

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 612.46:599.323.4:547.562.4'261

Л.І.Власик

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ АЦЕТИЛАНІЗОЛУ

Лабораторія екогігієни та фізіології НДІ медико-екологічних проблем,
кафедра загальної гігієни (зав. – проф. О.М.Савельєв)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Досліджували нефротоксичну дію ацетиланізолу за тривалого введення статевонезрілим щурам у дозах 0,2; 2,0 та 20 мг*кг⁻¹ маси тіла. Встановлено, що в умовах гіпонатрієвої дієти у тварин порушується здатність нирок до максимального розведення сечі. Ацетиланізол в мінімальних дозах пригнічує транспорт натрію в дистальному відділі нефрону. Збільшення дози ацетиланізолу призводить до менш вираженого порушення функції дистального відділу нефрону та до зростання тубулогломерулярного зворотнього зв'язку.

Ключові слова: ацетиланізол, нирки, щурі.

Вступ. Вік тварини – один із багатьох важливих факторів, що впливають на розвиток токсичного ефекту. Однак за проведення токсикометричних досліджень вивчення вікової чутливості до ксенобіотиків ще не знайшло належного застосування як на стадії планування експерименту, так і за аналізу результатів [7]. За даними літератури значення віку в реалізації токсичних ефектів неоднозначне [9]. Під час проведення досліджень із гігієнічного нормування ми звернули увагу на відмінності реакції нирок молодих щурів на водне навантаження після тривалого введення ацетиланізолу, який знаходить широке застосування в парфумерній промисловості [2]. Це спонукало нас до проведення досліджень на різних вікових групах.

Мета дослідження. Вивчити особливості функціональних змін нирок статевонезрілих щурів після тривалого введення ацетиланізолу.

Матеріали і методи. Експерименти виконані на рендомбредних аутбредних статевонезрілих щурах масою 0,11 - 0,15 кг.

Тварини вирощені в умовах віварію лабораторії експериментальних біологічних моделей НДІ медико-екологічних проблем за скороченою схемою рендомізації Полея. Харчування здійснювали повноцінним гранульованим кормом типу ПК 121-7 та вільним доступом до водопровідної води, що відстоювалась упродовж 24 годин. В останній тиждень введення ацетиланізолу щурів переводили на гіпонатрієву дієту (зерно). Умови утримання були стабільними (світловий режим 12Т:12С, температура повітря 20±2°C, відносна вологість 55±5%). Для підстилки використовували стружку листяних порід дерев.

Ацетиланізол вводили внутрішньошлунково протягом 28 днів у дозах 0,2 (1-а група), 2,0 (2-а група) та 20 (3-а група) мг/кг маси тіла.

Функціональний стан нирок оцінювали за умов 5% внутрішньошлункового навантаження водопроводною водою. Сечу збирали впродовж 2 годин. Після водного навантаження проводили евтаназію тварин під легкою ефірною анестезією. Кров відбирали в охолоджені пробірки. Концентрацію креатиніну в сечі визначали методом Фоліна, в плазмі крові – за Поппером у модифікації А.К.Мерзона [3] в реакції з пікриновою кислотою. Вміст білка в сечі визначали кількісним сульфосаліциловим методом [4]. Концентрації натрію та калію в сечі і плазмі вивчали методом полум'яної фотометрії [1]. РН сечі визначали на мікробіоаналізаторі "Redelkys" (Угорщина), титровані кислоти та аміак - титрометрично [6]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В.Наточина та О.Шюк [5,8]. Статистичну обробку проводили параметричними методами на IBM PC/AT -486.

Результати досліджень та їх обговорення. Після 4-х тижнів введення ацетиланізолу у відповідь на водне навантаження у тварин 1-ї групи абсолютний та відносний діурез знижувався в порівнянні з контролем внаслідок різкого зростання реабсорбції води. Концентрація ендogenous креатиніну в плазмі крові зменшувалась за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну зростав майже в 3,4 рази, що вказує на погіршення здатності нирок до максимального розведення сечі. Концентрація калію в сечі не змінювалась, а його екскреція, зважаючи на зниження діурезу, зменшувалась. Концентрація калію в плазмі крові не змінювалась. Екскреція білка зменшувалась (табл.1).

При аналізі впливу ацетиланізолу на нирковий транспорт натрію у тварин 1-ї групи спостерігали підвищення концентрації натрію в сечі майже в 4 рази, через що його екскреція, незважаючи на зниження діурезу, зростала. Концентрація натрію в плазмі крові практично не змінювалась, однак зростання швидкості клубочкової фільтрації збільшувало фільтраційне навантаження нефрону натрієм. Абсолютна реабсорбція натрію зростала, а відносна не змінювалась. Кліренс безнатрієвої води знижувався, що свідчить про переважання втрат натрію нирками над виведенням води (табл.2).

Локалізацію змін діяльності каналцевого відділу нефрону у тварин 1 групи аналізували за показниками проксимального та дистального транспорту натрію. Оскільки ці показники знаходяться в прямій залежності від фільтраційного завантаження нефрону, то їх стандартизували за швидкістю клубочкової фільтрації. Проксимальна реабсорбція натрію зростала на 53%, а за перерахунку на величину клубочкової фільтрації тільки на 3,7%. В той же час дистальний транспорт натрію пригнічувався на 52%, а за стандартизації на 100 мкл клубочкового фільтрату залишався зниженим вже на 67%, що є причиною зростання концентрації натрію в сечі (табл.2). Таким чином, збільшення коефіцієнтів відношення концентрацій натрію і калію в сечі, а також відношення концентрацій натрію в сечі та плазмі крові зумовлено пригніченням дистального транспорту натрію.

У 2-й і 3-й групах продовжувалось зростання швидкості клубочкової фільтрації, однак абсолютний та відносний діурез не відрізнявся від контролю за рахунок збільшення реабсорбції води. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну зростав. Концентрація креатиніну в плазмі крові зменшувалась

Вплив тривалого введення ацетиланізолу на діяльність нирок у статевонезрілих щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль n=8	Доза (мг/кг)		
		0,2 (n=8)	2,0 (n=8)	20,0 (n=8)
Діурез, мл/2 год.	4,67±0,17	2,26±0,30*	5,17±0,30	4,86±0,22
Відносний діурез, %	93,45±3,35	45,31±5,94*	103,42±5,98	97,18±4,48
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	5,50±0,73	6,69±0,65	6,00±0,67	6,23±1,11
Екскреція калію, мкмоль/2 год.	25,39±3,19	14,84±1,40*	30,66±3,17	30,23±5,38
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	51,00±0,86	32,25±3,57*	29,86±3,40*	27,50±1,12*
Клубочкова фільтрація, мкл/хв.	600,79±27,2 1	886,71±92,0 8*	993,77±119, 10*	990,41±82,0 6*
Реабсорбція води, %	93,44±0,40	97,75±0,36*	95,27±0,64*	95,77±0,36*
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	15,54±0,95	51,42±6,72*	23,32±2,74*	24,92±3,01*
Концентрація білка в сечі, г/л	0,166±0,003	0,168±0,004	0,138±0,003 *	0,168±0,007
Екскреція білка, мг/2 год	0,77±0,02	0,37±0,04*	0,72±0,04	0,81±0,03
Екскреція білка мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,130±0,007	0,045±0,006 *	0,079±0,011 *	0,084±0,005 *

Примітка. * - зміни вірогідно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

за збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Концентрація і екскреція калію не змінювались. Зменшення виділення білка спостерігали за розрахунку його екскреції на одиницю клубочкового фільтрату (табл.1).

В 2-й і 3-й групах нирковий транспорт натрію змінювався в одному напрямку. У цих щурів спостерігали підвищення концентрації натрію в сечі та зростання його екскреції. Однак втрати натрію з сечею при стандартизації натрійурезу за швидкістю клубочкової фільтрації мали лише тенденцію до зростання. Концентрація натрію в плазмі крові не змінювалась, а його фільтраційний заряд зростав через збільшення швидкості клубочкової фільтрації. Це викликало зростання тільки абсолютної реабсорбції натрію, відносна залишалась без змін, кліренс його зростав. Кліренс безнатрієвої води не відрізнявся від контролю (табл.2).

Аналіз локалізації змін канальцевого відділу нефрону в 2-й і 3-й групах показав, що проксимальна реабсорбція, яка зростала на 70% та 65% за

Вплив тривалого введення ацетиланізолу на нирковий транспорт натрію у статевонезрілих щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=8)	Доза (мг/кг)		
		0,2(n=8)	2,0(n=8)	20,0(n=8)
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	0,28±0,02	1,07±0,14*	0,44±0,07	0,54±0,07*
Екскреція натрію, мкмоль/2 год	1,32±0,11	2,37±0,45*	2,29±0,39*	2,57±0,24*
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	133,33±1,90	132,19±1,20	134,29±1,94	130,42±1,00
Фільтраційний заряд натрію мкмоль/хв	80,31±4,62	117,68±12,97*	133,09±15,83*	129,04±10,28*
Абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв	80,30±4,62	117,66±12,97*	133,07±15,83*	129,02±10,28*
Відносна реабсорбція натрію, %	99,99±0,01	99,98±0,02	99,98±0,008	99,98±0,01
Концентрація натрію в сечі/ концентрація натрію в плазмі крові, од.	0,002±0,0002	0,008±0,001*	0,03±0,0006	0,004±0,0006*
Концентрація натрію в сечі/концентрація калію в сечі, од.	0,058±0,010	0,17±0,02*	0,073±0,008	0,098±0,017*
Кліренс натрію, мл/2 год	0,01±0,009	0,018±0,003*	0,017±0,003*	0,020±0,002*
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/2 год	621,56±23,60	297,67±39,35*	694,88±49,14	631,73±31,89
Проксимальна реабсорбція натрію, ммоль/2год	9,01±0,55	13,82±1,55*	15,27±1,89*	14,85±1,24*
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	4,66±0,17	2,25±0,29*	5,15±0,30	4,84±0,22
Екскреція натрію, мкмоль/100 мкл клуб.фільтрату	0,22±0,02	0,29±0,06	0,26±0,07	0,26±0,01
Проксимальна реабсорбція натрію мкмоль/100 мкл клуб.фільтрату	12,46±0,22	12,92±0,13*	12,73±0,14	12,49±0,09
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/100 мкл клуб.фільтрату	0,87±0,05	0,29±0,05*	0,64±0,09*	0,55±0,05*

Примітка: * - зміни вірогідно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату не відрізнялась від контролю. В той же час, відсутність змін дистального транспорту натрію після стандартизації змінювалось його пригніченням на 26% та 36% відповідно. Таким чином, збільшення коефіцієнтів співвідношення концентрацій натрію

і калію в сечі та відношення концентрацій натрію в сечі та плазмі крові у тварин 3-ї групи було обумовлено пригніченням реабсорбції натрію в дистальному відділі нефрону (табл.2).

Висновки.

1. Гіпонатрієва гіпергідратація у статевонезрілих щурів, що отримували ацетиланізол, супроводжується підвищенням швидкості клубочкової фільтрації внаслідок активації тубулогломерулярного зворотного зв'язку та порушенням здатності нирок до максимального розведення сечі.

2. Ацетиланізол у мінімальних дозах пригнічує транспорт натрію в дистальному відділі нефрону статевонезрілих щурів.

3. Збільшення дози ацетиланізолу призводить до зменшення вираженості порушення дистального відділу нефрону та до зростання тубулогломерулярного зворотного зв'язку.

Література. 1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1972. - 200с. 2. Макаруч М.И., Мизукина Н.В. Материалы по обоснованию ориентировочного безопасного уровня воздействия ацетиланизола в воздухе рабочей зоны. - М., 1991. -35 с. 3. Мерзон А.К., Титаренко О.Т., Андреева Е.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина//Лаб. дело. - 1970. - N7. - С.416-418. 4. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лабораторное дело, 1969. - N7. - С. 411 - 412. 5. Рябов С.М., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. -С - Пб.: Лань, 1997. -304 с. 6. Рябов С.М., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. Диагностика болезней почек. - Л.: Наука, 1979. - 255 с. 7. Тимофеев В.П., Семенова В.В. Возрастной аспект в токсиколого-гигиенических исследованиях (обзор)//Гигиена и санитария. - 1993. - N7. - С. 68 - 72. 8. Шюк О. Функциональное исследование почек. - Прага: Авиценум, 1981. - 344 с. 9. Steineck Th., Tataruch Fr., Onderscheka K. Ermittlung der Toxizität von Hexachlorzyklohexan (Lindan) auf Kaninchen unterschiedlichen Alters, Geschlechtes und verschiedener Kondition//Wien. Tierarztl.Monatschr., 1982. -V.69, N10. -P.283-288.

PECULIARITIES OF THE CHANGES OF THE RENAL FUNCTIONAL STATUS VARIATION IN PREADOLESCENT RATS UNDER THE ACTION OF ACETYLANIZOLE

L.I. Vlasyk

Abstract. The nephrotoxic action of acetylanizole under a prolonged administration to pubertal rats in doses of 0.2, 2.0 and 20 mg/ kg of body mass was investigated. It was established that the kidney ability of maximum dilution by urine is deranged under conditions of hypo-sodium diet. Acetylanizole in minimal doses inhibits the sodium transport in the distal portion of the nephron. An increase of the dose of acetylanizole causes a less marked disorder of the functions of the nephron distal portion and an increase of the tubuloglomerular feed back.

Key words: acetylanizole, the kidneys, rats.

Research Institute of Medico-Ecological Problems,
Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)