

# ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК: 616.61-092:612.017.2]-06:546.4/.5

*Т.М.Бойчук*

## ХРОНОРИТМОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АДАПТИВНО-КОМПЕНСАТОРНИХ ПЕРЕБУДОВ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ МАЛИМИ ДОЗАМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Кафедра медичної біології, генетики та паразитології (зав. - проф. В.П.Пішак)  
Буковинської державної медичної академії

**Ключові слова:** хроноритм, нирки, важкі метали.

**Резюме.** В експериментах на нелінійних білих щурах-самцях досліджено хроноритмологічні перебудови екскреторної, іонорегулюючої і кислотовидільної функцій нирок при субхронічних інтоксикаціях хлоридами талію, кадмію і свинцю, а також за умов їх комбінованого впливу. Виділені основні закономірності компенсаторних і декомпенсаторних змін хроноритмів, які можуть бути використані для диференціювання фізіологічного і патологічного десинхронозу.

**Вступ.** Організм є динамічною коливальною системою, фізіологічні функції якого змінюються в часі з різною періодичністю і частотою. Філогенетично складена ієрархія хроноритмів дозволяє пластично реагувати на подразнення різної природи та інтенсивності. Домінують в організмі ритми з добовим періодом [1] і характеризуються такими кількісними параметрами, як мезор (середньодобовий рівень), амплітуда (розмах коливань в одну або по обидва боки від мезора) і період (відстань між двома акрофазами).

Логічно передбачити, що в процесі адаптації організму до різноманітних екзогенних чинників структура хроноритмів буде змінюватися таким чином, щоб забезпечити оптимальну відповідь на подразнення. При цьому навіть незначене зміщення фазової структури ритму при стабільному мезорі і амплітуді може призвести до вірогідних змін досліджуваних показників, порівняно з контрольними хронограмами. Окремі дослідники трактують подібні хроноритмологічні перебудови як патологічний десинхроноз, але водночас вони можуть мати і компенсаторний характер. Тому постає важлива проблема диференціювання фізіологічного і патологічного десинхронозу.

**Мета** нашої роботи полягала в патогенетичному обґрунтуванні закономірностей адаптивно-компенсаторних і декомпенсаторних хроноритмологічних перебудов при дії на організм малих доз важких металів.

**Матеріал і методи досліджень.** Експерименти проводили на статевозрілих самцях білих щурів, яким впродовж 30 діб внутрішньошлунково вводили кадмію хлорид в дозі 0,05 мг/кг, талію та свинцю хлорид в дозах

0,5 мг/кг, а також комбінацію металів в тих же дозах. Біоритми функції нирок досліджували наприкінці експерименту з 4-годинним інтервалом за умов форсованого діурезу. Сечу збирали за 2 години після внутрішньошлункового введення водогінної води в об'ємі 5% маси тіла. В плазмі крові визначали концентрації креатиніну, натрію та калію, в сечі - креатиніну, натрію, калію та білка. Концентрації електролітів визначали методом фотометрії полум'я, білка – сульфосаліциловим методом (А.И.Михеева, И.А.Богодарова, 1969). Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна (Е.Б.Берхин, Ю.И.Иванов, 1972), в плазмі крові – за Поппером в модифікації А.К.Мерзона (1970) з пікриновою кислотою. Показники діяльності нирок розраховували за формулами [3, 5].

Результати статистично обробляли методом “Косинор-аналізу” [2] та параметричними методами статистики.

**Результати досліджень та їх обговорення.** За нашими даними, для інтактних щурів характерна чітка циркадіанна організація функції нирок, яка віддзеркалювала фізіологічну збалансованість основних ниркових процесів. Батифаза ритму діурезу співпадала з акрофазою концентрації креатиніну в плазмі крові. Архітектоніка циркадіанних ритмів діурезу і концентрації креатиніну в сечі мали антифазну структуру. Подібна динаміка хроноритмів реабсорбції води і сечової концентрації креатиніну характеризували узгодженість механізмів концентрування сечі.

Щодо іонорегулюючої функції нирок, то циркадіанна симетричність абсолютної і стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції натрію відображала механізми реалізації клубочково-каналцевого балансу, а інверсія ритмів екскреції і проксимальної реабсорбції іонів натрію – реалізацію тубуло-гломерулярного зворотнього зв'язку.

Нарешті, хроноритми показників кислотовидільної функції нирок віддзеркалювали загальновідомий факт інтенсифікації кислотовидільної функції нирок у темний період доби.

Підкреслимо, що у інтактних тварин амплітуда ритмів більшості показників не перевищувала 50%.

Малі дози важких металів при тривалій експозиції порушували хроноритмологічну організацію ниркових функцій з характерними ознаками тубулярних ушкоджень. Окремі хроноритмологічні перебудови вкладалися в рамки компенсаторних реакцій нирок на екзогенну інтоксикацію, а деякі свідчили про зрив адаптивних можливостей з розвитком декомпенсації. До компенсаторних ми віднесли зміни амплітудно-фазових характеристик ритмів, коли міняється положення акро- та батифаз, зростає амплітуда циркадіанних коливань, але при цьому зберігається синфазність взаємозалежних ниркових процесів, які забезпечували в більшості випадків стабільні середньодобові значення показників. Це чітко видно на прикладі дрейфу акрофаз діурезу, які в контролі припадали на 16.00 год і зміщалися за кадмієвої, талієвої та свинцевої інтоксикацій відповідно на 20.00, 4.00 і 8.00 год (рис. 1). Втричі зростала амплітуда ритмів. Незважаючи на зміни швидкості клубочкової фільтрації, яка гальмувалася кадмієм та свинцем і зростала під впливом талію хлориду, олігурію спостерігали тільки за кадмієвої інтоксикації. При мікросатурнізмі знижувалася реабсорбція води, і тому мезор сечовиділення не змінювався.

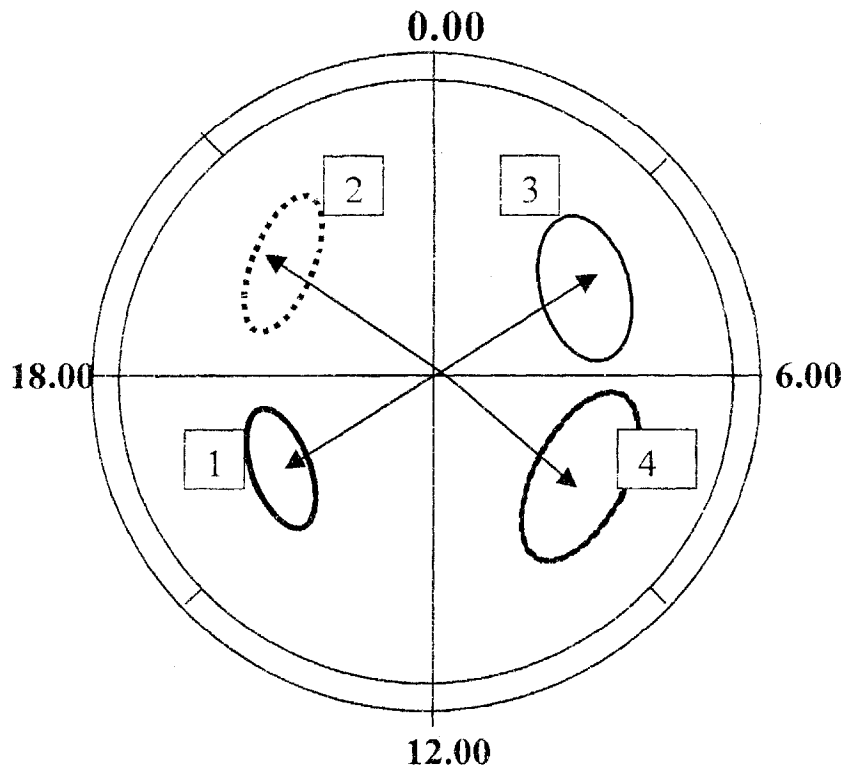


Рис. 1. Розташування еліпсів похибок акрофаз діурезу у інтактних тварин і за умов субхронічної інтоксикації хлоридами талію, кадмію і свинцю  
1 – контроль, 2 – кадмій, 3 – талій, 4 – свинець.

Таблиця 1

**Середньодобові рівні показників екскреторної функції нирок за умов субхронічної інтоксикації малими дозами кадмію, талію і свинцю**

Перелік показників	Контроль n=49	Кадмій n=49	Талій n=49	Свинець n=49
Діурез, мл/2год	4,19±0,11	3,38±0,27 p<0,01	3,68±0,29	3,86±0,17
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,49±2,74	69,81±9,45	51,16±6,24	92,33±7,31 p<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	568,60±29,7 5	420,96± 46,40 p<0,05	1222,53± 232,41 p<0,001	333,26± 38,41 p<0,01
Відносна реабсорбція води, %	93,21±0,36	92,15±1,37	96,70±0,42 p<0,001	89,62±1,99 p<0,05
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	16,25±0,80	16,68±2,86	38,31±6,20 p<0,01	10,32±1,25 p<0,001
Концентрація білка в сечі, мг%	0,08±0,01	0,13±0,03	0,13±0,03	0,06±0,01
Екскреція білка, мг/ 100 мкл клубочкового фільтрату	0,064±0,005	0,088±0,011 p<0,05	0,024±0,006 p<0,001	0,079±0,015

**Примітка.** "p" - ступінь достовірності змін між дослідною та контрольною групами; "n" - кількість спостережень

За талотоксикозу, навпаки, реабсорбція води зростала пропорційно збільшенню швидкості клубочкової фільтрації (табл. 1), що також забезпечувало стабільний середньодобовий діурез.

В періоди гіпофільтрації зростала концентрація креатиніну в плазмі крові, але вірогідне збільшення мезору спостерігали тільки за свинцевої інтоксикації (табл. 1).

Відомо, що характерним симптомом токсичних нефропатій є протеїнурія. На ранніх етапах ураження ми спостерігали тільки епізодичне збільшення екскреції білка, наприклад, за кадмієвої нефропатії – в ранковий період з 8.00 до 12.00 год, а при мікросатурнізмі інвертувалася фазова структура ритму, проте мезор залишався стабільним за рахунок високої амплітуди.

Таким чином, на етапах компенсаторних реакцій характерним було вірогідне збільшення амплітуди ритмів. В зв'язку з адаптивною природою циклічних явищ в біосистемах, амплітуду розглядають як показник, що характеризує функціональний резерв і ступінь мобілізації цієї системи. Високі амплітуди клубочкової фільтрації, діурезу, реабсорбції води та концентрації креатиніну в крові віддзеркалювали, з одного боку, нестабільність, а з іншого, – напруження фізіологічних механізмів, спрямованих на підтримку основних параметрів водно-сольового гомеостазу. Подібні тенденції відмічають С.И.Рябов та Ю.В.Наточин [4] на початкових етапах формування ниркової патології, що характеризує неспецифічність хроноадаптивних перебудов.

Більш вагомі зрушення з ознаками декомпенсації спостерігали з боку іонорегулюючої функції нирок. Очевидно, цьому сприяло селективне накопичення важких металів в кірковій речовині нирок та пошкодження проксимального сегменту нефрона, де реабсорбується переважна частина натрію. Хроноритмологічно це віддзеркалювалося десинхронизмом механізмів клубочково-каналцевого балансу. На зрізі "косинорового тіла" (рис. 2) видно, що за кадмієвої інтоксикації має місце невідповідність розташування акрофаз фільтраційного заряду натрію, його облігатної і факультативної реабсорбції, що й призводило до високої екскреції катіону, яка в 10 разів перевищувала контрольні показники.

Інші прояви десинхронізму спостерігали при мікросатурнізмі, де зберігалася функціональна здатність дистального відділу нефрона. Акрофазу екскреції натрію реєстрували також о 4.00 год (рис. 3), а максимальна активність проксимального транспорту була зміщена на 12.00 год. Компенсаторна активація факультативної реабсорбції близько 4.00 год не забезпечувала ефективної елімінації натрію з первинної сечі. Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження, екскреція натрію втричі перевищувала контрольні показники.

При талотоксикозі розлади ниркового транспорту іонів натрію були значною мірою зумовлені змінами ультрафільтрації. На відміну від кадмію і свинцю, талій не порушував клубочково-каналцевого балансу: хроноритми фільтраційного заряду та проксимальної реабсорбції натрію мали симетричну структуру, але розташування акро- і батифаз відрізнялося від контрольних хронограм. Це ще раз підтверджує, що на етапі компенсаторних змін може змінюватися фазова структура ритмів, в окремих випадках – мезор, проте зберігається синфазність взаємозалежних нирко-

вих процесів. Водночас десинхронізація дистального транспорту із зниженням мезору і базисного рівня вказував на початкові етапи декомпенсації.

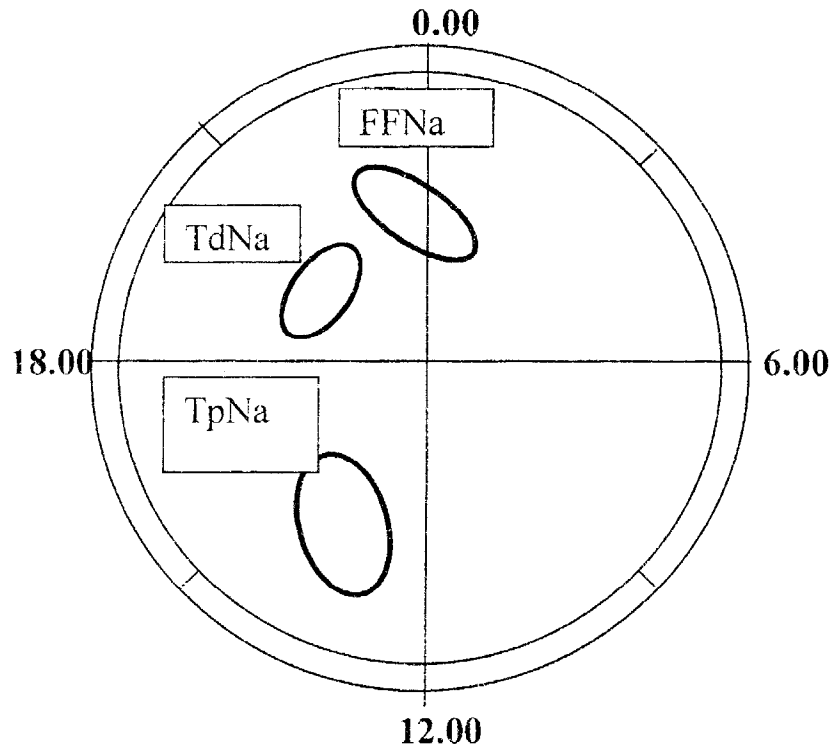


Рис. 2. Косинорограма акрофаз ритмів ниркового транспорту іонів натрію за умов субхронічної кадмієвої інтоксикації (Td-дистальний транспорт, Tp-проксимальний транспорт, FF- фільтраційна фракція натрію)

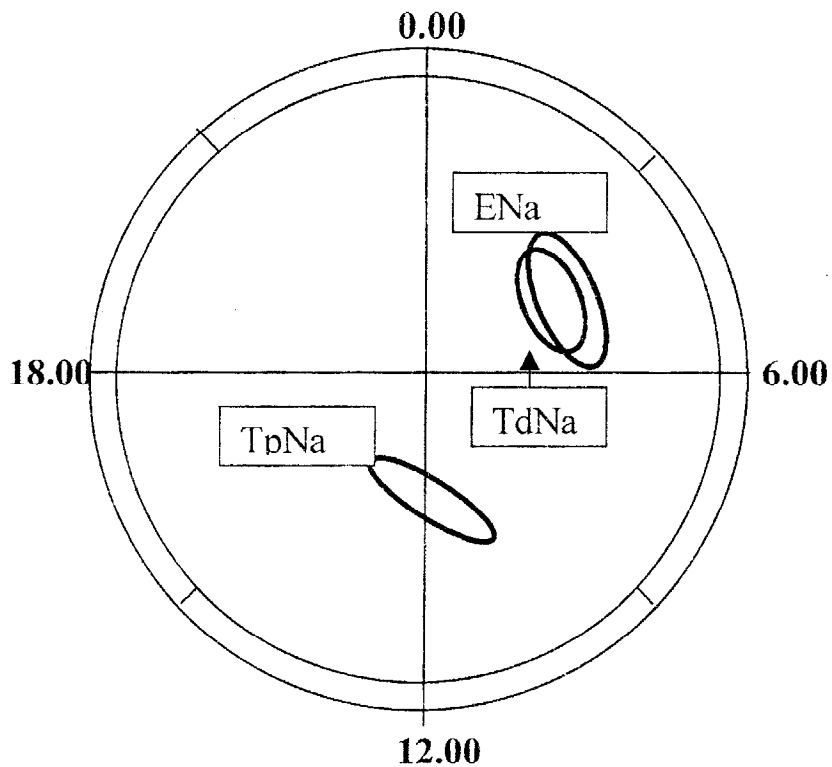


Рис. 3. Косинорограма акрофаз ритмів ниркового транспорту іонів натрію за умов субхронічної свинцевої інтоксикації (Td-дистальний транспорт, Tp-проксимальний транспорт, ENa-екскреція натрію)

Циркадіанний дисбаланс кислотовидільної функції нирок проявлявся активацією процесів ацидо- та амоніогенезу із зміщенням акрофаз екскреції титрованих кислот та аміаку з нічного на вечірній період доби. Підкреслимо, що екскреція титрованих кислот та аміаку зростали пропорційно, тому середньодобові рівні амонійного коефіцієнту не змінювалися, а рН сечі вірогідно відрізнявся від контролю тільки за мікросатурнізму (табл.2). Талій менше впливав на ниркову регуляцію ацидифікації сечі: мезори більшості показників не змінювалися (табл.2), але аналіз хронограм дозволив діагностувати порушення фазової структури ритмів з високою амплітудою коливань.

Таблиця 2.

Середньодобові рівні показників кислотовидільної функції нирок за умов субхронічної інтоксикації малими дозами кадмію, талію і свинцю

Перелік показників	Контроль n=49	Кадмій n=49	Талій n=49	Свинець n=49
рН сечі, од.	6,67±0,07	6,56±0,06	6,63±0,12	6,97±0,08 p<0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,20±0,03	0,36±0,11	0,15±0,06	0,15±0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,59±0,65	24,66±6,42 p<0,01	10,71±2,72	30,57±9,58 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	13,59±1,08	61,30±17,18 p<0,01	14,54±2,17	65,95±13,56 p<0,01
Амонійний коефіцієнт, од.	2,23±0,26	2,88±0,40	1,78±0,28	2,94±0,74

Внаслідок комбінованої дії талію, кадмію і свинцю наставав зрив адаптивно-компенсаторних можливостей організму з формуванням патологічного десинхронозу. При цьому змінювалися практично всі кількісні параметри ритмів: зміщення фазової структури досягало рівня інверсії, мезори виходили за межі амплітуд контрольних показників, а головне - втрачалася циркадіанна симетричність механізмів клубочково-каналцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку.

Максимально змінювалася екскреторна функція нирок. Насамперед це віддзеркалювалося порушенням циркадіанної структури швидкості клубочкової фільтрації. Мезор ритму знижувався вдвічі, а амплітуда залишалася стабільною. Внаслідок гіпофільтрації розвивалася гіперазотемія. Високі концентрації креатиніну в плазмі крові спостерігались цілодобово з низькою амплітудою. Незважаючи на зниження реабсорбції води, мезор діурезу вірогідно знижувався, а фазова структура була інвертована відносно контрольної хронограми.

За комбінованої дії вдвічі зростав мезор екскреції білка, а акрофаза ритму співпадала з періодом максимальної клубочкової фільтрації.

Екскреція натрію вірогідно перевищувала контрольні дані внаслідок дисфазності процесів проксимальної та дистальної реабсорбції катіону.

На відміну від моноінтоксикацій, при комбінованому впливі важких металів більш помітними були зміни кислотовидільної функції нирок. Структура ритму екскреції титрованих кислот була інвертована відносно контрольної хронограми з високими значеннями вночі. В період акрофази (24.00 год) цей показник майже в 5 разів перевищував контрольні величини. Вірогідно зростали мезор та амплітуда ритму.

Максимальної інтенсифікації зазнавали процеси амоніогенезу: середньодобовий рівень екскреції аміаку зростав в 4 рази. Амплітуда ритму не змінювалася. Акрофазу спостерігали опівночі, а батифазу – близько 20.00 год, що відповідало циркадіанній архітектоніці ритму екскреції аміаку в контролі.

Таким чином, за комбінованої дії на організм хлористих сполук кадмію, талію і свинцю найбільших змін зазнавала екскреторна функція нирок. Разом з тим, циркадіанна дезорганізація була характерною практично для всіх показників, що характеризують функціональний стан нирок.

На підставі отриманих даних можна виділити наступні закономірності хроноритмологічних перебудов при інтоксикаціях важкими металами:

1.Збільшення амплітуди з порушенням фазової структури ритму відображають компенсаторну реакцію організму на екологічно-шкідливе навантаження.

2.Мезор є інтегральною характеристикою ритму і не віддзеркалює реального стану ранніх патологічних змін циркадіанної організації організму.

3.Важливим критерієм екопатологічного десинхронозу є порушення симетричності функціонально залежних гомеостатичних процесів з формуванням дисфазності, крайнім проявом якої є інверсія ритмів

4.Різка зниження амплітуди ритмів з порушенням розподілу акро- та батифаз є станом циркадіанної ареактивності і вказує на важкий десинхроноз з втратою біосистемою компенсаторних резервів.

**Література.** 1. Дубров А.П. Симметрия функциональных процессов.- М.: Знание, 1980.- 175 с. 2. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование.-Новосибирск: Наука, 1986.-182 с. 3. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.- Л.: Медицина, 1982.-207 с. 4. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.-СПб: Лань, 1997.-304 с. 5. Шюк О. Функциональное исследование почек.- Прага: Авиценум, 1981.-344 с.

## CHRONORHYTHMOLOGIC CHARACTERISTIC OF ADAPTIVE-COMPENSATORY CHANGES OF THE KIDNEY FUNCTION IN CASE OF INTOXICATION BY SMALL DOSES OF HEAVY METALS

*T.M.Bojchuk*

**Abstract.** In experiments on breedless albino male rats we studied the character of chronorhythmologic changes of the excretory, ion-regulating and acid-excretory kidney function in case of subchronic intoxications by thallium, cadmium and lead chlorides as well as under conditions of their combined effect. We singled out the basic consistent patterns of compensatory and decompensatory changes of chronorhythms which can be used for the definition of physiologic and pathologic desynchronization.

**Key words:** chronorhythms, kidneys, heavy metals.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)