

УДК: 612.014

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЖИВОТНЫХ ПРИ ПОТРЕБЛЕНИИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ КАЛЬЦИЯ

Айзман Р.И.^{1,2}, Недовесова С.А.¹, Трофимович Е.М.², Турбинский В.В.²

1-ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»,
Новосибирск, Россия

2-ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, Новосибирск, Россия

В статье рассматривается влияние длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием ионов Ca²⁺ на водо- и ионоуретическую функцию почек и гормональные показатели плазмы крови крыс линии Wistar 3 групп (10 мг/дм³ – контроль, 60 – 1-я группа и 120 – 2-я группа, мг/дм³). Показано, что в течение первых 2 месяцев от начала эксперимента развивается стрессовая реакция почек, характеризующаяся уменьшением водовыделительной функции в условиях покоя и увеличением экскреции ионов после водной нагрузки, что имеет противоположную направленность почечному ответу в нормальных условиях. К 6 месяцу эксперимента происходит адаптация почечной функции. При этом у крыс 2-й экспериментальной группы снижается концентрация гормона стресса – кортизола и гормонов щитовидной железы, что может свидетельствовать об истощении регуляторных механизмов в результате длительного напряжения гормональной системы.

Ключевые слова: кальций, питьевая вода, функция почек, гормоны, плазма крови

THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN ANIMALS FOLLOWING THE CONSUMPTION OF DRINKING WATER WITH HIGH CALCIUM CONCENTRATION

Aizman R.I.^{1,2}, Nedovesova S.A.¹, Trofimovich E.M.², Turbinsky V.V.²

1-FSBEI HE «Novosibirsk State Pedagogical University», Novosibirsk, Russia

2- FBUN «Novosibirsk SRIHygiene» Rospotrebnadzor, Novosibirsk, Russia

The paper considers the effects of prolonged consumption of drinking water with high concentration of ions Ca²⁺ on renal function and hormonal parameters in blood plasma of Wistar rats of 3 groups (10 mg/dm³ – control, 60-group 1, and 120-group 2, mg/dm³). It is shown that during the first 2 months from the experimental start, stress renal reaction characterized by lower water excretion at rest, and higher excretion of the major ions after water load develops that is opposite to renal response under normal conditions. By the 6th experimental month, the adaptation of renal function is observed. In rats of experimental group 2, the concentrations of the stress hormone – cortisol and thyroid hormones decreased which may indicate the depletion of regulatory mechanisms as a result of prolonged stress of the hormonal system.

Key words: calcium, drinking water, renal function, hormones, blood plasma

Согласно федеральному закону № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. (в редакции от 28.11.2015 г.) под санитарно-эпидемиологическим благополучием населения следует понимать «...состояние здоровья населения, среды обитания человека, при котором отсутствует

вредное воздействие факторов среды обитания на человека и обеспечиваются благоприятные условия его жизнедеятельности» [2].

Исходя из характеристики регионов Российской Федерации, выделенных по комплексу санитарно-гигиенических, медико-демографических и социально-экономических показателей (по данным 2015 г.), приоритетной проблемой Новосибирской области является удовлетворение качества источников водоснабжения и качества питьевых вод, подаваемых населению (процент частоты нестандартных проб питьевых вод – 13,9%) [4].

Во многих районах области в воде отмечается повышенное содержание солей кальция и магния, определяющих ее жесткость [3]. Известно, что чем выше жесткость воды, тем больше ее негативное влияние на организм [6]. В то же время в имеющейся литературе нет критериев для количественной оценки возможного риска, связанного с повышенной жесткостью питьевой воды на органы и системы организма [7].

В связи с этим целью настоящего исследования стало изучение влияния длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием ионов кальция на водо- и ионоуретическую функцию почек и гормональные показатели плазмы крови крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на взрослых крысах самцах линии Wistar в течение 6 месяцев. Все животные содержались в стандартных условиях вивария на стандартизированном корме и свободном доступе к воде.

В динамике наблюдения (на 1-м, 2-м и 6-м месяцах) потребления животными питьевой воды с концентрацией кальция 10 мг/дм³ (контроль), 60 (1-я группа) и 120 (2-я группа) мг/дм³ – экспериментальные группы изучали функцию почек путем сбора фоновых проб мочи в течение 4 часов и через 3 часа после 5% водной нагрузки в соответствии с методическими рекомендациями [5]. В собранных образцах определяли объем мочи, концентрацию макроэлементов (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2}) и осмолярность. На основании этих данных общепринятыми методами рассчитывали водо- и ионовыделительную функции почек [1]. В конце эксперимента крыс забивали и собирали пробы крови для гормонального исследования плазмы.

Концентрацию электролитов Na^+ и K^+ в моче определяли методом пламенной фотометрии (BWB-XP FLAME PHOTOMETER, Великобритания); концентрации ионов Ca^{+2} , Mg^{+2} , креатинина – методом биохимического анализа проб (анализатор «BS-200E», Китай); осмолярность мочи измеряли методом криоскопии (миллиосмометр «Osmomat», Германия), концентрацию гормонов – иммуноферментным методом (фотометр «Multiskan FC», США).

Статистический анализ результатов исследования проводили методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и стандартных программ пакета Microsoft Office.

Все эксперименты выполняли в соответствии с Международными рекомендациями, принятыми Международным советом научных обществ (CIOMS) в 1985 г., со ст. XI Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и правилами лабораторной практики в РФ (Приказ МЗ РФ от 19.06.2003, № 267).

Результаты исследования и обсуждение. Уже через месяц после приема питьевой воды с концентрацией Ca 120 мг/дм³ наблюдалось напряжение диуретической функции почек, что проявлялось в достоверном уменьшении фонового диуреза, скорости

клубочковой фильтрации (СКФ), повышении относительной реабсорбции жидкости и осмолярности мочи, что характерно для активации осморегулирующих механизмов.

В группе с содержанием $\text{Ca } 60 \text{ мг/дм}^3$ отличий по сравнению с контролем не выявлено. После приема 5% водной нагрузки во всех группах животных развивалась осморегулирующая диуретическая реакция с повышением СКФ, торможением реабсорбции жидкости и снижением осмолярности (табл.1).

Таблица 1

Диуретическая функция почек крыс на втором месяце эксперимента

Показатель	Концентрация Ca^{+2} , мг/дм ³		
	Контроль	$\text{Ca}^{+2} 60$	$\text{Ca}^{+2} 120$
Фон			
V, мл/100г*час	0,29±0,04	0,22±0,04	0,17±0,02*
СКФ, мл/100г*час	28,57±1,51	22,49±2,29 *	21,12±2,10 *
%RH ₂ O, %	98,99±0,08	99,02±0,13	99,26±0,08 *
U _{osm} , Мосм/л	982±89,5	1253,0±117,6	1602,4±129,3*
После 5% от массы тела водной нагрузки (через 3 часа)			
V, мл/100г*час	1,35±0,06	1,41±0,05*	1,29±0,08
СКФ, мл/100г*час	35,99±2,33	32,03±2,56	34,01±2,08
%RH ₂ O, %	96,19±0,17	95,41±0,36	96,15±0,22
U _{osm} , Мосм/л	162,80±20,51	192,20±15,04	217,20±20,99

Примечания: здесь и в последующих таблицах: 1.* $p < 0,05$ по сравнению с контролем; 2.** $p < 0,01$ по сравнению с контролем; 3. Δ $p < 0,05$ по сравнению с оптимальным содержанием данного иона

Через 2 месяца в фоновых пробах мочи экспериментальных животных по сравнению с контролем сохранялась тенденция к снижению диуреза и повышению реабсорбции жидкости при низком уровне СКФ и повышении осмолярности мочи. После водной нагрузки отмечалась более выраженная реакция разведения в сравнении с фоновыми значениями, но при этом менее существенная по сравнению с 1-м этапом наблюдения. Различия между группами уже были несущественными (табл. 2).

Таблица 2

**Диуретическая реакция почек крыс через 2 месяца
после начала эксперимента**

Показатель	Концентрация Ca ⁺² , мг/дм ³		
	Контроль	Ca ⁺² 60	Ca ⁺² 120
Фон			
V, мл/100г*час	0,18±0,03	0,10±0,03	0,10±0,04
СКФ, мл/100г*час	4,84±0,85	4,51±0,90	4,94±1,20
%RH ₂ O, %	94,82±1,74	97,96±0,23	97,98±0,30
U _{osm} , Мосм/л	1270,33±206,9	1593,67±203,7	1002,11±72,05 ^Δ
После 5% от массы тела водной нагрузки (через 3 часа)			
V, мл/100г*час	1,05±0,09	1,32±0,07 *	1,12±0,10
СКФ, мл/100г*час	11,34±1,40	11,96±0,67	12,85±0,73
%RH ₂ O, %	90,29±0,88	88,87±0,61	91,10±0,94
U _{osm} , Мосм/л	409,11±98,69	274,44±18,23	247,22±29,01

На 6 месяцев почечная функция на фоне, которая наиболее отчетливо отражала осморегулирующую реакцию в условиях ограничения жидкости утром натошак, снова свидетельствовала о напряжении осморегулирующих механизмов во 2-й группе крыс: снижение диуреза, повышение реабсорбции жидкости и осмолярности (табл. 3).

Таблица 3

**Диуретическая реакция почек крыс через 6 месяцев
после начала эксперимента**

Показатель	Концентрация Ca ⁺² , мг/дм ³		
	Контроль	Ca ⁺² 60	Ca ⁺² 120
Фон			
V, мл/100г*час	0,20±0,02	0,25±0,02	0,17±0,01 ^Δ
СКФ, мл/100г*час	11,95±1,33	14,62±0,74	15,02±1,10
%RH ₂ O, %	98,26±0,25	98,28±0,16	98,89±0,06 * ^Δ
U _{osm} , Мосм/л	1147,81±127,69	1051,56±87,96	1565,81±122,02* ^Δ

Анализ ионоуретической функции почек, отражающей второй компонент осморегуляции – экскрецию электролитов, показал, что уже через 1 месяц после приема питьевой воды с разной концентрацией кальция наблюдалась парадоксальная реакция – достоверно более низкий уровень фоновой экскреции с мочой исследуемых катионов во 2-й экспериментальной группе, в основном за счет увеличения их реабсорбции (ЕФ ионов снижалась). Аналогичная тенденция наблюдалась и в 1-й экспериментальной группе по отношению к Na⁺ и K⁺. Такая парадоксальная реакция сохранялась и после 5% водной нагрузки – вместо снижения ионоуреза на гипоосмотический стимул – увеличение экскреции ионов, особенно выраженное во 2-й экспериментальной группе (табл. 4).

Таблица 4

**Ионоуретическая реакция почек крыс на первом этапе эксперимента
(через 1 месяц после начала наблюдения)**

Показатель нагрузки	до	Концентрация Ca ⁺² , мг/дм ³		
		Контроль	Ca ⁺² 60	Ca ⁺² 120
Фон				
UCaV, мм/100г*час		1,22±0,15	0,97±0,16	0,80±0,18*
EFCa, %		1,96±0,24	2,14±0,42	1,71±0,36
UMgV, мм/100г*час		0,94±0,10	0,73±0,11	0,53±0,07 **
EFMg, %		4,72±0,36	4,69±0,57	3,65±0,40
UNaV, мм/100г*час		12,28±1,14	7,38±0,74 **	7,76±2,06 *
EFNa, %		0,30±0,02	0,25±0,03	0,25±0,06
UKV, мм/100г*час		15,87±1,62	9,81±1,49 **	7,25±1,58**
EFK, %		8,09±1,18	6,06±0,68	4,82±0,82**
После 5% от массы тела водной нагрузки (через 3 часа)				
UCaV, мм/100г*час		0,82±0,17	1,11±0,25	1,39±0,49
EFCa, %		0,94±0,35	1,78±0,54	2,02±0,75
UMgV, мм/100г*час		3,84±0,27	4,02±0,25	3,91±0,22
EFMg, %		15,47±1,00	18,81±1,81	16,77±0,95
UNaV, мм/100г*час		5,05±0,88	16,99±3,40**	7,38±0,70 ^Δ
EFNa, %		0,10±0,02	0,40±0,11 **	0,15±0,01 ** ^Δ
UKV, мм/100г*час		36,78±2,97	36,57±2,09	43,74±2,48 ^{*Δ}
EFK, %		14,40±1,02	16,52±1,20	18,45±1,39 *

Через 2 месяца наблюдения фоновая экскреция ионов в экспериментальных группах также была ниже, чем в контроле, однако экскреция кальция имела тенденцию к повышению. После водной нагрузки наблюдалась аналогичная первому этапу более интенсивная по сравнению с контролем экскреция основных двухвалентных катионов (Ca⁺² и Mg⁺²), что отражало напряжение ионорегулирующих механизмов у экспериментальных животных (табл. 5).

Таблица 5

Ионоуретическая реакция почек крыс через 2 месяца после начала эксперимента

Показатель II этапа	Концентрация Ca^{+2} , мг/дм ³		
	Контроль		Контроль
<i>Фон</i>			
UCaV, мм/100г*час	0,33±0,06	UCaV, мм/100г*час	0,33±0,06
EFCa, %	3,83±1,25	EFCa, %	3,83±1,25
UMgV, мм/100г*час	0,56±0,10	UMgV, мм/100г*час	0,56±0,10
EFMg, %	16,60±5,43	EFMg, %	16,60±5,43
UNaV, мм/100г*час	0,12±0,01	UNaV, мм/100г*час	0,12±0,01
EFNa, %	0,02±0,01	EFNa, %	0,02±0,01
UKV, мм/100г*час	26,57±4,23	UKV, мм/100г*час	26,57±4,23
EFK, %	4,62±0,75	EFK, %	4,62±0,75
<i>После 5% от массы тела водной нагрузки (через 3 часа)</i>			
UCaV, мм/100г*час	0,18±0,03	UCaV, мм/100г*час	0,18±0,03
EFCa, %	0,66±0,07	EFCa, %	0,66±0,07
UMgV, мм/100г*час	2,29±0,28	UMgV, мм/100г*час	2,29±0,28
EFMg, %	21,88±2,84	EFMg, %	21,88±2,84
UNaV, мм/100г*час	0,79±0,28	UNaV, мм/100г*час	0,79±0,28
EFNa, %	0,05±0,02	EFNa, %	0,05±0,02
UKV, мм/100г*час	11,15±1,58	UKV, мм/100г*час	11,15±1,58
EFK, %	15,32±1,66	EFK, %	15,32±1,66

К 6-ому месяцу уже не выявлено достоверных отличий в ионоуретической функции почек экспериментальных животных по сравнению с контролем (за исключением увеличения реабсорбции K^+ и снижения реабсорбции Mg^{+2}), что следует расценивать как адаптацию ионорегулирующих механизмов к питьевой воде с повышенным содержанием кальция. Возможно, такое значительное увеличение реабсорбции внутриклеточного иона калия отражало активацию транспортных процессов в связи с повышением приема кальция (табл. 6).

Таблица 6

Ионоуретическая реакция почек крыс через 6 мес. после начала эксперимента

Показатель III этапа	Концентрация Ca^{+2} , мг/дм ³		
	Контроль	Ca^{+2} 60	Ca^{+2} 120
<i>Фон</i>			
UCaV, мм/100г*час	0,76±0,17	0,98±0,11	0,96±0,08
EFCa, %	2,51±0,54	2,67±0,29	2,79±0,17
UMgV, мм/100г*час	0,70±0,11	0,84±0,07	0,59±0,05 ^Δ
EFMg, %	3,33±0,46	3,60±0,42	2,01±0,16* ^Δ
UNaV, мм/100г*час	0,13±0,03	0,11±0,02	0,17±0,03
EFNa, %	0,01±0	0,01±0	0,01±0
UKV, мм/100г*час	34,17±6,72	46,32±3,23**	45,81±3,05**
EFK, %	75,55±1,54	72,44±4,20	39,20±1,92** ^Δ

Анализ концентрации основных стрессрегулирующих гормонов в плазме показал, что уже питьевая вода с уровнем Ca^{+2} 60 мг/дм³ вызывала по сравнению с контролем активацию продукции и секреции гормонов щитовидной железы, не изменяя концентрации кортизола.

Однако при увеличении дозы кальция в питьевой воде до 120 мг/дм³ к 6-ому месяцу происходило достоверное снижение концентрации кортизола и тиреотропинов (табл. 7).

Таблица 7

Влияние длительного потребления питьевой воды с превышенным содержанием кальция и магния на содержание в плазме крови основных гормонов

Группа	Показатели			
	Кортизол, нМ/л	Тиреотропный гормон, мМЕ/л	Трийодтиронин (Т3), нМ/л	Тироксин (Т4), нМ/л
Контроль	134,36±5,38	1,38±0,41	3,04±0,12	144,66±7,31
Ca ⁺² 60	131,95±2,55	5,12±0,94**	3,45±0,13**	152,64±7,06
Ca ⁺² 120	111,07±11,70*	1,45±0,66	2,81±0,17 ^Δ	124,56±9,72* ^Δ

Заключение. Таким образом, совокупность показателей, характеризующих реакцию организма на прием питьевой воды с разным содержанием Ca⁺², позволяет заключить, что в течение первых 2 месяцев после начала эксперимента развивалась стрессовая реакция, характеризующаяся парадоксальным почечным ответом на водную нагрузку и противоположной направленностью экскреции основных ионов в условиях покоя. К 6-ому месяцу наблюдения происходило в основном восстановление почечной реакции на водную нагрузку. К этому времени у крыс, получавших питьевую воду с содержанием Ca⁺² 120 мг/дм³, снижалась концентрация гормонов кортизола, Т₃, Т₄ и ТТГ, что, вероятно, свидетельствует об истощении регуляторных механизмов в результате длительного напряжения гормональной системы в первые месяцы эксперимента.

Список литературы:

1. Наточин Ю. В. Ионорегулирующая функция почек. – Л.: Наука, 1976. – 267 с.
2. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. (в редакции от 28.11.2015 г.) [Электронный ресурс]/ URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ (дата обращения: 15.05.2016).
3. Онищенко Г.Г. Вода и здоровье // Экология и жизнь. – 1999. – № 4. – С. 11–14.
4. Онищенко Г.Г., Зайцева Н.В., Май И.В., Андреева Е.Е. Кластерная систематизация параметров санитарно-эпидемиологического благополучия населения регионов Российской Федерации и городов федерального значения// Профилактическая медицина: актуальные аспекты анализа риска здоровью. – 2016. – № 1(13). – С. 4–14.
5. Орехов К.В., Айзман Р.И., Великанова Л.К., Тернер А.Я., Финкинштейн Я.Д., Трофимович Е.М. Возрастные аспекты исследования водно-солевого обмена и функций почек у человека с помощью водной и водно-солевых функциональных проб. Методические рекомендации. Утверждены МЗ СССР 28.12.83 г., № 11–14/22–6.
6. Суриц О.В. Кальций и магний в питьевой воде Еврейской автономной области и заболеваемость населения // Межрегиональная конференция «Комплексные исследования природной среды в бассейне р. Амур» (Хабаровск, 06–09.10.2009 г.). – Хабаровск, 2009. – С. 53–57.
7. Янчук Е.В., Крашенинина Г.И. Гигиеническая характеристика минерального состава воды подземных источников на территории Новосибирской области// Медицина и образование Сибири. – 2014. – № 3.