

УДК: 546.49:616.61

**ПРОФИЛАКТИКА МЕЛАТОНИНОМ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХЛОРИДА РТУТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

А.К. МИТЦИЕВ, В.Б. БРИН, К.Г. МИТЦИЕВ

Северо-Осетинская государственная медицинская академия  
PCO-Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40, E-mail: digur1985@mail.ru

**Резюме:** Хроническая ртутная интоксикация приводит к изменению основных процессов мочеобразования, формированию выраженной нефропатии, сочетающейся с нарушением концентрирующей функции почек. Профилактическое применение мелаксена снижает выраженность токсических эффектов хлорида ртути, что проявляется в формировании менее выраженных изменений электролитно- водовыделительной функции почек. Применение мелаксена способствует восстановлению осмолярности мочи и снижению степени протеинурии у животных находящихся в условиях хронической ртутной интоксикации.

**Ключевые слова:** ртутная интоксикация, мелаксен, почки.

**PREVENTION OF NEPHROTOXIC EFFECTS OF MERCURIC CHLORIDE BY MELATONIN IN THE EXPERIMENT**

A.K. MITSTIEV, V.B. BRIN, K.G. MITSTIEV

North Osetinskay State Medical Academy  
RNO-Alania, Vladikavkaz, st. Pushkinskaya, 40, E-mail: digur1985@mail.ru

**Resume:** The chronic mercury intoxication leads to a change in the basic processes uropoiesis, the formation of severe kidney disease, coupled with the violation of the concentrating kidney function. Prophylactic melaxen reduces the severity of toxic effects of mercuric chloride, which is manifested in the formation of less pronounced changes in electrolyte- water excretory renal function. Application melaxen helps to restore the osmolarity of urine and reduce the degree of proteinuria in animals in situations of chronic mercury intoxication

**Key words:** mercury intoxication, melaxen, kidneys.

Являясь мощным кумулятивным ядом, ртуть относится к токсическим веществам I класса опасности, ввиду наличия выраженной способности оказывать отдаленные эффекты токсического воздействия на организм [4; 5]. Опасность ртутной интоксикации заключается также в том, что поступая в организм даже в дозах, не превышающих гигиенических нормативов, но в течение длительного времени, она способна привести к выраженным изменениям в организме. Более 40% поступившей в организм ртути выводится с мочой, что приводит к повышенной токсической нагрузке на почки в условиях ртутной интоксикации [1]. Основной мишенью токсического действия ртути в тканях почек являются клетки проксимальных канальцев. Способность эпителия канальцевого аппарата к активной регенерации в условиях их повреждения, не предотвращает развития почечной недостаточности, развивающейся в условиях ртутного отравления [6;7]. Нарушение функционального состояния почек является одним из основных симптомов ртутной интоксикации, нередко приводящим к развитию почечной недостаточности, вплоть до гибели организма [3].

С учетом вышеизложенного, актуальной является проблема поиска эффективных средств профилактики токсических эффектов ртути и ее соединений на организм.

В качестве профилактического средства в условиях хронической ртутной интоксикации, нами был выбран синтетический аналог гормона эпифиза - «Мелаксен» фирмы Unipharm-USA. Мелаксен оказывает выраженное адаптогенное действие, снижает стрессовые реакции, регулирует нейроэндокринные функции. Характерная способность мелаксена оказывать выраженное мембранопротекторное действие, обусловлено его мощным антиоксидантным эффектом [2].

**Целью работы** было изучение эффектов внутрижелудочного введения мелаксена на электролитно- водовыделительную функцию почек крыс в условиях интрагастрального введения хлорида ртути.

**Материал и методы исследования**

Работа проведена на 45 крысах-самцах линии Вистар, массой 200-300 грамм. При проведении экспериментов руководствовались статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Эксперименты проводились в 3 группах животных:

1-я группа – интактные животные;

2-я группа – животные с подкожным введением хлорида ртути в дозировке 0,5 мг/кг (в пересчёте на металл);

3-я группа – животные с подкожным введением хлорида ртути в дозировке 0,5 мг/кг и внутрижелудочным введением мелаксена в дозе 10 мг/кг.

Крысы в течение эксперимента находились на стандартном пищевом рационе, имели свободный доступ к воде и пище в течение суток. Световой режим – естественный. По истечении времени эксперимента (30 дней) в условиях 6-часового спонтанного диуреза исследовали функциональное состояние почек, что включало определение объёма диуреза (мл/час/100г), скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина (мл/час/100г), относительной канальцевой реабсорбции воды (%), осмолярности мочи, экскреции натрия, кальция и белка с мочой. Животных забивали с использованием тиопенталового наркоза. Полученные результаты в группе №3 сравнивали с контролем (гр.№2) и фоновыми показателями интактной группы.

Содержание натрия в плазме крови и моче определяли методом пламенной фотометрии с помощью автоматического пламенного фотометра ФПА-2, концентрацию кальция и креатинина определяли спектрофотометрически (PV1251C) с помощью наборов «Кальций-Арсенazo-Агат», «Креатинин-Агат», «ООО» «Агат-Мед» (г. Москва, Россия). Концентрацию белка определяли спектрофотометрически (PV1251C) по методу Лоури. Для определения осмотического давления мочи использовали метод криоскопии, измерения выполняли на миллиосмометре «OSMOMAT-2». Результаты всех серий опытов обработаны статистически с применением критерия «t» Стьюдента на ПЭВМ Pentium-4 с использованием программы Prizma 4.0.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования позволили установить, что у крыс при хронической интоксикации хлоридом ртути (группа №2), происходило достоверное увеличение объёма спонтанного диуреза, вследствие снижения канальцевой реабсорбции воды, несмотря на снижение скорости клубочковой фильтрации, относительно значений фоновой группы животных. У крыс в условиях ртутной интоксикации происходило увеличение концентрации белка в моче по сравнению с интактным контролем (таб.1). Изменение концентрирующей функции почек в группе животных, изолированно получавших хлорид ртути, проявлялось в снижении осмолярности мочи относительно значений интактной группы животных (таб.5).

Таблица 1

**Влияние мелаксена на основные процессы мочеобразования, экскрецию белка и осмолярность мочи у крыс на фоне введения хлорида ртути (M±m)**

Условия опыта	Стат. показат.	Процессы мочеобразования			Белок экскреция мг/час/100г
		Диурез, мл/час/100г	F мл/час/100 г	R <sub>H2O</sub> %	
Фон	M±m	0,091±0,0032	18,76±0,53	99,51±0,024	1,395±0,049
HgCl <sub>2</sub> п/к (месяц)	M±m	0,120±0,0028	14,95±0,196	99,2±0,015	4,19±0,13
	p	*)	*)	*)	*)
HgCl <sub>2</sub> п/к (месяц) +Мелаксен в/ж	M±m	0,113±0,0017	15,63±0,145	99,27±0,011	3,396±0,074
	p	*) ##)	*) ##)	*) ##)	*) #)

Примечание: ( \*) – достоверное (p≤0,001) изменение по сравнению с фоном; ( ## ) – достоверное (p≤0,001) изменение относительно месяца введения HgCl<sub>2</sub>; ( ### ) – достоверное (p≤0,05) изменение относительно месяца введения HgCl<sub>2</sub>.

F – скорость клубочковой фильтрации, R<sub>H2O</sub> – канальцевая реабсорбция воды.

Таблица 2

**Влияние мелаксена на почечную обработку натрия и кальция у крыс на фоне подкожного введения хлорида ртути (M±m)**

Условия опыта	Стат. показат.	Процессы почечной обработки натрия и кальция					
		E <sub>Na</sub>	F <sub>Na</sub>	R <sub>Na</sub>	E <sub>Ca</sub>	F <sub>Ca</sub>	R <sub>Ca</sub>
		мкмоль/час/100 г	мкмоль/час/100 г	%	мкмоль/час/100 г	мкмоль/час/100 г	%
Фон	M±m	12,34 ±0,163	2526 ±67,32	99,51 ±0,016	0,225 ±0,005	24,89 ±0,46	99,1 ±0,025
HgCl <sub>2</sub> п/к	M±m	17,17±0,18	1959±24,5	99,12±0,01	0,31± 0,008	19,24± 0,162	98,41±0,039
	p	*)	*)	*)	*)	*)	*)
HgCl <sub>2</sub> п/к +Мелаксен в/ж	M±m	15,75±0,206	2056±17,9	99,23±0,01	0,288±0,007	20,77±0,27	98,61±0,032
	p	*) #)	**) #)	*) #)	**) ##)	**) #)	*) #)

Примечание: ( \* ) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение по сравнению с фоном; ( \*\* ) – достоверное ( $p \leq 0,05$ ) изменение относительно с фоном; ( # ) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение относительно месяца введения  $HgCl_2$ ; ( ## ) – достоверное ( $p \leq 0,05$ ) изменение относительно месяца введения  $HgCl_2$ ;  $E_{Na}$  – экскреция Na;  $F_{Na}$  – фильтрационный заряд Na;  $R_{Na}$  – относительная канальцевая реабсорбция Na;  $F_{Ca}$  – фильтрационный заряд кальция;  $E_{Ca}$  – экскреция кальция;  $R_{Ca}$  – канальцевая реабсорбция кальция.

Хроническая интоксикация хлоридом ртути приводила к формированию выраженных натрий- и кальциуреза, по сравнению с показателями интактного контроля. Увеличение экскреции натрия и кальция, было обусловлено снижением канальцевой реабсорбции катионов (таб.2).

Применение мелаксена в условиях хронической ртутной интоксикации способствовало восстановлению уровня диуреза относительно значений группы животных изолировано получавших хлорид ртути, что было обусловлено наличием менее выраженных изменений канальцевой реабсорбции воды и скорости клубочковой фильтрации (таб.1). В 3-ей группе животных, отмечалось достоверное уменьшение степени протеинурии (таб.1) по сравнению с показателями 2-ой группы животных. Введение мелаксена в условиях хронической ртутной интоксикации, способствовало восстановлению уровня осмолярности мочи (таб.3), относительно значений группы животных внутрижелудочно получавших хлорид ртути (группа №2). Профилактическое применение мелаксена в условиях хронической ртутной интоксикации, способствовало снижению уровня экскреции натрия, относительно значений группы животных изолировано получавших хлорид ртути, что было обусловлено восстановлением канальцевой реабсорбции катиона (таб.2). Применение мелаксена (группа №3) способствовало восстановлению уровня экскреции кальция с мочой, относительно значений животных, изолировано получавших хлорид ртути (группа №2), что было обусловлено наличием менее значимых изменений в канальцевой реабсорбции кальция и повышением его фильтрационного заряда (таб.2).

*Таблица 3*

**Влияние мелаксена на показатели осмолярности мочи на фоне подкожного введения хлорида ртути ( $M \pm m$ )**

Условия опыта	Стат. показатель	Osm
		осм/л
<b>Фон</b>	$M \pm m$	$2,406 \pm 0,08$
<b><math>HgCl_2</math> п/к (месяц) 1 группа</b>	$M \pm m$	$1,347 \pm 0,044$
	p	*)
<b><math>HgCl_2</math> п/к (месяц) +Мелаксен в/ж 2 группа</b>	$M \pm m$	$1,537 \pm 0,029$
	p	*) #)

Примечание: ( \* ) – достоверное ( $p \leq 0,001$ ) изменение по сравнению с фоном; ( # ) – достоверное ( $p \leq 0,05$ ) изменение относительно месяца введения  $HgCl_2$ ; Osm – осмолярность мочи.

**Выводы:** Таким образом, из вышеизложенного следует, что введение мелаксена в условиях хронической ртутной интоксикации, является эффективным способом профилактики токсического действия ртути при хроническом отравлении.

**Литература**

1. *Ефимова, Н.В.* Проблемы, связанные с загрязнением ртутью объектов окружающей среды / Н.В. Ефимова, П.В. Коваль, В.С. Рукавишников, И.В. Бездогов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. – № 1. – С. 127-133.
2. *Лилица, Г.В.* Эффективность метаболических препаратов в комплексном лечении пожилых больных постинфарктным кардиосклерозом и недостаточностью кровообращения / Г.В. Лилица, Р.М. Заславская, Е.В. Калинина // Клиническая медицина. – 2005. – № 3. – С. 54–57.
3. *Марупов, А.М.* Отравление металлической ртутью / А.М. Марупов, А.А. Стопницкий // Вестник экстренной медицины. – 2010. – № 4. – С. 77–80.
4. *Савченков, М.Ф.* Ртуть в окружающей среде и ее влияние на здоровье населения (на примере байкальского региона) / М.Ф. Савченков, В.С. Рукавишников, Н.В. Ефимов // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 99. – № 8. – С. 9–11.
5. *Якимов, Н.Л.* Содержание ртути во внутренних органах и зоосоциальное поведение белых крыс при ингаляционном воздействии металлической ртути / Н.Л. Якимов, Л.М. Соседова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 113–116.

6. *Bose-O'Reilly, S.* Mercury exposure and children's health / S. Bose-O'Reilly, KM. McCarty, N. Steckling, B. Lettmeier. // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* – 2010. – Sep;40(8) – P.186–215.

7. *Zalups, R..K.* Seventy-five percent nephrectomy and the disposition of inorganic mercury in 2,3-dimercaptopropanesulfonic acid-treated rats lacking functional multidrug-resistance protein 2 / R.K. Zalups, C.C. Bridges // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2010. – Mar;332(3) – P. 866–875.