

УДК 616.15.511/.514:546.4/5-019

В.І.Швець, В.Г.Остапчук, Н.В.Швець, В.Л.Кісілюк
**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ІЗ
 СВИНЦЕВО-КАДМІЄВОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ**

Кафедра фізіології (зав. – проф. С.С.Ткачук)
 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Встановлено, що при свинцево-кадмієвій інтоксикації в білих щурів формується ниркова недостатність, яка характеризується порушенням діяльності судинно-клубочкового апарату (різке зниження швидкості клубочкової фільтрації) і каналцевого відділу (пригнічення проксимального транспорту іонів натрію) нефронів, що призводить до розвитку помірної ретенційної гіперазотемії і гіпонатріємії. Застосування кори-

гивальної суміші усуває порушення екскреторної функції нирок внаслідок розвитку тубулогломерулярного зворотного зв'язку через покращання діяльності проксимальних ниркових каналців, що забезпечує підвищення швидкості клубочкової фільтрації і виведення з організму азотистих метаболітів.

Ключові слова: нирки, кадмій, свинець, функція, корекція.

Вступ. Водно-сольовий гомеостаз нирки підтримують через складні взаємозв'язані механізми, регуляцію котрих здійснюють гормональні системи [7, 10], що забезпечує високу ефективність збереження сталого балансу іонів натрію і води в організмі, порушення якого розвиваються при зривах у системах регуляції і можуть бути зумовлені як екстраренальними чинниками, так й ураженням нирок [5].

Відомо, що навколо промислових підприємств утворюються біогеохімічні райони з підвищеним вмістом у біосфері свинцю, фтору, ртуті, кадмію, марганцю, нікелю та інших мікроелементів, які постійно розширюються за рахунок трансгресії полютантів повітряними і водними шляхами [2]. Погіршення екологічного становища призвело до зростання кількості важких металів, які потрапляють в організм людини з продуктами харчування та питною водою. Дослідженнями вмісту свинцю та кадмію у волоссі доведено збільшення рівня даних металів в організмі людини в районах виробничого забруднення навколишнього середовища [1]. Вміст свинцю і кадмію в біологічних середовищах людини корелює із забрудненістю ними продуктів харчування. Нефротоксична дія кожного окремого із зазначених металів досить добре вивчена, однак особливості поєднання їх токсичного впливу на нирки залишаються не з'ясованими.

Мета дослідження. З'ясувати особливості нефротоксичної дії хлористих сполук свинцю і кадмію при інтоксикації білих щурів та визначити можливість комплексної корекції встановлених порушень ниркової діяльності.

Матеріал і методи. Для досягнення мети дослідження експерименти проведені на 50 самцях білих щурів масою тіла $0,193 \pm 0,018$ кг. Дослідження проводили через шість тижнів після уведення хлористих сполук кадмію і свинцю (один раз на добу впродовж двох тижнів по $0,01$ мг/кг і $0,05$ мг/кг відповідно) у період розвитку поліорганных та системних порушень [8]. Відразу після останнього уведення солей важких металів щурам дослідної групи внутрішньошлунково протягом 14 діб вводили суспензію, що містила корегувальний комплекс лікарських засобів

(лінолева кислота – 2 мг, ліноленова кислота – 2 мг, β -каротин – 4 мг, вітамін Е – 60 мг, лецитин – 5 мг, 28-стеарат – 5 мг).

У всіх серіях досліди проводилися за умов водного навантаження – під час напруги функцій нирок, спрямованих на збереження сталості внутрішнього середовища організму, що створює умови для виявлення прихованих порушень функцій нирок і визначення резервів їх компенсації. Функціональний стан нирок визначали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та роздільної функції проксимального і дистального каналцевих відділів нефронів [10]. Водне навантаження проводили за 2 год до евтаназії: через металевий зонд вводили в шлунок підігріту до 30°C водогірку воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварин. Після закінчення етапу дослідження, під ефірним наркозом здійснювали декапітацію щурів. Кров збирали в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином, центрифугували 30 хв при 3000 об/хв та відбирали плазму для визначення вмісту електролітів і креатиніну.

Концентрації іонів натрію і калію в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1, креатиніну – за реакцією з пікриновою кислотою з реєстрацією показників екстинції за допомогою фотоколориметра КФК-2 і спектрофотометра СФ-46. Вміст білка в сечі досліджували сульфасаліциловим методом. Аналіз і розрахунок функцій нирок проводили за відомими методами [10]. Для оцінки каналцевого транспорту іонів натрію розраховували абсолютну і відносну його реабсорбцію: $RFNa^+ = FFNa^+ - ENa^+$ та $RNa^+ = [(FFNa^+ - ENa^+) : FFNa^+] \times 100\%$, де ENa^+ – екскреція, $FFNa^+$ – фільтраційний заряд натрію.

Швидкість клубочкової фільтрації визначали за кліренсом ендogenous креатиніну: $GFR = (V \times U_{cr}) : P_{cr}$, де GFR – швидкість клубочкової фільтрації, V – об'єм сечі, U_{cr} – концентрація креатиніну в сечі, P_{cr} – концентрація креатиніну в плазмі крові. Для інтегральної оцінки транспорту натрію в нирках використовували показники екскреції ($ENa^+ = UNa^+ \times V$) іонів натрію. Реабсорбцію води визначали за формулою: $RH_2O = [(GFR -$

V): $GFR] \times 100\%$. Стандартизацію показників функцій нирок проводили перерахунком їх абсолютних величин на одиницю маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату.

Експерименти проведені з дотриманням Європейської конвенції по Захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях (Страсбург, 1986).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою "BioStat" з визначенням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження наведені в таблиці. Через шість тижнів після комбінованого уведення хлористих сполук свинцю і кадмію діурез у дослідних щурів не відрізнявся від контролю. Водночас швидкість клубочкової фільтрації зменшувалась у 2,1 раза, що призводило до накопичення креатиніну в плазмі крові, вміст якого перевищував такий у тварин контрольної групи на 78,2 %. Реабсорбція води знижувалась на 7,7 %, що і забезпечувало стабільний рівень сечовиділення. Про суттєве ушкодження ниркових каналців свідчило, перш за все, значне збільшення стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції білка – даний показник був у 15,7 раза вищим за контрольні величини. Крім того, у 6,4 раза зростала стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція іонів натрію, що призводило до суттєвого зменшення концентрації останніх у плазмі крові. Ушкодження систем транспорту іонів натрію локалізовано на рівні проксимальних каналців, оскільки проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалась на 15,8 %, тоді як їхній дистальний транспорт, навпаки, підвищувався на 70,5 %.

Застосування корегувального комплексу практично не впливало на показники індукованого водного діурезу в щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією, проте швидкість клубочкової фільтрації зростала у 2,8 раза, що призводило до зменшення концентрації креатиніну в плазмі крові на 35,4 %. Варто зазначити, що у тварин, які отримували корегувальний комплекс, швидкість клубочкової фільтрації на 28,4 % перевищувала контрольний рівень, однак плазмовий вміст креатиніну теж був дещо вищим за контроль – на 15,1 %. Відсутність змін діурезу в щурів даної групи пояснюється підвищенням реабсорбції води на 9,2 %, внаслідок чого показники каналцевого транспорту води не відрізнялися від контрольних величин. Під впливом корегувального комплексу в 11,6 раза зменшувалась стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату екскреція білка. Через такі зміни втрати білка із сечею були лише на 35,3 % більшими, ніж у тварин контрольної групи (для здорових білих щурів невисокий рівень протеїнурії є нормальним явищем).

Отже, застосування корегувального комплексу суттєво покращує діяльність судинно-гломерулярного апарату нирок у щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією – різке збільшення

швидкості клубочкової фільтрації поєднується зі зменшенням вмісту креатиніну в плазмі крові майже до контрольних показників. Підвищення реабсорбції води є адекватним зростанню фільтраційного завантаження нефронів, що забезпечує нормальний рівень діурезу та разом зі значним зменшенням ступеня протеїнурії свідчить про прискорення процесів відновлення функції каналцевого ниркового епітелію.

Стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації екскреція іонів натрію за дії корегувального комплексу зменшувалась у 3,3 раза, однак залишалась вдвічі більшою за контроль. Проте такого обмеження втрат іонів натрію із сечею виявилось достатньо для нормалізації основного параметра натрієвого гомеостазу – концентрація іонів натрію в плазмі крові підвищувалась на 4,1 % і не відрізнялася від контрольних величин. Підвищення плазмового вмісту іонів натрію асоційовано зі збільшенням їх проксимальної реабсорбції на 18,5 %, внаслідок чого проксимальний транспорт іонів натрію відповідав такому у тварин контрольної групи. Дистальний транспорт іонів натрію, навпаки, зменшувався у 2,5 раза і був на 31,3 % меншим за контроль.

Відомо, що нирки належать до органів, котрі першими реагують на токсичний вплив металів, що пов'язано з їхньою детоксикаційною функцією. Морфологічно при тривалому впливі свинцю в нирках виявляються ознаки дистрофії різного ступеня вираженості, що зумовлено безпосередньою дією металу на нефроцити. Кадмій концентрується в основному в кірковій речовині нирок. За дії кадмію в нирках виявляються поодинокі колабовані і "лапчасті" клубочки з потовщенням зовнішнього шару капсули Шумлянського-Боумана, зерниста дистрофія і десквамація епітеліоцитів звивистих каналців, поодинокі гіалінові циліндри [3]. Навіть через два місяці після відміни кадмію на ультраструктурному рівні виявляється поліморфізм педикул, вакуолізація цитоплазми подоцитів за рахунок розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикула і накопичення в них дрібнозернистого електроннощільного матеріалу. Підвищення рівня кадмію в крові тісно корелює з підвищенням екскреції β -мікроглобуліну. Надалі, у результаті пригнічення каналцевої реабсорбції, розвиваються глюкозурія, генералізована аміноацидурія і ензимурія. Пізніше формується змішана протеїнурія, що супроводжується зниженням кліренсу ендогенного креатиніну [8, 9].

Показано, що важкі метали, які потрапили в нефроцити, зруйнують клітинні ультраструктури та порушують метаболічні процеси. Підвищення активності лізосомальних гідролаз сприяє розвитку вторинного токсичного ефекту, що в поєднанні зі змінами активності інших ферментів і призводить до порушення функції нирок [4].

За нашими даними, субхронічна свинцево-кадмієва інтоксикація нагадує прояви нефротоксичної гострої ниркової недостатності, яка вини-

Таблиця

Вплив корегувального комплексу на функціональний стан нирок у щурів зі свинцево-кадмієвою інтоксикацією ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль n=15	Інтоксикація n=15	Інтоксикація+ корегувальний комплекс n=20
Діурез, мл/2 год	3,92±0,11	3,80±0,17 p>0,5	3,99±0,15 p>0,7 p ₁ >0,4
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	458,43±21,05	213,74±17,63 p<0,001	588,42±25,09 p<0,001 p ₁ <0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	58,31±2,06	103,88±4,79 p<0,001	67,11±2,12 p<0,01 p ₁ <0,001
Реабсорбція води, %	92,87±1,16	85,18±2,51 p<0,02	94,35±2,88 p>0,6 p ₁ <0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,017±0,001	0,267±0,011 p<0,001	0,023±0,002 p<0,05 p ₁ <0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,21±0,02	1,34±0,09 p<0,001	0,41±0,03 p<0,001 p ₁ <0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	137,50±0,87	130,88±0,71 p<0,001	136,25±0,79 p>0,2 p ₁ <0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл клубо- чкового фільтрату	13,00±0,17	10,95±0,23 p<0,001	12,98±0,15 p>0,9 p ₁ <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл клубо- чкового фільтрату	1,12±0,06	1,91±0,18 p<0,001	0,77±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітки. p – ступінь достовірності різниць показників при порівнянні з контролем; p₁ – ступінь достовірності різниць показників при порівнянні даних у дослідних групах; n – число спостережень

кає під впливом великих доз хлористих сполук кадмію або свинцю [11]. Характерними ознаками такої токсичної нефропатії є різке зниження швидкості клубочкової фільтрації з накопиченням креатиніну в плазмі крові до ступеня уремії. Механізм порушення екскреторної функції нирок у даному випадку пов'язаний з ураженням проксимальних каналців, що призводить до збільшення трафіку іонів натрію і хлору в ділянку macula densa і активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. Надалі в клітинах юктагломерулярного апарату зростає генерація ангіотензину II, який викликає тоничну констрикцію приносних артеріол кортикальних клубочків, через що і відбувається різке зниження швидкості клубочкової фільтрації [8].

При гострому ушкодженні нирок важкими металами спочатку активуються гормональні регуляторні системи. Надалі каналцевий рівень регуляції функції нирок змінюється на еволюційно більш ранній – клубочковий, що зумовлено активацією ренін-ангіотензинової системи з подальшим зменшенням ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації за механізмом тубуло-

гломерулярного зворотного зв'язку. Ступінь зниження кровотоку визначається співвідношенням ангіотензину II і простагландинів, котре модулюється системним впливом, зокрема, взаємодією вазопресину і ангіотензину II на рівні циклооксигеназної системи окиснювального метаболізму арахідонової кислоти [8].

Меншою мірою виражені, але подібні зміни діяльності судинно-клубочкового і каналцевого відділів нефронів ми спостерігали при субхронічній свинцево-кадмієвій інтоксикації. Отже, кадмій і свинець потенціюють нефротоксичну дію один одного, що призводить до суттєвого погіршення функціонального стану нирок навіть за дії невеликих доз зазначених металів. Серед компонентів корегувального комплексу, який пропонується нами для прискорення процесів відновлення функціонального стану нирок при свинцево-кадмієвій інтоксикації, нефропротекторною дією володіють вітаміни E, лінолева і ліноленова кислоти, тоді як біологічно активні речовини β-каротин, лецитин і 28-стеарат здатні прискорювати процеси компенсаторної гіпертрофії за рахунок стимуляції внутрішньоклітинних механізмів репаративної регенерації.

Висновок

За умов свинцево-кадмієвої інтоксикації в білих щурів формується ниркова недостатність, що призводить до розвитку помірної ретенційної гіперазотемії і гіпонатріємії. Корегувальна суміш усуває порушення екскреторної функції нирок внаслідок розриву тубулогломерулярного зворотного зв'язку через покращання діяльності проксимальних ниркових каналців, що забезпечує підвищення швидкості клубочкової фільтрації і виведення з організму азотистих метаболітів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати свідчать про необхідність досліджень, спрямованих на вивчення комплексної корекції порушень функціонального стану нирок у щурів з мікстовою субхронічною інтоксикацією.

Література

1. Быков А.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России / А.А.Быков, Б.А. Ревич // Мед. труда и пром. экол. – 2001. – № 5. – С. 6-10.
2. Додина Л.Г. Эффективность антиоксидантов и адаптогенов в повышении защитных реакций организма при воздействии факторов производственной и окружающей среды / Л.Г.Додина, Е.Е.Агамова // Мед. труда и пром. экол. – 2000. – № 2. – С. 28-30.
3. Иванова Л. Про учвания върху минералната обмяна при експериментална кадмієва інтоксикация с повишен хранителен внос на кал-

ций и цинк / Л.Иванова, Л.Мечкуева // Хиг. и здравеопазв. – 1993. – № 1. – С. 35-37.

4. Свинец и его действие на организм / А.И.Корбакова, Н.С.Сорокина, Н.Н.Молодкина [и др.] // Мед. труда и пром. экол. – 2001. – № 5. – С. 29-33.
5. Кришталь М.В. Реактивность нирок при метаболическому ацидозу та її гормональні механізми / М.В.Кришталь, І.М.Трофімова // Фізіол. ж. – 1996. – Т. 42, № 3-4. – С. 84-85.
6. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.03.05 / О.Л.Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.
7. Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани / Ю.В.Наточин // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88, № 2. – С. 129-143.
8. Эмбриотоксическое, тератогенное и нефротоксическое сочетанное действие хлористых соединений кадмия, свинца и таллия: праці наукової конференції [«Актуальні питання медичної допомоги населенню»], / В.П.Пишак, А.Л.Кухарчук, К.И.Павлуник [и др.] – Чернівці, 1996. – С. 43-46.
9. Рослый О.Ф. Особенности комбинированного действия свинца, меди и цинка / О.Ф.Рослый, С.Г.Домнин, Т.И.Герасименко // Мед. труда и пром. экол. – 2000. – № 10. – С. 28-30.
10. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И.Рябов, Ю.В.Наточин – СПб: Лань, 1997. – 298 с.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КРЫС С МИКСТОВОЙ СВИНЦОВО-КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

В.И.Швец, В.Г.Остапчук, Н.В.Швец, В.Л.Кисилюк

Резюме. Установлено, что при свинцево-кадмиевой интоксикацией у белых крыс формируется почечная недостаточность, которая характеризуется нарушением деятельности сосудисто-клубочкового аппарата (резкое снижение скорости клубочковой фильтрации) и канальцевого отдела (угнетение проксимального транспорта ионов натрия) нефронов, что приводит к развитию умеренной ретенционной гиперазотемии и гипонатриемии. Применение корректирующей смеси устраняет нарушение экскреторной функции почек вследствие развития тубулогломерулярной возвратной связи через улучшение деятельности проксимальных почечных канальцев, что обеспечивает повышение скорости клубочковой фильтрации и выведение из организма азотистых метаболитов.

Ключевые слова: почки, кадмий, свинец, функция, коррекция.

RENAL DYSFUNCTIONS IN RATS WITH MIXED PLUMBUM-CADMIUM INTOXICATION

V.I.Shvets', V.H.Ostapchuk, N.V.Shvets', V.L.Kisiliuk

Abstract. It has been established that with mixed plumbum-cadmium intoxication in albino rats there develops renal failure, that is characterized by a disturbance of the activity of the vascular-glomerular apparatus (a sharp decrease of the glomerular filtration rate) and the tubular portion (inhibited proximal transport of sodium ions) nephrons, resulting in the development of moderate retentional hyperazotemia and hyponatremia. The use of a correcting mixture eliminates disturbances of the excretory renal function due to a break of the tubuloglomerular feedback through an improvement of the activity of the renal proximal tubules, ensuring an increase in glomerular filtration and excretion of nitrous metabolites.

Key words: kidneys, cadmium, plumbum, function, correction.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С.Роговий

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 2 (54). – P. 113-116

Надійшла до редакції 7.12.2009 року