесении ЛКМ,

содержащих различные количества свинца, наблюдаются менее выраженные, чем при в/ж введении ацетата свинца, изменения в содержании МДА, тиоловых и сульфгидрильных групп, а также активности ГАОС. Однако при этом четко прослеживается однонаправленность этих изменений. Результаты исследований представлены на рис. 6 и рис. 7.

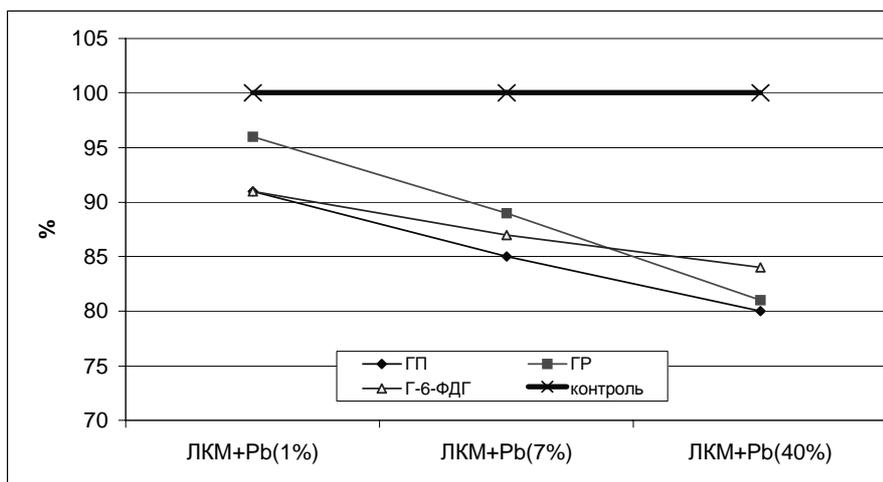


Рис.7 Изменение активности ферментов ГАО-системы в почках крыс при перкутанном нанесении ЛКМ.

Данные, представленные на рис. 8, позволяют предположить, что повышение содержания в моче креатинина, белка и "АЛК при нанесении ЛКМ, содержащих различные количества данного металла, вызвано именно данным нефротоксикантом.

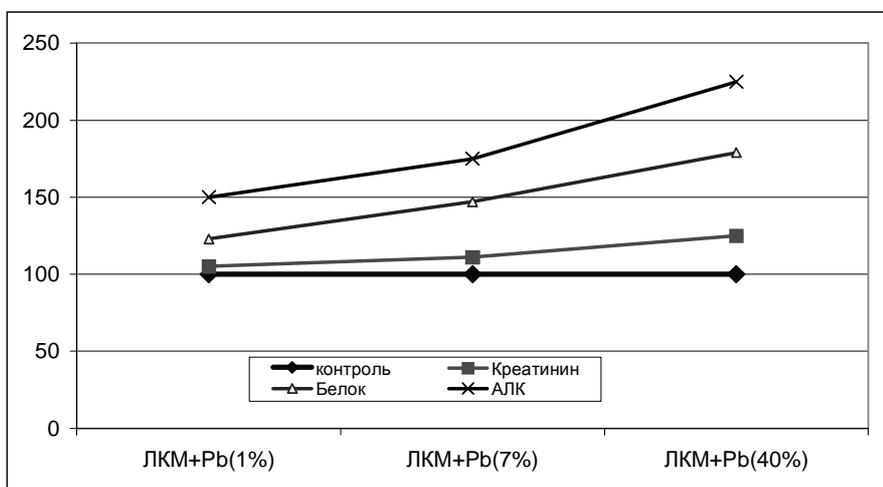


Рис.8. Изменение содержания креатинина, белка и АЛК в моче крыс при перкутанном нанесении ЛКМ.

При перкутанном нанесении животным ЛКМ, в тканях почек и экскретируемой моче наблюдаются также изменения концентрации свинца, носящие дозозависимый характер: с увеличением доли свинца в материале увеличивается содержание этого компонента краски в соответствующем органе и моче (рис. 9).

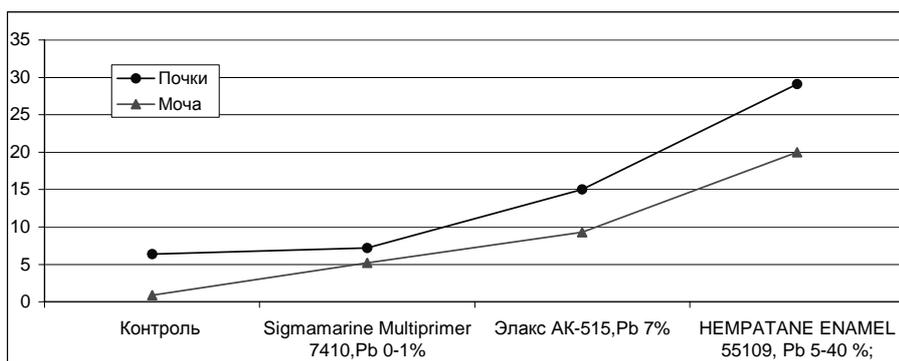


Рис. 9. Изменение концентрации свинца в моче и почках крыс при перкутанном нанесении ЛКМ

Все вышеизложенное позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В силу функциональных и анатомических особенностей, почки являются органом-мишенью для действия как малых доз свинца, так и свинецсодержащих ЛКМ.
2. Нефротоксичность может быть обусловлена несколькими взаимосвязанными механизмами: усилением ПОЛ, снижением активности ферментов специализированной глутатионовой антиоксидантной системы, снижением ко-

- личества свободных тиоловых групп, активацией лизосомальных ферментов.
3. Содержание свинца в тканях почек и в моче при введении различных доз свинца и нанесении красок, содержащих различное количество Pb, отражает повышенную нагрузку организма данным нефротоксикантом.
  4. Увеличение содержания в моче подопытных животных “-АЛК, креатинина и белка, как при экспозиции свинцом, так и свинецсодержащими ЛКМ, также свидетельствует о возможном развитии нефротоксического действия за счет данного токсиканта.
  5. Биохимические показатели чутко реагируют на повышение содержания свинца в организме разного генеза и могут быть использованы для диагностики, прогнозирования течения отравления и оценки эффективности фармакокоррекции токсических нефропатий и других форм сатурнизма.

#### Литература

1. Indulski, J.A. Siczuk\_Walczak, H. Szymczak, M. Wesoowski, W. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to organic solvent mixtures used in the paint and varnish production // Int. J. Occup. Med. Environ. Health, 1996 – Vol. 9.- No. 3. – P. 235-244.
2. Третьяков А.М. К оценке гигиенических свойств лакокрасочных материалов транспортного назначения //Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 1 (3). - С. 133-136.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2002. - 720 с.
4. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. – В кн.: Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – С. 111-175.
5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. - Чернівці-Одеса, 2002. – 222 с.
6. Методические указания по комплексной токсиколого-гигиенической оценке и санитарному контролю за применением лакокрасочных и вспомогательных материалов на транспорте. - 06.06.96 г. № 22, т. 2. – К., 1996. – 86 с.
7. Веревкина И.В., Точилкин А.И., Попова Н.А. Колориметрический метод определения SH-групп и –S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича. - М. «Медицина», 1977. – С. 223-231.
8. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.
9. Методы исследования в профпатологии / Под ред. О.Г.Архиповой. – М.: Медицина, 1988. –С.134-136.
10. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонсон К. Справочник биохимика. – М.: Мир, 1991. – С. 466.
11. Методические рекомендации по спектрохимическому определению тяжелых металлов в объектах окружающей среды, полимерах и биологическом материале от 14 апреля 1986г. - №4096-86. - Одесса-86. – 26 с.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

#### Резюме

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОГО НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЕЦСОДЕРЖАЩИХ ЛКМ

*Третьяков О.М., Тимошина Д.П.,  
Третьякова О.В.*

Проведено експериментальні дослідження на білих щурах з вивченням широкого кола біохімічних показників, що віддзеркалюють вплив свинцю та свинецьвміщуючих фарб транспортного призначення на нирки. Встановлено деякі закономірності формування свинцевих нефропатій з розшифровкою патогенетичних механізмів токсичної дії цього типового шкідливого виробничого фактору та глобального екотоксиканту. Зроблено висновок, що біохімічні показники являються досить чутливими і специфічними біомаркерами при токсичних нефропатіях.

**Summary**

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF PROBABLE NEPHROTOXIC EFFECTS OF PLUMBIFEROUS PAINTS

*Tretiakov A.M., Timoshina D.P., Tretiakova E.V.*

Experimental researches are carried out on white rats with studying the broad audience

of biochemical parameters which reflect influence of lead and lead-bearing paints of transport purpose for kidneys. It is made the conclusion, that biochemical parameters are sensitive enough and informative biomarkers at toxic nephropathies. They can be used with a view of diagnostics of poisonings, forecasting of probable consequences and their preventive maintenance.

**Клинические исследования**

**Clinical researches**

УДК 616.33-002.2-07: 579. 835. 12

**К ВОПРОСУ О ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ – ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

**Макарова Г.В., Авраменко А.А.**

*Клиническая больница «Феофания», г. Киев*

*Проблемная лаборатория по вопросам хеликобактериоза, г. Николаев*

86

Медико-социальная значимость хронического бронхита (ХБ) неоспорима, что связано с ростом заболеваемости, поздней диагностикой и лечением, развитием осложнений и высокой летальностью [11]. Так хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе: смертность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в популяции, что составляет около 4% в структуре общей смертности [1]. Хронический пиелонефрит (ХП) также является одним из распространённых заболеваний с тенденцией к омоложению, что делает эту патологию социально значимой [13]. Учитывая высокую распространённость и *Helicobacter pylori* (НР) в человеческой популяции [4] выжным является изучение взаимовлияния этих 3-х хронических патологических процессов на организм человека, что и стало поводом для нашей работы.

**Материалы и методы.**

Было комплексно обследовано 45 больных, у которых ХБ сочетался с ХП в возрасте от 14 до 42 лет со стажем заболевания ХБ — от 3-х до 17-ти лет, ХП – от 2-х до 11-ти лет. Мужчин было 31 человек, женщин – 14. Курящих пациентов было 28 человек со стажем курения от 1-го до 19-

ти лет при суточной дозе от 10 до 30 сигарет.

Комплексное обследование включало: внутрижелудочную рН-метрию (прибор ИКЖ-2, СКБ «МЭТ», г. Каменец-Подольский, Украина) по методике Чернобрового В.Н.[12], проведение эзофагогастродуоденоскопии (эндоскоп «UGI FP-7» фирмы «Фуджинон» (Япония); двойное тестирование на НР-инфекцию: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, (биопсийный материал брался из четырёх топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне)[2]; проведение бронхоскопии при помощи бронхоскопа РЕ фирмы «Фуджинон» (Япония); ультразвуковое обследование почек при помощи аппарата «Алока— 680» по общепринятой методике [8].

Последовательность обследования: больным, у которых уже было подтверждено при проведении бронхоскопии наличие ХБ, сначала проводилось ультразвуковое обследование почек, затем — рН-метрия, потом – эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР-инфекцию. Исследования проводились утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи.