

На правах рукописи

МЕЛИКОВА ЭЛИОНОРА РОЛАНДОВНА

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ МОЛИБДЕНОВОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО КАЛЬЦИЕВОГО
ГОМЕОСТАЗИСА.**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва– 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

БРИН Вадим Борисович -заслуженный работник высшей школы РФ, заслуженный деятель науки РСО-Алания, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета **Д 001.003.01** при Федеральном Государственном бюджетном учреждении «НИИ общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук по адресу :125315 Москва, ул. Балтийская, д.8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ «НИИ ОПП»
Диссертация размещена на сайте института ФГБНУ «НИИ ОПП»
www.niiopp.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Одной из важнейших проблем современности является проблема загрязнения экосистемы тяжелыми металлами. Соединения этих элементов в силу высокой токсичности, подвижности и способности к биоаккумуляции представляет опасность для человека (Мешков Н.А., 2010; Иванченко М.Н. и соавт., 2010; Семенова И.Н. и соавт.,2011; Сеницкая Т.А., 2011; Бондин В. И.и соавт.,2011; Брыляков Е.Б., Сивкова Г.А 2014; Дускаева Г. К., Мирошников С. А.,2014). Тяжелые металлы, в отличие от ксенобиотиков органической природы, подвергающихся деструкции, однажды включившись в биогеохимические циклы, могут сохранять свою биологическую активность на протяжении десятков лет. Поэтому оценка загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами является одной из важнейших проблем человечества (Скальный А. В., 2004; Карамова Л.М.,2010; Сеницкая Т.А.,2011; Чикнева И.В., Абузьяров Ю.В.,2013; Голиченков А.К.,2014). На территории Северного Кавказа особенно актуальна проблема загрязнения атмосферы и объектов окружающей среды, поскольку здесь находятся крупные промышленные источники эмиссии цветных металлов, в частности, молибдена. Высокие концентрации солей тяжелых металлов в воздухе, почве и воде приводят к загрязнению ими пищевых продуктов (Безуглов В.Г.и соавт.,2011; Половецкая О.С.и соавт.,2012; Цугкиев и соавт.,2013; Чикнева и соавт., 2013; Околелова А.А.,2013). В этой связи понятна необходимость поиска эффективных способов профилактики и лечения молибденовых отравлений. Известно, что уровень ионизированного кальция может оказывать влияния на метаболизм тяжелых металлов в организме, а почки как главный экскреторный орган являются основной мишенью ксенобиотиков (Фесенко Е.А. 2007; Jarosińska D., et al.,2008; Bonny O. et al.,2008; Мухин Н.А.,2010; Демидко Н.Н. и соавт.,2011; Ковригин А.О., Лубенников В.А., 2011; Здорнова О.В. и соавт.,2011; Сеницкая Т.А., 2011; Lameris A.L. et al., 2015), что придает актуальность проблеме изучения влияния молибдена на функцию почек в условиях измененного кальциевого гомеостаза.

В нашей лаборатории выяснены многие механизмы токсического действия тяжелых металлов на функцию почек: (Албегова Ж.К. и соавт.,2010). Некоторые металлы, являясь конкурентным биометаллом по отношению к кальцию, например, свинец и кадмий способны вытеснять кальций из специфических мест связывания с лигандами, а также нарушать его пассивный транспорт (Geibel J.P., Hebert S.C., 2009; Ахполова В.О. и соавт., 2010; Митциев А.К.и соавт.2011; Хадарцева М.П., Брин В.Б., 2012; Бузоева М.Р., Брин В.Б.,2012; Цаллаева Р.Т., Брин В.Б., 2013). Показано, что при истощении запасов кальция отмечается активация трансмембранного переноса металлов (Старадумов В.Л., 2003; Lee C.T. et al.,2012; Митциев К.Г. и соавт., 2013). Повышенное же содержание кальция в потребляемой пище в условиях

свинцовой и кадмиевой интоксикации оказывает некоторое протекторное действие (Hayashi K., et.al., 2007; Бузоева М.Р. и соавт., 2010).

Однако, исследований зависимости проявлений молибденовой интоксикации от особенностей обмена кальция в организме в доступной литературе мы не обнаружили.

В связи с этим, **целью данного исследования** было изучение влияния экспериментальной гипо- и гиперкальциемии на нефротоксичность молибдата аммония и накопление его в костной ткани.

Задачи исследования. Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии на водовыделительную функцию почек, содержание электролитов в плазме крови и процессы выделения их в мочу, осмолярность мочи и величину экскреции белка в условиях спонтанного диуреза у крыс линии Вистар.

2. Установить изменения процессов мочеобразования, экскреции электролитов, их концентрации в плазме крови, осмотического давления и содержания белка в моче в условиях спонтанного диуреза на фоне экспериментальной гипокальциемии у крыс линии Вистар с моделью молибденовой интоксикации.

3. Изучить основные процессы мочеобразования, экскрецию катионов и их концентрацию в крови, осмотическое давление мочи и содержание в ней белка в условиях спонтанного диуреза на фоне экспериментальной гиперкальциемии у крыс линии Вистар с молибденовой интоксикацией.

4. Исследовать влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии, молибденовой интоксикации, а также их сочетания на содержание молибдена и кальция в костной ткани крыс линии Вистар.

5. Провести морфологическое изучение почек крыс с молибденовой интоксикацией при экспериментальной гипо- и гиперкальциемии.

Научная новизна. Впервые показано, что экспериментальная гипокальциемия в целом усугубляет нефротоксическое действие ксенобиотика. Это характеризуется большим токсическим эффектом на почки и повышенным накоплением молибдена в костях. Такие изменения отмечаются в группе с внутрижелудочным и подкожным введением металла на фоне инъекций кальцитонина и у паратиреоидэктомированных крыс с подкожным введением ксенобиотика. В группе же крыс с внутрижелудочным введением молибдата аммония на фоне экспериментального гипопаратиреоза имеет место определенное снижение нефротоксичности молибдена и кумуляции его в костной ткани. Это, вероятно, вызвано снижением всасывания молибдена в желудочно-кишечном тракте паратиреоидэктомированных животных, в

результате чего снижается активность кальциевых транспортных систем. Показано впервые, что парентеральное поступление молибдата аммония в условиях экспериментальной гиперкальциемии снижает уровень протеинурии и уменьшает накопление металла в костной ткани. При внутрижелудочном введении ксенобиотика в условиях гипервитаминоза D, вероятно, происходит усиленное всасывание металла в пищеварительном тракте. В результате – нарастают функциональные и гистологические изменения в почках, увеличивается кумуляция молибдена в костях. Новизна работы подтверждена двумя патентами на изобретение: «Способ профилактики экспериментальной молибденовой нефропатии и протеинурии у крыс» №2584235 от 19.04.2016 и «Способ снижения нефротоксичности молибдата аммония». №2588319 от 18.05.2016.

Научно-практическая значимость работы. Исследование носит экспериментальный характер и полученные данные экспериментальных исследований, демонстрируют почечные проявления длительной молибденовой интоксикации, а также ее влияние на концентрацию кальция и молибдена в костном матриксе. Работа относится к области фундаментальных знаний, так как расширяет представления о механизмах избыточного действия молибдена на организм. Раскрыты эффекты гипо - и гиперкальциемии, показаны особенности регуляторных влияний на обмен кальция, водо- электролитовыделительную функцию почек и токсическое действие больших доз молибдена. Диссертационные материалы, возможно, будут использованы при разработке способа профилактики и терапии систематической интоксикации ксенобиотиком.

Полученные данные могут использоваться при преподавании физиологических основ детоксикации, при исследовании механизмов действия молибдена на другие органы и системы организма, при разработке способов профилактики и лечения токсических эффектов избыточного поступления в организм других металлов.

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс и научные исследования на кафедрах нормальной физиологии, патологической физиологии и курсе профпатологии ФГБОУ ВПО СОГМА Минздрава Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1 Экспериментальная гипокальциемия увеличивает степень выраженности влияния молибдата аммония на почки при интрагастральном и парентеральном его введении на фоне кальцитониновой гипокальциемии и при парентеральных инъекциях металла животным с удаленными околощитовидными железами.

2. Экспериментальный гипопаратиреоз снижает нефротоксичность молибдена, вероятно, за счет ослабления всасывания молибдата аммония из пищеварительного тракта при интрагастральном введении металла.

3. Экспериментальная гиперкальциемия, вызванная гипервитаминозом D, оказывает смягчающее действие при развитии почечных проявлений молибденовой интоксикации, полученной подкожными инъекциями молибдена.

4. Экспериментальный гипервитаминоз D усиливает степень выраженности молибденовой нефропатии, при интрагастральном поступлении металла, видимо, повышая его всасывание из пищеварительного тракта.

Личный вклад автора: Автором самостоятельно выполнены экспериментальные исследования по изучению основных процессов мочеобразования, математическая и статистическая обработка данных, проведен анализ и обобщение полученных результатов.

Публикации и апробация диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования России.

Основные положения работы доложены и представлены на I-й и 2-й региональных междисциплинарных конференциях «Молодые ученые - медицине» (Владикавказ, 2014,2015 г.), 11-й Юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА (Владикавказ, 2014), XXII Съезде физиологического общества им. И.П.Павлова (Волгоград, 2013).

Структура диссертации. Диссертация изложена на 195 страницах, иллюстрирована – 81 рисунком состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав, содержащих результаты собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов и заключения, общих выводов, списка использованной литературы и приложения. Библиографический указатель включает 231 источника, из них 108 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал и методы. Работа проведена на 240 крысах-самцах линии Wistar, массой 200-300 грамм. Животные в период исследований находились на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде и пище. Световой режим – естественный. Для изучения функции почек в условиях спонтанного диуреза крыс помещали в обменные клетки, где в течение 6 часов у них собиралась моча. По истечении времени проводилось рефлексорное опорожнение мочевого пузыря путем сжатия основания хвоста. Содержание натрия и калия в моче и сыворотке определяли методом пламенной фотометрии с помощью автоматического пламенного фотометра ФПА-2. Концентрацию кальция в моче и сыворотке определяли спектрофотометрически с помощью набора «Кальций-Арсенazo-Агат» ООО «Агат-Мед» (г. Москва, Россия). Содержание креатинина в моче и сыворотке определяли спектрофотометрически с помощью набора «Креатинин» «Агат-Мед» (г. Москва, Россия). Концентрацию общего белка определяли спектрофотометрически методом Лоури.

Полученные значения использовались для расчета скорости клубочковой фильтрации воды по клиренсу эндогенного креатинина, величины канальцевой реабсорбции воды, фильтрационного заряда и относительной канальцевой реабсорбции катионов, уровня экскреции белка по общепринятым формулам.

Модель экспериментального гипопаратиреоза создавали на крысах оперативным путем при удалении у них паращитовидных желез. Через месяц после паратиреоидэктомии определяли уровень кальция в крови и отбирали животных с наиболее выраженной гипокальциемией для дальнейших экспериментов. У них выявлялись и общие внешние признаки гипопаратиреоза – снижение мышечной массы, вялость, судорожная готовность, поредение шерсти. В качестве контрольной группы использовали ложноперирированных крыс, которым производился аналогичный объем оперативного вмешательства за исключением выжигания паращитовидных желез. Еще одна модель гипокальциемии создавалась путем ежедневного подкожного введения препарата «Миакальцик» - синтетического кальцитонина лососа в дозировке 0,6 МЕ/100 г веса животного в течение 20 дней.

Экспериментальная гиперкальциемия также моделировалась 2 путями: созданием экспериментального гипервитаминоза D и внутрижелудочным введением хлорида кальция. Экспериментальный гипервитаминоз D получали ежедневным введением препарата «Аквадетрим» через атравматичный зонд в желудок в дозировке 3000 МЕ (0,2 мл)/100 г массы тела животного в течение 30 дней. Вторая модель гиперкальциемии была получена внутрижелудочным введением 10% раствора хлорида кальция в количестве 0,15 мл/100 г массы крысы в течение 20 дней. Содержание кальция в крови крыс с моделями нарушения кальциевого гомеостаза представлено в табл. 1.

Таблица 1

Содержание Са (М±m) в плазме крови крыс с моделями гипо- и гиперкальциемии

Фон (интактные)	2.200 ± 0.041
ЛО (ложноперирированные)	2.21 ± 0.059
ГПТ (гипопаратиреоз)	2.03 ± 0.044
Кт (кальцитонин)	1.81 ± 0.061
ГВД (гипервитаминоз D)	2.67 ± 0.056
CaCl₂	2.31 ± 0.021

Для получения раствора токсического вещества парамолибдата аммония навеску (9169, 272 мг) растворяли в мерной колбе в дистиллированной воде (200 мл) и получали раствор, в котором на 1мл раствора приходится 25мг молибдена (в пересчете на металл). Раствор молибдата аммония вводили интрагастрально и подкожно в дозировке 50 мг/кг, ежедневно 1 раз в сутки в течение 30 дней. В сочетанных моделях введение токсического вещества начинали с 15 дня при общей длительности эксперимента 30 дней. Ложноперирированным

крысам и крысам с экспериментальным гипопаратиреозом молибдат аммония вводили через месяц после операции.

При выполнении работы мы 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.).

По истечении срока эксперимента крысы были забиты под тиопенталовым наркозом. После чего производили забор крови из сердца для исследования состава плазмы, извлекались почки для гистологического исследования, а также бедренные кости – для определения концентрации в них кальция и молибдена. В плазме крови определялась концентрация креатинина, натрия, калия, общего кальция. Образцы ткани почек фиксировали в 10 % нейтральном формалине, затем заливали в парафин с последующим приготовлением срезов толщиной 5-6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и изучали в проходящем свете при помощи микроскопа Zeiss Primo Star с цифровой камерой Axio Cam ERc 5s.

Перед определением элементов в костной ткани проводилась минерализация проб по ГОСТ 26929 и приготовление испытуемого раствора по ГОСТ 30178-96. В полученном растворе содержание кальция определяли после предварительного разведения с помощью спектрофотометра PV 1251С, молибдена – на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Квант- АФА».

Полученные результаты обрабатывались статистически, параметрическим методом сравнения средних величин с помощью t - критерия Стьюдента. Для расчетов и построения графиков использовались программы Microsoft Excel и «Prizma 4.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Особенности функционального состояния почек крыс при экспериментальной гипокальциемии. Экспериментальный гипопаратиреоз через 1 месяц вызывал увеличение объема спонтанного диуреза относительно фоновых значений вследствие роста скорости клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции воды. Осмолярность мочи уменьшалась, наблюдалась протеинурия. Отмечался усиленный натриурез вследствие угнетения канальцевой реабсорбции катиона, так как фильтрационный заряд не изменялся. Канальцевая реабсорбция кальция не изменялась, а гипокальциурез был следствием гипокальциемии. Экскреция и фильтрационный заряд кальция были ниже фоновых значений. В плазме крови снижалось содержание натрия и кальция, отмечалась гиперкалиемия. Подкожное введение кальцитонина интактным животным вызывало увеличение объема спонтанного диуреза, в результате повышения скорости клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции воды. Осмолярность мочи уменьшалась, экскреция белка не отличалась от показателей интактных животных. Экскреция всех изучаемых катионов

повышалась. Фильтрационный заряд натрия и калия возрастал, кальция – находился в пределах фоновых значений. Канальцевая реабсорбция снижалась только для кальция. В плазме крови отмечалось снижение концентрации натрия, калия и кальция.

2. Влияние экспериментальной гипокальциемии на нефротоксичность молибдата аммония. При интрагастральном введении молибдена паратиреоидэктомированным крысам отмечалась полиурия. Увеличение объема спонтанного диуреза объяснялась снижением относительной канальцевой реабсорбции воды, так как скорость клубочковой фильтрации не изменялась (табл. 2).

При сравнении этих данных с показателями интактных и ложнооперированных животных, получавших молибдат аммония интрагастрально, достоверные отличия были выявлены только относительно скорости клубочковой фильтрации, которая была выше в сочетанной с паратиреоидэктомией модели (табл.2).

Таблица 2

Влияние систематической молибденовой интоксикации на основные процессы мочеобразования и экскрецию белка с мочой у крыс в условиях экспериментальной гипокальциемии ($M \pm m$).

Условия опыта	Процессы мочеобразования			Экскреция белка, мг/час/100г
	Диурез, мл/час/100г	СКФ, мл/час/100г	R _{H2O} , %	
I	III	IV	V	VI
Интактные животные	0,06±0,004	17,94±0,571	99,62±0,036	1,213±0,039
Молибден внутрижелудочно	0,13 ± 0,004**)	14,94 ± 0,721*)	99,11 ± 0,044**)	2,42± 0,062**)
Молибден подкожно	0,14 ± 0,006**)	14,72 ± 0,451**)	99,022 ± 0,38**)	2,781± 0,072**)
Ложно оперированные крысы	0,14 ± 0,0053**)	15,12 ± 0,786**)	99,26± 0,028**)	2,488±0,056**)
Гипопаратиреоз +молибден внутрижелудочно	0,14 ± 0,007**)	17,94 ± 0,681#)	99,22 ± 0,0346**)	2,220± 0,082**)
Кальцитонин +молибден внутрижелудочно	0,16 ± 0,004**)&	16,40 ± 0,51**)&	90,00 ± 0,036**)&	2,61± 0,076**)
Ложно оперированные +молибден подкожно	0,19 ± 0,008**)	15,04 ± 0,501**)	99,19 ± 0,405**)	2,801± 0,045**)&
Гипопаратиреоз +молибден подкожно	0,18 ± 0,005**)&	13,67 ± 0,404**)	98,69 ± 0,082**)&	3,286± 0,057**)&
Кальцитонин +молибден подкожно	0,17± 0,005**) #)	16,055± 0,44 ***) ###)	98,91± 0,033 **) ###)	3,168± 0,051**) ##)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,01$) изменение по сравнению с интактными животными;
 (**) – достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с интактными животными
 (***) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с интактными животными
 (#) – достоверное ($p < 0,01$) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (##) – достоверное ($p < 0,001$) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (###) – достоверное ($p < 0,05$) изменение относительно группы животных с изолированным введением молибдата аммония;
 (&) – достоверное ($p < 0,01$) изменение относительно группы животных с изолированным п/к введением молибдата аммония;

Объем спонтанного диуреза и канальцевая реабсорбция воды не имели статистически значимой разницы между группами. Протеинурия, как основной признак поражения почек, отмечалась у всех крыс с молибденовой интоксикацией, однако в сочетанной с паратиреоидэктомией модели экскреция белка была несколько ниже, чем у интактных и ложноперирированных животных, получавших ксенобиотик внутрижелудочно (табл.2). Осмолярность мочи в этих группах снижалась примерно в равной степени. Экскреция натрия в сочетанной модели была выше, чем у интактных крыс из-за снижения канальцевой реабсорбции, а его фильтрационный заряд находился в пределах значений интактных животных.

Сравнение показателей почечной обработки натрия между группами выявило меньшие изменения у паратиреоидэктомированных крыс с систематической молибденовой интоксикацией, нежели в группе с гипопаратиреозом (табл.3). Калиурез возрастал у всех животных, получавших интрагастрально молибдат аммония, за исключением группы с внутрижелудочным введением металла на фоне паратиреоидэктомии. У паратиреоидэктомированных животных отмечалось снижение выведения калия с мочой ($p < 0,01$). Показатели почечной обработки кальция достоверных отличий между группами не имели. Интактные, ложноперирированные и паратиреоидэктомированные крысы с интрагастральным введением молибдена характеризовались увеличением выведения кальция с мочой, вследствие падения канальцевой реабсорбции элемента, фильтрационный заряд при этом не изменялся относительно значений интактных крыс (табл.3). Электролитный состав плазмы крови был подвержен наибольшему среди сравниваемых групп изменениям у крыс с экспериментальным гипопаратиреозом. У них наблюдалось снижение концентрации натрия и кальция и увеличение содержания калия (табл.1).

Внутрижелудочное введение молибдата аммония на фоне гипокальциемии, вызванной инъекциями кальцитонина, приводило к увеличению объема спонтанного диуреза даже при сниженной относительно фона скорости клубочковой фильтрации. Полиурия объяснялась уменьшением канальцевой реабсорбции воды. Сравнение с группой животных, получавших молибден изолированно, выявило более выраженные изменения основных процессов мочеобразования в сочетанной модели (табл.2). В сравниваемых группах имели место снижение осмолярности мочи и увеличение экскреции белка без достоверных межгрупповых различий. Для крыс обеих экспериментальных групп было характерно усиление натрий- и кальциуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции катионов, при этом фильтрационные заряды их уменьшались (табл. 3). Экскреция ($p < 0,01$) и фильтрационный заряд калия ($p < 0,05$) увеличивался. Описанные изменения в случае введения молибдена совместно с кальцитонином приобретали большую выраженность, относительно группы с изолированным интрагастральным введением металла. В плазме крови повышалась концентрация калия и снижалось содержание натрия и кальция, наиболее значительно в сочетанной модели. Аналогичные изменения, но большей выраженности были в группе крыс введением молибдата

аммония подкожно в условиях кальцитониновой гипокальциемии. Инъекции кальцитонина совместно с молибденом, способствуют еще большему поражающему эффекту металла на почки. Подкожное введение металла на фоне инъекций кальцитонина приводило к однонаправленным, но более выраженным изменениям (табл.2,3).

Таблица3

Влияние систематической молибденовой интоксикации на электролитовыделительную функцию почек на фоне экспериментальной гипокальциемии.

Условия опыта	Стат. показ ат.	U _{Na} * V мкмоль/час/ 100 г	Ф3 Na мкмоль/час/1 00 г	RfNa %	U _{Ca} * V мкмоль/ча с/100 г	Ff Ca мкмоль/час /100 г	RfCa %
Интактные крысы	M±m	8,55±0,34	2440,82± 98,38	99,65± 0,031	0,142± 0,0044	25,66± 0,84	99,39± 0,042
Молибден внутрижелудочно	M±m	9,94±0,40 ***	1983,27± 99,36 *	99,41± 0,036*	0,199± 0,07**	23,51± 0,97	99,15± 0,059*
Молибден подкожно	M±m	10,97±0,52*	1919,54±62,29 **	99,42± 0,055*	0,206± 0,0064**	22,59± 0,62*	99,08± 0,072*
Ложно оперированные + Молибден внутрижелудочно	M±m	10,05±0,35*	2065,09±73,58 **	99,37±0,038*	0,18±0,007 **	23,18±0,85	99,04± 0,041*
Гипопаратиреоз + Молибден внутрижелудочно	M±m	12,56±0,59 **)##)	2328,18±94,68 ###	99,46 ±0,085###	0,16± 0,0084**	27,30± 0,96&	99,38± 0,049&
Кальцитонин + Молибден внутрижелудочно	M±m	13,43±0,72 **)##	2075,72± 66,20*	99,35± 0,085*	0,261± 0,0150**)&	21,21± 0,96	98,76± 0,052**) ##
Ложно оперированные + Молибден подкожно	M±m	11,06±0,63*	1932,33±50,59 **	99,38±0,005*	0,19± 0,005**	22,57±0,35*	99,062± 0,12**
Гипопаратиреоз + Молибден подкожно	M±m	15,38±0,59 **)&	1688,71± 73,25**)###	99,089± 0,075**)&	0,226± 0,0070**	21,24± 0,86*	98,90± 0,082**
Кальцитонин + Молибден подкожно	M±m	14,76±0,069 **)&	1983,26± 73,25*	99,25± 0,075**	0,287± 0,011**) ##	22,02± 0,86*	98,69± 0,042**) ##

Примечание: (*) – достоверное (p<0,01) изменение по сравнению с интактными животными;
 (**) – достоверное (p<0,001) изменение по сравнению с интактными животными;
 (***) – достоверное (p<0,05) изменение по сравнению с интактными животными
 (#) – достоверное (p<0,01) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (##) – достоверное (p<0,001) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (###) – достоверное (p<0,05) изменение относительно группы животных с изолированным введением молибдата аммония;
 (&) – достоверное (p<0,01) изменение относительно группы животных с изолированным п/к введением молибдата аммония;

Парентеральное введение металла паратиреоидэктомированным животным проявлялось значительным увеличением объема спонтанного диуреза, который превысил не только показатели интактных крыс, но и значения, полученные у интактных и

ложнооперированных крыс с инъекциями молибдена. Скорость клубочковой фильтрации и канальцевая реабсорбция воды при этом уменьшались, наиболее выражено в сочетанной модели. Полиурия была следствием снижения относительной канальцевой реабсорбцией воды, так как скорость клубочковой фильтрации падала (табл.2)

Снижение способности почек к осмотическому концентрированию мочи и протеинурия были характерны для всех животных с парентеральным поступлением молибдата аммония, но проявлялись в наибольшей степени у паратиреоидэктомированных крыс с подкожными инъекциями металла (табл. 2). Во всех сравниваемых группах с подкожным введением металла отмечался натри- и кальциурез при сниженных фильтрационных зарядах. Повышение экскреции натрия и кальция были обусловлены уменьшением канальцевой реабсорбции катионов (табл.3). Экскреция калия с мочой также увеличивалась ($p < 0,001$), хотя фильтрационный заряд не изменялся относительно интактных крыс, вероятно, в результате угнетения скорости клубочковой фильтрации. Сочетанная с экспериментальным гипопаратиреозом модель характеризовалась самыми выраженными сдвигами почечной обработки электролитов. Электролитный состав плазмы крови изменялся в сторону снижения уровня натрия и кальция, и повышения калия, в особенности у животных с сочетанием экспериментального гипопаратиреоза и систематической молибденовой интоксикации.

Таким образом, исследования показали, что паратиреоидэктомированные животные с внутрижелудочным введением молибдена характеризуются меньшими функциональными изменениями почек, нежели интактные и ложнооперированные с аналогичным путем поступления металла. Это, по-видимому, объясняется тем, что молибден, как и многие другие металлы для проникновения в организм через желудочно-кишечный тракт использует кальциевые транспортные системы (эпителиальные каналы, транспортные белки, ионные обменники), а при гипопаратиреозе функция и количество этих систем значительно снижаются. Следовательно, меньшее количество металла попадает в кровь в результате чего – уменьшается его токсическое действие на организм и в частности, на почки. Наше предположение подтверждается в сочетанной с инъекциями кальцитонина модели, когда всасывание молибдена из желудочно-кишечного тракта возрастает, а гипокальциемия способствует большему повреждающему эффекту металла на почки. Обостряющее нефротоксичность действие гипокальциемии особенно отмечается при подкожном введении молибдена паратиреоидэктомированным крысам. Вероятно молибден, обладает свойством молекулярной мимикрии и может замещать кальций в различных физиологических процессах. Гипокальциемия, вызванная экспериментальным гипопаратиреозом, способствует проникновению молибдена в клетки в больших количествах и как следствие степень интоксикации и токсического эффекта на почки возрастает.

3. Особенности функционального состояния почек при экспериментальной гиперкальциемии. Гипервитаминоз D через 2 недели приводил к полиурии даже при сниженной скорости клубочковой фильтрации, что объясняется снижением канальцевой

реабсорбцией воды (табл.3). В месячный срок описанные изменения приумножились. Почечная обработка натрия на начальном этапе изучения мало отличалась от фоновых значений. Отмечалось лишь снижение фильтрационного заряда катиона. Через месяц исследования экскреция натрия усиливалась вследствие снижения его канальцевой реабсорбции. Фильтрационный заряд катиона продолжал падать. Двухнедельное введение витамина D не приводило к достоверным изменениям экскреции и фильтрационного заряда калия. Через месяц отмечался усиленный калиурез, несмотря на то, что фильтрационный заряд катиона не изменялся. Через 2 недели эксперимента экскреция кальция уменьшалась из-за повышения канальцевой реабсорбции катиона при неизменном фильтрационном заряде. На месячном сроке введения витамина D аналогичные изменения были результатом увеличения канальцевой реабсорбции катиона, хотя фильтрационный заряд был выше показателей интактных животных. Осмолярность мочи через месяц гипервитаминоза D снижалась. Экскреция белка в течение всего эксперимента была в пределах фоновых значений. В плазме крови отмечалась гипонатриемия, а уровень калия и кальция возрастал на обоих сроках исследования.

Экспериментальная гиперкальциемия, полученная интрагастральным введением раствора хлорида кальция, не вызывала каких-либо заметных сдвигов основных процессов мочеобразования. Объем спонтанного диуреза, скорость клубочковой фильтрации и канальцевая реабсорбция воды были на фоновом уровне. Электролитовыделительная функция почек крыс с экспериментальной гиперкальциемией практически не отличалась от группы интактных животных за исключением почечной обработки кальция, экскреция которого увеличивалась за счет роста его фильтрационного заряда. Осмолярность мочи и экскреция белка были на исходном уровне. В плазме крови увеличивалось содержание кальция, а концентрация натрия и калия находились на уровне показателей интактных крыс(табл.1).

4. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на нефротоксичность молибдата аммония. При интрагастральном введении молибдата аммония животным на фоне экспериментального гипервитаминоза D отмечались более выраженные изменения основных процессов мочеобразования, чем при изолированном введении металла, в виде полиурии, снижении скорости клубочковой фильтрации и снижении канальцевой реабсорбции воды. Осмолярность мочи снижалась у них наиболее значительно. Уровень протеинурии нарастал относительно интактных животных с интрагастральным введением молибдена.

Натриурез в сравниваемых группах с интрагастральным введением молибдата аммония увеличивался даже при сниженном фильтрационном заряде из-за уменьшения канальцевой реабсорбции катиона. В сочетанной модели показатели почечной обработки натрия в целом изменялись в большей степени, чем при изолированном поступлении металла. Молибденовая интоксикация вызывала усиление выведения калия с мочой ($p < 0,05$), при неизменном фильтрационном заряде катиона у интактных крыс, а в сочетанной с экспериментальным гипервитаминозом D экскреция ($p \leq 0,05$) и фильтрационный заряд калия повышались

($p < 0,001$). Экскреция кальция у животных сочетанной модели увеличивалась относительно интактных значений и показателей крыс с изолированным введением молибдата аммония, что объяснялось снижением канальцевой реабсорбции катиона. Фильтрационный заряд кальция увеличивался в сочетанной модели, а при изолированном введении был на уровне показателей интактных животных (табл. 5). Концентрация натрия в плазме крови обеих групп крыс с молибденовой интоксикацией снижалась, калия и кальция – увеличивалась, достоверных отличий между сериями не отмечалось, за исключением уровня кальция, который был выше в сочетанной модели.

Таблица 4.

Влияние систематической молибденовой интоксикации на основные процессы мочеобразования и экскрецию белка с мочой у крыс в условиях экспериментальной гиперкальциемии ($M \pm m$)

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,01$) изменение по сравнению с интактными животными ;
 (**) – достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с интактными животными;
 (***) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с интактными животными;
 (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (##) – достоверное ($p < 0,001$) изменение относительно группы животных с

Условия опыта	Процессы мочеобразования			Экскреция белка, мг/час/100г
	Диурез, мл/час/100г	СКФ, мл/час/100г	R_{H_2O} , %	
I	III	IV	V	VI
Интактные крысы	0,06 ± 0,004	17,94 ± 0,571	99,62 ± 0,036	1,213 ± 0,039
Молибден внутрижелудочно	0,13 ± 0,004**)	14,94 ± 0,720*)	99,11 ± 0,072**)	2,42 ± 0,062**)
гипервитаминозD + молибден внутрижелудочно	0,16 ± 0,005**)(##)	16,01 ± 0,592***)	99,00 ± 0,051**)	2,62 ± 0,053 **)(#)
кальция хлорид + молибден внутрижелудочно	0,08 ± 0,008##)	18,53 ± 0,630	99,25 ± 0,041**)	2,18 ± 0,034**)(##)
молибден подкожно	0,14 ± 0,006**)	14,72 ± 0,721**)	99,02 ± 0,038**)(#)	2,781 ± 0,072**)
гипервитаминозD + молибден подкожно	0,15 ± 0,005**)	17,17 ± 0,79 &&)	99,08 ± 0,062**)	2,603 ± 0,042**)(&)

изолированным в/ж введением молибдата аммония;

(&) – достоверное ($p < 0,05$) изменение относительно группы животных с

изолированным п/к введением молибдата аммония;

(&&) – достоверное ($p < 0,001$) изменение относительно группы животных с изолированным п/к введением молибдата аммония.

При подкожном введении молибдата аммония крысам с экспериментальным гипервитаминозом D отмечались меньшие эффекты на почки, по сравнению с интактными животными с парентеральным поступлением ксенобиотика, что проявлялось уменьшением уровня протеинурии. В обеих группах, получавших инъекции молибдата аммония, отмечалось увеличение объема спонтанного диуреза, связанное со снижением канальцевой реабсорбции воды. Скорость клубочковой фильтрации была ниже фоновых показателей у интактных крыс получавших подкожно молибден, а в сочетанной модели скорость клубочковой фильтрации не отличалась от показателей интактных животных. В сочетанной модели нарушения основных процессов мочеобразования были выражены в меньшей степени. Снижение осмолярности мочи и усиление экскреции белка выявлялись в обеих сравниваемых группах, но менее значимыми эти изменения были в сочетанной модели (табл. 4). Почечная обработка натрия, калия и кальция изменялась однонаправлено у интактных животных и у крыс с экспериментальным гипервитаминозом D, получавших молибдат аммония парентерально. Экскреция натрия и кальция с мочой усиливалась из-за снижения их канальцевой реабсорбции. Фильтрационный заряд натрия при этом уменьшался, а кальция увеличивался. Эти изменения в сочетанной модели носили более выраженный характер (табл. 5). Калиурез возрастал при подкожном введении металла интактным животным ($p < 0,01$) и крысам с гипервитаминозом D ($p < 0,05$), но в большей степени у интактных крыс, получавших инъекции молибдата аммония. Фильтрационный заряд калия в обеих сравниваемых группах был выше фоновых значений ($p < 0,05$) ($p < 0,001$). Содержание калия в плазме крови животных с изолированным введением металла увеличивалось, натрия и кальция – уменьшалось. Систематическая интоксикация в сочетании с экспериментальным гипервитаминозом D приводила к аналогичным, но менее выраженным сдвигам в электролитном составе плазмы крови.

Интрагастральное введение молибдата аммония животным с экспериментальной гиперкальциемией вызывало повышение спонтанного диуреза, за счет снижения относительной канальцевой реабсорбции воды, так как скорость клубочковой фильтрации относительно фоновых значений не изменялась. Сравнение с группой изолированного введения ксенобиотика выявило меньшую выраженность изменений водовыделительной функции почек у крыс с экспериментальной гиперкальциемией. Снижение осмолярности мочи и усиление протеинурии имели место в обеих сериях с интрагастральным поступлением молибдата аммония, но степень их проявления была меньше в условиях экспериментальной гиперкальциемии (табл. 4). Рост экскреции натрия объяснялся снижением канальцевой реабсорбции катиона, фильтрационный заряд при этом был на уровне интактных животных. Группа с сочетанной моделью характеризовалась меньшим нарушением почечной обработки натрия (табл.5). Изолированное введение молибдата аммония увеличивало экскрецию калия ($p < 0,05$), фильтрационный заряд оставался на уровне

интактных животных. У животных с внутрижелудочным поступлением молибдена на фоне экспериментальной гиперкальциемии достоверных изменений почечной обработки калия не происходило. Экскреция кальция увеличивалась в обеих группах с молибденовой интоксикацией, в группе с изолированным введением молибдена фильтрационный заряд оставался на фоновом уровне, а в сочетанной с гиперкальциемией модели был повышен. Экскреция кальция была обусловлена уменьшением канальцевой реабсорбции катиона.

Таблица 5

Влияние систематической молибденовой интоксикации на электролитовыделительную функцию почек на фоне экспериментальной гиперкальциемии.

Условия опыта	Стат пока зат.	$U_{Na} * V$ мкмоль/час с/100 г	ФЗ Na мкмоль/час с/100 г	RfNa %	$U_{Ca} * V$ мкмоль /час/100 г	ФЗ Ca мкмоль/час с /100 г	RfCa %
Интактные крысы	M±m	8,55±0,34	2440,82± 98,38	99,65± 0,031	0,142± 0,0044	2440,82± 98,38	99,44± 0,042
Молибден внутрижелудочно	M±m	9,94±0,40 ***	1983,27± 99,36 *	99,49± 99,36*	0,199± 0,041**	23,51± 0,97	99,15± 0,059*
Гипервитамин D + молибден внутрижелудочно	M±m	11,83±0,72 **)&	2073,99±66 ,22*	99,45±0,08 5#	0,227±0, 0051**) &&	22,59± 0,62*	99,17± 0,092*
Кальция хлорид + молибден внутрижелудочно	M±m	9,88±0,35 ***)	2486,59±10 2,35*	99,60±0,04 2	0,23±0,0 05**	29,03±0,8 7 ***)&&	99,20± 0,041*
Молибден подкожно	M±m	10,97±0,52 *	1919,54±62 ,29**)&	99,42± 0,053*	0,206± 0,064**	22,59± 0,62*	99,08± 0,092*
ГипервитаминозD +молибден подкожно	M±m	12,69±0,69 **)&	2154,52± 73,22#)&	99,41± 0,075*	0,249± 0,011 **)&&	30,03± 0,86**)#&&	99,17± 0,032**

Примечание: (*) – достоверное ($p < 0,01$) изменение по сравнению с интактными животными;
 (**) – достоверное ($p < 0,001$) изменение по сравнению с интактными животными;
 (***) – достоверное ($p < 0,05$) изменение по сравнению с интактными животными;
 (#) – достоверное ($p < 0,05$) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (##) – достоверное ($p < 0,001$) изменение относительно группы животных с изолированным в/ж введением молибдата аммония;
 (&) – достоверное ($p < 0,05$) изменение относительно группы животных с изолированным п/к введением молибдата аммония;
 (&&) – достоверное ($p < 0,01$) изменение относительно группы животных с изолированным п/к введением молибдата аммония.

Описанные изменения были выражены слабее в сочетанной модели (табл.5). В группе с изолированным введением молибдата аммония отмечалось гипонатриемия и повышение уровня кальция и калия в плазме крови (табл.1). В группе с внутрижелудочным поступлением молибдена на фоне гиперкальциемии уровень натрия и калия не отличался от уровня интактных животных, а концентрация кальция возрастала.

Опираясь на полученные результаты, мы заключили, что внутрижелудочное введение молибдата аммония на фоне экспериментального гипервитаминоза D проявляется более

выраженной картиной нефропатии. Это, на наш взгляд, объясняется повышенным всасыванием молибдата аммония из желудочно-кишечного тракта под влиянием витамина D, который, как известно, способен увеличивать количество кальциевых транспортных систем, используемых некоторыми металлами для поступления в организм. При подкожном введении молибдена на фоне экспериментального гипервитаминоза D и гиперкальциемии отмечается более мягкое течение нефропатии, что, по всей видимости, связано с повышением уровня кальция в плазме крови и уменьшением, в результате, токсического действия молибдата аммония на организм.

5. Влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии на содержание кальция и молибдена в трубчатых костях крыс с молибденовой интоксикацией.

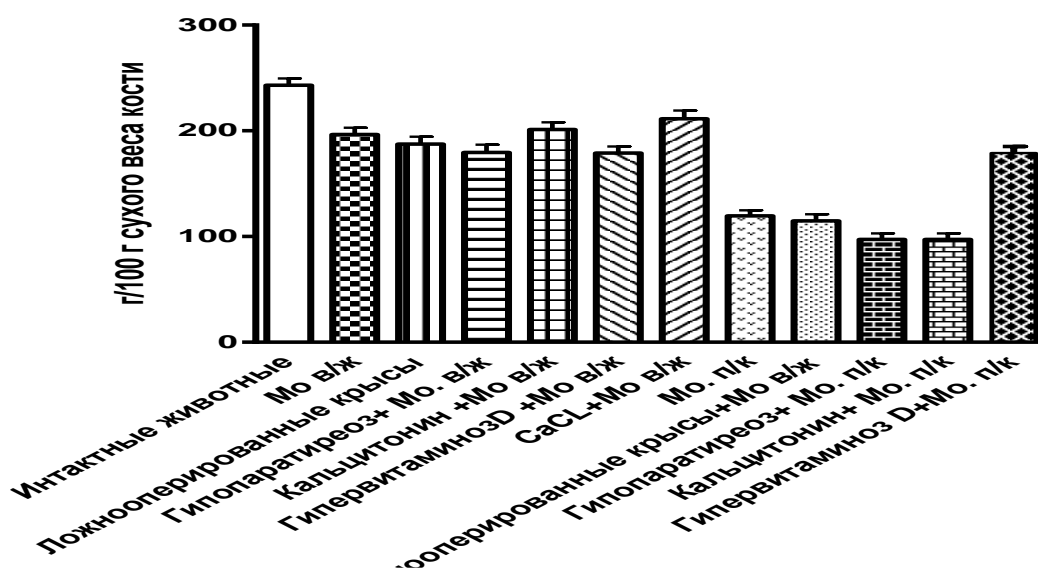


Рисунок 1.Изменения содержания кальция в костях.

Под влиянием экспериментального гипопаратиреоза содержание кальция в трубчатых костях крыс снижалось, а концентрация молибдена не менялась. Кальцитонин повышал кальцификацию костной ткани, содержание молибдена при этом не изменялось. Экспериментальный гипервитаминоз D и внутрижелудочное введение раствора хлорида кальция увеличивали содержание кальция в трубчатых костях животных, накопление же в них молибдена оставалось в пределах значений интактных крыс.. Интрагастральное введение молибдата аммония животным всех экспериментальных групп проявлялось снижением концентрации кальция и кумуляцией молибдена в костной ткани. Наиболее выражен этот процесс был у крыс с сочетанной моделью при инъекциях кальцитонина.

Паратиреоидэктомированные животные с внутрижелудочным введением молибдена, напротив, характеризовались цифрами, более близкими к интактным показателям. Парентеральное введение молибдена у всех животных вызывало выраженную декальцинацию костной ткани с усиленным накоплением в них металла.

Сочетание экспериментального гипопаратиреоза или кальцитониновой гипокальциемии с инъекциями молибдена еще больше усугубляло описанные изменения. В сочетанных с экспериментальным гипервитаминозом D и внутрижелудочным введением хлорида кальция моделях отмечались менее значимые изменения: сохранялась большая по сравнению с контрольной группой концентрация кальция в костной ткани и снижалось накопление в них молибдена (рис.1,2).

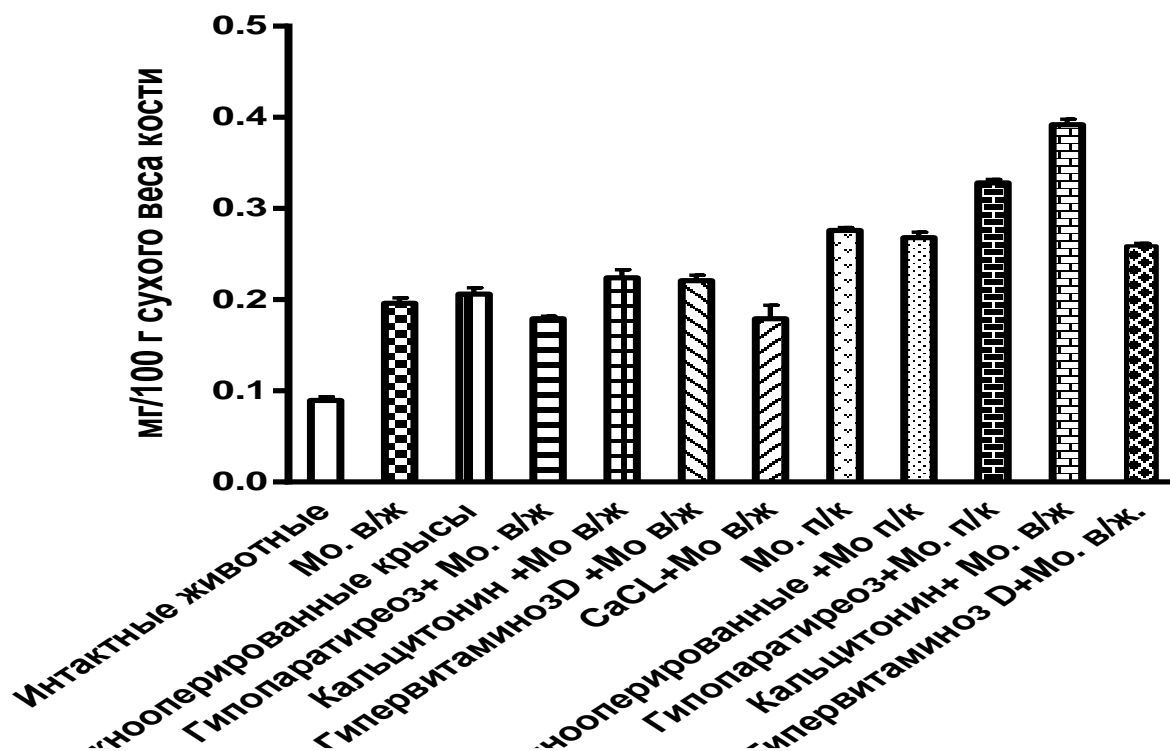


Рисунок 2. Изменения содержания молибдена в костях.

6. Гистологическое исследование почек. Исследования выявили менее выраженные признаки нефропатии у крыс при внутрижелудочном введении молибдена на фоне паратиреоидэктомии по сравнению с крысами, подвергнутыми введению ксенобиотика. Это проявлялось меньшей выраженностью гиалиново-капельной дистрофии эпителиальных клеток канальцев и большей сохранностью мальпигиевых телец. Группа крыс с внутрижелудочным введением молибдата аммония на фоне кальцитониновой гипокальциемии, напротив, характеризовались наиболее явными патологическими изменениями почек относительно группы с изолированным интрагастральным введением молибдена. В этой группе в просветах канальцев отмечались белковые массы и некроз отдельных канальцев. В серии с парентеральным поступлением ксенобиотика на фоне гипопаратиреоза отмечалось сморщивание капилляров клубочков, выраженное расширение полости капсулы Боумена-Шумлянского с кровоизлияниями, имели место очаги некроза эпителия проксимальных и дистальных канальцев. При подкожном введении молибдата аммония на фоне инъекций кальцитонина выявлялись наиболее выраженные альтеративные изменения, которые

характеризовались тотальным некрозом отдельных почечных канальцев. В просветах канальцев выявлялись белковые массы и участки диапедезных кровоизлияний в паренхиму почек.

Морфологическое исследование почек в группе с гиперкальциемией, вызванной введением 10% раствора хлорида выявило относительную сохранность тканей клубочка, при этом отмечалась дистрофия эпителия отдельных почечных канальцев (рис.4). У групп с внутрижелудочным введением молибдена на фоне гиперкальциемии полученной предварительным энтеральным введением витамина D₃ отмечались дистрофические изменения эпителия почечных канальцев, с мелкоочаговыми кровоизлияниями в паренхиму почки. В серии животных, которые получали инъекции молибдата аммония на фоне гиперкальциемии, полученной препаратом «Аквадетрим», была выявлена слабopоложительная динамика относительно группы с изолированным подкожным введением молибдена. Было отмечено сморщивание отдельных клубочков и гиалиново-капельная дистрофия эпителия почечных канальцев (рис.6).

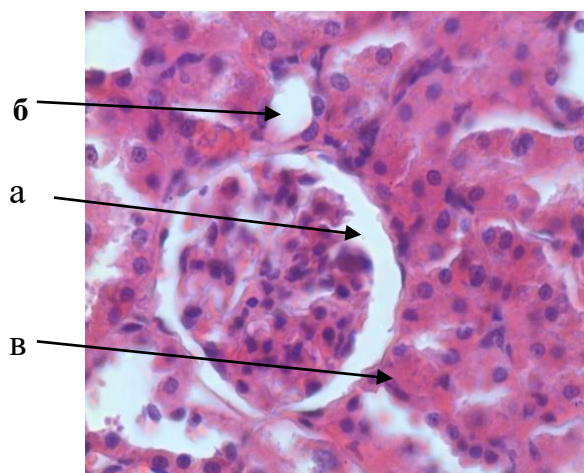


Рисунок 3. Гистологическая картина почек крыс с внутрижелудочным введением молибдата аммония. Отмечается расширение мочевых пространств клубочков (а), расширение просветов проксимальных канальцев нефронов (б), гиалиново-капельная дистрофия эпителия отдельных проксимальных канальцев (в). Окраска гематоксилин-эозин, х400.

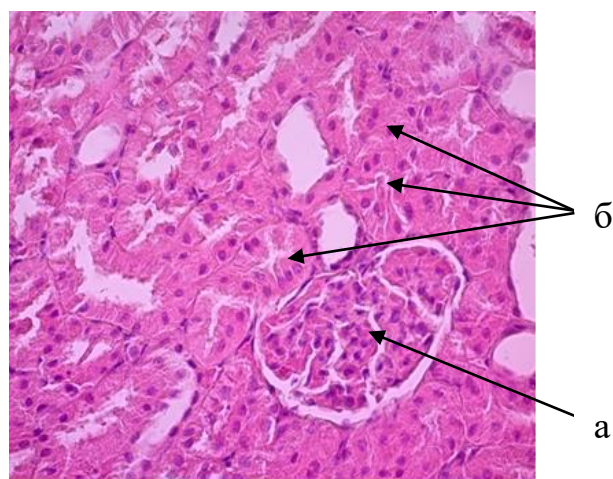


Рисунок 4. Гистологическая картина почек крыс с внутрижелудочным поступлением молибдата аммония на фоне гиперкальциемии, вызванной введением хлорида кальция. Отмечались относительная сохранность тканей клубочка (а), дистрофия эпителия почечных канальцев (б). Окраска гематоксилин-эозин; х400.

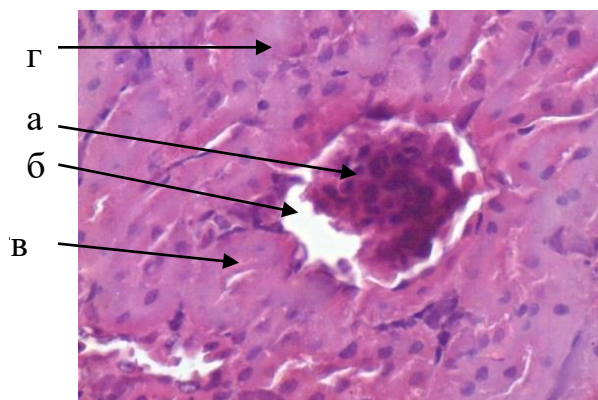


Рисунок 5. Гистологическая картина почек крыс с подкожным введением молибдата аммония. Отмечались сморщивание капилляров клубочков (а), расширение полости капсулы Боумена-Шумлянского (б), некроз эпителия отдельных канальцев (в), гидropическая дистрофия (г). Окраска гематоксилин-эозин, х 200.

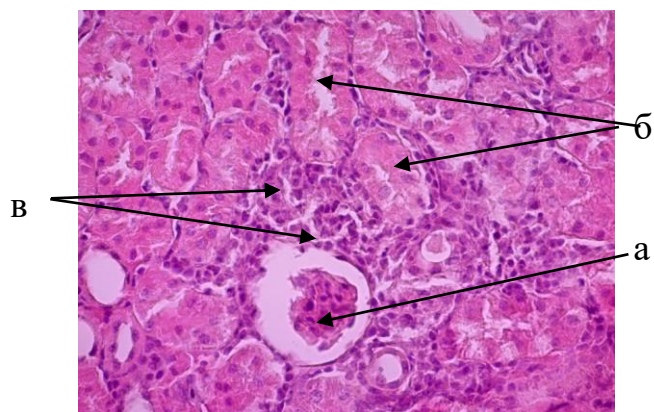


Рисунок 6. Гистологическая картина почек крыс с подкожным введением молибдата аммония на фоне гиперкальциемии, вызванной внутрижелудочным введением витамина D₃. Выявлялись сморщивание отдельных клубочков (а) гиалиново-капельная дистрофия эпителия почечных канальцев (б), очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации (в). Окраска гематоксилин-эозин; х400.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что проявления молибденовой интоксикации в условиях измененного гомеостаза кальция зависят не только от характера изменения кальциевого обмена, но и от пути поступления молибдена в организм. Так, состояние гипокальциемии, вызванное введением кальцитонина, сопровождается более выраженными признаками нарушения структуры и функции почек при внутрижелудочном введении молибдена, а гипокальциемия после паратиреоидэктомии способствует большей выраженности нефропатии при парентеральном его введении. Усиливается повреждающее действие молибдена и при интрагастральном его введении в условиях гипervитаминоза Д, очевидно, за счет повышенной абсорбции металла, так как кальцитриол способствует увеличению количества и активности кальций-транспортирующих систем кишечного эпителия, используемых молибденом. При этом отмечается и накопление молибдена в костной ткани.

Изменения кальциевого гомеостаза могут вести и к снижению выраженности признаков молибденовой нефропатии. Данные, полученные в ходе наших экспериментальных исследований, позволили представить их в виде следующей патогенетической схемы профилактического влияния изменений кальциевого гомеостаза на развитие молибденовой интоксикации (рис.7). Схема показывает, что в условиях интрагастрального поступления молибдата аммония на фоне экспериментального гипopпаратиреоза (левая часть схемы) отмечалось уменьшение его нефротоксичности и накопления молибдена в костном матриксе.

Вероятно, это можно объяснить сниженной абсорбцией молибдата аммония в пищеварительном тракте крыс с паратиреоидэктомией, которые обладают низкой активностью кальциевых транспортных систем кишечника.



Рисунок 7. Механизм протекторного действия изменений кальциевого гомеостаза на проявления молибденовой нефропатии при разных путях поступления молибдена.

Экспериментальная гиперкальциемия совместно с подкожным поступлением ксенобиотика (правая часть схемы) смягчает степень выраженности почечных проявлений интоксикации молибденом и уменьшает его накопление в бедренных костях опытных

животных. По всей видимости, имеют место конкурентные взаимоотношения молибдена с кальцием за мембранные транспортные системы.

Выявленные взаимосвязи гомеостаза кальция и эффектов молибдена диктуют необходимость оценки состояния кальций-регулирующих систем и метаболизма кальция в клинической практике у людей, занятых на производстве с молибденом, и больных с молибденозом.

ВЫВОДЫ:

1. При интрагастральном введении молибдена экспериментальная гипокальциемия, создаваемая у крыс удалением околощитовидных желез уменьшает степень функциональных и морфологических признаков патологии почек, снижает накопление ксенобиотика в костном матриксе, по сравнению с животными, получающими только молибден.
2. При парентеральном введении молибдата аммония экспериментальная гипокальциемия после паратиреоидэктомии усиливает нефротоксичность металла, что проявляется более выраженными признаками нефропатии и увеличением накопления молибдена в бедренных костях.
3. Внутривенное введение молибдена в условиях экспериментальной гипокальциемии, получаемой подкожным введением кальцитонина, характеризуется большим нефротоксическим эффектом и кумуляцией металла в бедренных костях по сравнению с контрольной группой.
4. Парентеральное введение молибдата аммония в условиях гипокальциемии, вызванной подкожными инъекциями кальцитонина, проявляется еще большим нефротоксическим эффектом и кумуляцией металла в бедренных костях по сравнению с контрольной группой.
5. При внутривенном введении молибдата аммония экспериментальная гиперкальциемия, создаваемая при гипервитаминозе D, ведет к увеличению повреждающего действия металла на почку и его повышенному накоплению в костном матриксе.
6. В отличие от внутривенного введения при парентеральном введении молибдата аммония экспериментальная гиперкальциемия, вызванная избытком витамина D, способствует меньшему нарушению функционального состояния и гистологической картины почек, снижению кумуляции молибдена в костной ткани в сравнении с изолированным введением молибдена.
7. Экспериментальная гиперкальциемия, вызванная внутривенным введением хлорида кальция, способствует смягчению почечных проявлений токсического действия молибдена при его подкожных инъекциях; кумуляция содержания молибдена в костной ткани при этом снижается.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Меликова Э.Р. Влияние молибдата аммония на функцию почек у паратиреоидэктомированных крыс /Э.Р.Меликова, В.Б. Брин // **Вестник новых медицинских технологий.** – 2013. – Т. 20. – № 4. – С.71 – 73.
2. Брин В.Б. Влияние кальцитонина на почечные эффекты внутрижелудочного введения молибдата аммония / В.Б Брин, Э.Р. Меликова // **Владикавказский медико биологический вестник.** – 2014. – Т.ХVIII. – №27. – С.26-30.
3. Брин В.Б., Сравнительный анализ эффектов внутрижелудочного и подкожного путей введения молибдата аммония на функцию почек в условиях гипервитаминоза D₃ / В.Б Брин, Э.Р. Меликова // **Известия Самарского научного центра Российской академии наук.** – 2014.-Т.16.-№5
4. Брин В.Б., Изменения мочеобразовательной функции почек под влиянием молибдата аммония у интактных крыс и в условиях экспериментальной гиперкальциемии / В.Б.Брин, Э.Р. Меликова., Ж.К. Албегова, Э.М. Гаглоева // **Журнал Нефрология.** – 2014г. – Т.18. – №5. – С.29 -38.
5. Меликова Э.Р. Влияние подкожного и внутрижелудочного введения молибдата аммония на водовыделительную и электролитовыделительную функцию почек при экспериментальном гипопаратиреозе /Э.Р.Меликова,В.Б.Брин // **Вестник новых медицинских технологий.**–2015–.Т.22. – №4. – С11-116.
6. Меликова Э.Р.Сравнительный анализ эффектов внутрижелудочного и подкожного путей введения молибдата аммония на функцию почек в условиях кальцитониновой гипокальциемии / Э.Р. Меликова // Материалы II-й Юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА.– 2014. – С.167-174.
7. Меликова Э.Р. Влияние подкожного и внутрижелудочного введения молибдата аммония на водовыделительную и электролитовыделительную функцию почек при экспериментальном гипопаратиреозе / Э.Р. Меликова //XXII Съезд физиологического общества имени И.П.Павлова тезисы докладов.-Москва-Волгоград,– 2013.
8. Брин В.Б. Влияние молибденовой и свинцовой интоксикации на обмен кальция у крыс в условиях экспериментальной гипо- и гиперкальциемии /В.Б. Брин, Э.Р.Меликова, В.О.Ахполова // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2016. – №3. – С.28-33.
9. Брин В.Б. Гипокальциемия усиливает нефротоксические эффекты молибдата аммония / В.Б.Брин, Э.Р.Меликова // **Патогенез.** – 2017г – Т.15. – №2. – С.57 -61.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Фон – показатели у интактных животных;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
 R_{H_2O} – канальцевая реабсорбция воды;
Мо. в/ж – внутривенное введение молибдата аммония;
Мо. п/к – подкожное введение молибдата аммония;
ГПТ. – гипопаратиреоз;
ЛО. – ложнопериоститы;
КТ. – кальцитонин;
ГВД. – гипервитаминоз D;
 $CaCl_2$ – раствор хлорида кальция.
 $U_{Na} * V$ – экскреция натрия;
ФЗ Na. – фильтрационный заряд натрия;
 $RfNa.$ – канальцевая реабсорбция натрия;
 $U_{Ca} * V$ – экскреция кальция;
ФЗ Ca. – фильтрационный заряд кальция;
 $RfCa.$ – канальцевая реабсорбция кальция.

Elionora Rolandovna Melikova

Features of development of molybdenum intoxication renal manifestations in rats under conditions of altered calcium homeostasis

Molybdenum intoxication was caused in the Wistar rats by intragastric or subcutaneous administration of ammonium molybdate solution (50 mg / kg) for one month on the background of the created models of hypercalcemia (hypervitaminosis D₃ or introduction of calcium chloride) or hypocalcemia (administration of calcitonin or removal of the parathyroid glands). The processes of urine formation, excretion of protein and electrolytes, the content of calcium and molybdenum in the bones, histological signs of toxic nephropathy were studied. It has been established that molybdenum nephropathy was manifested by an increase in the volume of spontaneous diuresis due to a decrease in tubular water reabsorption, increase of sodium excretion and calciuresis, with a decrease in cation reabsorption, proteinuria, and decreased osmolarity of urine. The content of molybdenum in the bones increased with their decalcification.

The manifestations of molybdenum intoxication under conditions of altered homeostasis of calcium depend not only on the nature of the change in calcium metabolism, but also on the way molybdenum enters the body. Thus, the state of hypocalcemia caused by the administration of calcitonin was accompanied by more pronounced signs of the renal structure and function impairment with intragastric administration of molybdenum, and hypocalcemia after parathyroidectomy promoted greater nephropathy in parenteral metal administration. The damaging effect of molybdenum in its intragastric administration combined with hypervitaminosis D also increased, apparently due to increased absorption of the metal. At the same time, the content of molybdenum in bone tissue increased and decalcification intensified. In parenteral administration of ammonium molybdate, experimental hypercalcemia caused by excess vitamin D contributed to a less disruption of the renal functional state and histological manifestations, a decrease in the cumulation of molybdenum in bone tissue, and a lower its decalcification. A similar decrease in the intensity of the functional and structural features of molybdenum nephropathy occurred in hypercalcemia caused by intragastric calcium chloride administration.