

## ПОКАЗАТЕЛИ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА В ПАТОГЕНЕЗЕ МЕТАЛЛОНЕФРОПАТИЙ

## CHANGE INDICATORS OF MICROELEMENT STATUS IN THE PATHOGENESIS OF METALLONEFROPATY

*Н.А. Самохина, Е.В. Третьякова*

*N.A. Samokhina, E.V. Tretyakova*

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса, Украина

Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa, Ukraine

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: металлонефропатии, тяжелые металлы, ферритин, железо

KEY WORDS: metallonephropaties, heavy metals, ferritin, iron

**РЕЗЮМЕ:** Проведены эпидемиологические, мониторинговые и клинические исследования в развитии металлонефропатий среди различных контингентов населения. Выявлен дисбаланс в микроэлементном статусе организма с повышенным уровнем токсичных металлов, а также установлены нарушения в обмене железа.

**ABSTRACT:** The epidemiological, monitoring and clinical researches in the development of various metallonephropaties were carried out. An imbalance in the microelement status of the organism with increased levels of toxic metals revealed, and violations in the exchange of iron were found.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия сложились основные современные представления об участии мочевыделительной системы в токсикогенезе и осуществлении антитоксической функции (Шафран, 2006; Национальный доклад, 2007). Важное место почек в этих процессах определяется выполнением ими важных физиологических функций, таких, как экскреторная, осморегулирующая, волюморегулирующая, кислотообразующая и ионорегулирующая. Именно почечный компонент определяет ряд элементов биотрансформации и выведения из организма разнообразных по природе и химическому строению ксенобиотиков. Поэтому, не случайно, более 70% экзогенных отравлений и заболеваний химической этиологии у людей сопровождаются разными по степени повреждениями функций почек, многие из которых ведут к развитию острой и хронической почечной недостаточности (Авцын и др., 1991).

Среди нефротоксикантов избирательного действия ведущая роль принадлежит тяжелым металлам (ТМ), которые продолжают широко использоваться практически во всех отраслях промышленности, транспорта, присутствуют в природных и антропогенных выбросах, содержатся в большинстве видов промышленных и бытовых отходов, что дало основание ВОЗ отнести их к числу глобальных загрязнителей нашей планеты (Губский, 2000). Именно ТМ, поступающие в организм различными путями, способны годами накапливаться в биологических депо, являются важным этиологическим фактором первичных и вторичных патологических поражений почек, объединенных общим понятием «металлонефропатии» (МНП).

Металлонефропатии – вид патологии почек производственного, бытового и экологического генеза, которые развиваются под влиянием экспозиции тяжелых металлов, включающий как острые так и хронические отравления, отдельные синдромы и симптомы поражения, которые нередко тяжело идентифицировать, особенно при отсутствии профессионального и экологического анамнеза.

Эта группа заболеваний среди традиционных нозологических форм и видов патологии, включенных в Международную классификацию болезней, отсутствует. Не случайно такого рода больные часто впервые обращаются за медицинской помощью не к нефрологам, а врачам других специальностей (терапевтам, кардиологам, невропатологам, окулистам, эндокринологам) с соответствующими жалобами и функциональными расстройствами.

Так как в патогенезе металлонефропатий важную роль играет взаимодействие токсичных и эссенциальных металлов, нарушения обмена железа (Fe) могут оказывать существенное влияние на течение и исход заболевания. В частности, у больных с нефропатиями нарушения метаболизма железа могут возникать как результат повышенной экскреции железосвязывающего белка трансферрина при протеинурии (Гоженко, 2006; Boudonck et al., 2009). С другой стороны, усиленное выведение трансферрина повышает риск проявления токсичности Fe в связи с его участием в генерировании активных форм кислорода, особенно гидроксильных радикалов. В клетках железо накапливается в комплексе с ферритином, который защищает клетки и ткани от токсического действия Fe и является информативным биомаркером состояния обмена железа в организме.

Несмотря на прогрессивно повышающееся число публикаций по результатам экспериментальных и клинических данных, много аспектов этой актуальной проблемы остаются изученными недостаточно, что затрудняет своевременно диагностировать данный вид патологии, снижая эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных методов.

Поэтому, целью данной работы было изучение показателей микроэлементного статуса у различных контингентов больных с повышенным уровнем токсичных металлов в биосредах и установление взаимосвязи между этими показателями в развитии металлонефропатий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 214 пациентов кардиологического, нефрологического, эндокринологического отделений и гемодиализа. Среди них было 52 мужчин, 93 женщины. Контрольной группой служили 18 здоровых мужчин, а также больные с нормальным содержанием токсичных и эссенциальных металлов в крови и моче. Изучали функциональное состояние организма по материалам клинко-физиологического обследования данного контингента.

Содержание в биосубстратах (кровь, моча) эссенциальных и токсичных металлов определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии на атомном спектрометре ААС-3 (Справочник..., 2003). Методом Лоури-Фолина определяли содержание белка в крови обследуемого континген-

та (Трахтенберг, Шафран, 2002). Количество ферритина в сыворотке крови у обследованных больных определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на иммуноферментном анализаторе RT-2100С «Rayto». Результаты обрабатывали методами вариационного и корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния на организм вредных факторов производственной среды у пациентов (на основании опросов о месте работы и факторах производственной среды) позволило вывести на первое место по своей значимости физический и химический факторы (у 34,1 и 33,3% обследованных, соответственно). Психо-эмоциональная напряженность и действие биологических факторов были выделены как доминирующие только у 14,7 и 5,4% больных, соответственно (табл. 1).

Как указывают больные, химические вещества, связанные с их производственной деятельностью, поступали в организм ингаляционным путем – у 31,0%, через кожу – у 25,6%, через желудочно-кишечный тракт – у 7,8% больных. 17,2% больных курили.

Обследования пациентов отделений эндокринологии и кардиологии позволили выявить заболевания почек приблизительно у 75% всех обследованных больных. Первое место по частоте встречаемости у больных отделения эндокринологии занимают диабетические нефропатии – 36,6%, мочекаменная болезнь – 15,1%, и третье место занимают хронический пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность – 13,3% случаев. У пациентов отделения кардиологии чаще встречаются мочекаменная болезнь – 23,8% и хронический пиелонефрит – 16,7% случаев.

При проведении углубленных лабораторных исследований в крови и моче больных определялось содержание эссенциальных (Fe, Co, Cu, Zn, Al) и токсичных для организма металлов (Ni, Cd, Sn, Sb, Pb, Hg). Контрольные (фоновые) показатели для всех исследованных элементов получены при проведении мониторинга здоровых жителей Одесского региона в течение последних 10 лет и могут отображать степень экологически обусловленной нагрузки организма данными металлами.

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, содержание токсичных металлов в биосубстратах больных колебалось в широком диапазоне

Таблица 1. Определение вредных факторов производственной среды обследованными больными

Показатель	Ведущие производственные вредные факторы			
	Физические	Химические	Психофизиологические	Биологические
Абсолютное количество, лиц	44	43	19	7
Относительное количество, %	34,1	33,3	14,7	5,4

Таблица 2. Среднее содержание металлов в биосубстратах больных

Отделение	Металлы, мг/л										
	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Cd	Sn	Sb	Pb	Al	Hg
<b>Кровь</b>											
Кардиология	468,9	0,045	0,132	2,441	3,102	0,003	0,242	0,061	0,052	0,534	1,19
Нефрология	545,0	0,102	0,136	0,877	1,864	0,004	0,304	0,096	0,090	0,525	1,5
Эндокринология	469,0	0,039	0,146	0,740	1,876	0,005	0,238	0,043	0,081	0,480	0,88
Гемодиализ	353,7	0,045	0,291	0,628	1,329	0,003	0,132	0,028	0,057	0,477	1,31
Контроль	532,7	0,032	0,010	1,039	2,825	0,004	0,111	0,035	0,032	0,772	До 8,0
<b>Моча</b>											
Кардиология	0,188	0,016	0,003	0,028	0,401	0,002	0,020	0,046	0,017	0,031	2,26
Нефрология	1,073	0,012	0,001	0,077	0,578	0,001	0,018	0,022	0,018	0,056	3,6
Эндокринология	0,236	0,011	0,001	0,051	0,682	0,001	0,011	0,041	0,011	0,075	2,8
Контроль	0,122	0,008	0,002	0,023	0,293	0,001	0,076	0,019	0,016	0,058	3,03

величин, которые имеют разное этиопатогенетическое, диагностическое и прогностическое значение.

Содержание в биосубстратах таких нефротоксикантов, как кадмий и ртуть, у 100 и 94% соответственно находилось в пределах значений контрольной группы. При этом следует отметить, что для 6% пациентов (отделение кардиологии и нефрологии) отмечены превышения концентрации ртути в моче 2–7 раз.

Содержание свинца в моче у 3% больных было повышено в 2 раза, а в крови – у 48% пациентов – в 1,2–1,7 раза. Причем такие изменения были обнаружены только у больных нефрологического и эндокринологического отделений.

Известно (Бадюгин и др., 2006), что никель вызывает полнокровие и набухание эпителия проксимальных канальцев и геморрагию в строме почек. Как показали результаты исследований, содержание этого элемента в моче превышало контрольные значения в одном случае – у пациента кардиологического отделения (0,0137 мг/л). Однако абсолютно другая картина содержания этого элемента обнаружена в крови больных – превышения нормы в 13–20 раз. Наиболее высокие уровни характерны для пациентов отделения гемодиализа.

Общее содержание железа у больных нефрологического отделения практически не изменялось, тогда как в моче у этих больных оно возросло почти в 10 раз. В той же ситуации у больных кардиологического и эндокринологического отделений содержание Fe в крови снизилось на 12%, а гемодиализа – на 44%. Выведение Fe с мочой у

больных кардиологического и эндокринологического отделений возросло на 54,0 и 93,0%, соответственно. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии нескольких вероятных механизмов, лежащих в основе наблюдаемого явления: (1) интенсификация почечного кровотока и повышение скорости экскреции Fe с мочой; (2) активация избирательной элиминации Fe из крови в почках; (3) повышенное выведение белков, в том числе железопротеиновых комплексов. Не исключена возможность сочетанного действия различных механизмов, что подлежит специальному изучению.

Дальнейший анализ был посвящен поиску взаимосвязей между уровнем металлов в биосубстратах исследуемых и показателями наиболее весомых биохимических сдвигов в организме. Как видно из таблицы 3, с нарастанием уровня белка в крови до верхней границы нормы содержание довольно значительной группы эссенциальных и токсичных металлов в крови прогрессивно повышается, а при дальнейшем повышении наблюдается достаточно резкое падение концентрации металлов.

Повышение уровня содержания токсичных элементов в биосубстратах, возможно, связано с производственной деятельностью пациентов (40% обследованных имеют рабочие специальности) или с экологическими проблемами в регионе. Обнаруженный дисбаланс в содержании и выведении эссенциальных и токсичных элементов может также быть следствием их конкурентных взаимоотношений в организме. Такие взаимоотношения, в частности, могут проявляться в мобилизации

Таблица 3. Взаимосвязи между содержанием ТМ в биосубстратах и уровнем белка (г/л) в крови больных

Белок, г/л	Больные, %	Среднее содержание металла, мг/л							
		Fe	Ni	Cu	Zn	Cd	Sn	Sb	Al
50–80	58,9	472,6	0,133	1,198	2,401	0,0039	0,257	0,055	0,520
80–90	19,6	522,9	0,132	2,275	2,592	0,0044	0,258	0,066	0,504
90–100	<b>12,5</b>	<b>655,5</b>	<b>0,169</b>	<b>1,062</b>	<b>1,989</b>	<b>0,0064</b>	<b>0,307</b>	<b>0,254</b>	<b>0,462</b>
> 100	9,0	466,6	0,129	0,839	1,420	0,0030	0,217	0,040	0,564

или, напротив, стабилизации транспортных и обменных форм элементов. Такие соотношения были прослежены на примере ферритина – резервной формы Fe (III), которое легко может быть использовано для пополнения пула Fe в биосинтетических и окислительно-восстановительных процессах в организме (Бадюгин и др., 2006).

Содержание ферритина в сыворотке крови у пациентов с повышенным содержанием токсичных тяжелых металлов в биологических жидкостях было существенно выше по отношению к контролю (табл. 4). У мужчин это превышение составило 2,1 раза в эндокринологическом, 1,9 – в кардиологическом и 1,6 раза в нефрологическом отделении; у женщин – 4,0; 3,5; 3,3 раза, соответственно.

Если среди больных перечисленных подразделений содержание ферритина в крови существенно превышало физиологическую норму только у женщин, то у больных отделения гемодиализа его уровень был существенно выше по отношению к контролю, физиологической норме и аналогичным показателям у больных других отделений ( $p < 0,05$ ).

Так как ферритин не только связывает, транс-

портирует, но и депонирует Fe, можно предположить перегрузку этим элементом организма у лиц, которые находятся на постоянном гемодиализе. Известно, что такие пациенты характеризуются высоким риском нарушения баланса микроэлементов, что может быть связано с повышенным поступлением в диализат микроэлементов. Особенно это вероятно при токсических нефропатиях.

В целом проведенные исследования свидетельствуют о высокой степени зависимости процессов метаболизма микроэлементов в организме от величины нагрузки и экспозиции биосистем тяжелыми токсичными металлами. Механизмы и взаимосвязи такого рода изменений остаются изученными недостаточно, что требует проведения соответствующих углубленных исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Наибольший вклад в развитие нефропатий у обследованных пациентов вносят производственные вредности, связанные с физическими и химическими факторами.

2. Выявлен дисбаланс в содержании и выведении эссенциальных и токсичных металлов из ор-

Таблица 4. Среднее содержание ферритина в сыворотке крови обследованных больных

Группа обследованных	Ферритин, нг/мл	
	Мужчины, норма 22 – 280 нг/мл	Женщины, норма 10 – 80 нг/мл
Кардиология	294,3 ± 32,8*	227,5 ± 26,3*
Эндокринология	326,2 ± 42,5*	259,9 ± 24,6*
Нефрология	255,9 ± 27,8*	213,1 ± 24,1*
Гемодиализ	672,9* ± 98,6*	584,5 ± 85,7*
Контроль	157,4 ± 12,8	64,9 ± 7,5

Примечание: \*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

ганизма, что может быть результатом их конкурентных взаимоотношений. Повышенная экскреция Fe с мочой у больных с нефропатиями может вызывать развитие железодефицитной анемии.

3. Повышенное выведение эссенциального металла (железа) с мочой свидетельствует об избыточной нагрузке организма им, что инициирует оксидативный стресс, поражающий эндотелиальные клетки сосудов и эпителий проксимальных канальцев почек.

4. Увеличение уровня ферритина в сыворотке крови у всех исследуемых пациентов служит сигналом повышенного содержания железа в организме, который может проявлять токсическое действие на ферментные системы, мембраны и другие элементы жизнедеятельности клеток.

5. Потенциальная роль обмена железа в развитии МНП требует к себе дальнейшего внимания и проведения соответствующих исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

*Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.Ф., Строчкова Л.С.* Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.

*Бадюгин И.С., Каратай Ш.С., Константинова Т.К.*

*Экстремальная токсикология: руководство для врачей / Под ред. Е.А. Лужникова. ГЭОТАР-Медиа, 2006. 416 с.*

*Гоженко А.И.* Патогенез токсических нефропатий // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2006. №2(4). С.9–13.

*Губський Ю.І.* Біологічна хімія: Підручник. Київ – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508 с.

*Национальный доклад о состоянии техногенной и природной безопасности в Украине в 2006 году. Киев, 2007. 236 с.*

*Справочник по лабораторным методам исследования. / Под ред. проф. Даниловой Л.А. СПб: Питер, 2003. 733 с.*

*Трахтенберг И.М., Шафран Л.М.* Тиоловые яды. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. 608 с.

*Шафран Л.М.* Роль апоптоза в патогенезе токсических нефропатий // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2006. №2(4). С.9–15.

*Boudonck K.J., Mitchell M.W. et al.* Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity // *Toxicol Pathol.* 2009, 37(3):280–292.