

АНТИТОКСИЧНА ТА НЕФРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ "ПОЛІФІТОЛ-1" ЗА КАДМІЄВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В МОЛОДИХ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ

В. В. Гордієнко, Р. Б. Косу́ба, О. О. Перепелиця

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

Ключові слова:
особливості
імунної реакції,
цитостатична
терапія,
профілактика,
ускладнення.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №1
(63). С.35-42.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.1.63.2018.74

E-mail:perepelutsya.
olesia@gmail.com

Резюме. За умов зростаючого забруднення навколишнього середовища важливого значення набувають медико-біологічні дослідження щодо профілактики та лікування несприятливого впливу екотоксикантів у віковому аспекті. Особливо чутливий до дії токсикантів молодий організм, що зумовлено недостатнім розвитком основних регуляторних систем, недосконалістю захисних механізмів, низькими адаптаційними можливостями та морфо-функціональними особливостями організму. **Мета роботи** - дослідити протективний вплив фітопрепарату "Поліфітол-1" на загальну токсичність та функціональний стан нирок за умов експериментального кадмієвого металотоксикозу у молодих статево незрілих тварин. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на молодих (5-6 тижнів) ювенільних щурах-самцях розділених на 3 групи, що перебували в періоді росту і статевого дозрівання. Субхронічну інтоксикацію викликали щоденним введенням у шлунок упродовж 30 днів кадмію хлориду (0,03 мг/кг). "Поліфітол-1" (ПФ-1) вводили в шлунок у дозі 2,5 мл/кг за 2 год до солі металу. За тваринами постійно наглядали, контролювали масу тіла. На 30-ту добу досліджували вміст катіонів кадмію в організмі та показники екскреторної, іоно- та кислотнорегулювальної функцій нирок. Контролем слугували ровесники за віком, інтактні тварини, що знаходилися в аналогічних умовах віварію. **Результати.** Встановлено, що маса тіла інтоксикованих тварин за 30 днів зросла лише на 15,9 % проти вихідного рівня, що в 3,7 раза менше, ніж у контрольних. Внаслідок введенню ПФ-1 маса тварин збільшилася на 39,4 %, що в 2,5 раза більше, ніж у токсикованих. За кадмієвої інтоксикації найчутливішими органами-мішенями, де накопичення кадмію виявилось найвищим, є нирки і печінка, вміст катіонів металу в яких зріс у 17,0 та 8,6 раза, відповідно. Під впливом ПФ-1 накопичення металу в організмі тварин зменшилося, в печінці, зокрема, в 1,8 раза, в нирках - у 1,7 раза. На тлі кадмієвої нефротоксичності лікувально-профілактичне введення ПФ-1 в 1,3 раза збільшило діурез, значно зменшилася протеїнурія, пригнічена за умов металотоксикозу клубочкова фільтрація зросла в 1,9 раза, що вдвічі зменшило рівень креатиніну в плазмі крові до рівня контрольних тварин. Активізувався транспорт іонів натрію в нефроні, проксимальна реабсорбція зросла в 2,3 раза, фільтраційна фракція - в 2,2 раза поряд зі зменшенням екскреторної фракції та кліренсу іонів натрію - в 2,6-3,0 раза, відповідно, відновився порушений тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок.

Висновки. Профілактично-лікувальне застосування фітокомпозиції ПФ-1 зменшує токсичний вплив на організм молодих СНЗ тварин кадмієвої інтоксикації (стримує гальмівний вплив кадмію хлориду на фізіологічний приріст маси тіла, зменшує накопичення катіонів кадмію в організмі). Застосування ПФ-1 відновлює швидкість клубочкової фільтрації, усуває ретенційну азотемію, активує транспорт натрію в нефроні, що сприяє його реабсорбції і зменшенню втрат організмом. Завдяки нефропротекторній дії ПФ-1 нормалізує порушені показники екскреторної, іоно- та кислотнорегулювальної функцій нирок, відновлює механізми клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку.

Ключевые слова:
полифитол-1,
функция почек,
кадмиевая
интоксикация,
неполовозрелые

**АНТИТОКСИЧЕСКОЕ И НЕФРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ФИТОКОМПОЗИЦИИ "ПОЛИФИТОЛ-1" ПРИ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У
МОЛОДЫХ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС**

В. В. Гордиенко, Р. Б. Косу́ба, О. О. Перепелица

Резюме. В условиях возрастающего загрязнения окружающей среды важное значение приобретают медико-биологические исследования, касающиеся профилактики и лечения неблагоприятного воздействия экотоксикантов в возрастном аспекте. Особенно чувствительный к действию токсикантов молодой организм, что обусловлено недоразвитием основных регуляторных систем, несовершенством

защитных механизмов, малыми адаптационными возможностями, а также морфо-функциональными особенностями организма. **Цель работы** - исследовать протективное влияние фитопрепарата "Полифитол-1" на общую токсичность и функциональное состояние почек молодых неполовозрелых животных в условиях экспериментального кадмиевого металлтоксикоза. **Материал и методы.** Исследование проведено на молодых (5-6 недель) ювенильных крысах-самцах распределённых на 3 группы, находящихся в периоде роста и полового созревания. Субхроническую интоксикацию вызывали ежедневным введением в желудок в течении 30 суток кадмия хлорида (0,03 мг/кг). "Полифитол-1" (ПФ-1) вводили в желудок в дозе 2,5 мл/кг за 2 часа до соли металла. За животными постоянно вели наблюдение, контролировали массу тела. На 30-ые сутки исследовали содержание катионов кадмия в организме, а также показатели экскреторной, ионо- и кислотнорегулирующей функций почек. Контролем служили ровесники по возрасту интактные животные, находящиеся в аналогичных условиях вивария. **Результаты.** Установлено, что по сравнению с исходным уровнем масса тела интоксигированных кадмием животных за 30 суток возросла на 15,9 %, что в 3,7 раза меньше, чем у контрольных. Благодаря введению ПФ-1 на фоне кадмиевой интоксикации масса тела животных увеличилась на 39,4 %, то есть в 2,5 раза больше. При кадмиевой интоксикации наиболее чувствительными органами-мишенями, в которых накопление кадмия наиболее высокое, оказались почки и печень, содержание катионов металла в которых возросло в 17,0 и 8,6 раза, соответственно. Под влиянием ПФ-1 накопление кадмия в организме животных уменьшилось, в частности в печени - в 1,8 раза, в почках - в 1,7 раза, однако оставалось еще выше, чем у контрольных животных. На фоне кадмиевой нефротоксичности лечебно-профилактическое введение ПФ-1 в 1,3 раза увеличило диурез, существенно уменьшилась протеинурия, клубочковая фильтрация возросла в 1,9 раза, что в два раза уменьшило содержание креатинина в плазме крови до уровня контрольных животных. Активизировался транспорт ионов натрия в нефроне: проксимальная реабсорбция возросла в 2,3 раза, фильтрационная фракция - в 2,2 раза наряду с уменьшением экскреторной фракции и клиренса ионов натрия в 2,6-3,0 раза, соответственно, восстановилась нарушенная тубуло-гломерулярная обратная связь. **Выводы.** Профилактически-лечебное применение фитоконпозиции ПФ-1 уменьшает токсическое влияние на организм молодых неполовозрелых животных кадмиевой интоксикации (ослабляет отрицательное влияние кадмия хлорида на физиологический прирост массы тела, уменьшает накопление катионов кадмия в организме). Применение ПФ-1 восстанавливает скорость клубочковой фильтрации, устраняет ретенционную азотемию, активизирует транспорт натрия в нефроне, что способствует его реабсорбции и уменьшению потерь организмом. Благодаря нефропротекторному действию ПФ-1 нормализует нарушенные показатели экскреторной, ионо- и кислотнорегулирующей функций почек, восстанавливает механизмы клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого баланса и тубуло-гломерулярной обратной связи.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №1 (63). С.35-42.

ANTITOXIC AND NEPHROPROTECTIVE ACTION OF "POLYPHITOL-1" PHYTO-COMPOSITION IN CASE OF CADMIUM INTOXICATION IN YOUNG NOT SEXUALLY MATURE RATS

V. V. Gordienko, R. B. Kosuba, O. O. Perepelytsia

Abstract. Under conditions of increasing pollution of the environment medical and biological studies related to prophylaxis and treatment of adverse influence of ecotoxicants in respect to age are of great importance. Young organism is especially sensitive to the influence of toxic agents because of the insufficient development of the main regulatory systems, imperfection of mechanisms of protection, low adaptability, and morphological and functional characteristics of the organism. **Objective** - to study protective influence of the phytopreparation "Polyphitol-1" on the total toxicity and functional status of kidneys under conditions of experimental cadmium toxicosis in young not sexually mature animals. **Material and methods.** The study was conducted with young (5-6 weeks) juvenile male rats in the period of their growth and sexual maturation. Subchronic intoxication was induced by daily administration of cadmium chloride into the stomach for 30 days (0.03 mg/kg). "Polyphitol-1" (PPh-1) was administered into the stomach at a dose of 2.5 ml/kg 2 hours before administering the dose of the metal. On the 30th day the content of cadmium ions in the organism was examined, together with

Key words: polyphitol-1, renal function, cadmium intoxication, not sexually mature rats.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №1 (63). P.35-42.

indexes of excretory, ionic, and acidic regulating function of the kidneys. The intact animals of the same age, lived under the similar vivarium conditions, were used as the control. Results. It was found that the body mass of the intoxicated animals increased only 15.9% for 30 days in comparison with the initial level; this number is 3.7 times less than for the control animals. Owing to PPh-1 administration the mass of the animals increased 39.4%; this is 2.5 times higher than for the intoxicated animals. Under conditions of cadmium intoxication the most sensitive target organs, where the accumulation of cadmium turned out to be the highest, are the kidneys and liver. The content of metal cations in them grew in 17.0 and 8.6 times, respectively. Under the influence of PPh-1 the accumulation of metal in the organism of animals lowered, specifically in the liver - by a factor of 1.8, in the kidneys - by a factor of 1.7. Against a background of cadmium nephrotoxicity medical and preventive administration of PPh-1 increased diuresis by a factor of 1.3, significantly lowered proteinuria; glomerular filtration, depressed under conditions of metal toxicosis, increased by a factor of 1.9, which halved the level of creatinine in the blood plasma down to the level of the control animals. The transport of sodium ions in nephron intensified, its proximal reabsorption increased by a factor of 2.3. The filtration fraction of sodium ions increased by a factor of 2.2, and their excretive fraction and clearance decreased by a factor of 2,6-3,0. Also, the compromised tubular-glomerular feedback was restored. Conclusions. Medical and preventive administration of PPh-1 phytocomposition lowers the toxic influence of cadmium intoxication on the organism of young not sexually mature animals (suppresses the inhibitory influence of cadmium chloride on the physiological increase of the body mass, decreases the accumulation of cadmium ions in the organism). Administration of PPh-1 restores the rate of glomerular filtration, eliminates retention azotemia, activates the transport of sodium in the nephron, which promotes its reabsorption and decreases its loss by the organism. Owing to its nephroprotective action, PPh-1 normalizes the disordered excretory, ionic and acidic regulating functions of the kidneys, restores the mechanisms of glomerular-tubular and tubular-tubular equilibrium and tubular-glomerular feedback.

Вступ

Інтенсивне забруднення навколишнього середовища породжує питання: наскільки організм здатний протистояти зростаючим хімічним навантаженням, якими є його потенційні можливості та як їх слід враховувати під час пошуку засобів профілактики та лікування. На жаль, швидкий розвиток цивілізації призводить до відставання процесів біологічного пристосування живих організмів у середовищі їх проживання в процесі онто- і філогенезу залежно від змін, що відбуваються в ньому [1]. Важкі метали (ВМ), як найнебезпечніші глобальні забруднювачі довкілля, надходять в організм разом із продуктами харчування, питною водою, повітрям та внаслідок професійної діяльності. Особливо уразливий до дії екоотоксикантів молодий організм у період статевого дозрівання, хоча підвищена чутливість до антропогенного впливу солей ВМ притаманна організму впродовж усього періоду росту, починаючи з внутрішньоутробного [2, 3].

Небезпека забруднення навколишнього середовища кадмієм особливо зростає в останні роки, що зумовлено застосуванням його в ракетній техніці, автоматичці, при виробництві напівпровідників, полімерів, лужних акумуляторів, колекторів сонячних батарей тощо. В Україні щорічно близько 400 тон кадмію потрапляє в ґрунт із фосфорними добривами, вапняковим матеріалом, викидами автотранспорту, відходами електричного та електронного обладнання [4].

Високий ризик ураження солями кадмію мають нирки [5]. Для кожного періоду онтогенезу характерні морфо-функціональні особливості органу, які забезпе-

чують сталість водно-солевого гомеостазу у тварин певного віку. У молодому віці незавершеність процесів функціонування нефронів, окремих їх сегментів та клітин належать до факторів ризику надмірної чутливості тварин раннього віку до дії ксенобіотиків [1].

Оскільки суттєве значення в патогенезі токсичної дії ВМ надається окиснювальному стресу [6], логічно виправдані є використання як протекторних засобів антиоксидантів з політропною дією, в першу чергу, серед ліків природного походження. Застосування таких препаратів дає змогу уникнути недоліків, властивих синтетичним металопротекторам - токсичності та обмеженим часом їх застосування. З цих міркувань заслуговує на увагу фітокомпозиція з дев'яти дикорослих лікарських рослин - лікарський засіб "Поліфітол-1" (Інструкція для медичного застосування, РП № UA/8925/01/01 від 08.05.2014). Завдяки багатому набору біологічно-активних речовин (флавоноїди, дубильні речовини, ефірні олії, катехіни, сапоніни, мікроелементи тощо) препарат має антиоксидантну, антигіпоксантну активність, рекомендований як жовчогінний, спазмолітичний, протизапальний та як лікарський засіб, здатний прискорювати виведення з організму радіонуклідів.

Мета роботи

Дослідити протективний вплив поліфітолу-1 на загальну токсичність та функціональний стан нирок у молодих статевонезрілих тварин за умов експериментального кадмієвого металотоксикозу.

Матеріал і методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено на білих безпородних молодих (5-6 тижнів) ювенільних щурах-самцях з вихідною масою 60-80 г, яким забезпечували вільний доступ до їжі та води і перебування у стандартних умовах віварію. Тварин було розподілено на 3 групи. У першій (n=7) - моделювали кадмієву субхронічну інтоксикацію щоденним уведенням у шлунок з допомогою зонда впродовж 30 діб кадмію хлорид у дозі 0,03 мг/кг. Тваринам другої групи (n=6) щоденно за 2 год до введення солі металу вводили у шлунок поліфітол-1 (ТОВ ДКП, фармацевтична фабрика, м. Житомир) у дозі 2,5 мл/кг удвічі розведеною дистильованою водою. Третя група (n=6) - контрольні інтактні тварини, ровесники за віком, які перебували в аналогічних умовах віварію. Упродовж усього періоду дослідження спостерігали за поведінкою тварин, реєстрували масу тіла (через кожні 5 діб зважували). На 30-ту добу досліджували функціональну діяльність нирок на тлі водного навантаження (введення в шлунок відстояну воду в об'ємі 5 % від маси тіла), що дозволяє провести роздільну оцінку функції судинно-клубочкового апарату та окремих відділів нефрону [7]. Після водного навантаження тварин поміщали в індивідуальні клітки і збирали сечу за 2 год у чітко визначений час (з 800 до 1000 год) оскільки нирки - орган з чіткою циркадіанною організацією функцій [5]. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію креатиніну (за реакцією з пікриновою кислотою) на фотоколориметрі ФК-2 і спектрофотометрі СФ-46. Концентрацію йонів натрію та калію визначали фотометрією полум'я на ФПЛ-1, концентрацію білка в сечі - фотоколориметрично за реакцією з сульфосаліциловою кислотою, рН сечі - на мікробіоаналізаторі ОР-210 "Redelkys", титровані кислоти та аміак - титрометрично [8]. Швидкість клубочкової фільтрації (КФ) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну (Ссг). При аналізі функціонального стану нирок вираховували показники, що характеризують екскреторну, йонорегулювальну та кислотнорегулювальну функції нирок. Крім абсолютних величин, показники стандартизували в перерахунку на 100 г маси тіла тварин, або відносно 100 мкл КФ. Виводили тварин з досліду одномоментною декапітацією під легкою ефірною анестезією, забирали кров для отримання плазми та вилучали органи (серце, печінка, нирки, головний мозок, скелетний (стегновий) м'яз) для визначення за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С112 М-1 вмісту в них катіонів кадмію. Утримання тварин та всі маніпуляції проводили згідно з національними "Загальними етичними принципами проведення експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), що узгоджується з положеннями Європейської конвенції "Про захист тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали відповідно до програм Excel 7 та "Statgraphic". Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Спостереження за станом та динамікою зміни маси тіла контрольних і дослідних тварин виявили відмінності

в темпах приросту їх маси. Так, у контрольних тварин за 30 діб маса тіла зросла на $38,6 \pm 2,16$ г, що становило 58,5 % проти вихідного рівня. У тварин з кадмієвим металотоксикозом у перші 5 діб приросту маси тіла не було, а надалі маса поступово зростала, хоча темпи приросту відставали від контрольних тварин. За 30 діб інтоксикації маса тіла тварин збільшилася лише на $17,8 \pm 2,32$ г, що вдвічі менше, ніж у контрольних за аналогічний період. Загальний приріст маси тіла становив у інтоксикованих тварин 15,9 % проти вихідного рівня, що в 3,7 раза менше, ніж у контрольних.

При поєднаному надходженні в організм кадмію хлориду і поліфітолу-1 (ПФ-1) темпи приросту маси тіла тварин зросли, особливо у третій декаді спостереження. У цілому, маса тіла збільшилася на 39,4 % проти вихідного рівня, що в 2,5 раза більше, ніж у токсикованих тварин, хоча й не досягла рівня контрольних тварин. Отже, профілактично-лікувальне застосування ПФ-1 зменшило негативний вплив кадмієвої інтоксикації на організм молодих статевонезрілих щурів, що перебували у періоді росту і статевого дозрівання.

Антитоксична дія препарату може бути обумовлена різними механізмами його впливу на ланцюг патологічних реакцій у процесі розвитку металотоксикозу. Зважаючи на те, що кадмій має високу здатність до матеріальної кумуляції, оскільки повільно виводиться з організму [9], нами проведено дослідження щодо одного з можливих механізмів антитоксичного ефекту за рахунок впливу ПФ-1 на накопичення катіонів кадмію в організмі токсикованих тварин. Результати тканинного розподілу вмісту кадмію в органах тварин проведено в усіх трьох досліджуваних групах (табл. 1). Як виявилось, кадмієм експоновані не лише тварини, яким вводили кадмію хлорид, а й інтактні (контрольні) щури, що засвідчує про надходження кадмію в організм тварин природно з навколишнього середовища з їжею, водою та повітрям. При цьому зазначимо, що проведений нами аналіз вмісту кадмію в їжі (зерно пшениці) та питній воді, що отримували тварини, відповідав "Медико-біологічним вимогам і санітарним нормам якості продовольчої сировини і харчових продуктів". Найвищий вміст металу в інтактних щурів виявлено в нирках, в інших органах його вміст значно менший: у печінці - в 9,6 раза, у скелетному м'язі - в 8,4 раза, у серці - в 4,5 раза, що вказує на різну поглинальну здатність тканин органів до накопичення катіонів кадмію.

Після 30-добового протиприродного надходження кадмію в організм тварин (уведення кадмію хлориду) вміст катіонів металу в органах зріс. Найчутливішими органами-мішенями до накопичення кадмію стали паренхіматозні органи - нирки і печінка, вміст катіонів металу в яких вірогідно зріс у 17,0 та 8,6 раза, відповідно (табл. 1). Це органи з високою активністю біохімічних та фізіологічних процесів, їм належить особливо важлива роль у детоксикації та елімінації кадмію [9]. Про найбільше накопичення катіонів кадмію в молодих щурів у нирках констатують й інші дослідники [10].

При поєднаному надходженні в організм кадмію хлориду і ПФ-1 накопичення металу в органах тварин зменшилося (табл. 1). Вміст кадмію в печінці зменшив-

Таблиця 1

Вплив поліфітолу-1 на накопичення катіонів кадмію (мг/кг) в органах статевонезрілих щурів за тривалої (30 діб) інтоксикації кадмію хлоридом (0,03 мг/кг), ($\bar{x} \pm Sx$)

Органи	Контроль (n = 6)	Кадмію хлорид (n = 7)	Кадмію хлорид+ПФ-1 (n = 6)
Мозок	0,004 ± 0,002	0,009±0,0027	0,008±0,003
Печінка	0,007 ± 0,002	0,06±0,006 p<0,001	0,034±0,003 p<0,001 p ₁ <0,001
Нирки	0,067 ± 0,0018	1,137±0,028 p<0,001	0,653±0,054 p<0,001 p ₁ <0,001
Серце	0,015 ± 0,005	0,019±0,006	0,015±0,005
Скелетний м'яз	0,008 ± 0,007	0,011±0,007	0,009±0,002

p – вірогідність різниці показників порівняно з контролем; p₁ – вірогідність різниці порівняно з металом

ся в 1,8 раза, у нирках - в 1,7 раза, однак залишався ще значно вищим, ніж у контрольних тварин: у печінці - в 4,9 раза, і в 9,7 раза у нирках (p<0,001), в інших досліджуваних органах вірогідних змін не відбулося. Отже, введення фітокомпозиції "Поліфітол-1" на тлі кадмієвої інтоксикації зменшило накопичення катіонів кадмію в організмі тварин, особливо у тих органах, де їх вміст за умов металотоксикозу був найвищим.

Оскільки основним органом-депо накопичення катіонів кадмію у молодих статевонезрілих тварин виявилися нирки, це не могло не позначитися на їх функціональній діяльності. А тому наступним етапом дослідження стало з'ясування впливу ПФ-1 на функцію нирок за умов кадмієвого металотоксикозу. Відомо, що екскреторну, іонорегулювальну та кислотнорегулювальну функції нирок забезпечують три основні ниркові процеси - клубочкова фільтрація, канальцева реабсорбція та канальцева секреція. Ці процеси функціонально взаємопов'язані і забезпечують узгоджену діяльність клубочкового та канальцевого відділів нефрону. На основі таких зв'язків реалізуються регуляторні механізми ниркових функцій - клубочково-канальцевий, канальцево-канальцевий і тубуло-гломерулярний (канальцево-клубочковий) зворотний зв'язок. Сутність їх полягає в активації реабсорбційних процесів в канальцях при збільшенні фільтраційного завантаження нефронів, взаємозв'язок процесів проксимальної реабсорбції та дистального транспорту іонів натрію, а тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок базується на зниженні фільтраційної фракції у відповідь на пригнічення інтенсивності транспортних процесів у проксимальних канальцях [11].

У період статевого дозрівання у щурів відбуваються стрімкі зміни інтратренальних систем ауторегуляції і канальцевого транспорту [2]. Вікові особливості регуляції швидкості КФ значною мірою залежать від, окрім специфічних структурно-морфологічних ознак судинно-клубочкового апарату, властивих для даного вікового відрізка життя тварин, ще й від стану системних і внутрішньониркових гуморальних механізмів регуляції водно-солевого гомеостазу, а також від функціонального стану транспортних систем канальцевого відділу нефрону.

Нашими дослідженнями встановлено, що кадмієва інтоксикація у статевонезрілих тварин значно вплинула

на показниках екскреторної функції нирок (табл. 2). При відсутності суттєвих змін у сечовиділенні зменшилася концентрація іонів калію в сечі і калійурез, відповідно, в 1,7 і в 1,6 раза. Зменшення швидкості КФ в 1,6 раза призвело до ретенційної азотемії, оскільки концентрація креатиніну в плазмі крові зросла майже вдвічі. Значне збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові, незважаючи на депресію швидкості КФ, викликало збільшення в 1,3 раза вмісту креатиніну в сечі. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну зменшився в 1,5 раза, що вказує на зниження концентраційної здатності нирок. На 4 % зменшилася відносна реабсорбція води. Внаслідок порушення процесів гломерулярної фільтрації та канальцевої реабсорбції в сечі зросла концентрація білка, що призвело до значних його втрат молодим, ще не цілком сформованим, організмом. Порівняно з інтактними тваринами валова екскреція білка зросла в 1,9 раза, а стандартизована відносно зменшеної швидкості КФ - у 2,8 раза (табл. 1). Кадмії-індукована протеїнурія засвідчує про значне порушення гломерулярно-канальцевих процесів ниркового транспорту протеїнів і є характерною ознакою нефротоксичності ВМ [5]. Що стосується показників кислотновидільної функції нирок, то у тварин зріс показник рН, знизилася екскреція іонів водню та титрованих кислот, зріс амонійний коефіцієнт.

На тлі кадмієвої нефротоксичності застосування ПФ-1 збільшило діурез в 1,3 раза порівняно з токсикованими тваринами і в 1,2 раза з контрольними тваринами. Концентрація в сечі йонів калію та їх екскреція зросли в 2,5 і 3,2 раза відповідно, що перевищило показники контрольних тварин. Пригнічена за умов металотоксикозу КФ зросла в 1,9 раза, що вдвічі зменшило концентрацію креатиніну в плазмі крові до рівня контрольних тварин. Відновилися концентраційна здатність нирок за показниками відносної реабсорбції води і концентраційним індексом ендogenous креатиніну (табл. 2). Завдяки ПФ-1 значно зменшилися втрати організмом білка. Концентрація білка в сечі тварин зменшилася втричі, валова його екскреція - в 2,25 раза, а стандартизована відносно зменшеної швидкості КФ - в 4,4 раза, що засвідчує про позитивний вплив ПФ-1 на транспорт протеїнів у нефроні на тлі кадмієвої нефротоксичності (табл. 2).

При кадмієвій інтоксикації суттєвих змін також заз-

Вплив ПФ-1 на екскреторну функцію нирок статевозрілих щурів на тлі інтоксикації кадмію хлоридом ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n = 6)	Кадмію хлорид (n=7)	Кадмію хлорид+ ПФ-1 (n = 6)
Діурез, мл/2 год	3,8±0,31	3,6±0,09	4,7±0,17**††
pH сечі, од	6,83±0,154	7,26±0,123*	6,40±0,133††
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	8,50±0,75	5,25±0,44**	12,9±1,24***††
Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год	32,0±3,12	18,9±1,70***	60,5±6,05***††
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	70,6±2,801	138,5±6,57***	69,7±1,91††
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	420,9±42,51	260,4±20,17**	493,2±28,39††
Відносна реабсорбція води, %	92,3±0,45	88,2±0,701***	91,99±0,393††
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	13,2±0,72	8,64±0,51***	12,7±0,67††
Концентрація білку в сечі, мг/л	0,024±0,0019	0,045±0,0075*	0,015±0,0021***†
Екскреція білка, мг/2 год	0,091±0,0045	0,162±0,012***	0,072±0,0058***††
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,022±0,0024	0,062±0,0039***	0,014±0,0125†
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,925±0,0551	1,185±0,0506*	0,877±0,0322***††
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	70,0±4,081	44,7±5,58**	52,98±5,92*
Екскреція іонів Гідрогену, нмоль/2 год	0,709±0,0171	0,251±0,077*	1,0±0,202†
Амонійний коефіцієнт, од.	1,44±0,096	2,01±0,112**	2,08±0,128**

Примітка: тут і в табл. 3: *p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 – вірогідність різниці порівняно з контролем; † p<0,01, †† p<0,001 – порівняно з металом

нала йонорегульовальна функція нирок, яку характеризують показники транспорту іонів натрію в нефроні (табл. 3). Концентрація іонів натрію в сечі зросла в

2,8 раза, а стандартизований відносно швидкості КФ натрійурез збільшився в 4,2 раза, що призвело до знач-

них втрат іонів натрію молодим організмом і зменшило на 3,5 % концентрацію цього осмотично активного йону в плазмі крові. Поряд з депресією клубочкової ультрафільтрації в 1,7 раза зменшилася фільтраційна фракція іонів натрію, а екскреторна - зросла в 2,7 раза,

Таблиця 3

Вплив ПФ-1 на нирковий транспорт йонів натрію у статевозрілих щурів на тлі інтоксикації кадмію хлоридом ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n = 6)	Кадмію хлорид (n=7)	Кадмію хлорид+ ПФ-1 (n = 6)
Концентрація Na ⁺ в сечі, ммоль/л	0,77±0,087	2,16±0,0811***	0,65±0,0632††
Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль/2 год.	2,84±0,233	7,76±0,332***	3,059±0,337††
Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль/100 мкл КФ	0,72±0,0954	3,04±0,18***	0,622±0,0599††
Концентрація Na ⁺ в плазмі крові, ммоль/л	125,71±0,89	121,3±0,559***	142,1±1,76***††
Фільтраційна фракція Na ⁺ , мкмоль/хв	53,0±5,508	31,5±2,373***	70,3±4,77*††
Абсолютна реабсорбція Na ⁺ , мкмоль/хв	52,98±5,508	31,5±2,37**	70,3±4,76***††
Екскреторна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	0,024±0,002	0,065±0,0028***	0,025±0,0028††
Кліренс Na ⁺ , мл/2 год	0,023±0,0018	0,064±0,0029*	0,021±0,0022††
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,804±0,3178	3,357±0,0905	4,661±0,1587††
Na ⁺ /K ⁺ коефіцієнт, од.	0,090±0,0054	0,422±0,0297***	0,052±0,0051***††
Проксимальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	5,878±0,623	3,35±0,277**	7,67±0,553***††
Дистальний транспорт Na ⁺ , мкмоль/2 год	479,1±41,74	428,6±9,463	663,3±29,29***††

кліренс іонів натрію зріс в 2,8 раза, що підвищило натрій/калієвий коефіцієнт у сечі в 4,7 раза. Такі зміни ниркового транспорту іонів натрію відбулися завдяки порушенню функції проксимального відділу нефрону, оскільки проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшилася в 1,7 раза без корекції транспортних процесів у дистальному відділі нефрону, що порушило каналцево-каналцевий баланс і сприяло значним втратам

організмом натрію. Якщо врахувати, що завдяки незрілості гормональної рецепції та низького рівня секреції альдостерону у інтактних статевозрілих щурів порівняно з дорослими має місце і так підвищене виділення іонів натрію [5], то кадмій-індукована натрійурія і гіпонатріємія посилила токсичний вплив кадмію хлориду на молодий організм.

Поєднане з кадмію хлоридом уведення ПФ-1 активної клінічної та експериментальної патології. 2018. Т.17, №1 (63)

візувало транспорт іонів натрію в нефроні, що збільшило його реабсорбцію в проксимальному відділі нефрона в 2,3 раза і в 1,5 раза в дистальному (табл. 2). Про антитоксичний ефект ПФ-1 на тлі кадмієвої інтоксикації у статевонезрілих тварин засвідчує також збільшення у 2,5 раза фільтраційної фракції йонів натрію поряд із зменшенням його екскреторної фракції та кліренсу, збільшення абсолютної та відносної реабсорбції із зростанням кліренсу води та зменшенням 4,2 раза натрій-калієвого коефіцієнта. Відновився порушений тубулогломерулярний зворотний зв'язок. Знижені за умов металотоксикозу показники екскреції протонів водню і титрованих кислот при застосуванні ПФ-1 зросли, нормалізувався рН сечі і порушений натрій-водневий котранспорт у нефроні.

Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що у молодих статевонезрілих на тлі вікових особливостей ниркового функціонального резерву [2] за дії ПФ-1 мають місце ознаки адекватної реакції внутрішньониркових систем авторегуляції у відповідь на зміну транспортних процесів у нефроні за умов металотоксикозу. Крім того, покращення роботи нирок як органа, який бере участь в елімінації та екскреції, посилює антитоксичний вплив ПФ-1 на молодий організм за умов кадмієвої інтоксикації.

Висновки

1. Профілактично-лікувальне застосування фітокомпозиції "Поліфітол-1" у молодих СНЗ тварин стримує негативний вплив субхронічної кадмієвої інтоксикації на природний приріст маси тіла тварин.

2. Поєднане надходження солі металу і поліфітолу-1 помітно зменшує накопичення катіонів кадмію в організмі тварин, зокрема в органах-мішенях, де його накопичення найбільше (нирки, печінка).

3. Застосування поліфітолу-1 на тлі кадмієвої інтоксикації підвищує швидкість клубочкової фільтрації до рівня контрольних показників, усуває ретенційну азотемію, зменшує протеїнурію, активує транспорт натрію в нефроні, що сприяє його реабсорбції і зменшує втрати цього осмотично-активного йону організмом. Поліфітол-1 запобігає нефротоксичній дії кадмію хлориду, нормалізує порушені показники екскреторної, йонорегульовальної, кислотнорегульовальної функцій нирок, відновлює механізми клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та канальцево-гломерулярного зворотного зв'язку.

Перспективи подальших досліджень

Доцільно дослідити також інші патогенетично обумовлені механізми антитоксичної дії фітокомпозиції "Поліфітол-1" за умов кадмієвого та інших металотоксикозів.

Список літератури

1. Трахтенберг ІМ, Коршун МН, Вербилов АА. Возрастные особенности развития адаптации к токсическим воздействиям. В: Трахтенберг ІМ, редактор. Очерки возрастной токсикологии. Киев: Авицена; 2006, с. 34-40.

2. Гоженко АІ, Долوماتова СІ, Романів ЛВ, Долوماتова ЕА. Возрастные особенности состояния почечного функцио-

нального резерва у интактных крыс. Клінічна та експериментальна патологія. 2005;4(3):42-5.

3. Гордієнко ВВ. Функціональні зміни в діяльності нирок щурів за кадмієвої інтоксикації у системі "мати-плід". Буковинський медичний вісник. 2014;18(3):46-9.

4. Пoviaкель ЛІ, Сноз СВ, Смердова ЛМ, Кривенчук ВС, Бобильова ОО. Важкі метали як фактор ризику для здоров'я людини та довкілля при поводженні з відходами електричного та електронного обладнання (огляд літератури). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;1-2:41-9.

5. Бойчук ТМ, Гордієнко ВВ, Роговий ЮС. Хроноритми нирок: віковий аспект за умов металотоксикозу. Чернівці: БДМУ; 2016. 177 с.

6. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology. 2011;283:65-87.

7. Наточин ЮВ, Кутина АВ. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза. Нефрология. 2009;13(3):19-23.

8. Рябов СИ, Наточин ЮВ. Функциональная нефрология. Санкт-Петербург: Лань; 1997. 304 с.

9. Шафран ЛМ, редактор. Металлотионеины. Одесса: Чорномор'я; 2011. 428 с.

10. Андрусишена ІМ, Лампека ОГ. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин. В: Трахтенберг ІМ, редактор. Нариси вікової токсикології. Київ: Авицена; 2005, с. 63-70.

11. Наточин ЮВ. Физиология человека: почка. Физиология человека. 2010;36(5):9-18.

References

1. Trakhtenberg IM, Korshun MN, Verbilov AA. Vozrastnye osobennosti razvitiya adaptatsii k toksicheskim vozdeystviyam [Age features of the development of adaptation to toxic effects]. V: Trakhtenberg IM, redaktor. Oчерki vozrastnoy toksikologii. Kiev: Avitsena; 2006, s. 34-40. [in Russian]

2. Gozhenko AI, Dolomatova SI, Romaniv LV, Dolomatova EA. Vozrastnye osobennosti sostoyaniya pochechnogo funktsional'nogo rezerva u intaktnykh kryс [Age-related peculiarities of the state of the renal functional reserve in intact animals]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2005;4(3):42-5. [in Russian]

3. Hordiienko VV. Funktsional'ni zminy v diial'nosti nyrok schuriv za kadmiievoi intoksykatsii u systemi "maty-plid" [Functional changes in the activity of rats' kidneys at cadmium intoxication in "mother-fetus" system]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2014;18(3):46-9. [in Ukrainian]

4. Poviakel' LI, Snoz SV, Smerdova LM, Kryvenchuk Vle, Bobyl'ova OO. Vazhki metaly yak faktor ryzyku dlia zdorov'ia liudyny ta dovkillia pry povodzhenni z vidkhodamy elektrychnoho ta elektronnoho obladdannia (ohliad literatury) [Heavy metals as a risk factor for human health and the environment when dealing with waste electrical and electronic equipment (literature review)]. Suchasni problemy toksykologhii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky. 2015;1-2:41-9. [in Ukrainian]

5. Boichuk TM, Hordiienko VV, Rohovyi Yule. Khronorytmy nyrok: vikovi aspekty za umov metalotoksykozy [Chronorhythms of the kidneys: age aspect under conditions of metallotoksikoza]. Chernivtsi: BDMU; 2016. 177 s. [in Ukrainian]

6. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology. 2011;283:65-87.

7. Natochin YuV, Kutina AV. Novyy podkhod k integrativnoy funktsional'noy kharakteristike pochek pri raznykh tipakh diureza [A new approach to integrative functional characteristics of kidneys with different types of diuresis]. Nefrologiya. 2009;13(3):19-23. [in Russian]

8. Ryabov SI, Natochin YuV. Funktsional'naya nefrologiya [Functional Nephrology]. Sankt-Peterburg: Lan'; 1997. 304 s. [in Russian]

9. Shafran LM, redaktor. Metallotioneiny [Metallothioneins]. Odessa: Chornomor'ia; 2011. 428 s. [in Russian]

10. Andrusyshena IM, Lampeka OH. Osoblyvosti vikovoi zminy vmistu vazhkykh metaliv i mikroelementiv v orhanakh eksperymental'nykh tvaryn [Features of age-related changes in the content of heavy metals and trace elements in the organs of experimental animals]. V: Trakhtenberh IM, redaktor. Narysy

vikovoi toksykologii. Kyiv: Avitsena; 2005, s. 63-70. [in Ukrainian] physiology: kidney]. Fiziologiya cheloveka. 2010;36(5):9-18. [in Russian]

11. Natochin YuV. Fiziologiya cheloveka: pochka [Human

Відомості про авторів:

Гордієнко В. В. - кандидат медичних наук, доцент кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Косуба Р. Б. - професор, доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Перепелиця О. О. - доцент, кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет".

Сведения об авторах:

Гордиенко Виктор В. - доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии им. Я.Д.Киршенבלата Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Косуба Раиса Б., профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Перепелица Олеся О., доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет".

Information about authors:

Gordienko V. V. - associate professor, candidate of medical science, associate professor of department of physiology, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Kosuba R. B. - professor, doctor of medical science, professor of department of Pharmacology, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Perepelytsya O. O. - associate professor, candidate of biological science, associate professor of department of medicinal and pharmaceutical chemistry, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medicinal University".

Стаття надійшла до редакції 02.02.2018

Рецензент – проф. І. А. Плеш

© В. В. Гордієнко, Р. Б. Косуба, О. О. Перепелиця, 2018