



## ეკოლოგიური ფაქტორების როლი თირკმლის ქრონიკული დაავადების (CKD) განვითარებაში - ლიტერატურული მიმოხილვა

ნინო კოჩუაშვილი<sup>1,2</sup>, ნინო კიკვაძე<sup>1,2</sup> ნინო ჟუჟუნიაშვილი<sup>1</sup>, გიგი გორგაძე<sup>1</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო უნარ-ჩვევების ცენტრის სტუდენტური სამეცნიერო-კვლევითი ორგანიზაცია „ენდეგორი“

### აბსტრაქტი

გარემო არის ცოცხალი და არაცოცხალი ბუნების ის ნაწილი, რომელიც გარს არტყია ორგანიზმებს და უშუალოდ ან არაპირდაპირ მოქმედებს მათ ცხოველმყოფელობაზე, განვითარებასა და გამრავლებაზე. ტოქსიკური ნივთიერებების მომატება დასაშვებ ნორმაზე მეტად გარემოსა და ადამიანის ორგანიზმში იწვევს ისეთი ქრონიკული დაავადებების პროგრესულ მატებას, როგორცაა: სასუნთქი და გულ-სისხლძარღვთა სისტემების დაავადებები, გენეტიკური და თანდაყოლილი მანკები, ქრონიკული მოწამვლები, ავთვისებიანი სიმსივნეები, ალერგიები, სისხლის დაავადებები, ღვიძლის ქრონიკული დაავადებები.

თირკმელების ქრონიკული დაავადება (CKD) არის გლობალური საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის პრობლემა, რომელიც დაკავშირებულია ავადობისა და სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებლებთან. ის გავლენას ახდენს მთლიანი მოსახლეობის > 10%-ზე მთელ მსოფლიოში, რაც შეადგენს > 800 მილიონ ინდივიდს. თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარების რისკები შეფასებულ უნდა იქნას ჯერ კიდევ ემბრიოგენეზში.

CKD გამომწვევი გარემოს ნეფროტოქსიკური ფაქტორები შეიძლება კლასიფიცირდეს შემდეგნაირად: (1) მეტალები, (2) ჰაერის დაბინძურება და (3) სხვა არა მეტალების ზემოქმედება. დადასტურებულია, რომ სამრეწველო პროცესებში გამოყენებული ლითონები აბინძურებენ სასმელ წყალს, საკვებს და ნიადაგს, რითაც ზრდის მოსახლეობაზე ზემოქმედების რისკს. ჩვენ განვიხილავთ ლითონებს, რომლებიც ცნობილია ნეფროტოქსიური ეფექტით, მათ შორისაა დარიშხანი, კადმიუმი, ტყვია, ვერცხლისწყალი და ურანი. ტაივანში ჩატარებულმა პროსპექტულმა ობსერვაციულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ადამიანები, რომლებიც იღებენ  $\geq 50$  მკგ/ლ As-ს შემცველობით სასმელ წყალში აქვთ კლინიკურად აღიარებული CKD-ის რისკი 30%-ით  $\leq 10$  მკგ/ლ-თან შედარებით. ჯვარედინმა კვლევამ აჩვენა, რომ შარდის Cd მნიშვნელოვნად დადებითად იყო დაკავშირებული თირკმლის მილაკების ბიომარკერებთან, მათ შორის N-აცეტილ-β-D-გლუკოზამინიდაზასა და β2-მიკროგლობულინთან, ზოგად

პოპულაციაში ჩინეთში და კორეაში.

ბოლო კვლევებმა აჩვენა კავშირი ფტალატების ექსპოზიციასა და თირკმელების ფუნქციას შორის, მათ შორის თირკმელების ადრეული დაზიანების მარკერები, როგორცაა შარდის ალბუმინი/კრეატინინის თანაფარდობა და შარდის  $\beta$ 2-მიკროგლობულინი ( $\beta$ 2M) სხვადასხვა პოპულაციაში. ეპიდემიოლოგიური კვლევების სერია მხარს უჭერს ჰიპოთეზას, რომ ხანგრძლივმა გარემოზე ზემოქმედებამ მელამინის დაბალი დოზებით შეიძლება გაზარდოს თირკმელების არასასურველი შედეგების რისკი, მათ შორის უროლითიაზი, თირკმლის ადრეული დაზიანება და თირკმელების ფუნქციის გაუარესება მოზრდილებში.

ამ კვლევაში განხილული გარემოს დაზიანებებისა და თირკმელების დაავადებებს შორის კავშირთან დაკავშირებული ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებების უმეტესობა მომდინარეობს ჯვარედინი კვლევებიდან. გარემოს დამაზიანებლებსა და გენეტიკურ ფაქტორებს შორის ურთიერთქმედების შესწავლა შეიძლება დაეხმაროს დაავადების მგრძობელობის უკეთ შესწავლას, რაც თავიდან აგვაცილებს ავადობისა და სიკვდილიანობის გლობალურ ტვირთს გამოწვეულს ეკოლოგიური ფაქტორებით.

**საკვანძო სიტყვები:** ნეფროტოქსიკურობა, ეკოლოგიური ფაქტორები, ვერცხლისწყალი, თირკმლის ქრონიკული დაავადება, მეტალები, მიკროგლობულინი.

ეკოლოგია ფართო გაგებით ნიშნავს ადამიანთა თანასაზოგადოებისა და იმ გარემოს დინამიკურ ურთიერთობას, რომელშიც იგი იმყოფება. გარემო არის ცოცხალი და არაცოცხალი ბუნების ის ნაწილი, რომელიც გარს არტყია ორგანიზმებს და უშუალოდ ან არაპირდაპირ მოქმედებს მათ ცხოველმყოფელობაზე, განვითარებასა და გამრავლებაზე. გარემოს დაზიანებება განაპირობებს ადამიანის ორგანიზმსა და გარემოში – ჰაერი, წყალი, ნიადაგი, ცხოველურ და მცენარეულ სამყაროში ტოქსიკური ნივთიერებების დასაშვებ ნორმაზე მეტად მომატებას, რასაც მოჰყვება სხვადასხვა ქრონიკული დაავადების მკვეთრი ზრდა. მათგან ადამიანის ჯანმრთელობისათვის განსაკუთრებით საშიშია მავნე აირები: SO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, CO, NO, NO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NO და მძიმე მეტალები: Pb, Cd, Cu, Ni, Cr, Mn, Fe და სხვა, რადგან ისინი ტოქსიკურად მოქმედებენ ადამიანის ცხოველმყოფელობისათვის აუცილებელ გარემოზე, მიკროორგანიზმებზე, თევზებზე, ცხოველებზე, მცენარეებსა და თვით ადამიანის ჯანმრთელობაზე. ტოქსიკური ნივთიერებების ნორმაზე მეტად მომატება გარემოსა და ადამიანის ორგანიზმში იწვევს ისეთი ქრონიკული დაავადებების პროგრესულ მატებას, როგორცაა: სასუნთქი და გულ-სისხლძარღვთა სისტემების დაავადებები, გენეტიკური და თანდაყოლილი მანკები, ქრონიკული მოწამვლები, ავთვისებიანი სიმსივნეები, ალერგიები, სისხლის დაავადებები, ღვიძლის ქრონიკული დაავადებები, თირკმლის ქრონიკული დაავადებები, ნევროზები და ვეგეტატიური დარღვევები, ღრძილების ატროფია, მხედველობისა და სმენის დაქვეითება და სხვ. ამ სტატიაში ჩვენ მიმოვიხილავთ ეპიდემიოლოგიურ მტკიცებულებებს გარემოს დაზიანებებისა და თირკმელების დაავადებას

შორის, მათ შორის მძიმე მეტალების, ჰაერის დაბინძურების და სხვა გარემოს ნეფროტოქსინების კავშირს ზოგად პოპულაციაში. ზემოთ ჩმოთვლილთაგან განსაკუთრებით საყურადღებოა თირკმელების ქრონიკული დაავადება. (CKD) არის გლობალური საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის პრობლემა, რომელიც დაკავშირებულია ავადობისა და სიკვდილიანობის მაღალ მაჩვენებლებთან თირკმელების დაზიანების ბოლო სტადიის და გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გამო.. ის გავლენას ახდენს მთლიანი მოსახლეობის > 10%-ზე მთელ მსოფლიოში, რაც შეადგენს > 800 მილიონ ინდივიდს. თირკმელების ქრონიკული დაავადება უფრო გავრცელებულია ხანდაზმულებში, ქალებში, რასობრივ უმცირესობებში და შაქრიანი დიაბეტის და ჰიპერტენზიის მქონე ადამიანებში.

თირკმლის ფუნქციის გაუარესების პათოფიზიოლოგია და მექანიზმები რთული და მულტიფაქტორულია. გარდა თირკმელების დაზიანების ცნობილი რისკ-ფაქტორებისა, როგორცაა დაბერება, შაქრიანი დიაბეტი და ჰიპერტენზია, ზოგიერთი გარემოს ქიმიკატი ასევე ნაჩვენებია, როგორც თირკმლის დაზიანების მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორები.[1]

უმნიშვნელოვანესია, ვიცოდეთ და გვესმოდეს იმ დაავადების არსი, რომლის განხილვასაც ვაპირებთ. თირკმლის ქრონიკული დაავადება ეწოდება თირკმლის ფუნქციურ ან სტრუქტურულ დაზიანებას არანაკლებ 3 თვის განმავლობაში, რომლის დროსაც გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე კლებულობს ან ჯერ კიდევ ნორმის ფარგლებშია და რომელიც მანიფესტირებულია ან პათომორფოლოგიური მონაცემებით ან თირკმლის დაზიანებისათვის დამახასიათებელი ცვლილებებით სისხლსა და შარდში ან რადიოლოგიური გამოსახულებითი გამოკვლევებით. აღნიშნული ინფორმაციის დემონსტრირებისთვის, საინტერესო გახლავთ იმ კვლევის შედეგები, რომელიც ჩატარდა ტაივანში, სადაც CKD-ის გავრცელებული პრევალენტობა არის 11.9% და ის თანდათან გაიზარდა ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, რამაც გამოიწვია დიდი ეკონომიკური ზარალი ჯანმრთელობის დაზღვევის ეროვნულ პროგრამაზე. CKD არის ტაივანში სიკვდილის ათი წამყვანი მიზეზიდან ერთ-ერთი და ამ პაციენტებს აქვთ დიალიზზე პროგრესირებისა და გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილიანობის მაღალი რისკი. აშშ-ს თირკმელების ფუნქციონირებათა მონაცემთა სისტემის მიხედვით, CKD და თირკმლის დაავადების ბოლო სტადიის (ESRD) გავრცელება და სიხშირე ტაივანში ყველაზე მაღალია მსოფლიოში.[2]

სინთეზური ნაერთების მზარდი გამოყენებისას ყოველდღიური ცხოვრების ყველა ასპექტში, ჯანმრთელობისთვის გარემო ტოქსინებისა და დამაბინძურებლების რისკი სულ უფრო მნიშვნელოვანი ხდება. კერძოდ, რადგან თირკმელები პასუხისმგებელი არიან ორგანიზმიდან ნარჩენი პროდუქტების გამოდევნაზე, ისინი ექვემდებარებიან სისხლში მოხვედრილი ტოქსინებისა და დამაბინძურებლების გავლენას და, შესაბამისად, ისინი მგრძობიარენი არიან ამ ზემოქმედების შედეგად წარმოქმნილი არასასურველი ეფექტების მიმართ.

თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარების რისკები შეფასებულ უნდა იქნას ჯერ კიდევ განვითარების ადრეული ეტაპებიდან დაწყებული, რამე თუ თირკმლის ფუნქციის ან არტერიულ წნევაზე მოქმედი ფაქტორების უმნიშვნელო ცვლილება ჯერ კიდევ ბავშვობაში ან

მოზარდობაში შესაძლოა მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორად იქცეს ზრდასრულთა თირკმლის ქრონიკული დაავადებისა თუ არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებაში. ამრიგად, უმნიშვნელოვანესია დინამიკაში დაკვირვება და შესწავლა რისთვისაც, ჩვენ უნდა გავაგრძელოთ ორსული ქალებისა და ბავშვების მონიტორინგი ტოქსიკური ფაქტორების ზემოქმედების, მათი უარყოფითი გავლენის მხრივ, რათა შევამციროთ ექსპოზიცია მაშინ, როდესაც დონეები ამაღლებულია.

აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით ჩატარდა არაერთი კვლევა და არსებობს მოსაზრება იმასთან დაკავშირებით, რომ ნაადრევად დაბადებული დაბალი წონის მქონე ჩვილები უფრო მგრძობიარენი არიან თირკმელების დისფუნქციის მიმართ მთელი ცხოვრების განმავლობაში. შარდში გაზომილი მრავალი ცილა არის თირკმლის სუბკლინიკური დაზიანების არაინვაზიური ბიომარკერი, მაგრამ რამდენიმე კვლევამ აჩვენა მრავალი ბიომარკერის ერთობლივი ეფექტიც.

სწორედ გარემო ქიმიკატებთან ზემოქმედების დრო თირკმელების განვითარების პერიოდებში ემბრიოგენეზიდან დაბადებამდე და ბავშვობამდე შეიძლება მიუთითებდეს თირკმელების მგრძობელობის კრიტიკულ დონეებზე.

ასევე მნიშვნელოვანია იმ კვლევების შედეგები, რომლებიც ტარდება შედარებით მოზრდილ ასაკში. მაგალითად, საინტერესოა 12-19 წლის ასაკის 2709 ბავშვის ჯვარედინი კვლევის შედეგების ანალიზი, რომლებიც მონაწილეობდნენ ჯანმრთელობისა და კვების ეროვნული ზედამკედველობის კვლევაში (NHANES) 2009-2014 წლებში. ამ კვლევის მიზანი იყო შეეფასებინა კავშირი ტყვიის (Pb), კადმიუმის (Cd), ვერცხლისწყლის (Hg) და დარიშხანის (As) ერთდროულ ექსპოზიციასა და თირკმელების პარამეტრებს შორის, რომლებიც გაზომილი იყო შარდში და სისხლში აშშ-ში მოზარდებში. კვლევის შედეგები ვარაუდობენ, რომ ლითონებმა, მათ შორის As, Pb, Hg, Cd და მათ კომბინაციებმა შეიძლება გავლენა იქონიონ თირკმლის პარამეტრებზე, თუმცა პოტენციური საწინააღმდეგო აზრი არ შეიძლება გამოირიცხოს ჯვარედინი კვლევის დიზაინის გამო. რა საკვირველია, თირკმელების ფუნქციონირებაზე რამდენიმე ლითონის დაბალი დონის ზემოქმედებამ ადრეულ ასაკში შეიძლება გამოიწვიოს შორსმომავალი შედეგები მომავალში ჰიპერტენზიის, თირკმელების დაავადების და თირკმელების დისფუნქციის განვითარების მხრივ.[3]

CKD გამომწვევი გარემოს ნეფროტოქსიკური ფაქტორები შეიძლება კლასიფიცირდეს შემდეგნაირად: (1) მეტალები, (2) ჰაერის დაბინძურება და (3) სხვა არა მეტალების ზემოქმედება. სტატიაში მიმოვიხილავთ აღნიშნული კლასიფიკაციის მიღმა მყოფ იმ გარემო ფაქტორებს, რომელთა როლი განსაკუთრებით საყურადღებოა თირკმლის ქრონიკული დაავადების განვითარებაში.

მეტალები არის საერთო გარემოს დამაბინძურებლები, რომლებიც დაკავშირებული არიან თირკმელების ფუნქციის დარღვევასთან მრავალი ეპიდემიოლოგიური კვლევის მიხედვით. დადასტურებულია, რომ სამრეწველო პროცესებში გამოყენებული ლითონები აბინძურებენ სასმელ წყალს, საკვებს და ნიადაგს, რითაც ზრდის მოსახლეობაზე ზემოქმედების რისკს. ჩვენ



განვიხილავთ ლითონებს, რომლებიც ცნობილია ნეფროტოქსიური ეფექტით, მათ შორისაა დარიშხანი, კადმიუმი, ტყვია, ვერცხლისწყალი და ურანი. დარიშხანი (As) არის უაღრესად ტოქსიკური მეტალოიდი, რომელიც ყველგან გვხვდება გარემოში. ის გვხვდება შემდეგ ეკოლოგიურ წყაროებში: დაბინძურებული სასმელი წყალი, პესტიციდები, ზღვის პროდუქტები, ხალხური ან ალტერნატიული საშუალებები და ხის შესანარჩუნებლად გამოყენებული პროდუქტები.

როგორც ნაჩვენებია, თირკმელების მწვავე ინტოქსიკაცია იწვევს მწვავე მილაკოვანი ნეკროზის და ტუბულოინტერსტიციული ნეფრიტის განვითარებას. გარდა ამისა, As-ის ქრონიკული ექსპოზიცია დაკავშირებულია CKD-ის განვითარებასთან და პროგრესირებასთან დარიშხანით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის გამო. ტაივანში ჩატარებულმა პროსპექტულმა კვლევამ აჩვენა, რომ ადამიანები, რომლებიც იღებენ  $\geq 50$  მკგ/ლ As-ს შემცველობით სასმელ წყალში აქვთ კლინიკურად აღიარებული CKD-ის რისკი 30%-ით  $\leq 10$  მკგ/ლ-თან შედარებით.

ცნობილია, რომ კადმიუმი (Cd) არის ნეფროტოქსიური გარემოს დამაბინძურებელი. Cd-ს აქვს ორგანიზმში ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდი, 7.4-დან 16 წლამდე. ექსპოზიციის მაღალმა დონემ შეიძლება გამოიწვიოს Cd-ის დაგროვება თირკმლის მილაკების პროქსიმალურ ნაწილში. ეს კი აფერხებს მილაკების ფუნქციას და ცილების რეაბსორბციას. ზოგად პოპულაციაში თამბაქოს მოწევა Cd-ის ზემოქმედების ძირითადი წყაროა, ხოლო არამწეველებში ექსპოზიცია ჩვეულებრივ ხდება დაბინძურებული საკვებისა და წყლის დიეტური მიღებით. შარდის Cd ითვლება ყველაზე ზუსტ საზომად გრძელვადიანი მოქმედებისთვის, ხოლო სისხლის Cd ითვლება უფრო უახლესი ექსპოზიციის საზომად, როგორცაა მისი მოქმედება გასული თვის განმავლობაში. კლინიკურად, Cd ნეფროტოქსიურობა ვლინდება სიმპტომებით, მათ შორის დაბალმოლეკულური პროტეინურია, გლუკოზურია, ამინოაციდურია, ჰიპერკალციურია და თირკმლის კენჭები. შარდში Cd დონე 4-10 მკგ/გ კრეატინინის ასოცირებული იყო მიკროალბუმინურიასთან. ჩინეთისა და კორეის პოპულაციაში ჩატარებულმა ჯვარედინმა კვლევებმა აჩვენა, რომ შარდის Cd მნიშვნელოვნად იყო დაკავშირებული თირკმლის მილაკების ბიომარკერებთან, მათ შორის N-აცეტილ-β-D-გლუკოზამინიდაზასა და β2-მიკროგლობულინთან.

ტყვია (Pb) გვხვდება მთელ გარემოში, უპირველეს ყოვლისა, ადამიანის საქმიანობის გამო. Pb ნაერთები ჩვეულებრივ გამოიყენება ბენზინში, ბატარეებში, მიღებში, საბრძოლო მასალაში, საღებავებში, კერამიკულ მინანქრებში, Pb მიღებით დაბინძურებულ წყალში, გადამუშავების დროს დაბინძურებულ საკვებში, Pb-ით გაფუჭებულ ალკოჰოლში და სხვა სამრეწველო პროგრამებში. Pb არის ყველაზე გავრცელებული ეკოლოგიური ნეფროტოქსინი და ექსპოზიციამ შეიძლება გამოიწვიოს ოქსიდაციური სტრესი მილაკოვან და გლომერულ უჯრედებში და გამოიწვიოს თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნა, რაც პოტენციურად ხელს უწყობს უჯრედულ აპოპტოზს და თირკმელების სტრუქტურისა და ფუნქციის შემდგომ ცვლილებებს.[4]

Pb-ის მწვავე ტოქსიკურობა (სისხლის Pb დონე  $> 80-100$   $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) დაფიქსირდა, რომ იწვევს პროქსიმალურ მილაკების დაზიანებას, შესაძლოა გამოწვეული ციტოპლაზმური,

მიტოქონდრიული და ინტრაბირთვული ჩანართი სხეულებით, რომლებიც შედგება Pb-ცილის კომპლექსებისგან და კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს გლუკოზურიას., ფოსფატურიასა და ფანკონის სინდრომს. Pb-ით ქრონიკული მოწამვლა (სისხლში Pb დონე > 60 µg/dL) იწვევს ტყვიისმიერ ნეფროპათიას, რომელიც ხასიათდება გლომერულური სკლეროზით, მილაკოვანი ატროფიით, ტუბულოინტერსტიციული ფიბროზით და საბოლოოდ შემცირებული გლომერულური ფილტრაციით(GFR). გრძელვადიანი კვლევების მზარდმა რაოდენობამ დაადასტურა, რომ Pb ზემოქმედება ხელს უწყობს თირკმლის დაავადების გაზრდილ რისკს. კვლევებმა აჩვენა კავშირი გარემოში Pb დაბალი დონის ზემოქმედებასა და თირკმლის ფუნქციას შორის არადიაბეტური CKD-ით დაავადებულ 121 პაციენტზე ტაივანში. 4 წლის შემდეგ, სისხლში Pb-ის დონის ყოველი ზრდა 1 მგ/დლ-ით საწყის ეტაპზე ასოცირებული იყო GFR-ის შემცირებასთან 4.0 მლ/წთ/1.73 მ.

ვერცხლისწყლის (Hg) ნაერთების ზემოქმედება ხდება პროფესიული, დიეტური და გარემოს წყაროებით, მათ შორის დაბინძურებული წყლის, მტკნარი წყლის თევზის დაბინძურებული წყაროდან, მტაცებელი ოკეანის თევზის, ოქროს მოპოვების, დნობის, საწვავის წვის, მათეთრებელი კრემების მეშვეობით. Hg ზემოქმედება ხდება ორალური, ინჰალაციის და კანის საშუალებით, თუმცა ყველაზე გავრცელებული გზა არის Hg-ით დაბინძურებული საკვების მოხმარება ზღვის პროდუქტების ჩათვლით.[5] Hg ადვილად გროვდება თირკმელებში და შეუძლია წვლილი შეიტანოს როგორც მილაკების, ასევე გლომერულების დაზიანებაში. ფილტრაციის შემდეგ Hg ხელახლა შეიწოვება პროქსიმალური მილაკებით, რის შედეგადაც მილაკოვანი ტოქსიკურობა ვლინდება როგორც დაბალმოლეკულური წონის პროტეინურია და ფერმენტურია შედეგად კი Hg ასოცირდება CKD პროგრესირებასთან.

ურანის (U) გარემოზე ზემოქმედება ძირითადად ხდება დაბინძურებული მიწისქვეშა წყლების, ნიადაგისა და საკვების მიღებით. პროფესიული ზემოქმედება ასევე შეიძლება მოხდეს ინჰალაციის გზით. U ტოქსიკურობა ძირითადად თირკმელებში ხდება.[6]

კომპლექსური ურანი იშლება დაბალ pH-ზე და ათავისუფლებს რეაქტიულ ურანილის იონს, რომელსაც შეუძლია ურთიერთქმედება პროქსიმალურ ტუბულურ მემბრანებთან. შარდი არის ურანზე ზემოქმედების რაოდენობრივი განსაზღვრის უპირველესი საშუალება, რადგან ყველაზე მეტი შთანთქმის ურანი გამოიყოფა შარდში რამდენიმე კვირის განმავლობაში. ყველაზე ხშირად გამოყენებული სტანდარტი U-თირკმლის ტვირთისთვის არის რადიოლოგიური დაცვის მნიშვნელობა 3 µg/g.

გარდა მეტალთა ზემოქმედებისა, უმნიშვნელოვანესია თირკმლის ქრონიკულ დაავადებაში ჰაერის დაბინძურების გავლენაც, ამ მხრივ განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ჰაერში შეწონილი თხევადი და მყარი ნაწილაკების (PM), ნარევი. ეს არის ჰაერის საერთო დამაბინძურებლები, რომლებიც ძალიან განსხვავდება ზომისა და ქიმიური შემადგენლობის მიხედვით. PM ძირითადად შედგება ნიტრატების, სულფატების, ამონიუმის, სხვა არაორგანული იონებისა და ლითონებისგან და ასევე შეიძლება მოიცავდეს ბიოლოგიურ აგენტებს, როგორცაა ალერგენები და მიკრობული ნივთიერებები. განსაკუთრებით საყურადღებოა ნაწილაკები რომელთა ზომებია: დიამეტრით < 10 µm (PM10) და 2.5 µm.[7]

მზარდი ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებებით ვარაუდობენ, რომ PM არის CKD-ის რისკის ფაქტორი. აშშ-ში ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ PM ჰაერის დაბინძურება იწვევს GFR-ის შემცირებას და ასოცირდება CKD გავრცელებასთან და სიხშირესთან. კვლევებმა ტაივანელ და კორეელ მოზრდილებში ასევე დაფიქსირდა კავშირი PM ჰაერის დაბინძურების მაღალ დონესა და თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებას, CKD-ის განვითარების გაზრდილ რისკს და ნეფროზული სინდრომის სიხშირეს შორის. ამრიგად, ექსპერიმენტული და კლინიკური დასკვნები მიუთითებს ბიოლოგიურ სარწმუნოებაზე და მხარს უჭერს ჰიპოთეზას, რომ გარემოს ზემოქმედება PM<sub>2.5</sub>-ის ამალეებულ დონეებთან დაკავშირებულია თირკმლის დაავადების გაზრდილ რისკთან. რა საკვირველია, საჭიროა მეტი მტკიცებულება სხვადასხვა რეგიონიდან და პოპულაციიდან თირკმელების ჯანმრთელობაზე PM-ის ეფექტის გასარკვევად, თუმცა ერთიანობაში ეს დასკვნები მხარს უჭერს გლობალურ სტრატეგიას ჰაერის დაბინძურების შესამცირებლად და CKD-ის განვითარების თავიდან ასაცილებლად.

რაც შეეხება თირკმლის ქრონიკულ დაავადებაში სხვა არამეტალთა ნეფროტოქსიკურ გავლენებს, მათ შორის უნდა განვიხილოთ რამოდენიმე მათგანი. მაგალითად ფტალატები. ბოლო კვლევებმა გამოიკვლია კავშირი ფტალატების ექსპოზიციასა და თირკმელების ფუნქციას შორის, მათ შორის თირკმელების ადრეული დაზიანების მარკერები, როგორცაა შარდის ალბუმინი/კრეატინინის თანაფარდობა და შარდის β<sub>2</sub>-მიკროგლობულინი (β<sub>2</sub>M) სხვადასხვა პოპულაციაში.[8]

გარდა ამისა, ფტალატების წყარო ადამიანის საცხოვრებელ გარემოში ეს არის კოსმეტიკა, როგორც სუნამოს გამხსნელი და ბევრი სხვა საყოველთაოდ გამოყენებული პროდუქტი, როგორცაა საღებავი, სათამაშოები და სამედიცინო მოწყობილობები, რათა გახადონ ისინი უფრო რბილი და მოქნილი. ზოგად პოპულაციაში ფტალატების ზემოქმედების კიდევ ერთი მთავარი წყაროა პლასტმასის კონტეინერები ან პლასტმასის ჩანთები, რომლებიც ექვემდებარება მაღალ ტემპერატურას და აგრეთვე პლასტმასის მასალების გამოყენებას საკვების წარმოებისას. ამრიგად, ადამიანები პოტენციურად ექვემდებარებიან ფტალატებს ინჰალაციის, კანის მეშვეობით შეწოვის ან საკვების მიღების გზით.

გამოიკვლიეს კავშირი ფტალატებთან ზემოქმედებასა და თირკმლის ფუნქციას შორის 6-19 წლის 667 ბავშვში, რომლებიც მონაწილეობდნენ 2009-2010 წლებში NHANES-ში, მათ შარდში მეტაბოლიტების გაზომვით. მათ აღმოაჩინეს, რომ მაღალი მოლეკულური წონის ფტალატების გარკვეული მეტაბოლიტები, როგორცაა DEHP შარდში, მნიშვნელოვნად და დადებითად იყო დაკავშირებული შარდის ალბუმინ კრეატინინის თანაფარდობასთან (ACR), რომელიც მიჩნეულია გლომერულური დაზიანების კლინიკურ მარკერად. სწორედ ამის მაგალითად იქცა ტაივანში ფტალატით დაბინძურებული საკვები პროდუქტების სკანდალი. რომლის შემდეგ განხილულ იყო შესაძლო კავშირი DEHP-სა და მიკროალბუმინურიის ზრდას შორის ბავშვებში, რომლებიც მოიხმარდნენ ფტალატებით დაბინძურებულ საკვებს. მოკლედ, რამდენიმე ჯვარედინი კვლევა აჩვენებს, რომ ფტალატები შეიძლება ასოცირებული იყოს თირკმლის დაზიანების მარკერებთან, ამ მიზეზობრივი კავშირის გასარკვევად კი საჭიროა შემდგომი გრძელვადიანი კვლევების ჩატარება. ეპიდემიოლოგიური კვლევების სერია მხარს

უჭერს ჰიპოთეზას, რომ ხანგრძლივმა გარემოზე ზემოქმედებამ მელამინის დაბალი დოზებით შეიძლება გაზარდოს თირკმელების არასასურველი შედეგების რისკი, მათ შორის უროლითიაზი, თირკმლის ადრეული დაზიანება და თირკმელების ფუნქციის გაუარესება მოზრდილებში.

მელამინი არის სინთეზური ორგანული ბაზა, რომელიც გამოიყენება ბევრ კომერციულ პროდუქტში, მათ შორის მშრალი საშლელელების დაფების, საწმენდი საშუალებების და სხვა პლასტმასის საქონელში. 103 ტაივანელ მოზრდილებში ჩატარებულ კვლევაში აღნიშნული იყო, რომ ქრონიკული დაბალი დოზით მელამინის ექსპოზიცია დაკავშირებულია კალციუმის უროლითიაზის წარმოქმნის რისკთან და შარდის მელამინი მნიშვნელოვნად ასოცირდება NAG-თან უროლითიაზით დაავადებულ პაციენტებში, განსაკუთრებით მათ, ვისაც ქვის პირველი ეპიზოდი აქვს. გარდა ამისა, შეერთებულ შტატებში 109 ბავშვის (4 თვიდან 8 წლამდე ასაკის) ჯვარედინმა კვლევამ აჩვენა, რომ ციანურის მქაფა, რომელიც მელამინის სტრუქტურული ანალოგია, დაკავშირებულია თირკმლის დაზიანების მოლეკულა-1 (KIM 1) კონცენტრაციასთან.[9]

ნაჩვენებია, რომ მელამინი კრისტალიზდება თირკმლის დისტალურ მილაკებში და ამან შეიძლება აიხსნას ნეფროლითიაზისა და თირკმლის მწვავე დაზიანების შემთხვევები. ასევე გამოითქვა ჰიპოთეზა, რომ მელამინის მიერ გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესი ხელს უწყობს თირკმლის მილაკების დაზიანებას. საჭიროა შემდგომი პროსპექტიული კოჰორტული კვლევები მელამინის დაბალი დოზით გარემოში ზემოქმედების მიზეზობრივი ეფექტისა და თირკმელების არასასურველი შედეგების გასარკვევად კენჭების მქონე პაციენტებში და ის დეტალური მექანიზმები, რაც იწვევს არასასურველ ეფექტებს.

ბისფენოლი A (BPA) არის სინთეზური ქიმიკატი, რომელიც შედგება ორი ფენოლის რგოლისგან, რომლებიც დაკავშირებულია მეთილის ხიდით, რომელზედაც მიმაგრებულია მეთილის ორი ჯგუფი. BPA-ს გარემოსდაცვითი ზემოქმედება შეიძლება მოხდეს კანში შეწოვის, გადაყლაპვისა და სუნთქვის გზით, და BPA-ს შესამჩნევი დონეები დაფიქსირდა შარდში მოზრდილების >93%-ში, შრატში მაღალი დონეები მამაკაცებსა და მწველებში. წინა კვლევებმა აჩვენა არათანმიმდევრული კავშირი BPA-სა და თირკმელების ფუნქციას შორის. შარდის BPA დონე დადებითად იყო დაკავშირებული ACR-თან მოზარდებსა და ჩინელ მოზრდილებში. გარდა ამისა, დადებითი კავშირი აღმოჩნდა შარდის BPA-ს დონესა და გლომერული ფილტრაციის სიჩქარეს შორის ზრდასრული ქალების ზოგად პოპულაციაში, მაგრამ არა ზრდასრულ მამაკაცებში, რომლებიც მონაწილეობდნენ NHANES-ში 2003-2006.

ამის საპირისპიროდ, არანაირი კავშირი შარდის BPA-სა და eGFR-ს ან შარდის პროტეინს კრეატინინის თანაფარდობას (PCR) ან შარდის ACR-ს შორის არ გამოვლენილა CKD 98-ით დაავადებულ ბავშვებსა და კორეელ ჯანმრთელ ქალებში. ასევე საინტერესოა ის ფაქტი, რომ დადებითი ასოციაციები შრატის BPA დონესა და CKD-ს შორის დაფიქსირდა 2 ტიპის დიაბეტის მქონე პაციენტების რამდენიმე პროსპექტულ კვლევაში. ამ გამოქვეყნებულ კვლევებს შორის შესწავლილი პოპულაციების განსხვავებული მახასიათებლები შეიძლება ნაწილობრივ მაინც ხსნიდეს არსებული შეუსაბამობას.



უმნიშვნელოვანესია ვიცოდეთ აღნიშნულ პრობლემასთან დაკავშირებული ქართული სამედიცინო წყაროებიდან მიღებული ინფორმაციაც კერძოდ, საქართველოში თირკმლის ქრონიკული დაავადებით შეპყრობილ პაციენტთა რაოდენობის შეფასება შესაძლებელია მხოლოდ იმ პაციენტთა მიხედვით, რომლებით მიმართავენ ნეფროლოგიურ კლინიკებს. ამ მონაცემებზე დაყრდნობით ყოველწლიურად თირკმლის ქრონიკული დაავადებით შეპყრობილ ახალგაშობულ პაციენტთა რაოდენობა აღწევს 480-520, რაც 1 მილიონ მოსახლეობაზე შეადგენს 120-160 პაციენტს. ეპიდემიოლოგიური მონაცემებით თირკმელების ქრონიკული დაავადებით შეპყრობილ პაციენტთა რაოდენობა მნიშვნელოვნად გაიზარდა, რაც აიხსნება დროულად გამოუვლენელი შაქრიანი დიაბეტის, ჰიპერტონიისა და პროტეინურიის არსებობით. ასევე მხედველობაშია მისაღები ის დაავადებები, რომლებიც ვითარდება მეორადად მრავალი სხვა დაავადების ფონზე (კარდიოვასკულური, რევმატოლოგიური, ჰემატოლოგიური და სხვა).

ამრიგად, დასკვნის სახით შეიძლება ითქვას რომ, გარემოს დამაბინძურებლები, მათ შორის მძიმე ლითონები, PM და სხვა ქიმიკატები, როგორცაა ფტალატები, მელამინი და BPA, მნიშვნელოვანი ფაქტორებია CKD-ის ეტიოლოგიაში, განსაკუთრებით განვითარებად ქვეყნებში, სადაც გავრცელებულია გარემოს დაბინძურებასთან დაკავშირებული პრობლემები. ამ კვლევაში განხილული გარემოს დაბინძურებასა და თირკმელების დაავადებებს შორის კავშირთან დაკავშირებული ეპიდემიოლოგიური მტკიცებულებების უმეტესობა მომდინარეობს ჯვარედინი კვლევებიდან.

გარემოს დამაბინძურებლების პათოგენური მექანიზმების კვლევების უმეტესობა ფოკუსირებულია სისტემურ ანთებასა და ოქსიდაციურ სტრესზე და თირკმელების სპეციფიკური დაავადებების პათოგენეზის დეტალური მექანიზმები ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გასაგები. გარემოს დამაბინძურებლებსა და გენეტიკურ ფაქტორებს შორის ურთიერთქმედების შესწავლა შეიძლება დაეხმაროს დაავადების მგრძობელობისა თუ სპეციფიკურობის გააზრებას და უკეთ გაანალიზებას. ასევე უმნიშვნელოვანესია საზოგადოების ცნობიერების ამაღლება მათ საარსებო თუ საცხოვრებელ გარემოში არსებული მავნე ეკოლოგიური ფაქტორების ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული უარყოფითი გრძელვადიანი შედეგების შესახებ.

გარემოს დამაბინძურებლების ზემოქმედებასა და თირკმელების დაავადებას შორის მიზეზობრივი კავშირისა და დოზა-რეაქციის ასოციაციების დასადგენად, საჭიროა უფრო დეტალური ხანგრძლივი კვლევები და ასევე ექსპერიმენტული დასკვნები გარემოს ზემოქმედების სპეციფიკური და რაოდენობრივი გაზომვებით. არსებული მინერალების ჭარბი რაოდენობა, ისევე როგორც დეფიციტი და ტოქსიკური ელემენტების ქრონიკული დონის ზემოქმედება წარმოადგენს ჯანმრთელობის მნიშვნელოვან რისკს და გადამწყვეტ როლს თამაშობს თირკმლის დაავადების გართულებაში, რომელიც ამძიმებს ან იწვევს თირკმლის დაზიანებას.

გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს გარემოს დაცვის სტრატეგიების განხორციელებას და გარემოს დამაბინძურებლების უსაფრთხო ზემოქმედების დონის დადგენას, როგორცაა ჰაერის

ხარისხის სტანდარტები. აღნიშნული სტატია განიხილავს მარეგულირებელი სტრატეგიების დამკვიდრებას, ან მისი გაუმჯობესების აუცილებლობას დაბინძურების კონტროლისა და გარემოს ჯანმრთელობის რისკების შემცირების ან პრევენციის მიზნით. კლინიცისტებმა უნდა იცოდნენ თირკმელების იმ არასასურველი ეფექტების შესახებ, რომლებიც გამოწვეულია დამაბინძურებლების გარემოზე ზემოქმედებით. ასევე ექსპოზიციის დეტალური შეფასებები, რომლებიც ეფუძნება პოტენციურ ნეფროტოქსიკანტებზე ზემოქმედების წყაროებს, რაც უნდა ჩატარდეს თითოეული პაციენტის მონაცემების შედეგების საფუძველზე. კავშირი მოდიფიცირებად რისკ-ფაქტორებსა და CKD-ს შორის არის გადამწყვეტი, სამომავლო სტრატეგიების განსახორციელებლად.

ნომინალური ღირებულებით, ლოგიკური იქნებოდა საშიში ქიმიკატების ზემოქმედების ადრეული აკრძალვის განხილვა. თუმცა, ჯერ კიდევ ბევრი ასპექტია გადაუჭრელი. გლობალური ქიმიკატების წარმოება მოსალოდნელია გაორმაგდეს 2030 წლისთვის და ქიმიკატების ისედაც ფართოდ გავრცელებული გამოყენება სავარაუდოდ გაიზრდება, მათ შორის სამომხმარებლო პროდუქტებში, რისთვისაც საჭიროა დროული რეაგირება. ამრიგად, ჯანმრთელობასა და ეკოლოგიასთან დაკავშირებული პრობლემების განხილვა უმნიშვნელოვანესია, გავრცელებული დაავადებების ხვედრითი წილის შემცირებისა თუ ადამიანთა ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესების მიზნით.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication- worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96:1048–1050. [PubMed] [Google Scholar]
2. Collins AJ, Foley RN, Chavers B. et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
3. Sanders, A. P., Mazzella, M. J., Malin, A. J., Hair, G. M., Busgang, S. A., Saland, J. M., & Curtin, P. (2019). Combined exposure to lead, cadmium, mercury, and arsenic and kidney health in adolescents age 12-19 in NHANES 2009-2014. *Environment international*, 131, 104993.
4. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1039. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
5. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(3):254–64. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
6. Afsar B, Elsurer Afsar R, Kanbay A, Covic A, Ortiz A, Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. *Clin Kidney J.* 2019;12(1):19–32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

7. Ghio AJ, Carraway MS, Madden MC. Composition of air pollution particles and oxidative stress in cells, tissues, and living systems. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2012;15(1):1–21. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
8. Wu MT, Wu CF, Wu JR. et al. The public health threat of phthalate-tainted foodstuffs in Taiwan: the policies the government implemented and the lessons we learned. *Environ Int.* 2012;44:75–9. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
9. Sathyanarayana S, Flynn JT, Messito MJ. et al. Melamine and cyanuric acid exposure and kidney injury in US children. *Environ Res.* 2019;171:18–23. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]

## **The role of environmental factors in the development of chronic kidney disease (CKD) – Literature Review**

**Nino Kochuashvili<sup>1,2</sup> Nino Kikvadze<sup>1,2</sup> Nino Zhuzhniashvili<sup>1</sup>, Gigi Gorgadze<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Faculty of Medicine

<sup>2</sup>"Endeavor" student scientific-research organization of the Scientific Skills Center of Tbilisi State Medical University

### **Abstract**

The environment is that part of living and non-living nature that surrounds organisms and directly or indirectly affects their existence, development and reproduction. The increase of toxic substances in the environment and the human body beyond the permissible norm leads to a progressive increase in such chronic diseases as: diseases of the respiratory and cardiovascular systems, genetic and congenital malformations, chronic poisoning, malignant tumors, allergies, blood diseases, chronic liver diseases.

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem associated with high rates of morbidity and mortality. It affects > 10% of the total population worldwide, which is > 800 million individuals. Environmental nephrotoxic factors causing CKD can be classified as: (1) metals, (2) air pollution, and (3) exposure to other non-metals.

Metals used in industrial processes have been shown to contaminate drinking water, food and soil, thereby increasing the risk of exposure among the general population. In the following sections, we summarize the metals that are known to have a nephrotoxic effect, including arsenic, cadmium, lead, mercury and uranium. A prospective observational study in Taiwan reported that people ingesting  $\geq 50$   $\mu\text{g/L}$  of As in well water had a 30% increased risk of clinically recognized CKD compared to  $\leq 10$   $\mu\text{g/L}$ . A cross-sectional study showed that urinary Cd was significantly positively associated with renal

tubular biomarkers, including N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and  $\beta$ 2-microglobulin, in the general population in China and Korea.

recent studies have investigated the relationship between phthalate exposure and renal function including early renal injury markers such as urine albumin/creatinine ratio and urinary  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2M) in different populations. a series of epidemiological studies support the hypothesis that long-term environmental exposure to low-dose melamine can increase the risk of adverse kidney outcomes, including urolithiasis, early renal damage, and the deterioration of kidney function in adults.

Most of the epidemiological evidence regarding the association between environmental pollution and kidney disease discussed in this study comes from cross-sectional studies. Studying the interaction between environmental pollutants and genetic factors can help to better understand disease susceptibility, thereby reducing the global burden of morbidity and mortality caused by environmental factors.

**Key Words:** Nephrotoxicity, Environmental factors, Mercury, Chronic kidney disease, Metals, Microglobulin.