

© В.Б.Брин, Э.Р.Меликова, Ж.К.Албегова, Э.М.Гаглоева, 2014
УДК [616.152:546.41-06:616.61:661.52]-092.4

В.Б. Брин¹, Э.Р. Меликова¹, Ж.К. Албегова¹, Э.М. Гаглоева¹

ИЗМЕНЕНИЯ МОЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛИБДАТА АММОНИЯ У ИНТАКТНЫХ КРЫС И В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

V.B. Brin, E.R. Melikova, Zh.K. Albegova, E.M. Gagloeva

CHANGES OF URINE FORMATION FUNCTION CAUSED BY AMMONIUM MOLYBDATE IN INTACT RATS AND IN EXPERIMENTAL HYPERCALCEMIA

¹ Кафедра нормальной физиологии Северо-Осетинской государственной медицинской академии, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить влияние молибдата аммония на мочеобразовательную функцию почек при моделировании экспериментальной гиперкальциемии у белых крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Молибдат аммония (50 мг/кг) вводили через зонд в желудок intactным крысам ежедневно в течение месяца. Гиперкальциемия создавалась путем внутрижелудочного введения 10% раствора хлорида кальция (0,15 мл на 100 г массы тела) в течение месяца. Изучение основных процессов мочеобразования, показателей кортико-папиллярного градиента концентрации мочевины и натрия в слоях тканей почки, анализ содержания электролитов (натрия, калия, кальция) в крови и их почечной обработки проводили в условиях 6 часового спонтанного диуреза и 3-х часового водного диуреза. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Введение молибдата аммония приводит к нарушению ионо-водовыделительной функции почек, вызывая полиурию, протеинурию, снижение канальцевой реабсорбции натрия и кальция, усиливая их экскрецию и способствуя развитию гипонатриемии; оказывает калийуретическое и гиперкалиемическое действие. Уменьшение осмолярности мочи на фоне уменьшения кортико-папиллярного осмотического градиента почек и снижение канальцевого транспорта осмотически свободной воды $T^{\circ}H_2O$ в условиях полиурии свидетельствует о нарушении концентрационной функции почек. Введение молибдата аммония в условиях гипергидратации уменьшало процент выведения водной нагрузки, вследствие увеличения канальцевой реабсорбции воды при менее эффективном снижении кортико-папиллярного осмотического градиента. Функциональная способность почек к выведению избытка жидкости из организма и осмотическому разведению при молибденовой интоксикации снижалась. Применение хлорида кальция способствовало уменьшению выраженности изменений показателей ионо-осморегулирующей функции почек, восстанавливая уровень экскреции электролитов, осмотического клиренса плазмы и экскреции осмотически свободной воды. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Экспериментальная модель гиперкальциемии смягчает выраженность нефротоксических эффектов молибдата аммония, оказывает благоприятное влияние на сохранность показателей функционального состояния и концентрирующей способности почек, что может свидетельствовать о взаимоконкурентных отношениях кальция с молибденом.

Ключевые слова: молибден, гиперкальциемия, полиурия, протеинурия.

ABSTRACT

AIM: to study of influence of ammonium molybdate on urine formation function of kidneys in modeling of the experimental hypercalcaemia on white rats. **MATERIAL AND METHODS.** Ammonium molybdate (50 mg/kg) was introduced through a probe into a stomach of the intact rats daily within a month. Hypercalcaemia was created by intragastric introduction of 10% calcium chloride solution (0,15 ml on 100 g of body weight) within a month. Studying of the main processes of a urine formation, indicators of a cortex-papillary gradient of urea and sodium concentration in layers of renal tissues, the analysis of the blood content of electrolytes (sodium, potassium, calcium) and their kidney processing was carried out in the conditions of 6 hour spontaneous diuresis and 3-hour water diuresis. **RESULTS.** Introduction of ammonium molybdate leads to the violation of ion-water excretory renal function, causing poliuria, proteinuria, decrease in a tubular reabsorption of sodium and calcium, increasing their excretion and promoting hyponatremiya development; has kaliuretic and hyperkaliemic effect. Reduction of urine osmolarity in conditions of the renal cortex-papillary osmotic gradient reduction and decrease in tubular transport of osmotically free water $T^{\circ}H_2O$ in the conditions of a poliuria testifies to the violation of renal concentrating function. Molybdenum introduction in the conditions of hyperhydration reduced the percent of the removal of water loading, owing to increase in a tubular reabsorption of water with less effective decrease in a cortex-papillary osmotic gradient. Functional ability of kidneys to the removal of excess liquid from the organism and to osmotic dilution decreased in molybdenic intoxication. Use of calcium chloride promoted reduction of the expressiveness of ion-osmoregulatory renal function indicators changes, restoring level of the excretion of electrolytes, osmotic purification of plasma and an excretion of osmotically free water. **CONCLUSION.** The experimental model of a hypercalcaemia softens the expressiveness of nephrotoxic effects of molybdenum, has beneficial impact on the safety of the renal functional state and concentrating ability indicators that can testify to the mutually competitive relations between calcium and molybdenum.

Key words: molybdenum, hypercalcaemia, poliuria, proteinuria.

Брин В.Б. 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40, СОГМА.
Тел.: 8-867-253-76-61. E-mail: vbbirin@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Молибден является необходимым для живых организмов микроэлементом, входящим в состав ряда ферментов, однако его избыточное поступление оказывает токсическое влияние на организм [1, 2].

Одним из патогенетических механизмов цитотоксического действия тяжелых металлов является нарушение кальциевого гомеостаза. Показано, что избыточное поступление в организм соединений кадмия, свинца и ряда других металлов может оказывать выраженное влияние на обмен кальция в организме, вплоть до поражения костной ткани – развития остеопении и остеопороза [3, 4]. В то же время, кальций в организме может вступать во взаимоотношения с тяжелыми металлами [5] и оказывать влияние на их метаболизм.

Ранее было показано, что экспериментальная гиперкальциемия, создаваемая внутрижелудочным введением хлорида кальция, оказывает нефропротекторное действие на развитие почечных проявлений интоксикации свинцом, цинком [6].

Экспериментальная гипокальциемия, получаемая введением кальцитонина либо паратиреоидэктомией, напротив, усугубляла повреждающие эффекты ацетата свинца и сульфата кадмия. Введение хлорида кобальта крысам на фоне гипопаратиреоза способствовало приросту уровня спонтанного диуреза за счет угнетения канальцевой реабсорбции воды, увеличению экскреции кальция и натрия с мочой, протеинурии. Введение ртути и кобальта на фоне гипокальциемии усиливало выраженность нефропатии [7]. В доступной литературе нам не удалось найти данных о взаимозависимости обмена кальция и молибдена, что послужило основанием для изучения влияния молибдата аммония на функцию почек в условиях измененного кальциевого гомеостаза.

Целью данной работы было изучение влияния хронической молибденовой интоксикации на мочеобразовательную функцию почек intactных крыс и при моделировании у них экспериментальной гиперкальциемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 70 крысах-самцах линии Вистар массой 200–250 г, разделенных на 4 группы: 1-я группа (10 крыс) – intactные животные; 2-я группа (20 крыс) – животные с внутрижелудочным введением 10% раствора хлорида кальция в количестве 0,15 мл на 100 г массы тела в течение 30 дней; 3-я группа (20 крыс) – животные с внутрижелудочным введением молибдата аммония в дозе 50 мг/кг каждый день в течение

месяца; 4-я группа (20 крыс) – животные с хронической молибденовой интоксикацией в сочетании с внутрижелудочным введением хлорида кальция в течение 1 мес. Выбранная доза молибдата аммония соответствовала эффективной дозе, применяемой ранее для моделирования токсической молибденовой нефропатии [8]. Опытные животные в период исследований содержались на стандартном рационе в условиях свободного доступа к воде и пище.

Для исследования плазмы и тканей после окончания экспериментов эвтаназия крыс осуществлялась тиопенталовым наркозом. Работа выполнялась с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Концентрацию креатинина, кальция и общего белка в моче и плазме крови определяли на спектрофотометре «SOLAR 300» с помощью наборов «Креатинин», «Кальций» и «Белок» «Агат-Мед» (Москва, Россия). Осмолярность мочи и плазмы крови определяли методом криоскопии на миллиосмометре «OSMOMAT-2».

Содержание натрия и калия в биологическом материале определяли с помощью пламенного автоматического фотометра «ФПА-2». Экстракция натрия из тканей производилась 0,75 Н азотной кислотой. Содержание мочевины в тканях почки определялось методом С.Г. Гасанова (1962) в нашей модификации (рацпредложение № 241, от 20.12.2006 г.; рацпредложение № 242, от 20.12.2006 г.).

Изучение основных процессов мочеобразования, анализ содержания электролитов (натрия, калия, кальция) в крови и их почечной обработки проводили в условиях 6-часового спонтанного диуреза и 3-часового водного диуреза, для чего животным через зонд в желудок давалась водная нагрузка (5% от массы тела), и в обменных клетках собиралась моча через каждый час в течение 3 ч. Скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина (мл/ч/100 г массы тела животного). Для количественной оценки осморегулирующей функции почек рассчитывали [9] осмотическое очищение плазмы (C_{osm}), транспорт осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^c$) и экскретируемую фракцию осмотически активных веществ (Ef_{osm}). Для статистической обработки полученных данных использовался параметрический метод сравнения средних величин с помощью t-критерия Стьюдента и метод корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Для рас-

четов и построения графиков использовались программы Microsoft Excel и «GraphPad Prizm 5.03».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При внутривенном введении молибдата аммония экспериментальным животным в дозе 50 мг/кг уже через 2 нед выявлялось увеличение объема 6-часового спонтанного диуреза (V), связанное со снижением относительной канальцевой реабсорбции воды (R_{H_2O}). К концу эксперимента уровень диуреза был еще выше вследствие более значительного падения канальцевой реабсорбции воды, несмотря на уменьшение скорости клубочковой фильтрации (F) ($p < 0,05$), наблюдалась заметная протеинурия (табл. 1).

Изучение ионовывделительной функции почек выявили увеличение экскреции натрия с мочой при снижении относительной канальцевой реаб-

сорбции катиона, несмотря на уменьшение фильтрационного заряда вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации (табл. 2).

Экскреция калия повышалась при тенденции к увеличению фильтрационного заряда катиона, что было обусловлено достоверным ростом его концентрации в плазме крови.

Уровень экскреции кальция также повышался из-за уменьшения его канальцевой реабсорбции, а фильтрационный заряд катиона оставался в пределах показателей интактных животных. При этом кальцийурез сопровождался гиперкальциемией, что, вероятно, в условиях неизменного уровня поступления в организм экспериментальных животных кальция с пищей можно объяснить пополнением кальция из костной ткани [5].

На фоне роста экскреции электролитов происходило увеличение экскретируемой фракции

Таблица 1

Влияние молибдата аммония на основные процессы мочеобразования и экскрецию белка с мочой у крыс при гиперкальциемии, $\bar{X} \pm m$

Условия опыта	Фон	Молибдат аммония	Молибдат аммония + $CaCl_2$
Диурез, V (мл/ч/100г)	0,068±0,0042	0,133±0,0044*	0,139±0,0046*
Клубочковая фильтрация воды, F (мл/ч/100 г)	17,942±0,6	14,944±0,74*	18,533±0,63**
Относительная канальцевая реабсорбция воды R_{H_2O} (%)	99,621±0,036	99,11±0,44*	99,25±0,36*/**
Осмолярность мочи, U_{osm} (мосм/мл)	1,471±0,11	0,789±0,074*	0,935±0,056*
Экскреция осмотически активных веществ $U_{osm} \times V$ (мосм/ч/100 г)	0,10±0,0083	0,105±0,0092	0,13±0,011*
Осмотическое очищение C_{osm} (мл/ч/100 г)	0,341±0,018	0,352±0,019*	0,439±0,022*/**
Экскретируемая фракция осмотически активных веществ Ef_{osm} (%)	1,90±0,0099	2,358±0,134*	2,37±0,089*
Транспорт осмотически свободной воды, $T^c_{H_2O}$ (мл/ч/100 г)	0,273±0,011	0,219±0,016*	0,300±0,0104
Протеинурия (мг/мл)	0,082±0,0077	1,116±0,098*	0,885±0,071*/**

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * Достоверное ($p \leq 0,05$) изменение по сравнению с фоном, ** достоверное ($p \leq 0,05$) изменение по сравнению с введением одного молибдата.

Таблица 2

Влияние молибдата аммония на почечную обработку натрия, калия и кальция у крыс в условиях спонтанного диуреза при гиперкальциемии, $\bar{X} \pm m$

Условия опыта	Фон	Молибдат аммония	Молибдат аммония + $CaCl_2$
Экскреция натрия с мочой $U_{Na} \times V$ (ммоль/ч/100 г)	8,55±0,34	9,94±0,403*	9,86±0,53*
Концентрация натрия в плазме крови P_{Na} (ммоль/л)	143,2±1,11	139,7±1,26	141,23±0,941
Фильтрационный заряд натрия F_{Na} (ммоль/ч/100 г)	2440,82±98,38	1983,27±99,36*	2486,59±102,35*
Относительная канальцевая реабсорбция натрия Rf_{Na} (%)	99,65±0,031	99,499±0,041*	99,603±0,042*
Экскреция калия с мочой $U_K \times V$ (ммоль/ч/100 г)	5,32±0,273	6,13 ±0,261*	5,32 ±0,33*
Концентрация калия в плазме крови P_K (ммоль/л)	4,60±0,211	6,0±0,242*	4,72±0,30**
Фильтрационный заряд калия F_K (ммоль/ч/100 г)	78,41±2,49	85,18±3,52	83,10±3,1
Экскреция кальция с мочой $U_{Ca} \times V$ (ммоль/ч/100 г)	0,154±0,0044	0,199±0,0072*	0,21±0,015*
Концентрация кальция в плазме крови P_{Ca} (ммоль/л)	2,20±0,0413	2,42±0,051*	2,41±0,062*
Фильтрационный заряд кальция F_{Ca} (ммоль/ч/100 г)	25,66±0,84	23,51±0,97	29,03±0,87*/**
Относительная канальцевая реабсорбция кальция Rf_{Ca} (%)	99,39±0,042	99,153±0,059*	99,276±0,052

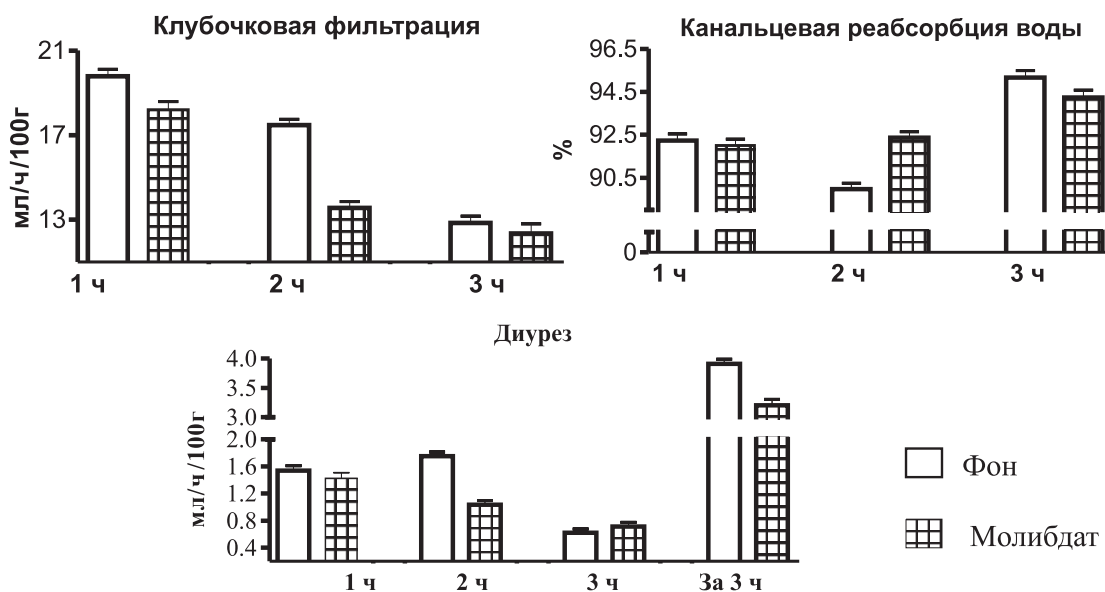


Рисунок. Влияние молибдата аммония на основные показатели водовыделительной функции почек в условиях водной нагрузки.

(Ef_{osm} , %) осмотически активных веществ (см. табл. 1), но вследствие одновременного уменьшения фильтрационной загрузки нефронов осмотическое очищение (C_{osm}) плазмы и экскреция осмотически активных веществ достоверно не менялись. Полиурия сопровождалась уменьшением осмолярности мочи в результате снижения канальцевого транспорта (T_{H_2O}) осмотически свободной воды. При анализе механизмов обнаруженных нарушений выявлялась отрицательная линейная корреляционная связь между ростом диуреза и уменьшением T_{H_2O} в канальцах ($r=0,898$).

Для объяснения причины снижения канальцевой реабсорбции воды у крыс при хронической интоксикации мы проводили изучение мочевино-натриевого профиля тканей почек (табл. 3).

Исследования показали, что у опытных животных с изолированным введением металла при естественном уровне гидратации градиент концен-

трации натрия и мочевины в слоях почки от коры к папилле уменьшается относительно показателей у контрольных крыс. Следовательно, в условиях спонтанного диуреза снижение концентрирующего транспорта осмотически свободной воды, обеспечивающее диуретический эффект молибдата аммония у крыс при хронической интоксикации, может быть связано с уменьшением величины кортико-папиллярного осмотического градиента.

Изучение водовыделительной функции почек в условиях функциональной водной нагрузки у экспериментальных животных при хронической интоксикации молибдатом аммония выявило уменьшение выведения водной нагрузки на 2-м часе и за 3 ч (рисунок).

В результате уменьшения клубочковой фильтрации воды и меньшего снижения R_{H_2O} в условиях гипергидратации происходило уменьшение суммарного трехчасового диуреза по сравнению с ин-

Таблица 3

Влияние хронической молибденовой интоксикации на содержание мочевины и натрия в слоях ткани почки крыс в условиях спонтанного и водного диуреза

Условия опыта		Кора	Медулла	Папилла
Натрий ммоль/кг сухой массы				
Спонтанный диурез	Фон	25,12±0,62	40,23±0,98	98,5±3,7
	Молибдат аммония	23,88±0,89	36,86±1,34	86,8±4,2 *
Водный диурез	Фон	22,26±0,96	34,04±1,11	78,0±4,1
	Молибдат аммония	23,85±0,87	36,94±1,05	88,5±3,2
Мочевина ммоль/100 г влажного веса				
Спонтанный диурез	Фон	19,87±0,82	57,62±1,82	169,3±3,8
	Молибдат аммония	19,34±0,87	48,84±2,21*	131,46±3,9 *
Водный диурез	Фон	14,64±0,59	22,15±1,46	50,3±2,1
	Молибдат аммония	15,97±0,77	30,14±1,98*	71,1±2,5*

тактными животными в условиях водной нагрузки. Выявлена высокая степень обратной корреляции между изменением R_{H_2O} и снижением диуреза на 2-м часе ($r=0,864$).

Изучение электролитовыделительной функции почек показало уменьшение фильтрационного заряда натрия к концу эксперимента на 1-м и 2-м часах выведения водной нагрузки, из-за снижения скорости клубочковой фильтрации и P_{Na} . Однако одновременное уменьшение канальцевой реабсорбции натрия приводило к увеличению экскреции катиона на 1-м и особенно 2-м часах, вследствие чего суммарная трехчасовая экскреция натрия была достоверно выше фона.

Через месяц введения тяжелого металла было выявлено увеличение экскреции калия на 1-м и 2-м часах выведения водной нагрузки и суммарной трехчасовой экскреции калия ($p<0,05$), что объясняется увеличением фильтрационного заряда на 1-м часе и, возможно, ростом канальцевой секреции при гиперкалиемии. Таким образом, изменения электролино-выделительной функции почек на фоне водной нагрузки напоминали аналогичные изменения при спонтанном диурезе.

Для выяснения механизма разнонаправленного изменения водовыделительной функции почек в условиях спонтанного и водного диуреза проводились исследования электролино-мочевинного профиля слоев ткани почки у крыс в условиях водной нагрузки. Исследования показали, что на пике выведения водной нагрузки у крыс количество натрия в папилле в мозговом веществе имело тенденцию к увеличению. Концентрация мочевины в корковом и мозговом веществе оказалась выше по сравнению с данными у интактной группы крыс при водной нагрузке.

Наряду с этим, было установлено, что на фоне хронической молибденовой интоксикации у крыс наблюдалось повышение уровня экскреции осмотически активных веществ вследствие снижения их канальцевой реабсорбции. Результаты наших экспериментов в условиях водной нагрузки выявили увеличение клиренса осмотически активных веществ (C_{osm}) относительно интактного контроля и снижение экскреции осмотически свободной воды C_{H_2O} . В условиях повышения выведения осмотически активных веществ, повышения величины экскретируемой фракции (EF_{osm}) – способность почек к уменьшению величины U_{osm} оказывается сниженной [10]. Даже если и наступает соответствующее уменьшение канальцевой реабсорбции воды, требуемого падения величины U_{osm} не может быть достигнуто вследствие того, что в моче оста-

ется растворенным существенное количество осмотически активных веществ. По данным литературы, нарушение способности почек к максимальному разведению мочи при хронических почечных заболеваниях чаще всего обнаруживается в период развития осмотического диуреза и повышения величины (EF_{osm}). Величина C_{H_2O} большей частью остается в пределах нормы [11, 12].

Экспериментальная гиперкалиемия, полученная у крыс путем внутрижелудочного введения раствора хлорида кальция в течение 30 дней (контрольная группа №2), не вызвала достоверных изменений основных процессов мочеобразования, хотя имела тенденция к увеличению объема спонтанного 6-часового диуреза. Скорость клубочковой фильтрации и канальцевая реабсорбция воды были на фоновом уровне. Электролино-выделительная функция почек животных также оставалась в пределах показателей интактных крыс, за исключением изменения почечной обработки кальция, в результате чего отмечалось усиление выведения кальция с мочой вследствие увеличения фильтрационного заряда катиона.

В сочетанной модели с параллельным введением тяжелого металла и хлорида кальция полиурия была выше, чем в группе животных, получавших молибдат аммония изолированно. В этом случае повышение диуреза было обусловлено угнетением канальцевой реабсорбции воды ($p<0,05$).

При совместном введении металла и хлорида кальция экскреция натрия была выше фоновых значений, но, в тоже время, была ниже, чем в группе животных, получавших только металл. Фильтрационный заряд элемента при этом не отличался от показателей интактных крыс. В плазме крови уровень натрия был в пределах показателей фоновых животных.

Почечная обработка калия у группы крыс, получавших хлорид кальция, мало изменялась по отношению к показателям контрольной группы. У группы животных с молибденовой интоксикацией экскреция катиона увеличивалась, что связано с ростом его фильтрационного заряда и, возможно, увеличением канальцевой секреции при гиперкалиемии. Гиперкалиемия в условиях избыточного поступления молибдена в организм, возможно, объясняется его мембранотоксическими свойствами и гемолизом эритроцитов [8]. В сочетанной модели почечная обработка калия не отличалась от фоновых значений. Вероятно, по аналогии взаимодействия с другими тяжелыми металлами [7] кальций способен ингибировать всасывание молибдена из кишечника, конкурируя за места связывания с

кишечными гликопротеидами и специфическими транспортными системами и, тем самым, уменьшать патогенное действие молибдена.

Изолированное введение молибдата аммония intactным животным повысило экскрецию кальция с мочой ($p < 0,05$) в результате снижения канальцевой реабсорбции ($p < 0,05$), фильтрационный заряд катиона при этом был ниже фоновых значений. В сочетанной модели отмечалась тенденция к еще большему увеличению экскреции. В плазме крови уровень кальция относительно фона был повышен. В этой группе крыс также наблюдалась протеинурия, хотя она была менее выражена, чем при изолированном введении металла.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение ионо-водоудельительной функции почек у крыс при хронической интоксикации молибдатом аммония показало, что введение металла в течение месяца увеличивает объем спонтанного диуреза в результате торможения канальцевой реабсорбции воды, обусловленного уменьшением осмолярности слоев ткани почек из-за уменьшения содержания мочевины и натрия. Поступление молибдена вызывает протеинурию и гипопроотеинемия; снижает канальцевую реабсорбцию натрия и кальция, усиливая их экскрецию и способствуя развитию гипонатри- и небольшой гиперкальциемии; оказывает калиуретическое и гиперкалиемическое действие. Уменьшение осмолярности мочи на фоне уменьшения кортико-папиллярного градиента почек (см. табл. 3), и снижение канальцевого транспорта осмотически свободной воды $T_{C_{H_2O}}$ в условиях спонтанного диуреза может свидетельствовать об уменьшении концентрационной функции почек (см. табл. 1).

Гипергидратация, создаваемая у животных путем введения 5 мл воды на 100 г массы тела через зонд в желудок, является стандартным методом для создания водного диуреза благодаря практически полному подавлению эндогенной продукции антидиуретического гормона [10]. При этом происходит реализация осморегулирующего рефлекса, направленного на удаление избытка введенной воды и восстановление нормальных значений осмолярности крови, путем уменьшения канальцевого транспорта осмотически свободной воды $T_{C_{H_2O}}$ и увеличения C_{H_2O} , что и выявлялось в эксперименте у группы intactных животных. Уменьшался кортико-папиллярный осмотический градиент тканей почки вследствие увеличения почечного кровотока и физиологического уменьшения концентрации натрия и мочевины в слоях

тканей почки. На высоте водной нагрузки у intactной группы крыс осмолярность мочи снижалась до 0,052 мосм/мл, экскреция осмотически свободной воды достигала 2 мл/ч/100 г.

У животных при моделировании молибденовой нефропатии механизм возросшего водного диуреза был иным – реакция почки носила характер волюморегулирующего ответа. Прирост мочеотделения на максимуме диуреза у крыс с введением молибдена зависел от повышения осмотического очищения C_{osm} и в меньшей степени от увеличения очищения от осмотически свободной воды C_{H_2O} . Можно предположить, что меньшее угнетение канальцевой реабсорбции воды является результатом менее эффективного снижения кортико-папиллярного осмотического градиента по сравнению с intactными животными в условиях водной нагрузки. Осмолярность мочи, величина осмотического концентрационного индекса и экскретируемой фракции осмотически активных веществ возрастали относительно intactных крыс в условиях водной нагрузки, что свидетельствует о снижении функциональной способности почек к выведению избытка жидкости из организма и способности почек к осмотическому разведению при молибденовой интоксикации в данных условиях.

Исследования у опытных животных, получавших молибдат аммония на фоне введения хлорида кальция в условиях спонтанного диуреза, показали, что диурез повышается в большей степени, чем при изолированном введении металла, что можно объяснить нормализацией скорости клубочковой фильтрации при некотором повышении канальцевой реабсорбции воды.

Превентивный эффект прослеживается и в электролино-выделительной функции почек, в частности, почечная обработка калия не отличается от фоновых значений, так же как и реабсорбция натрия. В плазме крови содержание натрия и калия соответствовали показателям контрольной группы. Протеинурия была также менее выраженной, чем в группе крыс, получавших только молибдат аммония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Избыточное поступление молибдена в организм в течение месяца вызывает у крыс нарушения осмо- и ионорегулирующей функции почек. Экспериментальная модель гиперкальциемии смягчает выраженность нефротоксических эффектов молибденовой интоксикации, оказывает благоприятное влияние на сохранность основных показателей функционального состояния и концентрирующей

способности почек, что может свидетельствовать о наличии взаимоотношений кальция с молибденом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Реутова НВ. Анализ заболеваемости населения в районе расположения вольфрамомолибденового комбината. *Гиг и санит* 2007; 4: 13-15
2. Pandey, R. Kumar. Molybdenum toxicity. *Human & Experimental Toxicology* 2009; 33-35
3. Бельмер СВ, Гасилина ТВ. Микроэлементы и микроэлементозы и их значение в детском возрасте. *Вопр современной педиатрии* 2008; 7(6) 91-96
4. Ohta H, Yamauchi Y, Nakakita M, Tanaka H. Relationship between renal dysfunction and bone metabolism disorder in male rats after long-term oral quantitative cadmium administration. *Ind Health* 2000; 38(4): 339-355
5. Скальный АВ. *Химические элементы в физиологии и экологии человека*. М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004; 25-31; 123
6. Цаллаева РТ, Брин ВБ. Эффекты хлорида цинка на функцию почек у паратиреоидэктомизированных крыс. *Вестник новых медицинских технологий* 2013; 20 (2): 375-377
7. Брин ВБ, Ахполова ВО, Хадарцева МП и др. Почечные эффекты тяжелых металлов в условиях измененного обмена кальция. *XI съезд Физиологического общества им. И.П.Павлова. Тез докл* (Волгоград. 16-20 сентября 2013). Москва-Волгоград, 2013
8. Албегова ЖК, Брин ВБ, Гаглоева ЭМ, Закс ТВ. Почечные проявления хронической молибденовой интоксикации. *Вест международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности* 2010; 15; (4); 85-88
9. Наточин ЮВ. *Физиология почки: формулы и расчеты*. Наука. Л., 1974; 56
10. Боголепова АЕ, Наточин ЮВ. Физиологический анализ функций почки при различных типах диуреза. *Нефрология* 2005; 9 (2); 9-15

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 11.04.2014 г.
Принята в печать: 26.06.2014 г.