

УДК 612.461.234:546.48]:618.2

В.В. Гордієнко

**ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ДІЯЛЬНОСТІ НИРОК ЩУРІВ  
ЗА КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У СИСТЕМІ «МАТИ-ПЛІД»**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена результатам дослідження функції нирок у 2-місячних щурів, народжених від самиць, інтоксикованих у період вагітності хлоридом кадмію (0,03 мг/кг, per os, 30 діб). Інтоксикація потомства в системі «мати-плід» відбувалася в пренатальний період і під час лактації. У тварин виявлено ти-

пові ознаки токсичної нефропатії з порушенням показників екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функцій нирок.

**Ключові слова:** кадмій, функція нирок, система «мати-плід».

**Вступ.** Погіршення здоров'я населення в Україні, особливо у промислових її регіонах, зумовлено подальшим антропогенним забрудненням навколишнього природного середовища різними хімічними сполуками. До найнебезпечніших глобальних забруднювачів довілля належать важкі метали та їх сполуки [2, 7]. Вони вирізняються високою токсичністю, здатністю надходити в організм разом із продуктами харчування, питною водою, повітрям, а також внаслідок професійної діяльності. Токсиканти накопичуються в організмі, і навіть відносно малі їх дози при тривалому надходженні викликають неспецифічні симптоми екологічної дезадаптації, знижують реактивність, проявляючи негативну політропну дію на організм [7, 11].

Серед важких металів особливо екологічну небезпеку становлять солі кадмію [5, 9]. Антропогенний внесок кадмію в атмосферу перевищує його природне надходження більше, ніж у три рази. В Україні щорічно близько 400 т кадмію потрапляє у ґрунт із фосфорними добривами, вапняковим матеріалом та викидами автотранспорту. Високий ризик ураження солями кадмію мають нирки, оскільки це один із тих органів, де кадмій накопичується в значних кількостях і через який, в основному, відбувається його екскреція [9, 11]. Особливо уразливий до дії токсиканту молодий організм. Підвищена чутливість до антропогенного впливу солей кадмію притаманна організму впродовж усього періоду росту, починаючи з внутрішньоутробного розвитку [4, 12, 13].

**Мета роботи.** Дослідити функціональний стан нирок у потомства, інтоксикованих кадмієм щурів.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведено на нелінійних білих щурах ювенільного віку (2 міс.), яких утримували в умовах віварію за природного освітлення, стандартного харчового раціону, з вільним доступом до відстояної водогінної води та їжі. Тварин розподілено на дві групи, у першій – щури, народжені від самиць, яким 30 діб (у т.ч. упродовж усього терміну вагітності) щоденно у шлунок вводили через зонд хлорид кадмію (0,03 мг/кг), що складає  $3 \cdot 10^{-3}$  DL<sub>50</sub> [2]. З огляду на токсикокінетику кадмію [1, 11] надходження токсиканту в організм щуренят відбува-

лося в системі «мати-плід» як у період ембріогенезу, що зумовлено трансплацентарним його транспортом, так і в неонатальний період завдяки трансмамарному надходженню металу при вигодовуванні тварин молоком інтоксикованих кадмієм матерів. У другій, контрольній групі, знаходилися 2-місячні інтактні щури-ровесники, які утримувалися в аналогічних умовах дослідів, але народжені від здорових самиць.

Функцію нирок досліджували на тлі індукованого (водного) діурезу, умови якого дозволяють провести роздільну оцінку функції судинно-клубочкового апарату, проксимального та дистального сегментів нефрону [8]. Для досягнення водного діурезу тварин навантажували уведенням у шлунок із допомогою металічного зонда підігрітої відстояної водогінної води в об'ємі 5 % від маси тіла тварин, після чого поміщали в індивідуальні клітки і збирали сечу за 2 год. При аналізі функціонального стану нирок вираховували показники, які характеризують екскреторну, іонорегулювальну та кислотнорегулювальну функції. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію креатиніну (за реакцією з пікриновою кислотою) на фотоколориметрі ФК-2 і спектрофотометрі СФ-46 (Росія). Концентрацію іонів натрію і калію визначали фотометрією полум'я на ФПЛ-1, концентрацію білка в сечі – фотоколориметрично за реакцією із сульфосаліциловою кислотою [10], титровані кислоти і аміак – титриметрично, рН сечі – на мікробіоаналізаторі ОР-210 «Redelkys» (Угорщина). Крім абсолютних величин показники функції нирок стандартизували в перерахунку на 100 г маси тіла тварин або відносно 100 мкл клубочкового фільтрату. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну.

Знеживлювали тварин одномоментною депітацією під легким ефірним наркозом, забирали кров для приготування плазми і вилучали найуразливіші до дії токсиканта органи – нирки, печінку, серце, в яких метал накопичується найбільше [11]. Після «вологого» висушування на папері-адсорбенті органи зважували на торсійних вагах і вираховували коефіцієнти маси (Km) органів (%) за формулою:  $Km = m \text{ органа, г} \cdot 100 / m \text{ тварини, г}$ . При роботі з тваринами дотримувалися прин-

ципів Європейської Конвенції щодо гуманного ставлення до лабораторних тварин (Страсбург, 1986) та Ухвали I Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001). Цифровий матеріал обробляли згідно з програмами статистичного аналізу (Excel-7, "Statgraphics", США), вірогідність різниці середніх арифметичних ( $p$ ) визначали з використанням  $t$ -критерію Стьюдента. Статистично значимими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівняльний аналіз показників функціонального стану нирок виявив помітні відхилення функції нирок у потомства, народженого від інтоксикованих самоць (табл.1). Діурез у таких щурів виявився на 14,3 % нижчим порівняно з контрольними, концентрація іонів калію в сечі менша в 1,6 раза, калійурез - в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ). Зменшена в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) ШКФ супроводжувалася збільшенням у 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) концентрації креатиніну в плазмі крові, що свідчить про ретенційну азотемію. В 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) зросла концентрація креатиніну в сечі. Внаслідок порушення процесів гломерулярної фільтрації та каналцевої реабсорбції концентрація білка в сечі дослідних тварин зросла в шість разів ( $p < 0,01$ ), що сприяло

значним втратам білка організмом. Порівняно з контрольними тваринами валова екскреція білка зросла в 5,3 раза ( $p < 0,001$ ), а стандартизована відносно ШКФ – у 8,5 раза ( $P < 0,001$ ).

Оскільки у щурів формування структур нирок і становлення їх функцій відбувається в перші місяці життя [3, 8], за наших умов експерименту інтоксикація потомства в системі «мати-плід» значно вплинула на одну із основних гомеостатичних функцій нирок – іонорегульовальну (табл. 2).

Концентрація іонів натрію в сечі токсикованих щурів зросла в 3,3 раза ( $p < 0,001$ ), натрійурез перевищив контрольний показник у 2,8 раза ( $P < 0,001$ ), що свідчить про депресію процесів каналцевої реабсорбції цього осмотично активного катіона. Проксимальний транспорт іонів натрію зменшився в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), дистальний – в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Нирковий кліренс іонів натрію втричі перевищив показник контрольних тварин. Значне зменшення проксимальної реабсорбції іонів натрію збільшило завантаження дистального відділу нефрону і, завдяки тубулогломерулярному зворотному зв'язку, сприяло активації внутрішньониркової ренін-

Таблиця 1

**Екскреторна функція нирок у 2-місячних щурів, народжених від інтоксикованих кадмієм самоць ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль, n=7	Хлорид кадмію, n=7
Діурез, мл/2год/100,0	4,2±0,25	3,6±0,09 ( $p < 0,05$ )
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,22±0,625	5,25±0,443 ( $p < 0,01$ )
Екскреція іонів калію, мкмоль/2год/100,0	34,26±3,521	18,9±1,70 ( $p < 0,01$ )
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,82±0,035	1,19±0,051 ( $p < 0,01$ )
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	62,0±1,50	138,5±6,57 ( $p < 0,001$ )
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	458,3±23,2	260,5±20,12 ( $p < 0,001$ )
Концентрація білка в сечі, мг/л	0,004±0,005	0,024±0,0019 ( $p < 0,01$ )
Екскреція білка, мг/2год/100 г	0,016±0,002	0,085±0,0064 ( $p < 0,001$ )
Екскреція білка, мг/100мкл клубочкового фільтрату	0,004±0,0005	0,034±0,0039 ( $p < 0,001$ )

Таблиця 2

**Нирковий транспорт іонів натрію у 2-місячних щурів, народжених від інтоксикованих кадмієм самоць ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль, n=7	Дослід, n=7
Концентрації іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,66±0,054	2,16±0,081 ( $p < 0,001$ )
Екскреція іонів натрію з сечею, мкмоль/2 год /100,0	2,74±0,259	7,77±0,332 ( $p < 0,001$ )
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	58,65±3,123	31,5±2,37 ( $p < 0,001$ )
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	0,023±0,0022	0,065±0,0028 ( $p < 0,001$ )
Кліренс іонів натрію, мл/2 год	0,021±0,002	0,064±0,0029 ( $p < 0,001$ )
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	6,50±0,352	3,35±0,277 ( $p < 0,001$ )
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	531,5±32,89	428,6±9,46 ( $p < 0,05$ )
Натрій/калієвий коефіцієнт сечі, од.	0,084±0,010	0,422±0,030 ( $p < 0,001$ )

ангіотензинової системи [6]. Як наслідок - зменшення ШКФ і майже вдвічі фільтраційної фракції іонів натрію (табл. 2). Натрій/калієвий коефіцієнт сечі в дослідних щурів перевищив контрольний показник у п'ять разів ( $p < 0,001$ ). Поряд із значними втратами іонів натрію і білка тубулярного і гломерулярного генезу нефротоксичність кадмію супроводжувалася амоніоацидуриєю і залужненням сечі (рН з  $6,8 \pm 0,15$  од. у контролі до  $7,3 \pm 0,12$  од. у досліді,  $p < 0,05$ ). Отримані нами дані стосовно порушень ниркових механізмів гомеостазу іонів натрію в потомства тварин у системі «мати-плід» підтверджують дані літератури щодо високої нефротоксичності солей кадмію [6, 13].

Про негативний вплив хлориду кадмію на потомство свідчили також зменшення приросту маси тіла тварин. За однакових умов утримування маса тіла відставала від інтактних тварин на  $24,3 \pm 2,66$  г ( $p < 0,05$ ). Суттєвих відмінностей у масових коефіцієнтів органів (печінка, серце, нирки) не виявлено.

### Висновок

Отже, у потомства тварин, народжених від самиць, інтоксикованих у період вагітності хлоридом кадмію, завдяки системі «мати-плід» виявлено типові ознаки токсичної нефропатії з порушенням екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функцій.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошук можливих заходів і способів ранньої детоксикації та медикаментозної протекції нефротоксичності хлориду кадмію в системі «мати-плід».

### Література

1. Большой Д.В. Вклад тяжелых металлов в токсичность продуктов горения / Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтева // Актуал. пробл. транспорт. мед. – 2007. – № 1. – С. 100-102.
2. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження / О.Л. Кухарчук, Г.І. Кокошук, К.Н. Чала [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 185-188.

3. Горбань С.М. Вікові особливості морфофункціонального стану нирок та водно-сольового обміну у лабораторних щурів / С.М. Горбань, А.О. Міхеєв // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2000. – № 1-2. – С. 199-201.
4. Гордієнко В.В. Вікові особливості хроноритмів екскреторної функції нирок у щурів за тривалої дії малих доз кадмію хлориду / В.В. Гордієнко // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4 – С. 28-32.
5. Екотоксикологічні аспекти впливу кадмію на організм людини і тварин / Г.Л. Антоняк, Н.С. Панас, Ю.В. Жилищич [та ін.] // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 112-119.
6. Магальяс В.М. Загальні закономірності нефротоксичності важких металів / В.М. Магальяс, Р.І. Рудницький // Бук. мед. вісник – 2001. – Т. 5, № 3-4. – С. 181-183.
7. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор литературы) / И.В. Мудрый, Т.В. Короленко // Врач. дело. – 2002. – № 5-6. – С. 6-10.
8. Наточин Ю.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю.В. Наточин, А.В. Кутина // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 19-23.
9. Нейко Є.М. Інтоксикація кадмієм: токсикокінетика і механізм біоцидних ефектів / Є. Нейко, Ю. Губський, Г. Ерстенюк // Ж. Акад. мед. наук України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 250-261.
10. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
11. Стежка В.А. К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов в организме белых крыс / В.А. Стежка, Е.Ф. Лампека, Н.Н. Дмитруха // Гигиена труда. – 2001. – Вып. 32. – С. 219-230.
12. Фролова Н.А. Биологическое действие кадмия при хроническом воздействии в антенатальный и постнатальный периоды развития крыс / Н.А. Фролова // Токсикол. вестник. – 2007. – № 1. – С. 11-13.
13. Швець В.І. Зміни діяльності нирок і гомеостазу за неонатальної лактогенної інтоксикації щуряток хлористими сполуками талію, кадмію і свинцю / В.І. Швець // Мед. хімія. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 84-86.
14. Cadmium induced renal dysfunction and mortality in two cohorts: disappearance of the association in a generation born later / K. Arisawa, H. Uemura, M. Hiyoshi [et al.] // Toxicol Lett. – 2007. – Vol. 169, № 3. – P. 214-221.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЧЕК КРЫС ПРИ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ПЛОД»

*В.В. Гордієнко*

**Резюме.** Стаття посвящена дослідженню функції почек у 2-місячних крыс, рождених от самок, котрым в период беременности вводили хлорид кадмия (0,03 мг/кг, per os, 30 сут). Интоксикация в системе «мать-плод» происходила в пренатальный и неонатальный период лактации. У животных выявлены явные признаки токсической нефропатии с нарушением показателей экскреторной, ионорегулирующей и кислотнорегулирующей функций почек.

**Ключевые слова:** кадмий, функция почек, система «мать-плод».

## FUNCTIONAL CHANGES IN THE ACTIVITY OF RATS' KIDNEYS AT CADMIUM INTOXICATION IN "MOTHER-FETUS" SYSTEM

*V.V. Hordiienko*

**Abstract.** The article is devoted to the study of renal functions in 2-month old rats, born by females which had been injected some cadmium chloride during gestation (0,03 mg/kg per os during 30 days). Intoxication in the system "mother-

fetus" took place in the prenatal period and neonatal period of lactation. The animals have shown obvious signs of toxic nephropathy with the disorder of excretory, ion-regulative and acid-regulative functions of kidneys.

**Key words:** cadmium, renal function, "mother-fetus" system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 46-49

Надійшла до редакції 08.04.2014 року

© В.В. Гордієнко, 2014

УДК 615.31:577.115.3]:616.61-008-092.

*О.М. Горошко*

## ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ ЛІПІНУ ЯК ОСНОВИ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ЛІПОФЛАВОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДЕЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Проведено аналіз впливу ліпіну як складової ліпофлавонової на функціональний стан нирок у тварин за умов гліцеролової нефропатії. У результаті експерименту встановлено, що при одноразовому застосуванні ліпофлавонової покращує функцію нирок за умов гострої ниркової недостатності. Разом з цим, ліпін

у дозі рівній вмісту його в ліпофлавонової не впливає на функції нирок.

**Ключові слова:** ліпін, ліпофлавонової, функції нирок, гостра ниркова недостатність.

**Вступ:** Традиційні ліки зараз поступаються місцем новим лікарським формам, які доставляють біологічно активні речовини в уражене місце організму в точно регульованій кількості [1]. Вважається, що перспективним напрямком підвищення вибіркової дії лікарського засобу є створення носія, який здатний утримувати лікарську (діючу) речовину у своїй структурі і цілеспрямовано доставляти до необхідного органа з подальшим її вивільненням, що знижує токсичність та захищає речовину від нейтралізуючої дії фізіологічного середовища [7]. Наразі увага багатьох дослідників у фармакотерапії повернута на використання ліпосом, які і є носіями діючих речовин [5]. Такою лікарською формою є ліпофлавонової, до складу цієї лікарської форми входять кверцетин та лецитин у вигляді яєчного фосфатидилхоліну (ліпін). Донедавна порівняно нешироко застосування препаратів кверцетину було зумовлено його низькою біодоступністю. Поєднання кверцетину з ліпосомами дало можливість посилити проникність кверцетину в тканини та розширити діапазон його застосування [3]. Згідно з даними літератури, ліпін також проявляє ряд властивостей: гальмує перекисне окиснення ліпідів [2], нормалізує антиоксидантні системи [8], підвищує швидкість клубочкової фільтрації та зменшує канальцеві порушення при експериментальній сулемовій ГНН (гострій нирковій недостатності) [9]. Однак вплив самого ліпіну як складової ліпофлавонової не вивчено, що стало метою нашого дослідження.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив ліпіну в порівнянні з ліпофлавонової на функціональний

стан нирок у щурів за умов гліцеролової моделі ГНН.

**Матеріал і методи.** Проведено чотири серії експериментальних досліджень на 28 нелінійних білих безпородних щурах. Піддослідні тварини були розподілені на такі групи: 1-ша – контроль, тваринам вводили внутрішньоочередово воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентною кількості розчину препаратів; 2-га – група контрольної патології нирок, яку викликали внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцерину в дозі 8 мл/кг [10]; 3-тя – тварини, які через 40 хв після моделювання патології одержували ліпофлавонової (Біолек, Харків) у дозі 8 мг/кг [4]; 4-та – тварини, після моделювання патології одержували ліпін у дозі, еквівалентній його вмісту в ліпофлавонової в перерахунку на кверцетин 8 мг/кг. Для оцінки функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу збирали сечу протягом 2 год в обмінних клітках, після чого проводили забір крові шляхом декапітації щурів на 24-ту год експерименту під легким ефірним наркозом.

Функціональний стан нирок оцінювали за показниками функції нирок (діурез, ШКТ (швидкість клубочкової фільтрації), концентрація креатиніну в плазмі крові та сечі, екскреція білка, показники ниркового транспорту іонів натрію). Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина [6].

При роботі з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609 ЄС) [12]. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою