

Статья поступила в редакцию 11.09.2017 г.

Ядыкина Т.К., Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г.
ФГБНУ «НИИ КПГПЗ»,

Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ВОДНО-СОЛЕВОЙ БАЛАНС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ФЛЮОРОЗА

Цель исследования. Исследование особенностей изменения водно-солевого баланса организма и парциальных функций почек в динамике развития экспериментального флюороза.

Материалы и методы. Выполнено исследование биохимических показателей плазмы крови и мочи через 1, 3, 6, 9, 12 недель эксперимента. Изучено изменение уровня фтора, натрия, калия, общего белка, кальция, фосфора неорганического, мочевины, креатинина, паратиреоидного гормона. Суточный диурез определен метрическим способом в обменных клетках для крыс. Произведен расчёт парциальных функций почек.

Результаты. Проведено экспериментальное исследование изменений морфофункциональной активности почек и физиологических механизмов, направленных на поддержание гомеостаза в условиях длительного воздействия на организм фторида натрия. Показано, что до 6-й недели сохранения постоянства параметров внутренней среды организма обеспечивается напряженностью фильтрационно-реабсорбционных процессов и поддержанием гидроионного баланса на относительно стабильном уровне с формированием «токсической почки» к концу эксперимента (12 недель).

Заключение. В эксперименте показано, что длительное воздействие фторида натрия на организм сопровождается развитием хронической нефропатии на фоне стойких нарушений водно-солевого баланса и необратимых дегенеративно-дистрофических изменений паренхимы почек.

Ключевые слова: фтор; почки; водно-солевой баланс; гомеостаз; флюороз.

Yadykina T.K., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch) of the «Kemerovo State University», Novokuznetsk, Russia

PARTIAL RENAL FUNCTIONS AND FLUID-AND-ELECTROLYTE BALANCE IN EXPERIMENTAL FLUOROSIS

Objective. The study on the changes in the fluid-and-electrolyte balance of the body and partial renal functions in the dynamics of the development of experimental fluorosis.

Materials and methods. The survey of the biochemical indices of blood plasma and urine in 1, 3, 6, 9, 12 weeks of the experiment was carried out. The changes in the level of fluorine, sodium, potassium, total protein, calcium, inorganic phosphorus, urea, creatinine, parathyroid hormone was studied. Diurnal diuresis was determined by the metrical way in the exchange cells for rats. The partial renal functions were calculated.

Results. An experimental study on the changes in morphofunctional activity of the kidneys and physiological mechanisms aimed at maintaining homeostasis under the conditions of prolonged exposure to sodium fluoride was carried out. It was shown that up to the 6th week the preservation of the constancy of the parameters of the internal body environment was ensured by the intensity of the filtration-reabsorption processes and the maintenance of the hydroionic balance at a relatively stable level with the formation of a «toxic kidney» by the end of the experiment (12 weeks).

Conclusions. The experiment showed that the prolonged exposure to sodium fluoride on the body was accompanied by the development of chronic nephropathy against the persistent disorders of the fluid-and-electrolyte balance and irreversible degenerative-dystrophic changes in the renal parenchyma.

Key words: fluorine; kidneys; fluid-and-electrolyte balance; homeostasis; fluorosis.

Биологической основой модифицирующего действия химических факторов является системное изменение гомеостаза организма. Исследование механизмов поддержания относительного постоянства параметров внутренней среды и регуляции систем жизнеобеспечения в условиях хронического воздействия на организм фтористых соединений является актуальным направлением современной медицины труда и профпатологии [1, 2].

С молекулярной точки зрения неорганические соединения фтора полиэффектны и их накопление в

организме приводит к постепенным сдвигам жестких показателей гомеостаза на системном уровне [3-5]. Вызванная воздействием фтористых соединений симптоматика характеризуется чрезвычайно широким спектром функциональных изменений в органах и тканях, нарушающих гомеостаз [6-8]. Механизмы, ведущие к сохранению основных физиологических функций, направленные на поддержание гомеостаза в условиях длительной фтористой нагрузки, определены недостаточно. Выявить их в условиях трансформации физиологического ответа организма в патологический позволяют модели, например такие, как экспериментальный флюороз, развивающийся при длительном поступлении в организм животных фторида натрия (NaF). Висцеральная патология, входящая в синдромокомплекс флюороза, в современных производственных условиях регистрируется с меньшей частотой и незаслуженно теряет ряд описанных

Корреспонденцию адресовать:

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ «НИИ КПГПЗ».
Тел.: 8 (3843) 79-66-05; +7-906-932-98-99.
E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

ранее выраженных клинических признаков устойчивой патологии.

Среди обширной группы профессиональных заболеваний патология почек и мочевыводящих путей занимает относительно скромное место. Однако длительное сочетанное воздействие производственных факторов, наряду с клинически выраженными основными признаками интоксикации, оказывает повреждающее воздействие на выделительную систему.

Нефропатии химической этиологии, обусловленные производственной интоксикацией, чаще имеют стертую клиническую картину при различной степени выраженности функциональных нарушений почек [9].

В связи с богатым кровоснабжением почек (25 % сердечного выброса) концентрация токсичных веществ в период максимального их содержания в крови в ренальных сосудах значительно выше, нежели в других тканях организма, что способствует повреждению капилляров и базальных мембран. В свою очередь, противоточный механизм способствует концентрации токсичных продуктов в интерстиции мозгового слоя почек. Вещества, реабсорбируемые в канальцах, взаимодействуют с транспортной системой тубулярного эпителия и концентрируются в базальной части клеток, а выделяемые путем активной секреции преимущественно влияют на энзимную систему и скапливаются на базальной мембране [9, 10].

Литературные данные по вопросу нефротоксичности фтора малочисленны и противоречивы. Одни авторы полагают, что при флюорозе почки не поражаются, а отмечаются лишь отдельные явления раздражения почек: в моче — следы белка, единичные эритроциты, повышение количества эпителия и лейкоцитов. Функция почек, однако, не нарушается [3]. Другие авторы приводят данные о морфологических нарушениях почек при экзогенном введении фторидов [6, 11].

Фтор — нефротропный яд. Производственно обусловленная фтористая нефропатия — хроническое заболевание почек, в генезе которого важную роль играет развитие гломеруло-тубулярной дисфункции и, как следствие, изменение направленности метаболических процессов, обусловленное значительным нарушением обмена электролитов, дизурическими расстройствами [3, 11, 12].

Изучению ранних ренальных проявлений на начальных этапах развития флюороза посвящено незначительное количество работ и практически единичны попытки выявить стадии развития данной патологии и критерии их определения. Понимание соответствующих изменений морфофункциональной структуры почек, механизмов поддержания основных гомеостатических показателей позволит корректно и своевре-

менно подойти к выбору средств ранней профилактики и коррекции гомеостатических нарушений, которые в настоящее время недостаточно эффективны в связи с поздним обращением пациентов — уже на стадии хронической формы развития заболевания.

В связи с вышесказанным, **целью исследования** явилось изучение особенностей изменения водно-солевого баланса организма и парциальных функций почек в динамике развития экспериментального флюороза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей «Guide for the Care and of Use Laboratory animals» на белых лабораторных крысах-самцах ($n = 90$), массой 200-250 г. Животные были рандомизированы на 2 группы: контрольную ($n = 30$) и крысы с экспериментальным флюорозом ($n = 60$), который моделировали свободным доступом животных к раствору NaF в концентрации 10 мг/л, что составляет суточную дозу 1,2 мг/кг массы тела, в течение 12 недель. Критерием развития флюороза являлись: клиническое состояние экспериментальных животных (утрата блеска шерсти, отставание в весе, «тигроидность» окраски зубной эмали), динамика содержания фтора в моче.

Для изучения метаболических изменений исследовали биохимические показатели крови, забор которой осуществляли из хвостовой вены на 2-е, 4-е сутки, через 1, 3, 6, 9, 12 недель эксперимента. В эти же сроки собирали суточную пробу мочи в обменных клетках. Суточный диурез определяли метрическим способом в обменных клетках для крыс. Концентрацию фтора (F) в моче (ммоль/л) исследовали ионо-селективным методом на иономере «Анион-4100» с использованием фтор-селективного электрода. Парциальные функции почек рассчитывали по общепринятым формулам [14]. В плазме крови и моче стандартными методами с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест» определяли: содержание общего белка (г/л); ионограмму (Na^+ , K^+ , ммоль/л) — ионоселективным методом на иономере ЭЦ-59; концентрацию Ca^{2+} , фосфора неорганического (Рн.), мочевины (ммоль/л) — колориметрическим методом, креатинина (ммоль/л) — кинетическим методом по цветной реакции Яффе на анализаторе КФК-2МП. Иммуноферментным методом определяли уровень паратиреоидного гормона (ПТГ, пг/мл) с помощью наборов Diagnostic System Laboratories и Nordicbioscience на мультискане EX Labsystems (Финляндия).

Сведения об авторах:

ЯДЫКИНА Татьяна Константиновна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

КОРСАКОВА Татьяна Георгиевна, канд. биол. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория прикладных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КППЗ», г. Новокузнецк, Россия.

Статистический анализ полученных результатов проводили на основе вычисления средних значений показателей (M) и их ошибок ($\pm m$). Различия показателей оценивали по t-критерию Стьюдента и считали достоверными при $p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$; $p \leq 0,001$. Сравнение групп данных проводили на основе линейного корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выяснения роли почек в поддержании гомеостаза были проанализированы парциальные функции: средний диурез, фильтрационно-реабсорбционные процессы, ионуризы.

Адаптация организма к условиям существования зависит от степени гомеостатирования — стабильности объема и состава жидкостей внутренней среды [13, 14]. На стадии физиологического ответа (1-3 недели) наблюдалась полиурическая реакция почек. Усиление диуреза имело приспособительный характер, обеспечивающий уже с 4-х суток эксперимента максимально эффективное выведение из организма крыс повышенных доз фтора на фоне сохранения концентрации Рн. и кальция (Ca^{2+}) в моче и плазме крыс в физиологических пределах.

С 6-й недели суточный диурез поступательно нарастал и достиг максимума к 9-й неделе эксперимента. Длительная полиурия, вызванная введением избытка фтора, обусловлена нарушениями концентрирующего механизма и является результатом увеличения притока крови к мозговому веществу почек, повышенной проницаемости сосудов, уменьшения реабсорбции Na^+ в восходящей ветви петли Генле, при этом дистальные канальцы не отвечают на действие вазопрессина. По данным Л.Н. Ивановой, полиурия сопровождается повышением азота в моче и снижением реабсорбции глюкозы [14].

Известно, что наиболее уязвимым к токсическим повреждениям является эпителий канальцевого аппарата почечных нефронов, изменения в структуре которого приводят к угнетению секреторной функции канальцев и раннему нарушению осморегуляции [9]. Установлено также, что на начальных этапах интоксикации действию фтора подвержены проксимальные канальцы почек, а при более продолжительной экспозиции страдает функция дистальных отделов нефрона [3]. По нашим [7, 11] и литературным данным [3, 12], гистологически выявляется расширение просвета капилляров дистального отдела сосочка и просвета канальцев в проксимальном, дистальном его отделах. Подобные изменения свидетельствуют о нару-

шении резорбционной функции проксимального отдела нефрона и повреждении его противоточной концентрирующей системы. Согласно данным патологоанатомических исследований, у больных флюорозом имеет место наличие дегенеративных и дистрофических изменений канальцевого эпителия и выраженных участков фиброза [3].

К 12-й неделе эксперимента средний диурез снизился в 1,7 раза по сравнению с контролем и почти в 3 раза по сравнению с соответствующим показателем 9-й недели, свидетельствуя о развитии резкой анурии, обусловленной уменьшением коркового слоя, неизбирательным всасыванием клубочкового филтратата через стенку поврежденного почечного канальца и развитием токсического нефросклероза почек, что согласуется с данными ряда авторов. Так, в работе А.А. Гайдаш [12] показано, что у крыс, экспонированных в электролизных цехах алюминиевого завода, появляется специфическое поражение канальцев в виде эктазии, обусловленное, вероятно, фторной блокадой мембранных аденозинтрифосфатаз (АТФаз).

Анализ фильтрационно-реабсорбционных процессов показал, что полиурия развивалась на фоне снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,5 раза и была обусловлена изменениями концентрирующего механизма, а также функциями дистального отдела канальцев, так как процессы реабсорбции воды резко угнетаются. Это подтверждалось морфологически изменением состояния гломерул нефрона: выявлена гипертрофия (набухшие базальные мембраны), атрофия и гиперемия, малокровие в капиллярах клубочковых петель. Получена отрицательная корреляционная связь между уровнем среднего диуреза и СКФ ($r = -0,7$; $p = 0,04^*$).

Механизм повреждения базальных мембран при воздействии фтора дискусионен. Он может быть обусловлен циркуляцией в организме активного фтора в виде гидратных комплексов фтористого водорода. В этом случае вполне возможно прямое взаимодействие фтористого водорода с гидроксильными группами мембранного коллагена и разрушение молекулярных связей в первичной структуре коллагенового белка [12]. Иными словами, возникает повышенная гидратация коллагенового белка, что проявляется отечным утолщением коллагеновых нитей. Именно этот механизм лежит в основе миоцитоза капсулярных и канальцевых эпителиоцитов в почках и подтверждается изменением гистологической картины — интенсивной вакуолизацией цитоплазмы.

Ценным физиологическим показателем оценки функционального состояния почек является определение уровня белка и продуктов азотистого обмена в

Information about authors:

YADYKINA Tatyana Konstantinovna, candidate of medical sciences, leading research associate, the laboratory of population genetics, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: yadykina.tanya@yandex.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

KORSAKOVA Tatyana Georgievna, candidate of biological sciences, leading research associate, the laboratory for applied hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia.

моче [14]. Экскреция креатинина до 6-й недели находилась в пределах физиологической нормы с последующим повышением. Уровень креатинина в плазме крови сохранялся в пределах контроля до 6-й недели эксперимента и составлял $0,071 \pm 0,006$ ммоль/л, несмотря на низкую СКФ, что является адаптивной реакцией почек, поддерживающей уровень азотистых шлаков в крови на физиологическом уровне.

Логичным следствием нарушения гломерулярной фильтрации являлась выраженная, двукратная креатининурия (до $10,1 \pm 1,03^{**}$ ммоль/л), протеинурия (до 12 мг/л) на фоне нарастающей креатинемии плазмы крови к 12-й неделе. На 12-й неделе экскреция креатинина возросла в 3 раза и составила $79,5 \pm 9,97^{**}$ ммоль / 100 г сут.

Нарушение процесса реабсорбции и расщепления низкомолекулярных белков приводит к появлению канальцевой протеинурии, однако при нефротическом синдроме, обусловленном избыточной экскрецией фтора, протеинурия обусловлена увеличением фильтрации белков; низкомолекулярные белки при этом по-прежнему реабсорбируются, а в мочу поступают альбумины и крупномолекулярные белки. Найдена корреляция между снижением СКФ и увеличением экскреции креатинина ($r = -0,8^{**}$; $p = 0,01$), белка ($r = -0,9^{***}$; $p = 0,0002$). Согласно литературным данным [9, 12], в основе высокого содержания белка в моче при полиурии лежит изменение гломерулярного фильтра вследствие нарушения гемодинамических условий в клубочке и затруднения реабсорбции белка, вызванного повышенным током жидкости в проксимальном канальце нефрона, что согласуется с экспериментальными данными. Наиболее уязвим к токсическим повреждениям — эпителий канальцевого аппарата, что обусловлено повышенной осмотической нагрузкой на нефроны, связанной с выделением высококонцентрированной мочи: экскреция мочевины поступательно нарастала и к концу эксперимента в 1,5 раза превысила фон, составив $211,9 \pm 8,39^{**}$ ммоль / 100 г сут.

Почкам принадлежит важная роль в поддержании баланса Ca^{2+} и Pn. К 6-й неделе, с развитием почечной недостаточности, нарушаются все звенья фосфорно-кальциевого обмена [15, 16]. Одновременно со снижением СКФ уменьшается фильтрация Pn. и повышается его сывороточная концентрация, что вызывает повышение секреции ПТГ на фоне снижения в сыворотке ионизированного Ca^{2+} . Гиперпродукция ПТГ подавляет реабсорбцию неорганического фосфора (Pn.), таким образом нормализуя его уровень в крови. Увеличение концентрации ПТГ индуцирует фосфатурию и возвращает уровень Pn. к норме на 9-й неделе, что сопровождается достоверным повышением уровня сывороточного Ca^{2+} .

Таким образом, ценой гиперсекреции ПТГ — универсального уремического токсина — устанавливается новое состояние фосфорного баланса, характеризующееся резким напряжением адаптивных механизмов и сопровождающееся нарушением фосфорно-кальциевого гомеостаза, изменением почечных функций, обуславливающих развитие так называемой ренальной остеодистрофии. Костная патология, развиваю-

щаяся при хронической почечной недостаточности, сопровождается остеомаляцией, остеопорозом на фоне уремии и прогрессирующих расстройств функциональной активности почек.

С 6-й недели признаки остеомаляции с дефектами минерализации костной ткани и избыточным накоплением межклеточного вещества нарастали.

Уремическая интоксикация сопряжена с окислительным стрессом, синдромом системного воспаления, что осложняет свойственный уремии окислительный стресс. Образование оксидантов является стимулирующим фактором патологических изменений эндотелиальных клеток сосудистой стенки почечных капилляров, индуцирует массивный внутрисосудистый отёк, воспаление и усугубляет трансформацию заболевания в хроническую форму [4, 8]. Нарушение большинства физиологических процессов в организме происходит в определенной последовательности, многоступенчато. Относительное постоянство параметров внутренней среды в условиях развёрнутой клинической формы флюороза, вероятно, поддерживалось гиперфункцией малого количества интактных нефронов, достаточных для поддержания гомеостаза.

На протяжении 9 недель на фоне сниженной фильтрационной загрузки нефрона отмечалось достоверное снижение уровня канальцевой реабсорбции, что выражалось повышением процента экскретируемой фракции жидкости (EF_{H_2O} , %) в 2 раза. Известно, что реабсорбция в почечной медулле обеспечивается анаэробным метаболизмом, который, вероятно, тормозится фтором. К 12-й неделе EF_{H_2O} , % снизился в 1,5 раза, свидетельствуя о повышенной реабсорбции на фоне сниженной фильтрации — как результат несогласования фильтрационно-реабсорбционных процессов на поздних стадиях экспериментального флюороза (табл. 1).

В соответствии с токсикокинетикой, элиминация абсорбированного фтора происходит практически исключительно через почки, поскольку 60-90 % фторидов экскретируется с мочой путем клубочковой фильтрации. При избытке фтора в первую очередь поражается клубочковый аппарат почек [3]. Углубленное морфофункциональное исследование почек у клинических больных флюорозом выявляет снижение гломерулярной фильтрации и утолщение базальной мембраны клубочков.

На 1-й неделе уровень фтора в моче составил $4,85 \pm 0,2$ ммоль/л, к 3-й — экскреция фтора увеличилась в 2 раза. Наличие фтора в моче может служить маркером экспозиции фторидами и рассматривается как один из основных показателей интенсивности их накопления в организме. Так, его экскреция, начиная с 6-й недели, резко возросла до $14,7 \pm 0,1$ ммоль/л, а к 9-й, поступательно увеличиваясь, уровень фтора в моче достиг $17,5 \pm 1,4$ ммоль/л, почти в 20 раз превысив соответствующий показатель в контрольной группе крыс. Обнаружена положительная корреляционная связь между средним диурезом, содержанием Ca^{2+} ($r = 0,6^*$; $p = 0,04$) и фтора ($r = 0,9^{**}$; $p = 0,007$) в моче крыс. С 9-й недели уровень Ca^{2+} в плазме достоверно возрос и составил $2,6 \pm 0,12^*$ ммоль/л

Таблица 1
Показатели парциальных функций почек и водно-солевого обмена
в динамике развития экспериментального флюороза (M ± m)

Table 1
Indices of partial renal functions and fluid-and-electrolyte exchange
in the dynamics of experimental fluorosis (M ± m)

Показатель	Срок эксперимента				
	1 неделя	3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
Средний диурез (V), мл / 100 г · сут.	3,6 ± 0,23	4,0 ± 0,12*	4,2 ± 0,29*	4,3 ± 0,26**	1,61 ± 0,41**###
СКФ (F), мл / 100 г · сут.	394,5 ± 17,04*	391,3 ± 46,60	349,6 ± 10,05*	312,1 ± 37,0*	428,4 ± 50,96
Экскретируемая фракция жидкости, (EF _{H₂O}), %	0,91 ± 0,07	1,02 ± 0,09*	0,93 ± 0,08*	0,85 ± 0,08*	0,39 ± 0,05***
Экскреция натрия (U _{Na} · V), ммоль/100 г·сут.	365,2 ± 10,2***	417,3 ± 25,8***	702,7 ± 22,8***	801,8 ± 29,4**	305,2 ± 22,4***^^
Экскреция калия (U _K ·V), ммоль / 100 г · сут.	73,7 ± 19,5	90,0 ± 26,6	83,0 ± 7,7	180,2 ± 40,6**	122,7 ± 10,0*
Экскретируемая фракция натрия (EF _{Na}), %	0,43 ± 0,07	0,45 ± 0,12*	1,21 ± 0,11***	1,19 ± 0,09***	0,44 ± 0,09^
Экскретируемая фракция калия (EF _K), %	2,49 ± 1,10	2,58 ± 0,34	3,26 ± 0,66	3,16 ± 0,82	2,91 ± 0,50
	2,29 ± 0,53	3,12 ± 0,38	3,12 ± 0,65	3,42 ± 0,50	3,29 ± 0,33

Примечания: * - при p < 0,05; ** - при p < 0,01; *** - при p < 0,001 - достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой животных; ^ - при p < 0,05; ^^ - при p < 0,01 - достоверные различия данных по сравнению с 9-й неделей; ### - при p < 0,001 - достоверные различия данных по сравнению с 1-й неделей.

Notes: * - for p < 0.05; ** - for p < 0.01; *** - for p < 0.001 - reliable data differences compared with the control animal group; ^ - for p < 0.05; ^^ - for p < 0.01 - reliable data differences compared with the 9th week; ### - for p < 0.001 - reliable data differences compared with the 1st week.

на фоне сохранения Pn. Причем на 12-й неделе достоверно высокий уровень фтора, Ca²⁺ и Pn. в моче и плазме наблюдался при снижении среднего диуреза в 1,5 раза. Степень выделения фтора с мочой имеет дозозависимый характер: главным фактором его экскреции в физиологических условиях является скорость тока крови через почки [3]. Клинические исследования свидетельствуют об увеличенном выделении фтора с мочой у стажированных рабочих до рабочей смены, тогда как послесменная экскреция фтора с мочой возрастает во всех стажевых группах, включая низкостажированных рабочих (до 5 лет) [1, 6].

Между концентрацией фторидов в плазме крови и внеклеточной жидкостью большинства мягких тканей существует строгая зависимость. Внутриклеточные концентрации фторидов ниже, но изменяются пропорционально их величине в плазме крови. Соотношение содержания фтора в тканях и плазме меньше единицы (кроме почек, которые накапливают фториды в просвете канальцев). В почках приспособительные колебания функциональной активности и нормализация нарушенных функций обеспечиваются в равной мере как внутриклеточными регенераторными, так и гиперпластическими процессами. Существенное значение приобретает тот факт, что экскреция почками токсичных продуктов в десятки раз превосходит содержание их в крови, обуславливая их функциональное перенапряжение и морфологические повреждения.

Фтор, ингибируя ферменты гликолиза, оказывает повреждающее действие на эпителиоциты канальцев. Результатом этого является нарушение продук-

ции энергии, необходимой для активного транспорта, а также функциональные почечные нарушения [4, 12]. Выраженное угнетение сукцинатдегидрогеназы (СДГ) тубулярного эпителия почек, отмеченное при хроническом отравлении фтором, служит причиной нарушения их функционального состояния, в частности, влияет на обмен электролитов [4, 7]. Так, поддержание гомеостатических параметров обеспечивалось изменением не только диуретической, но и ионоуретической функций почек, сопровождалось поддержанием физиологического уровня Na⁺, K⁺ в плазме крови до 6-й недели в пределах контрольных значений (табл. 2).

Показатели гидроионного баланса обладают большим постоянством и в физиологических условиях могут отклоняться лишь в незначительных пределах, что говорит об исключительном значении почек в регуляции гомеостаза. С 9-й недели наблюдалось нарушение натрий-калиевого равновесия: почти полуторакратная гипернатриемия и гиперкалиемия плазмы. Данные эксперимента согласуются с данными ряда литературных источников. Показано, что в условиях воздействия повышенных доз фтора на организм происходят снижение диуреза, выраженная гипернатриемия и гипокалиемия, сдвиг кислотно-щелочного равновесия (КЩР) [1, 3].

Следует отметить, что фтор имеет прямое цитотоксическое действие на паренхимы почек, препятствуя ряду ферментных систем, нарушая окислительное фосфорилирование, гликолиз путём связывания ионов Ca²⁺. Фториды ингибируют Na⁺-K⁺ АТФ-азы, что усугубляет гиперкалиемию и провоцирует развитие нефротического синдрома [15].

Таблица 2
Изменение концентрации натрия и калия в плазме крови крыс
в динамике развития экспериментального флюороза (M ± m)

Table 2
The change in the concentration of sodium and potassium
in rat blood plasma in the dynamics of experimental fluorosis (M ± m)

Показатель	Срок эксперимента				
	1 неделя	3 недели	6 недель	9 недель	12 недель
P _{Na⁺} , ммоль/л	147,5 ± 2,90*	164,2 ± 7,36	177,0 ± 6,04**	215,8 ± 7,17**	169,0 ± 9,76
P _{K⁺} , ммоль/л	6,5 ± 0,23	6,6 ± 0,39	7,9 ± 0,29*	8,4 ± 0,50**	6,7 ± 0,22
моль/л	7,0 ± 0,49	7,0 ± 0,26	6,9 ± 0,21	6,1 ± 0,25	7,0 ± 0,59

Примечания: * - при p < 0,05; ** - при p < 0,01 - достоверные различия данных по сравнению с контрольной группой животных.
Notes: * - for p < 0.05; ** - for p < 0.01 - reliable data differences compared with the control animal group.

На фоне полиурии отмечался калийурез к концу эксперимента и достоверный натрийурез за счет увеличения экскретируемой фракции Na⁺ (EF_{Na⁺}), т.е. снижения канальцевой реабсорбции катиона на протяжении всего срока, что приводит к выбросу его с мочой. Ионы Na⁺ преобладают во внеклеточной жидкости, определяя осмотическую концентрацию плазмы крови, регулируя водно-солевой гомеостаз. Избыточная потеря Na⁺ и воды может приводить к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) и внеклеточной жидкости. В организме развиваются компенсаторные реакции, направленные на предотвращение потери Na⁺: усиливается образование в юкстагломерулярном аппарате (ЮГА) ренина, возникает сужение приводящей артериолы клубочка, снижается СКФ [10]. К 12-й неделе прогрессирующее уменьшение массы действующих нефронов привело к резкому снижению экскреции Na⁺ и его экскретируемой фракции (% EF_{Na⁺}) по сравнению с соответствующим показателем 9-й недели эксперимента.

Таким образом, на модели экспериментального флюороза показано, что в начальный период фтористого воздействия (3 недели) гомеостатическая функция почек поддерживает относительно равновесие физиологических параметров. Длительное поступление в организм NaF сопровождается структурно-функциональными изменениями в почках и прогрессирующими нарушениями ионо-выделительной функции и концентрационной способности, что не позволяет сохранить в организме водно-солевой баланс, нарушая жесткие показатели гомеостаза и общую метаболическую картину, приводя в конечном итоге к токсическому нефриту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенной серии экспериментальных исследований расширяют фундаментальные представления о компенсаторно-приспособительных меха-

низмах ренальной системы в поддержании гомеостаза в условиях постепенного сдвига его параметров и позволяют определить переходный период от физиологического ответа организма к формированию устойчивой патологии — развитию «токсической почки» к концу эксперимента.

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что изменения водно-солевого баланса и почечных функций ассоциированы с динамикой развития флюороза: на стадии физиологического ответа (с 1-й до 6-й недели) сохраняются: морфоструктура почек за счёт активации регенеративных процессов; гидрионное равновесие — за счёт полиурии и компенсаторных взаимоотношений F, P_n и Ca²⁺. Долговременная адаптация отличается сформировавшейся способностью организма относительно нормально функционировать в новых условиях. Переходный период (с 6-й до 9-й недели) трансформирует стадию физиологического ответа и характеризуется поддержанием основных параметров гомеостаза посредством усиления белкового метаболизма и напряженности фильтрационно-реабсорбционных процессов на фоне полиурии.

Патологические почечные процессы начинают регистрироваться с 9-й недели. Нарастают явления хронической почечной недостаточности, сочетающиеся с развитием нефронекроза. В основе указанных функциональных сдвигов лежат стойкие цитолитические, дистрофические, некротические изменения эпителия канальцевого аппарата нефрона. С 12-й недели экспериментального флюороза развивается хроническая форма токсической фтористой нефропатии, выражающаяся олигурией — резким снижением суточного диуреза за счёт рассогласования фильтрационно-реабсорбционных процессов и нарушения ионоуретической функции почек, связанной, в частности, с нарастающей осмотической нагрузкой в этот период, — прогрессируя необратимые нарушения почечных функций в условиях длительной фтористой нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zhovtyak EP, Fyodorov AA, Likhatchyova EI, Ryabko EV, Gromov AS. Biologic markers of exposure to and effects of fluorine compounds in workers engaged into aluminium industry. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2010; (2): 20-23. Russian (Жовтяк Е.П., Федоров А.А., Лихачева Е.И., Рябко Е.В., Громов А.С. Биомаркеры экспозиции и эффекта действия фтористых соединений у рабочих алюминиевой промышленности // Медицина труда и промышленная экология. 2010. № 2. С. 20-23.)

2. Zhukova AG, Ulanova EV, Shcherbakova DA, Yadykina TK. Dynamics of compensatory mechanisms at early stages of fluorine intoxications. *Technologies of living systems*. 2011; 8(1): 10-17. Russian (Жукова А.Г., Уланова Е.В., Щербакова Д.А., Ядыкина Т.К. Динамика компенсаторных механизмов на ранних стадиях интоксикации фтором //Технологии живых систем. 2011. Т. 8, № 1. С. 10-17.)
3. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA. Fluorosis pathology. Novosibirsk: Science: Sib. Division Publ., 1981. 335 p. Russian (Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Новосибирск: Наука: Сиб. отд-ние, 1981. 335 с.)
4. Agalakova NI, Gusev GP. Effect of inorganic fluoride on living organisms of different phylogenetic level. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology*. 2011; 47(5): 337-347. Russian (Агалакова Н.И., Гусев Г.П. Влияние неорганического фтора на живые организмы различного филогенетического уровня //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2011. Т. 47, № 5. С. 337-347.)
5. Korotenko OYu., Panev NI, Zakharenkov VV, Filimonov SN, Semenova EA, Panev RN. Chronic fluoride intoxication as a risk factor for the development of atherosclerosis. *Hygiene and sanitation*. 2015; 94(5): 91-94. Russian (Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Захаренков В.В., Филимонов С.Н., Семенова Е.А., Панев Р.Н. Хроническая фтористая интоксикация как фактор риска развития атеросклероза //Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 5. С. 91-94.)
6. Egorova AM. Clinical characteristics and risk of urolithiasis in metallurgists. *Urology*. 2009; (3): 15-18. Russian (Егорова А.М. Клинические особенности и риск развития мочекаменной болезни у металлургов //Урология. 2009. № 3. С. 15-18.)
7. Mikhailova NN, Yadykina TK, Kazitskaya AS, Maslennikova EN. Influence of chronic fluorine intoxication on partial functions of kidneys and water and salt exchange. *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2009; (1): 253-254. Russian (Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Казичская А.С., Масленникова Е.Н. Влияние хронической фтористой интоксикации на парциальные функции почек и водно-солевой обмен //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2009. № 1. С. 253-254.)
8. Yadykina TK, Zhukova AG, Ulanova EV, Kizichenko NV, Shcherbakova DA, Bugayeva MS. Functional and metabolic response of hepatobiliary system on fluorine intoxication (experimental studies). *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2010; (4): 64-68. Russian (Ядыкина Т.К., Жукова А.Г., Уланова Е.В., Кизиченко Н.В., Щербакова Д.А., Бугаева М.С. Функционально-метаболический ответ гепатобилиарной системы на фтористую интоксикацию (экспериментальные исследования) //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2010. № 4. С. 64-68.)
9. Gulyaev PV. Adaptive reactions of the body with renal insufficiency of the toxic genesis. In: Pharmacology of fluid-and-electrolyte exchange: the theses of the reports of the Fourth All-Russian scientific conference. Cheboksary: Chuvash University Publ., 1993. P. 47. Russian (Гуляев П.В. Адаптивные реакции организма при почечной недостаточности токсического генеза //Фармакология водно-солевого обмена: тез. докл. 4-й Всерос. науч. конф. Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та, 1993. С. 47.)
10. Natochin YuV. Human physiology: the kidney. *Human physiology*. 2010; 36(5): 9-18. Russian (Наточин Ю.В. Физиология человека: почка //Физиология человека. 2010. Т. 36, № 5. С. 9-18.)
11. Mikhailova NN, Yadykina TK, Bugaeva MS, Gorokhova LG, Zhukova AG. Hepatorenal mechanisms of maintaining homeostasis in chronic exposure to sodium fluoride on the body. In: *Proceedings of Congress IV of Physiologists of the CIS, Sochi – Dagomys, October 8-12, 2014*. M., 2014. P. 107. Russian (Михайлова Н.Н., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Гепаторенальные механизмы поддержания гомеостаза в условиях хронического воздействия на организм фторида натрия //Научные труды IV Съезда физиологов СНГ, Сочи – Дагомыс, 8-12 октября 2014 г. М., 2014. С. 107.)
12. Gaidash AA. Structure of the myocardium, lungs, liver, kidneys and physicochemical properties of connective tissue under the influence of fluorine and natural zeolite (experimental study). Doct. med. sci. abstracts diss. Novosibirsk, 2005. 30 p. Russian (Гайдаш А.А. Структура миокарда, легких, печени, почек и физико-химические свойства соединительной ткани под влиянием фтора и природного цеолита (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2005. 30 с.)
13. Velikanova LK, Aizman RI, Abaskalova NP. Reserve possibilities of kidney function and fluid-and-electrolyte homeostasis. Novosibirsk: NGPU Publ., 1997. 165 p. Russian (Великанова Л.К., Айзман Р.И., Абаскалова Н.П. Резервные возможности функции почек и водно-солевого гомеостаза. Новосибирск: НГПУ, 1997. 165 с.)
14. Ivanova LN. Physiological mechanisms of regulation of fluid-and-electrolyte balance in animals and humans. *Soros educational journal*. 1996; (10): 4-12. Russian (Иванова Л.Н. Физиологические механизмы регуляции водно-солевого баланса у животных и человека //Соросовский образовательный журнал. 1996. № 10. С. 4-12.)
15. Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kozlovskaya LV. Disturbances of phosphoric-calcium exchange in chronic kidney disease of III-V stages. *Clinical nephrology*. 2011; (1): 58-68. Russian (Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий //Клиническая нефрология. 2011. № 1. С. 58-68.)
16. Ulanova EV, Fomenko DV, Kizichenko NV, Yadykina TK, Maslennikova EN. Toxic action of sodium fluoride in experimental fluorosis. *ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA*. 2009; (1): 275-277. Russian (Уланова Е.В., Фоменко Д.В., Кизиченко Н.В., Ядыкина Т.К., Масленникова Е.Н. Токсическое действие фторида натрия при экспериментальном флюорозе //ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2009. № 1. С. 275-277.)

