

*В.В.Гордієнко*

## **ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ЗА ТРИВАЛОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ КАДМІЮ ХЛОРИДУ**

Кафедра медицини катастроф та військової медицини (зав. - доц. І.Г.Бірюк)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Досліджено хроноритми екскреторної функції нирок у статевонезрілих і статевозрілих щурів на тлі малих доз кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os, 30 днів). Більш виразні перебудови циркадіанної орга-

нізації показників екскреторної функції нирок за кадмієвої інтоксикації виявлено в статевозрілих тварин.

**Ключові слова:** хроноритми, функція нирок, кадмію хлорид, статевонезрілі, статевозрілі щури.

**Вступ.** Серед пріоритетних хімічних забруднювачів довілля одне з перших місць за своєю токсичністю і небезпекою для людини посідають важкі метали, особливо свинець і кадмій [11]. Щорічно в навколишнє середовище надходить понад 20 тон сполук кадмію [5]. Головними шляхами надходження кадмію в організм є органи дихання та шлунково-кишковий тракт. Всмоктування важкого металу відбувається в тонкій кишці, причому рівень його абсорбції, кумуляції, а також чутливості організму залежать від віку [1, 13]. Знаходяться у плазмі крові в складі різних транспортних білків, кадмій поступово накопичується в тканинах, у більшій мірі в печінці та нирках.

За даними літератури, одним із характерних симптомів кадмієвої інтоксикації є нефропатія [3,6,7,12] та порушення циркадіанної організації функцій нирок [2,10], що вважають однією з перших ознак (маркером) ниркової недостатності [9]. При цьому обмаль відомостей стосовно вікових

особливостей перебудови циркадіанної організації функцій нирок за умов інтоксикації солями важких металів.

**Мета дослідження.** Дослідити у віковому аспекті добові хроноритми екскреторної функції нирок за умов експериментальної інтоксикації малими дозами кадмію хлориду.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведено на 156 нелінійних білих щурах-самцях двох вікових груп: статевонезрілих (1,5 міс., масою 60,0-80,0 г) і статевозрілих (5 міс., масою 180,0-200,0 г), які мали вільний доступ до їжі (зерно пшениці) і відстояної водогінної води. Тварин утримували в умовах віварію зі сталим температурним та світловим режимом (12.00С:12.00Т). Кадмієву інтоксикацію моделювали внутрішньошлунковим уведенням з допомогою металічного зонда кадмію хлориду в дозі 0,03 мг/кг, що складає 1/333 DL<sub>50</sub> для статевозрілих щурів [6]. Токсикант вводили тваринам обох вікових груп

впродовж 30 днів. Контрольні тварини за аналогічних умов отримували дистильовану воду. У кожній серії дослідів було 36-42 тварин, які перебували в окремих клітках по 6-8 особин у кожній. Біоритми функції нирок досліджували впродовж доби з чотиригодинним інтервалом впродовж 2 год за умов індукованого діурезу. Сечу збирали за 2 год після гідратації тварин внутрішньошлунковим уведенням водогінної води підігрітої до 37° С в об'ємі 5% від маси тіла. У плазмі крові визначали концентрацію креатиніну, іонів натрію, калію, у сечі - концентрацію креатиніну, іонів натрію, калію, білка. Концентрацію електролітів визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", білка - сульфосаліциловим методом, креатиніну в сечі - за методом Фоліна, у плазмі крові - за Поппером у модифікації А.К.Мерзона з пікриною кислотою. Показники екскреторної діяльності нирок розраховували за формулами [8]. Евтаназію тварин проводили під нембуталовою анестезією (40 мг/кг) шляхом декапітації. При утриманні і використанні тварин користувалися вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986). Статистичний аналіз отриманих даних проводили методом "Косинор-аналізу" та параметричними методами статистики з розрахунком t-критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Тривале надходження в організм тварин низьких доз кадмію хлориду позначилося на функціональному стані нирок і порушило біоритмічні процеси в них (табл.). Вікові відмінності в циркадіанній організації діяльності нирок виявлено і в контрольних тварин [4].

Оцінку екскреторної функції нирок проводили за величинами діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові і сечі, відносної реабсорбції води, концентрації в сечі та екскреції іонів калію та білка.

Незважаючи на те, що під впливом кадмію хлориду мезор діурезу в статевонезрілих (СНЗ) і статевозрілих (СЗ) тварин суттєво не змінився щодо контрольних показників, уведення токсиканту дещо позначилося на амплітуді коливань біоритму та розташуванні акрофази.

У СНЗ тварин помітно знизилася концентрація іонів калію в сечі. Виявлено інверсію хронориму: о 20.00 год, коли в контрольних СНЗ тварин спостерігали найвищий показник біоритму, за дії токсиканту концентрація іонів калію в цей період була найнижчою (меншою в 2,6 раза порівняно з контрольними тваринами). Мезор екскреції іонів калію в СНЗ тварин знизився в 1,5 раза. О 12.00 і 04.00 год показники калійурезу суттєво не відрізнялися від контрольних тварин (рис. 1).

У СЗ тварин середньодобовий рівень концентрації іонів калію в сечі істотно не змінився, лише о 8.00 год ранку був нижчим, а о 24.00 год - вищим показника контрольних тварин. Значно нижчий вихідний рівень мезору екскреції іонів калію в контрольних СЗ щурів за дії кадмію хлориду суттєво не змінився (рис. 1). Лише о 8.00 год екскреція цього іона знизилася на 32% проти контролю (табл.). Час акрофази калійурезу в СЗ і СНЗ тварин збігався, однак амплітуда біоритму в СЗ тварин на 40% вища, щодо СНЗ.

Дослідження вікових особливостей хроноритмів концентрації креатиніну в плазмі крові щурів показало, що у СНЗ і СЗ тварин за дії кадмію хлориду спостерігалася ретенційна азотемія із збільшенням концентрації креатиніну вдвічі в усіх досліджуваних пробах плазми крові впродовж доби (табл.). Низька амплітуда коливань концентрації креатиніну відносно мезору в контрольних СЗ щурів (2,3%) за дії токсиканту зроста майже в 10 разів. Істотний десинхроноз у СЗ щурів з більш низькими концентраціями креатиніну щодо дослідної групи СНЗ щурів виявлено о 8.00, 12.00, 24.00 год.

Оцінка швидкості клубочкової фільтрації в СНЗ і СЗ щурів за інтоксикації кадмієм у всі часові проміжки впродовж доби засвідчила її гальмування (рис. 2). Якщо рівень клубочкової фільтрації в контрольних СЗ і СНЗ тварин суттєво не відрізнявся (за винятком 12.00 і 16.00 год), то за дії токсиканту мезор клубочкової фільтрації знизився проти контрольних показників у СНЗ в 1,8 раза, у СЗ тварин - у 2 рази. Зміщення акрофази при цьому у тварин обох вікових груп змінило фазову структуру біоритму. У ранкові години

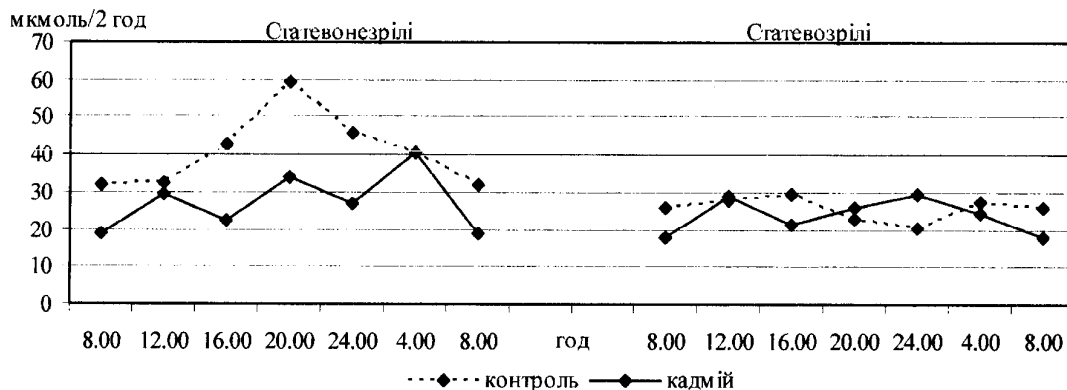


Рис. 1. Вплив кадмію хлориду на хроноритми екскреції іонів калію (мкмоль/2 год) в щурів різного віку

**Вікові особливості хроноритмів екскреторної функції нирок у щурів  
за умов тривалого (30 діб) уведення кадмію хлориду (0,03 мг/кг) ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Години	Статевонезрілі (СНЗ)		Статевозрілі (СЗ)	
	Контроль (n=42)	Дослід (n=36)	Контроль (n=36)	Дослід (n=42)
Діурез, мл/2 год				
8.00	3,83±0,318	3,60±0,092	3,14±0,219	3,72±0,160 *
12.00	3,78±0,355	3,19±0,265	3,60±0,127	3,78±0,362
16.00	3,44±0,342	3,47±0,080	3,83±0,345	4,06±0,077
20.00	3,87±0,390	3,93±0,259	2,79±0,283**	3,62±0,240
24.00	3,92±0,413	3,48±0,215	3,48±0,202	3,70±0,224
4.00	3,29±0,366	3,81±0,144	3,22±0,221	3,61±0,334
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год				
8.00	32,02±3,118	18,89±1,701*	26,08±1,777	17,78±2,117*
12.00	32,30±3,972	29,38±2,446	27,72±2,312	29,15±5,134
16.00	42,84±4,569	22,53±2,951*	29,50±4,660**	21,51±1,511
20.00	59,47±8,764	34,19±1,462*	23,05±1,086**	25,73±2,943#
24.00	45,41±5,707	27,09±3,463*	20,30±2,293**	29,50±4,080
4.00	40,45±5,561	40,72±6,216	27,20±2,288**	24,55±2,576#
Клубочкова фільтрація, мл/хв				
8.00	420,9±42,51	260,4±20,12*	407,4±16,67	335,8±37,87
12.00	382,1±31,45	207,8±22,72*	507,2±15,05**	303,8±21,67#
16.00	394,1±24,43	251,6±20,87*	553,6±50,87**	242,4±21,73*
20.00	531,4±26,13	186,3±13,80*	514,3±23,41	284,4±12,59#
24.00	482,7±55,33	221,6±9,01*	377,2±21,29	231,7±22,61*
4.00	478,9±58,78	223,9±14,23*	442,4±11,60	258,0±21,29*
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л				
8.00	70,6±2,80	138,5±6,57*	64,4±1,57	112,6±1,86#
12.00	70,4±2,99	161,2±2,87*	64,6±1,17	127,1±4,49#
16.00	83,3±3,53	132,3±6,17*	66,8±1,93**	148,5±9,77*
20.00	72,5±4,75	166,0±8,32*	65,4±1,29	148,1±9,97*
24.00	67,0±2,20	160,3±7,00*	68,0±0,84	130,4±4,035#
4.00	65,4±1,49	169,0±6,70*	66,4±1,75	155,1±7,083*
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л				
8.00	0,925±0,0551	1,185±0,0506*	1,019±0,0784	1,205±0,0848
12.00	0,865±0,0500	1,245±0,0613*	1,093±0,0551**	1,260±0,0967
16.00	1,186±0,1051	1,133±0,0591	1,157±0,0434	1,034±0,0664
20.00	1,241±0,1167	0,950±0,0716*	1,528±0,2141	1,410±0,0859#
24.00	0,989±0,0713	1,233±0,0687*	0,888±0,0395	0,973±0,0397#
4.00	1,143±0,0644	1,194±0,0936	1,114±0,0814	1,338±0,0553*
Екскреція білка з сечею, мг/2 год				
8.00	0,110±0,0108	0,085±0,0064	0,055±0,0104**	0,144±0,0088#
12.00	0,129±0,0181	0,192±0,0535	0,024±0,0088**	0,141±0,0169*
16.00	0,051±0,0205	0,156±0,0305*	0,122±0,0186**	0,161±0,0073
20.00	0,056±0,0205	0,255±0,0394*	0,143±0,0024**	0,212±0,0302
24.00	0,069±0,0097	0,279±0,0403*	0,012±0,0024**	0,080±0,0048#
4.00	0,167±0,0137	0,217±0,0508	0,131±0,0253	0,114±0,0244

Примітка. \* – показники вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем; \*\* – показники вірогідні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні контролю (СНЗ-СЗ);# – показники вірогідні ( $p < 0,05$ ) при порівнянні дослідів (СНЗ-СЗ)

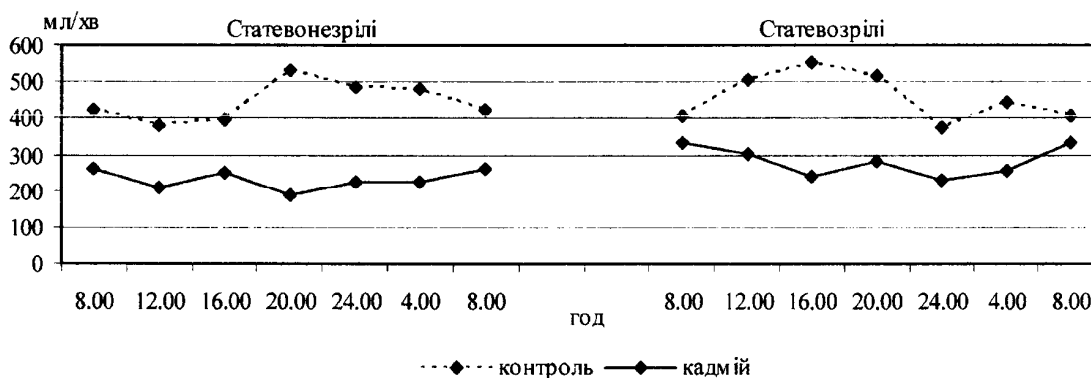


Рис. 2. Вплив кадмію хлориду на хроноритми клубочкової фільтрації (мл/хв) в щурів різного віку

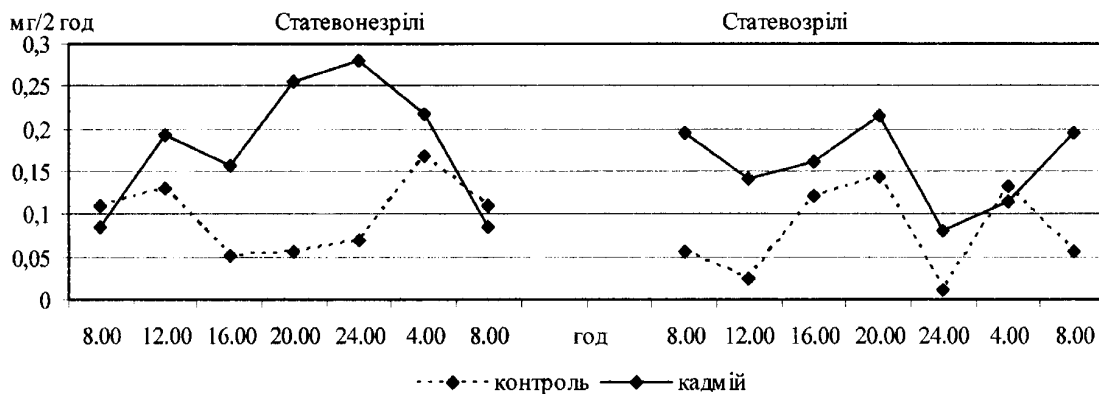


Рис. 3. Вплив кадмію хлориду на ниркову екскрецію білка (в мг/2 год) щурів різного віку

(8.00-12.00) у СЗ тварин максимальна швидкість клубочкової фільтрації корелювала з низькими концентраціями креатиніну в плазмі крові (табл.).

У тварин обох вікових груп спостерігалось гальмування відносної реабсорбції води. У СЗ щурів при активації амплітуди біоритму зниження мезору відносної реабсорбції води було вдвічі більшим, ніж у СНЗ тварин.

Виявлено, що в контрольних СНЗ тварин мезор екскреції білка в 1,5 раза вищий, ніж у СЗ, що можливо, зумовлено недосконалістю гломерулярного фільтра. За умов кадмієвої інтоксикації в СНЗ і СЗ щурів у всі часові проміжки доби за винятком 8.00 год ранку в СНЗ тварин та о 16.00 і 4.00 год у СЗ тварин виявлено чітку протеїнурію (табл.). Концентрація білка в сечі СЗ тварин зростає майже втричі, валова його екскреція за 2 год спостереження збільшувалася у 2,6 раза, стандартизована до клубочкового фільтрату о 8.00 год – у 4,4 раза, о 12.00 год – у 9,2 раза, у нічний період (24.00 год) – у 12 разів. У цілому середньодобовий рівень екскреції білка на 100 мкл/клубочкового фільтрату в СЗ і СНЗ щурів перевищував контрольні дані у 2,6-2,7 раза.

Збільшення мезору екскреції білка у тварин зі зміщенням акрофаз та різними рівнями амплітуди біоритму (рис. 3) свідчить про пошкодження гломерулярно-тубулярних процесів ниркового транспорту протеїнів більш виразно в СЗ щурів.

Отримані дані щодо перебудови хронобіологічної діяльності екскреторної функції нирок не тільки стверджують відому в літературі тезу про нефротоксичність солей кадмію [2,3,7], доведену в дослідях на СЗ тваринах, а й свідчать про вікові відмінності адаптаційної реакції нирок при тривалому надходженні малих доз токсиканту.

#### Висновки

1. Малих дози кадмію хлориду за субхронічної експозиції порушують циркадіанну організацію екскреторної функції нирок.

2. Враховуючи хроноритмологічні показники (мезор, амплітуда, акрофаза) діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації ендогенного креатиніну в плазмі крові і сечі, екскреції іонів калію та білка більш виразні перебудови циркадіанної організації екскреторної функції нирок виявлено у статевозрілих щурів.

**Перспективи подальших досліджень.** Для більш переконливої думки про віковий аспект нефротоксичності солей кадмію, зокрема хроноритмічну організацію екскреторної функції нирок, доцільно провести дослідження щодо вікових особливостей накопичення і розподілу металу у тканинах, морфофункціональних змін не лише в нирках, а й інших органах-мішенях і, у першу чергу, - у печінці.

#### Література

1. Андрусина І.М., Лампека О.Г. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин// Нариси вікової токсикології / За ред. І.М.Трахтенберга. - К.:Авіцена, 2005. - С. 63-70.
2. Бойчук Т.М., Пішак В.П. Закономірності та особливості дизритмії функції нирок при дії малих доз солей талію, кадмію і свинцю // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, № 3-4. - С. 119-125.
3. Гоженко А.И., Шафран Л.М., Насибуллин Б.А. Нефротоксичность тяжелых металлов: феноменология и патогенез // Тези доп. II з'їзду токсикологів України. - Київ, 2004. - С. 40.
4. Гордієнко В.В., Бойчук Т.М. Онтогенетичні особливості хроноритмів функції нирок у білих щурів // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т. 6, № 3-4. - С. 143-147.
5. Егоров Ю.Л., Кириллов В.Ф. Экологическая и гигиеническая регламентация свинца и кадмия в различных средах (обзор литературы) // Мед. труда и пром. экол. - 1996. - № 10. - С. 18-25.
6. Кухарчук О.Л., Кокошук Г.І., Чала К.М. та ін. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження // Бук. мед.вісник. - 2001. - Т. 5, № 2. - С. 185-188.
7. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
8. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. - Л.: Наука, 1974. - 60 с.
9. Нікула Т.Д. Зміна циркадних ритмів аміноацидурії – важливий ренальний компенсаторний механізм на етапах еволюції хронічної ниркової недостатності // Бук. мед.вісник. - 2002. - Т. 6, № 3-4. - С. 62-65.

10. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с.
11. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды //Общая токсикология / Под ред. Б.А.Курдьянского, В.А.Филова. - Медицина, 2002. - С. 111-175.
12. Ruggeri P., Previtara B., Ferlazzo G., Nicotina P.A. Cadmium toxic effects in the rat: Kidney damages induced in offsprings born from mothers chronically treated during pregnancy // Acta med. Mediterr. - 1992. - N 3. - P. 217-222.
13. Wormser U., Nir I. Effect of age on cadmium-induced metallothionein synthesis in the rat // Arch. Toxicol. - 1988. - V. 62, №5. - P. 293 - 394.

**AGE-RELATED PECULIARITIES OF CHRONORHYTHMS OF THE RENAL EXCRETORY FUNCTION IN RATS UNDER A PROLONGED ACTION OF SMALL DOSES OF CADMIUM CHLORIDE**

*V.V.Gordienko*

**Abstract.** The author has studied the chronorhythms of the renal excretory function in sexually immature and sexually mature rats against a background of small doses of cadmium chloride (0.03 mg/kg, per os, 30 days). More marked changes of the circadian organization of the renal excretory function indices under cadmium intoxication have been detected in sexually mature animals.

**Key words:** chronorhythms, renal function, cadmium chloride, sexually mature and sexually immature rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №4. - P.27-31

Надійшла до редакції 1.06.2006 року