

Zofia Marchewka

MECHANIZM NEFROTOKSYCZNEGO DZIAŁANIA WYBRANYCH METALI CIĘŻKICH

Pracownia Markerów Nefrotoksyczności Środowiskowej Katedry i Zakładu Toksykologii
Akademii Medycznej im. *Piastów Śląskich* we Wrocławiu
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. farm. *A. Długosz*

Hasła kluczowe: nefrotoksyczność, mechanizm, metale, kadm, rtęć, ołów.
Key words: nephrotoxicity, mechanism, metals, cadmium, mercury, lead.

Człowiek stale narażony jest na działanie różnego rodzaju ksenobiotyków w tym metali. Jednym z narządów wysoce podatnym na toksyczne uszkodzenia przez metale są nerki. Metale mogą uszkadzać każdy z odcinków nefronu. Elementem strukturalnym nerek najbardziej narażonym na toksyczne działanie metali są cewki proksymalne. Oprócz zaburzeń funkcjonowania, dochodzi także do uszkodzeń strukturalnych tej części nefronu. Uszkodzenia te obejmują utratę kontaktu komórka–komórka, skrócenie, a następnie zanik mikrokosmków komórkowych, zanik pofałdowań na powierzchni błony komórkowej, powstawanie pęcherzyków w cytoplazmie, zaburzenia struktury cytoszkieletu, obrzęk komórki, wakuolizację i fragmentację mitochondriów, obrzęk lizosomów, itd. (1, 2). Wysokie stężenia metalu prowadzą do martwicy kanalików proksymalnych spowodowanej bezpośrednim, cytotoksycznym działaniem metalu ciężkiego na komórki nabłonkowe.

W obrębie komórek cewki proksymalnej organellami najbardziej wrażliwymi na toksyczne efekty metali są mitochondria. Metale gwałtownie gromadzą się w tych strukturach, prawdopodobnie dostają się tam przez kanał wapniowy błony wewnętrznej mitochondrium. Następnie wiążą się z białkami transportującymi elektrony i hamują fosforylację oksydacyjną, czyli proces fundamentalny dla oddychania komórkowego. Powoduje to również uwolnienie wielu sygnałów śmierci komórkowej z mitochondriów oraz ogromnych ilości reaktywnych form tlenu (ROS) (1–3).

MECHANIZMY TOKSYCZNEGO DZIAŁANIA NA NERKI

Metale mogą działać nefrotoksycznie w wyniku kilku mechanizmów. Jednym z nich jest stres oksydacyjny. Jest on pierwszym etapem działania toksycznego większości metali. Manifestuje się m.in.:

- Obniżeniem poziomu wewnątrzkomórkowego antyutleniaczy (przede wszystkim GSH) i cząsteczek odpowiedzialnych za neutralizację wolnych rodników (witaminy E i C),

- zahamowaniem aktywności enzymów, które biorą udział w metabolizmie i neutralizacji reaktywnych form tlenu, takich jak: GSH- peroksydazy, GSH-reduktazy, katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej,

- zwiększoną produkcją ROS (anionu ponadtlenkowego, wodoronadtlenków, rodników hydroksylowych, itd.). W komórkach nabłonka kanalikowego ROS mogą obniżać poziomy CYP i GSH, oraz upośledzać resorpcję zwrotną jonów organicznych, glukozy i aminokwasów.

Metale aktywne oksydoredukcyjnie, tj. Fe, Cu, Cr mogą bezpośrednio katalizować wytwarzanie rodnika hydroksylowego z nadtlenu wodoru w reakcji Fentona, podczas gdy metale oksydoredukcyjnie nieaktywne, tj. Cd, Hg, Pt mogą hamować aktywność neutralizatorów wolnych rodników oraz stymulować powstawanie ROS w sposób pośredni (3).

Innym mechanizmem działania nefrotoksycznego są zaburzenia gospodarki wapniowej. Metale nefrotoksyczne mogą w sposób bezpośredni lub pośredni (poprzez zwiększoną produkcję ROS) wpływać na równowagę wapniową komórek. Dzieje się tak na skutek hamowania kanałów jonowych, pomp, kotransporterów obecnych w błonie luminalnej komórek cewek bliższych nerek lub też w efekcie degradacji lizosomów i proteosomów (a co za tym idzie, uwolnienia licznych enzymów wewnątrzkomórkowych). Poziom wapnia w komórce może się też wahać wraz ze zmianami oksydo-redukcyjnymi w komórce, powodowanymi przez stres oksydacyjny.

Obserwowano gwałtowną mobilizację Ca^{2+} w przypadku intoksykacji Cd i innymi metalami dwuwartościowymi w kulturach fibroblastów. Wzrost poziomu wapnia wewnątrz komórki ma poważne konsekwencje dla cytoszkieletu, funkcjonowania organelli, polarności komórki. Może także prowadzić do nekrozy lub apoptozy komórki. Wykazano wzrost poziomu Ca^{2+} w tkance nerek pod wpływem Cd, Hg i cisPt. (2, 3).

Nekroza i apoptoza – te oba procesy są bezpośrednim efektem stresu oksydacyjnego oraz zaburzeń gospodarki wapniowej, wywołanych działaniem metali nefrotoksycznych. Jednak to, czy komórka zostanie skierowana na drogę apoptozy czy nekrozy zależy od stężenia toksycznego metalu, od poziomu i czasu trwania zatrucia, wpływającego na stopień uszkodzenia komórki. Np. niskie stężenia metali ciężkich, powodujące mniejszą produkcję ROS i niecałkowitą inhibicję oksydacyjną fosforylacji, najczęściej skutkują apoptozą. Natomiast nagła ekspozycja komórek nerkowych na wyższe stężenia metali lub też akumulacja metali na skutek ekspozycji chronicznej prowadzi do gwałtownego załamania metabolizmu komórkowego, a w efekcie – do nekrozy. W eksperymentach na zwierzętach traktowanych średnimi dawkami nefrotoksyn obserwowano w tej samej tkance zarówno nekrozę, jak i apoptozę komórek (3, 4).

Inne zachodzące w komórkach nerek procesy patologiczne będące wynikiem działania metali nefrotoksycznych to:

- inhibicja kanałów jonowych, ATP-azy i systemów przENOŚNIKOWYCH,
- upośledzenie endocytozy i krąŻENIA pĘCZERZYKÓW WENĘTRZKOMÓRKOWYCH,
- up – regulacja białek szoku termicznego i białek oporności wielolekowej w błonie rąbka szczoteczkiowego,
- destabilizacja i utrata integralności błon komórkowych (3).

W efekcie narażenia na stosunkowo wysokie dawki metali ciężkich, w obrazie mikroskopowym najczęściej pojawia się martwica kanalików proksymalnych z towarzyszącym temu rozszerzeniem ich światła i obecnością wałeczków białkowych. Martwica może być spowodowana bezpośrednim, cytotoksycznym działaniem metalu ciężkiego na komórki nabłonkowe. Natomiast obkurczenie naczyń nerkowych, spowodowane uwalnianiem reniny, prowadzi do niedokrwienia jako efektu wtórnego. Uważa się, że nefrotoksyczne działanie metali ciężkich składa się z dwóch komponentów: naczyniowego, przez uwalnianą reninę, oraz martwicy komórek kanalików proksymalnych spowodowanej akumulacją metalu w tych komórkach (1, 4).

WYBRANE METALE O DZIAŁANIU NEFROTOKSYCZNYM

Kadm – zastosowanie w przemyśle. W przemyśle kadm znajduje zastosowanie przy produkcji zasadowych akumulatorów, tzw. baterii niklowo-kadmowych, przy wytwarzaniu stopów z miedzią, stosowanych w elektrotechnice, w reaktorach jądrowych (jako regulator łańcuchowej reakcji rozszczepiania uranu przez wychwyt neutronów), przy wytwarzaniu powłok ochronnych przed korozją dla innych metali (5).

W postaci chlorku kadmu jest wykorzystywany jako środek chemicznej ochrony roślin (pestycyd) oraz do produkcji błon filmowych i barwienia tkanin, natomiast siarczany kadmu używany jest jako stabilizator w produkcji tworzyw sztucznych, barwników.

Największe ryzyko zatrucia kadmem występuje w zakładach przemysłowych produkujących stopy, w hutnictwie cynku, przy galwanizacji stali, w spawalnictwie, przy produkcji akumulatorów (6, 7).

Nefrotoksyczność kadmu. Wieloletnie badania udowodniły, że nerki są organem najbardziej narażonym na działanie kadmu. Kora nerek jest szczególnie wrażliwa na jego oddziaływanie. Perfuzje *in vivo*, na izolowanych segmentach cewki proksymalnej oraz na liniach komórkowych wykazują, że we wszystkich trzech segmentach nefronu kadm jest wchłaniany w części szczytowej, ale proces ten w największym stopniu dotyczy segmentu S1, co sugeruje najbardziej toksyczne działanie kadmu właśnie na ten odcinek (8).

Nieodzownym warunkiem toksyczności kadmu jest jego przedostanie się do komórek cewki proksymalnej oraz obecność w formie jonu nieorganicznego w przestrzeni cytoplazmatycznej. Aby tak się stało, kadm musi przekroczyć granicę błony komórkowej i błon wewnątrzkomórkowych.

Najlepiej poznanym mechanizmem transportu kadmu do komórek cewki proksymalnej jest transport przy udziale metalotioneiny (MT). Związany w tej formie kadm może przekroczyć zarówno szczytową, jak i podstawną błonę komórek cewki proksymalnej na zasadzie endocytozy.

Kadm może również wiązać się z receptorami innych pierwiastków, przede wszystkim z transporterem metali dwuwartościowych (DMT1) (2, 8).

Inny mechanizm transportu kadmu przez błony może mieć związek z wysokim powinowactwem tego pierwiastka do grup sulfhydrylowych, w jakie bogaty jest np.

glutation (GSH), aminokwasy (metionina, cysteina) czy organiczne kationy i aniony (homocysteina, N-acetylocysteina).

Mechanizm nefrotoksyczności kadmu na poziomie komórkowym cechuje się działaniem wielokierunkowym:

Tworzenie reaktywnych form tlenu (ROS). Produkcja ROS jest konsekwencją wypierania metali oksydo-redukcyjnie aktywnych, np. Fe^{2+} , Cu^{2+} , z połączeń z MT przez wolne jony kadmu, a następnie bezpośredniego działania tych metali w reakcji *Fentona*:



Ponadto produkcja zwiększonych ilości ROS może też mieć związek ze zmniejszeniem się stężeń endogennych antyoksydantów, takich jak GSH czy innych białek zawierających grupy sulfhydrylowe (9).

Degradacja zmodyfikowanych oksydacyjnie Na^+ – zależnych protein. Powstające w wyniku stresu oksydacyjnego reaktywne formy tlenu prowadzą do zmian strukturalnych i funkcjonalnych wielu białek komórkowych, w tym tak istotnych dla funkcjonowania komórki jak Na^+/K^+ -ATPazy czy Na^+ -zależne kanały dla składników odżywczych. Zaburzenia te mogą prowadzić m.in. do wystąpienia syndromu Fanconiego.

Indukcja apoptozy. Jeśli zwiększony poziom wolnych rodników tlenowych nie zostanie zredukowany przez komórkowe procesy naprawcze, to komórki narażone na działanie kadmu mogą wkroczyć na drogę apoptozy lub nekrozy. Badania dowodzą, że niskie stężenia kadmu wewnątrz komórek cewki proksymalnej indukują apoptozę, nigdy zaś nekrozę, natomiast wyższe – zarówno apoptozę, jak i nekrozę (8–10).

Zaburzenia funkcji mitochondriów. W komórkach kadm łączy się z białkami cytoplazmy, jąder komórkowych czy błon wewnątrzkomórkowych, jednak najbardziej wrażliwymi na działanie kadmu organellami są mitochondria komórek nerkowych i innych organów ssaków (2).

Tylko forma zjonizowana kadmu, niezwiązana z metalotioneiną jest toksyczna. Konjugaty i formy związane kadmu nie są toksyczne same w sobie, ale dopiero po uwolnieniu wolnych jonów kadmu z tych połączeń.

Również to, czy doszło do zatrucia ostrego czy może intoksykacji przewlekłej (co jest bardziej charakterystyczne dla zatruc przemysłowych) będzie miało wpływ na obraz kliniczny zatrucia. Udowodniono, że objawy zatrucia wolnym kadmem są zupełnie inne od zatrucia kompleksem CdMT. W pierwszym przypadku najczęściej występuje calciuria i poliuria, natomiast w drugim – nekroza cewek proksymalnych i syndrom *Fanconiego* (10). Ze względu na długi okres półtrwania, kadm jest uważany za ksenobiotyk kumulujący się w organizmie i częściej wywołujący zatrucia przewlekłe niż ostre. W przypadku zatrucia ostrego w wyniku inhalacji związków kadmu głównym celem toksycznego działania są płuca. Natomiast w przypadku zatrucia chronicznego, zarówno drogą inhalacyjną, jak i doustną, najbardziej narażone na uszkodzenia są nerki (11, 12).

Badania przeprowadzone na szczurach pokazują, że w wyniku jednorazowej intoksykacji kadmem dochodzi do: hiperkalciurii, hiperfosaturii, hipokaliemii, ale bez

jakiegokolwiek zmiany współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR), czyli nie dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerek (3). Inaczej wygląda obraz kliniczny przewlekłego zatrucia kadmem. Intoksykacji towarzyszą: proteinuria, zwiększone wydalanie albumin, globulin, β_2 -mikroglobuliny oraz kreatyniny osoczowej z moczem. Mogą również wystąpić: glukozuria, fosfaturia oraz zwiększone wydalanie aminokwasów z moczem. Ponadto stężenie wapnia w moczu jest podwyższone oraz dochodzi do zahamowania hydroksylacji metabolitów witaminy D3. Dochodzi także do powiększenia nerek, nekrozy cewek proksymalnych i obrzęku kłębuszków w wyniku wcześniej omówionych procesów (13).

Bardzo charakterystycznym objawem działania kadmu jest również hamowanie wielu Na^+ -zależnych transporterów m.in. dla fosforu, glukozy i aminokwasów. W końcowych segmentach cewek blokowane są również kanały jonów. Kadm jest też potencjalnym blokerem kanałów dla reszt siarczanowych. Jako jon dwuwartościowy, Cd^{2+} może też konkurować z Fe^{2+} czy Zn^{2+} o miejsce wiążące z ich transporterami, co może prowadzić do zmniejszonego ich wchłaniania i w efekcie – niedoboru (3, 14).

Rtęć – zastosowanie w przemyśle. Zastosowanie rtęci w przemyśle i w związku z tym narażenie pracowników na ten ksenobiotyk, jest bardzo duże. Rtęć elementarna znajduje zastosowanie w produkcji chloroalkanów, w produkcji amalgamatów stosowanych w stomatologii. Ponadto rtęć jest wykorzystywana do wytwarzania i naprawy takich przyrządów jak termometry, barometry, sfignomanometry, baterie i przełączniki elektroniczne. Najbardziej narażeni zawodowo na pary rtęci są przede wszystkim jednak pracownicy przemysłu wydobywczego.

Związki nieorganiczne rtęci są wykorzystywane jako środki przeciwbakteryjne, miejscowe antyseptyki, składniki środków nablyszczających skórę, farb czy barwników stosowanych do wykonywania tatuażu. Tlenek rtęci jest wciąż stosowany w bateriach i żarówkach fluorescencyjnych. Natomiast związki organiczne rtęci są stosowane jako biocydy (środki ochrony roślin takie jak fungicydy czy pestycydy), jako antyseptyki i medyczne środki konserwujące (np. tiomersal czy boran fenylortęciowy) (15).

Nefrotoksyczność rtęci. Nerki są narządem o największej kumulacji rtęci, niezależnie od postaci tego metalu. Mechanizm powodujący gromadzenie ksenobiotyku właśnie w tym narządzie nie jest jasny. Wiadomo, że najbardziej wrażliwa na działanie rtęci jest kora nerki, na granicy styku z warstwą zewnętrzną rdzenia, a w jej obrębie segment S3 cewek proksymalnych, przy czym przy wzroście stężenia ksenobiotyku efekt toksyczny rozszerza się na segmenty S1 i S2 (14).

Istnieje wiele hipotez tłumaczących, jakie mechanizmy są wykorzystywane do transportu rtęci do cewek proksymalnych nerek. Z pewnością ważną rolę, podobnie jak w przypadku kadmu odgrywa transport w połączeniu z metalotioneiną. Jednak nawet wtedy niezbędny jest przenośnik w błonie cewek, który mógłby przetransportować uwolniony z kompleksu pierwiastek, gdyż rtęć jest bezwzględnie toksyczna i nie posiada w organizmie ludzkim własnego systemu transportującego. Istnieją co najmniej dwa tego typu mechanizmy, jeden związany z transportem przez błonę szczytową cewki proksymalnej, drugi z transportem przez błonę podstawną.

Inna hipoteza zakłada, że jony rtęciowe są połączone z albuminami i w tej postaci, na zasadzie endocytozy, są pobierane do cewek proksymalnych. Albuminy bowiem zawierają duże ilości wolnych grup SH, do których rtęć wykazuje powinowactwo (16).

Nie ma żadnych wątpliwości, że toksyczne działanie rtęci i jej związków są efektem dużego powinowactwa tego pierwiastka do grup sulfhydrylowych białek, enzymów i innych związków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu (13).

W pierwszej kolejności rtęć atakuje błony komórkowe, bogate w grupy tiolowe. Po połączeniu z grupami sulfhydrylowymi, rtęć hamuje przede wszystkim funkcjonowanie sodowo-potasowej ATP-azy poprzez selektywne blokowanie reabsorpcji sodu. Wraz ze wzrostem stężenia ksenobiotyku dochodzi do kompletnej denaturacji tego enzymu. Ponadto rtęć łączy się z fosfolipidami i zaburza przepuszczalność błon komórkowych. W wyniku tego dochodzi do zwiększonego pobierania sodu przy jednoczesnej zwiększonej utracie potasu, co prowadzi do obrzęku komórek, w których obserwuje się również wzrost liczby wakuoli.

Szczególnie wrażliwe na nefrotoksyczne działanie rtęci wydają się być także mitochondria. W badaniach wykazano, że pod wpływem rtęci dochodzi do ogniskowego puchnięcia zewnętrznej błony mitochondrialnej i zaburzenia właściwego położenia błony wewnętrznej. Mitochondria stają się asymetryczne, pojawiają się wpuklenia błony zewnętrznej, a dezorganizacji błony wewnętrznej towarzyszy częściowy lub całkowity zanik grzebieni mitochondrialnych. Dodatkowo potencjał błonowy ulega zaburzeniu wskutek otwarcia licznych kanałów jonowych.

Kolejną strukturą komórki, która jest wrażliwa na działanie rtęci to jądro komórkowe, w obrębie którego obserwuje się kondensację chromatyny (17).

Dezorganizacja pracy mitochondriów w krótkim czasie prowadzi do stresu oksydacyjnego, ze wszystkimi jego następstwami, w tym peroksydacją lipidów komórkowych. Dochodzi również do niekontrolowanego, nadmiernego napływu jonów wapniowych do komórek, co jest kolejnym czynnikiem toksycznym dla mitochondriów. Pod wpływem wapnia uwalniane są enzymy lizosomalne, co stanowi sygnał aktywacji szlaku apoptozy lub też prowadzi do nekrozy (18, 19).

Po ekspozycji na nieorganiczne związki rtęci możliwa jest także reakcja immunologiczna, która skutkuje uszkodzeniem kłębuszków nerkowych i rozwinięciem się pełnoobjawowego zespołu nerczycowego (15). Reakcja immunologiczna może być wynikiem dwóch mechanizmów. Pierwszy z nich zakłada, że jon rtęciowy łączy się z białkami osocza, tworząc hapten, który pobudza syntezę przeciwciał i w efekcie prowadzi do powstawania kompleksów immunologicznych, odkładających się w świetle cewek proksymalnych. Według drugiej hipotezy pierwotne, bezpośrednie uszkodzenie nerek przez rtęć prowadzi do uwalniania z komórek cewek antygenów, przeciw którym tworzone są następnie przeciwciała (18).

Obraz kliniczny zatrucia rtęcią obejmuje redukcję przepływu nerkowego i postępujący spadek współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Mimo że przepływ nerkowy może wrócić do normy w ciągu 48 h, to GFR pozostaje zmniejszony przez dłuższy czas. Wyższe dawki związków rtęci powodują hipoperfuzję, co może spowodować ostrą niewydolność nerek. Dodatkowo pojawia się proteinuria, nekroza cewek oraz anuria (16, 20).

Tak więc na profil nefrotoksycznego działania rtęci składają się trzy główne czynniki: – selektywna kumulacja rtęci i jej związków w korze nerek, zwłaszcza w cewkach proksymalnych, – kowalencyjne wiązanie się ksenobiotyku z grupami sulfhydrylowymi białek i enzymów komórkowych, – tworzenie kompleksów immunologicznych w obrębie cewek proksymalnych.

Ołów – zastosowanie w przemyśle. Ołów znajduje szerokie zastosowanie w przemyśle, m.in. do produkcji akumulatorów, kabli, drutów, syntez przemysłu chemicznego, wyrobu osłon lutowniczych, produkcji łożysk, czcionek drukarskich, produkcji osłon zabezpieczających przed promieniowaniem radioaktywnym (stosowanych np. w diagnostyce medycznej), produkcji barwników, produkcji insektycydów.

Powszechnie znane organiczne związki ołowiu, tetrachlorek ołowiu i tetrametylek ołowiu, są stosowane jako dodatki do paliw i tym samym stanowią zagrożenie dla pracowników przemysłu rafineryjnego (7).

Narażenie zawodowe, oprócz wymienionych wyżej gałęzi przemysłu, obejmuje również hutnictwo (21, 22).

Nefrotoksyczność ołowiu. Największe narażenie zatrucia ołowiem w przypadku ekspozycji zawodowej zachodzi przez układ oddechowy. Powszechnie stosowane w przemyśle tlenki ołowiu osadzają się wtedy w głębszych odcinkach układu tchawiczo-oskrzelowego, skąd w większości są wchłaniane do krwioobiegu. nierozpuszczalne związki nieorganiczne ołowiu mogą być wchłaniane z dróg oddechowych na drodze fagocytozy. Jeszcze poważniejsze zagrożenie stanowią związki organiczne ołowiu, bardziej lipofilne, które dzięki temu mogą dostawać się do organizmu także drogą pokarmową oraz przez skórę.

Ołów w postaci związków nieorganicznych wydala się głównie przez nerki na drodze filtracji kłębuszkowej (7).

Mimo że narządem krytycznym dla ołowiu są kości, to pierwotna kumulacja tego pierwiastka zachodzi w nerkach. Jest to m.in. efektem wykorzystywania trzech różnych dróg transportu ołowiu do tych narządów: przede wszystkim filtracji kłębuszkowej, reabsorpcji zwrotnej oraz w najmniejszym stopniu, bezpośredniej absorpcji z naczyń krwionośnych (21).

W wyniku ekspozycji chronicznej dochodzi do gromadzenia ołowiu w cewkach proksymalnych, co prowadzi do ich uszkodzenia i rozwoju nefropatii ołowiczej. W chorobie tej wyróżnia się trzy etapy: ostrą odwracalną nefropatię, przewlekłą nefropatię o charakterze nieodwracalnym oraz powstawanie nowotworów wywodzących się z nabłonka kanalika nerkowego. Pod względem morfologicznym nefropatia ołowicza charakteryzuje się obecnością wewnątrzjądrowych ciał wtrętowych, kardiomegalią, cytomegalią oraz zmianami strukturalnymi w mitochondriach komórek nabłonka kanalików proksymalnych. Ciała inkluzyjne powstają w kilku etapach. Najpierw ołów wchłonięty do krwi tworzy kompleks z α_{2u} -globuliną, pochodzącą z wątroby. Następnie połączenie to jest wchłaniane do komórek docelowych i transportowane do jądra komórkowego. Powoduje to indukcję biosyntezy kwaśnej proteiny wiążącej ołów i tworzącej inkluzje wewnątrzjądrowe. Białko to zawiera liczne kwasy glutaminowe i asparaginowe. Może też stanowić mieszaninę kwaśnych białek o podobnych właściwościach fizykochemicznych. Główna frakcja

ołowiu w nerkach podczas ostrego zatrucia tym pierwiastkiem znajduje się właśnie w ciałach inkluzyjnych.

Ołów jest inhibitorem Na^+ , K^+ -ATPazy i Ca^{2+} -ATPazy. Zahamowanie tego pierwszego enzymu w nerkach prowadzi do odwracalnego nasilenia transportu jonów i wody do komórek tego narządu. Jest to przyczyną wzrostu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego, obrzmienia mitochondriów i zwiększenia masy nerek. Ołów obniża tkankowe poziomy GSH i tioli białkowych, sprzyja powstawaniu reaktywnych form tlenu, powodując tym samym peroksydację lipidów błonowych (4, 23).

Ponadto ołów może prowadzić do rozwoju zespołu *Fanconiego*, czyli do masywnej poliurii, glikozurii, aminoacidurii, proteinurii, calciurii oraz fosfaturii (21).

Przegląd najnowszej literatury pozwolił przedstawić wielokierunkowość nefrotoksyczności metali oraz szerokie ich zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu i tym samym niebagatelne zagrożenie dla zdrowia osób zatrudnionych w tych gałęziach przemysłu. Analiza przedstawionych różnorodnych mechanizmów nefrotoksyczności metali uświadamia, że działanie różnych metali obecnych w środowisku oraz w pracy może się sumować. Nakładające się na siebie oddziaływania wielu metali mogą zagrażać zdrowiu nawet w niskich stężeniach. Również stosunkowo duży przepływ krwi przez nerki, procesy prowadzące do zagęszczenia krwi i moczu (ultrafiltracji i resorpcji zwrotnej) oraz duża wrażliwość i aktywność metaboliczna nerek, prowadzą do deponowania metali w tym narządzie. Poznanie mechanizmów nefrotoksycznego działania metali, stwarza realne możliwości wprowadzenia nowych sposobów profilaktyki jak i wykrywanie niekorzystnych zmian biologicznych we wczesnej fazie i niedopuszczenie do ich utrwalenia. Dlatego niniejszy przegląd może być pomocnym opracowaniem dla toksykologów doświadczalnych i klinicznych. W literaturze fachowej wciąż bowiem brak jest monografii szczegółowo obrazującej ten temat, mimo wzrastającego narażenia na związki o tak ukierunkowanej toksyczności.

Z. Marchewka

THE MECHANISM OF NEPHROTOXIC ACTIVITY OF SELECTED HEAVY METALS

PIŚMIENICTWO

1. Duffs J.H., Worth H.G.J.: *Fundamental Toxicology*. RSC Publishing, 2006; 198-210. – 2. Sabolic I.: Common Mechanisms in Nephropathy Induced by Toxic Metals. *Nephrol. Physiol.*, 2006; 104: 107-114. – 3. Barbier O., Jacquillet G., Tauc M., Cougnon M., Poujeol P.: Effect of Heavy Metals on, and Handling by, the Kidney. *Nephrol. Physiol.*, 2005; 99: 105-110. – 4. Starek A.: *Toksykologia narządowa*. PZWL, Warszawa 2007; 184-187. – 5. Akesson A., Lundh T., Vahter M., Bjellerup P., Lidfeldt J., Nerbrand C., Samsioe G., Strömberg U., Skerfving S.: Tubular and Glomerular Kidney Effects in Swedish Women with Low Environmental Cadmium Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 2005; 113. – 6. Mumatz M.M., Ruiz P., De Rosa C. T.: Toxicity assessment of unintentional exposure to multiple chemicals. *Toxicol. and Pharmacol.*, 2007; 223: 104-113. – 7. Seńczuk W. i współpr.: *Toksykologia współczesna*. Wydawnictwo Lekarskie, PZWL, Warszawa 2006; 360-446: 829-846. – 8. Thevenod F., Friedman J.M., Katsen A.D., Hauser I.A.: Upregulation of multidrug resistance P-glycoprotein via NF κ B activation protects kidney proximal tubule cells from cadmium – and reactive oxygen species – mediated apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 275: 1887-1896. – 9. Thévénod F.: Nephrotoxicity and the Proximal Tubule. Insights from Cadmium.

Nephrol., 2003; 93: 87-93. – 10. *Jie L., Habeebu S.M., Klaassen C.D.*: Acute CdMT injection is not a good model to study chronic Cd nephropathy: comparison of chronic CdCl₂ and CdMT exposure with acute CdMT injection in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1998; 153: 48-58.

11. *Rana S.V.S.*: Metals and apoptosis: Recent developments. *J. of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2008; 22: 262-284. – 12. *Brzoska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J., Pilat-Marcinkiewicz B., Sawicki B.*: Liver and Kidney Function and Histology in Rats Exposed to Cadmium and Ethanol. *Alcohol and Alcoholism: International Journal of the Medical Council on Alcohol*... 2003; 38: 1. – 13. *Marquardt H., Schafer S.G., McCellan R., Welsch F.*: Toxicology. Academic Press, 1999; 14: 297-330: 755-803. – 14. *Vleet van T., Schnellmann R.G.*: Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin. Nephrol.*, 2003; (23)5: 500-508. – 15. *Brent J., Wallace K.L., Burkhatt K.* et al.: Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Elsevier Mosby, 2005; 837-869: 947-953. – 16. *Bridges C.C., Zalups R.K.*: Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005; 204: 274-308. – 17. *Carranza-Rosales P., Said-Fernandez S., Sepulveda-Saavedra J., Cruz-Vega D.E., Gandolfi A.J.*: Morphologic and functional alterations induced by low doses of mercuric chloride in the kidney OK cell line: ultrastructural evidence for an apoptotic mechanism of damage. *Toxicology*, 2005; 210: 111-121. – 18. *Werner M. et al.*: Nephrotoxicity of xenobiotics. *Clin. Chim. Act.*, 1995; 237: 107-154. – 19. *Kobal A.B., Horvat M., Prezelj M., Briski A.S., et al.* The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2004; 14: 4. – 20. *Jeng-Hsien Y., Hsiao-Min C., Chin-Man H., Chung-Ren J.*: Mercury-induced Ca²⁺ increase and cytotoxicity in renal tubular cells, *Life Sciences*, 2004; 74: 2075-2083.

21. *Garcia T.A., Corredor L.*: Biochemical changes in the kidneys after perinatal intoxication with lead and/or cadmium and their antagonistic effects when coadministered. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2004; 57: 184-189. – 22. *Nriagua J., Burtb B., Lindera A., Ismail A., Sohn W.*: Lead levels in blood and saliva in a low-income population of Detroit, Michigan.. *Int. J. Hyg Environ Health*, 2006; 209(2): 109-121. – 23. *Garcia T.A., Corredor L.*: Biochemical changes in the kidney after perinatal intoxication with lead and/or cadmium and their antagonistic effects when coadministered, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2004; 54: 184-189.

Adres: 50-417 Wrocław, ul. R. Traugutta 57/59.