

ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЭФИРА И СНИЖЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕК У КРЫС

Проф. О. А. Наконечная, проф. И. В. Завгородний, доц. Р. О. Бачинский, доц. Д. И. Маракушин

Харьковский национальный медицинский университет

Приведены результаты экспериментальных исследований изучения особенностей токсического действия метилтретбутилового эфира в условиях холодового стресса и температурного комфорта на изменение показателей функционального состояния почек у крыс. Анализ результатов исследований свидетельствует о том, что метилтретбутиловый эфир (в сочетании со сниженной температурой) стал причиной более существенного изменения показателей функционального состояния почек. В условиях холодового стресса метилтретбутиловый эфир приводил к задержке азотистых шлаков в крови, на что указывает рост в ней уровня остаточного азота и мочевины. О нарушении функциональной способности почек свидетельствовала уремия на фоне компенсаторного снижения уровня мочевины в моче, а о снижении уровня хлоридов и креатинина в моче — нарушение клубочковой фильтрации почек.

Ключевые слова: метилтретбутиловый эфир, показатели функционального состояния почек, сочетанное действие, холодовой стресс.

ОСОБЛИВОСТІ СПОЛУЧЕНОЇ ДІЇ МЕТИЛТРЕТБУТИЛОВОГО ЕФІРУ ТА ЗНИЖЕНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК У ЩУРІВ

Проф. О. А. Наконечна, проф. І. В. Завгородній,
доц. Р. О. Бачинський, доц. Д. І. Маракушин

Наведено результати експериментальних досліджень вивчення особливостей токсичної дії метилтретбутилового ефіру в умовах холодового стресу та температурного комфорту на зміни показників функціонального стану нирок у щурів. Аналіз результатів досліджень свідчить про те, що метилтретбутиловий ефір (у сполученні зі зниженою температурою) призводив до істотніших змін показників функціонального стану нирок. В умовах холодового стресу метилтретбутиловий ефір спричиняв затримку азотистих шлаків у крові, що вказує на підвищення в ній рівня залишкового азоту і сечовини. Про порушення функціональної спроможності нирок свідчить уремія на тлі компенсаторного зниження рівня сечовини в сечі, а про зниження рівня хлоридів і креатиніну в сечі — порушення клубочкової фільтрації нирок.

Ключові слова: метилтретбутиловий ефір, показники функціонального стану нирок, сполучена дія, холодний стрес.

FEATURES OF THE COMBINED INFLUENCE OF METHYL TERT-BUTYL ETHER AND REDUCED TEMPERATURE ON THE FUNCTIONAL PARAMETERS OF KIDNEY IN RATS

O. A. Nakonechna, I. V. Zavgorodniy, R. O. Bachinskiy,
D. I. Marakushin

The results of experimental research study features of the toxic effect of methyl tert-butyl ether in the conditions of cold stress and thermal comfort in the change of functional state of kidney. Under the conditions of cold stress MTBE resulted to a delay of nitrogenous wastes in the blood, as evidenced by the growth therein of residual nitrogen and the level of urea. The uremia on the background of a compensatory decrease in the level of urea in the urine evidences about the violation of the functional ability of the kidneys. Decreasing of the level of chlorides and creatinine in the urine indicates on the violation of renal glomerular filtration.

Keywords: methyl tert-butyl ether, parameters of the functional state of kidney, combined influence, cold stress.

Трудовая и социальная среда, в рамках которой осуществляется деятельность человека, характеризуется комплексом взаимодействующих факторов, специфических для данного периода времени, а именно:

технологических, социально-бытовых условий и режимов труда. Обеспечение информированности специалистов об особенностях влияния на организм как отдельных количественных и качественных характеристик,

так и их комплекса дает возможность своевременно анализировать и устранять причины неблагоприятного воздействия факторов среды на организм человека [5].

Наиболее неблагоприятными с точки зрения масштабности возможных негативных последствий на здоровье человека следует признать действие химических и физических факторов. В частности, в производственных условиях ксенобиотики действуют на организм не изолировано, а, как правило, в сочетании с физическими факторами [2, 5].

К таким сочетаниям относится одновременное действие химических соединений и сниженной температуры воздуха.

Сфера использования химических веществ постоянно расширяется. Экологические требования к продуктам сгорания автомобильных двигателей привели к развитию производств реформулированных (экологически чистых) бензинов с кислородсодержащими компонентами — оксигенатами (спирты, простые эфиры). На практике как оксигенат в настоящее время широко используется метилтретбутиловый эфир (МТБЭ).

МТБЭ также используют во многих отраслях промышленности, в частности для синтеза лекарственных препаратов, как мономер для синтеза полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида [6, 10].

То есть в настоящее время МТБЭ активно влияет на загрязнение воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха, воды, почвы и может неблагоприятно воздействовать на разные профессиональные группы: рабочих нефтеперерабатывающих заводов, автозаправочных станций, перевозчиков горючего, водителей автомобильного транспорта, автомехаников, других категорий рабочих, а также на население в целом [5, 6].

Цель работы — изучить особенности токсического действия МТБЭ на организм лабораторных животных по критериям изменений показателей функционального состояния почек при сочетанном действии со сниженной температурой и в условиях температурного комфорта в подостром токсикологическом эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в условиях подострого эксперимента (1 мес. затравочного периода) на половозрелых крысах-самцах линии WAG весом 185–210 г после прохождения 14-дневного карантина. Животные содержались в общепринятых условиях вивария со свободным доступом к питьевой воде. Животные были разбиты на 4 группы по 6 животных в группе. Животные 1 группы подвергались сочетанному воздействию МТБЭ и сниженной температуры воздуха 4 ± 2 °С. Животные 2 группы подвергались изолированному воздействию только сниженной температуры 4 ± 2 °С, то есть были контролем по отношению к животным 1 группы. Животные 3 группы подвергались воздействию МТБЭ при температуре воздуха 25 ± 2 °С (нормальная температура окружающей среды). Животные 4 группы служили контролем при температуре воздуха 25 ± 2 °С.

Осуществляли тридцатикратное введение МТБЭ в желудок в дозе 1/10 ЛД₅₀ (500 мг/кг) и с экспозицией животных в двух разных термических режимах по 4 ч в день 5 раз в неделю. При этом МТБЭ вводили в желудок с помощью специального зонда в виде водного раствора, животным контрольной группы в эквивалентной дозе вводили дистиллированную воду.

Холодовой стресс моделировали в условиях 200-литровой затравочной камеры общего назначения, дополнительно оборудованной ячейками для изолированного свободного размещения животных, а также термоэлектрическим охлаждающим устройством типа «воздух — воздух», которое обеспечивает охлаждение воздушной среды в диапазоне температур 4 ± 2 °С. С целью выявления изменений изучаемых показателей их определение у контрольных и экспериментальных животных проводили до начала эксперимента, после 5, 15 и 30 затравок МТБЭ.

Для решения вопроса о нефротропности МТБЭ в условиях холодового стресса применена методическая схема, которая включала определение в динамике содержания остаточного азота крови титрометрическим гипобромидным методом (метод Раппопорта–Ейхгорна) [4],

креатинина сыворотки и мочи цветной реакцией Яффе (метод Поппера и соавт.) [4], мочевины крови и мочи уреазным методом [1], хлоридов мочи и сыворотки фотометрическим методом, белка мочи биуретовым методом [8], относительной плотности и рН мочи.

Работа выполнена на лабораторных животных из экспериментально-биологической клиники ХНМУ с учетом норм присмотра и кормления, утвержденных согласно принципам «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) [9], а также постановлению Первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2007) [7]. Опыты проводились в первой половине дня с учетом циркадных ритмов [3]. Полученные данные обработаны общепринятыми методами статистики (средняя, ошибка средней, критерий достоверности Фишера–Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получены результаты изменений показателей функционального состояния почек

у белых крыс при подостром влиянии метилтретбутилового эфира в условиях холодого стресса (табл. 1).

МТБЭ в условиях сочетанного воздействия со сниженной температурой на этапе 15 затравок приводил к изменениям функционального состояния почек в виде достоверного снижения уровня креатинина мочи, мочевины мочи, повышения уровня остаточного азота крови. Дальнейшее углубление сдвигов наблюдалось в конце периода подострого влияния (30 затравок), которое характеризовалось достоверным повышением уровня остаточного азота крови, снижением креатинина сыворотки и уровня хлоридов мочи, достоверным повышением мочевины крови и снижением уровня мочевины мочи.

МТБЭ в условиях температурного комфорта приводил к достоверному сдвигу только одного показателя — мочевины крови в конце периода подострого действия (30 затравок), а именно к уменьшению ее уровня в опыте до $5,61 \pm 0,25$ ммоль/л ($6,20 \pm 0,05$ ммоль/л в контроле) ($p < 0,05$).

Анализ результатов проведенных сравнительных исследований токсического действия

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек у белых крыс при подостром влиянии МТБЭ ($t = +4 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$)

Показатели	Контроль		МТБЭ	
	n	X±Sx	n	X±Sx
15 затравок				
Остаточный азот крови, ммоль/л	6	7,41 ± 0,01	6	9,53 ± 0,02*
Мочевина крови, ммоль/л	6	5,07 ± 0,68	6	5,4 ± 0,48
Мочевина мочи, ммоль/л	6	3,85 ± 0,29	6	2,75 ± 0,10*
Хлориды мочи, ммоль/л	6	55,63 ± 11,94	6	32,92 ± 4,72
Креатинин мочи, ммоль/л	6	1,99 ± 0,21	6	1,34 ± 0,08*
Белок мочи, г/л	6	3,78 ± 2,42	6	4,30 ± 2,82
рН мочи	6	7,13 ± 0,15	6	7,03 ± 0,12
Относительная плотность мочи, г/см ³	6	1,00 ± 0,01	6	1,01 ± 0,01
30 затравок				
Остаточный азот крови, ммоль/л	6	7,77 ± 0,01	6	9,53 ± 0,02*
Мочевина крови, ммоль/л	6	3,54 ± 0,21	6	4,32 ± 0,15*
Мочевина мочи, ммоль/л	6	5,72 ± 0,39	6	4,29 ± 0,41*
Хлориды сыворотки, ммоль/л	6	95,06 ± 3,32	6	94,70 ± 2,34
Хлориды мочи, ммоль/л	6	78,42 ± 2,63	6	61,28 ± 3,86*
Креатинин сыворотки, ммоль/л	6	10,42 ± 0,11	6	9,20 ± 0,37*
Креатинин мочи, ммоль/л	6	6,03 ± 2,07	6	5,71 ± 2,19
Белок мочи, г/л	6	2,07 ± 1,45	6	2,64 ± 0,63
рН мочи	6	7,44 ± 0,19	6	7,42 ± 0,26
Относительная плотность мочи, г/см ³	6	1,03 ± 0,01	6	1,03 ± 0,01

Примечание: * — $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

метилтретбутилового эфира на почки в двух разных термических режимах свидетельствует о том, что МТБЭ в сочетании со сниженной температурой приводил к более существенным изменениям показателей функционального состояния почек.

Так, в условиях холодового стресса МТБЭ приводил к задержке азотистых шлаков в крови, на что указывает азотемия и уремия. Доказательством нарушения азотовыделительной функции почек было повышение уровня мочевины крови на фоне компенсаторного падения уровня этого показателя в моче. Снижение уровня хлоридов и креатинина мочи свидетельствует о нарушении процесса клубочковой фильтрации.

ВЫВОДЫ

Результаты сравнительного изучения особенностей токсического действия МТБЭ на показатели функционального состояния почек при сочетанном действии со сниженной температурой и в условиях температурного комфорта в подостром токсикологическом эксперименте свидетельствуют о потенцирующем воздействии холодового стресса на нефротоксичность МТБЭ. Результаты экспериментальных исследований по изучению особенностей токсического действия МТБЭ в условиях холодового стресса (в частности усиления токсического эффекта) позволят в перспективе обосновать необходимость разработки и рекомендации для внедрения мер профилактики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Биохимические методы исследования в клинике : справочник / под ред. А. А. Покровского. — М. : Медицина, 1969. — 651 с.
2. *Завгородній І. В.* Токсикологія сполученої дії хімічних чинників та зниженої температури : матеріали П'ятого національного конгресу з біоетики, Київ, 23–25 вересня 2013 р. / І. В. Завгородній, Р. О. Бачинський, Д. П. Перцев // Науковий журнал МОЗ України. — 2013. — № 2 (3). — С. 101–107.
3. *Западнюк І. П.* Лабораторные животные : разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захарил. — Киев : Вища шк., 1983. — 383 с.
4. *Колб В. Г.* Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — Минск : Беларусь, 1982. — 366 с.
5. Медицина праці на сучасному етапі / Ю. І. Кундієв, І. М. Трахтенберг, В. І. Чернюк [та ін.] // Науковий журнал МОЗ України. — 2014. — № 1 (5). — С. 47–55.
6. Сполучена дія хімічних та фізичних чинників на репродуктивну систему щурів в умовах холодового стресу / І. В. Завгородній, Р. О. Бачинський, Д. П. Перцев [та ін.] // Медичні перспективи. — 2016. — Т. XXI, № 4. — С. 28–32.
7. Сучасні проблеми біоетики / відп. ред. Ю. І. Кундієв. — Киев : Академперіодика, 2009. — 278 с.
8. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица; пер. с англ. под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Лабинформ, 1997. — 960 с.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. — Strasbourg, 1986. — № 123. — 51 p.
10. Toxische Wirkung von Methylterärbutylether (MTBE) auf das männliche Reproduktionssystem unter Kältebedingungen / I. Zavgorodnij, W. Kapustnik, R. Batschinskij [et al.] // Zbl. Arbeitsmed. — 2013. — № 63, Heft 2. — P. 80–90.