

ВПЛИВ НА РОЗВИТОК НИРКИ У ЩУРІВ СОЛЕЙ КАДМІЮ ПРИ ІЗОЛЬОВАНОМУ ВВЕДЕННІ ТА В КОМБІНАЦІЇ З ЦИТРАТАМИ МЕТАЛІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВВЕДЕННІ

Азаров О.І.
Нефьодова О.О.
Шаторна В.Ф.
Гарець В.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Найпоширенішими токсикантами промислових регіонів в Україні і у всьому світі є свинець, кадмій та їх сполуки, що широко застосовуються в металургійній, металообробній, машинобудівній, хімічній промисловості. Вплив сполук кадмію призводить до серйозних негативних наслідків для здоров'я людини, які включають важкі захворювання репродуктивної системи, розвитку серцево-судинної системи, нирок і печінки. Загальним механізмом в патогенезі захворювань нирок під впливом ксенобіотиків традиційно вважається пошкодження клубочків з подальшим зменшенням маси функціонуючої паренхіми нирок. Але вплив солей кадмію на нефрогенез ембріонів при хронічній інтоксикації вагітних самиць є малодослідженою темою.

Тому **метою** представленої експериментальної дослідження став аналіз результатів впливу солей кадмію (хлориду/цитрату) на розвиток нирок ембріонів щура при хронічному впливі на вагітну самицю впродовж всього періоду вагітності.

Для проведення досліджень обрано низькі дози солей кадмію, які можливо співставити з реальною концентрацією кадмію в добових раціонах людей, що проживають у промислових регіонах. Ізольоване введення хлориду кадмію/цитрату кадмію в дозі 1,0 мг/кг маси тіла самиці та комбіноване введення хлориду кадмію/цитрату з цитратом церію в дозі 1,3мг/кг, цитратом цинку в дозі 1,5 мг/кг, цитратом заліза в дозі 1,5 мг/кг. Введення досліджуваних речовин проводили внутрішньошлунково вагітним самицям щоденно з першого до останнього дня вагітності. Таким чином, окрім контрольної групи, були 2 групи ізольованого введення кадмію (хлориду/цитрату) та 6 груп комбінованого введення солей кадмію з цитратами металів (церій, цинк, залізо). Розчин хлориду кадмію мав іонну форму, а розчини цитратів кадмію, заліза, церію та цинку отримані за аквананотехнологічним методом. На теперішній час цитратні форми біометалів досить широко використовуються в фармацевтичній галузі та харчовій промисловості, вони є безпечними, мають антиоксидантний і радіопротекторний вплив, чинять позитивну дію на імунну систему організму. Результати впливу досліджуваних речовин на нефрогенез ембріонів оцінювали після евтаназії самиць під наркозом тіопенталу натрію на 13-й та 20-й день вагітності.

Для визначення можливої нефротоксичної дії досліджуваних агентів на гістологічних препаратах обраховували середні показники за наступними даними: маса нирок (мг) $M \pm m$; товщина кіркової речовини нирки (мкм), $M \pm m$; товщина мозкової речовини нирки (мкм), $M \pm m$; діаметр клубочку нефрону (мкм), $M \pm m$; площа клубочку нефрону, (мкм²), $M \pm m$. Визначення розмірів структур нирки плода проводили за допомогою програми ZEN 2.0, що є програмним забезпеченням для світлових мікроскопів серії Primo Star компанії ZEISS.

Розвиток нирок щура починається на 10-11 добу ембріогенезу і триває після народження. Джерелом їх розвитку є проміжна мезодерма – нефротом, який у зародка щура є слабосегментований тільки в головному і грудному відділах, а в каудальному відділі на сегменти не поділений зовсім. У розвитку нирок щура виділяють три стадії: пронефрос, мезонефрос, метанефрос, між якими визначаються проміжні стадії. Пронефрос є примітивним типом нирки, який функціонує як екскреторний орган лише у нижчих риб, починаючи з амфібій пронефрос після закладки швидко дегенерує, а його функцію приймає

на себе мезонефрос. У зародків ссавців пронефрос не функціонує і редукується, але пронефрична протока, з'єднуючись з каналцями мезонефросу, перетворюється на важливий зачаток – мезонефральну (Вольфову) протоку.

Наприкінці 12-ї доби і до початку 14-ї доби ембріогенезу щура з нефротому починає розвиватися первинна нирка - мезонефрос. З цих сегментів утворюються каналці метанефридії, які мають S-подібну форму. Одним (дорзальний) кінцем вони впадають в мезонефральну протоку, іншим, вентральним кінцем метанефридії формують капсулу, яка обростає судинними гілочками, що відходять від аорти, формуючи разом з ними ниркове тільце, завдяки яким починається фільтрація з плазми крові кінцевих продуктів обміну речовин. Мезонефрос функціонує протягом 3-4 днів, а потім редукується, проте в чоловічому організмі частина його каналців приймає участь в утворенні деяких структур яєчка і його придатка. У дорослому організмі як дефінітивний орган сечоутворення та сечовиділення мезонефрос існує тільки у вищих риб і амфібій. Метанефрос, або вторинна нирка, починає формуватися на 14-15-ту доби ембріогенезу щура. Вона утворюється з несеgmentованої частини нефротому - нефрогенної тканини - і мезонефральної протоки, утворюючи всі частини нефронів дефінітивної нирки. З мезонефральної протоки утворюється епітелій збірних протоків, сосочкових каналів, мисок, чашок, сечоводів.

Мезонефрос є видільним органом впродовж раннього ембріогенезу, нами вимірювалась товщина мезонефросу, яка в контролі становила $186,50 \pm 13,74$ мкм. В групах впливу солями кадмію вже на ранніх етапах розвитку нирок, на стадії формування мезонефросу визначались зміни як в розвитку мезонефральних структур так і в самій нефрогенній тканині. Зміни в групах впливу хлоридом кадмію та цитратом кадмію були різноспрямовані. При впливі хлоридом кадмію на вагітну самицю в нирках ембріонів 13-ї доби спостерігалось потовщення нефрогенного тяжу тканини до $248,68 \pm 26,31$ мкм та зменшення кількості метанефридій з розширенням їх діаметру. При впливі цитратом кадмію визначалось зменшення товщини самого мезонефросу до $139,94 \pm 14,12$ мкм. Таким чином, вплив солями кадмію не розвиток нирок ембріонів, що опосередковано отримували солі кадмію, був різним, незважаючи на однакові дози хлориду кадмію та цитрату кадмію. Вплив хлориду кадмію призводив до збільшення товщини мезонефросу, а вплив цитратом кадмію знижував досліджуваний показник. В групах комбінованого введення солей кадмію з цитратами заліза, цинку та церію нефротоксичні прояви кадмію на даному терміні достовірно знижувались, що проявлялось в відтворенні товщини мезонефросу до розмірів, що наближались до контрольних значень.

На 20-ту добу ембріогенезу ми спостерігали метанефрос як завершальний етап ембріонального розвитку нирки щура, визначали вагові показники нирок як результат впливу солей кадмію. В контрольній групі маса нирок ембріонів щура в середньому становила $9,88 \pm 0,43$ мг. В групі, що підлягала впливу хлориду кадмію даний показник становив $12,13 \pm 0,28$ мг, тобто вагові показники нирок зростали на 22,77%. При ізольованому впливі цитратом кадмію маса нирок достовірно зменшувалась як у порівнянні до контрольних значень так і до групи впливу хлоридом кадмію і дорівнювала $7,98 \pm 0,41$ мг.

Нами проводились заміри товщини кіркової та мозкової речовини нирок ембріонів 20-ї доби в контролі та в групах впливу. В контрольній групі товщина кіркової речовини становила $312,49 \pm 19,05$ мкм, а мозкової – $811,56 \pm 9,13$ мкм. В групі впливу хлоридом кадмію аналогічні показники збільшувались, відповідно становили - кіркова речовина $418,75 \pm 18,48$ мкм, а мозкова - $927,89 \pm 21,13$ мкм. При впливі цитратом кадмію досліджувані показники демонстрували зменшення товщини мозкової речовини до $767,38 \pm 14,95$ мкм, в той час як кіркова речовина недостовірно перевищувала контрольні показники - $341,27 \pm 15,06$ мкм. Також аналізувалися зміни діаметру нефрону та площі порожнини капсули нефрону в експериментальних групах. Як показали результати обрахунків середніх значень, в контролі діаметр нефрону становив $79,88 \pm 4,32$ мкм, а при впливі солей кадмію даний показник змінювався, вплив хлориду кадмію призводив до зменшення більш як у 2 рази діаметру нефрону до $38,33 \pm 5,14$ мкм. При впливі на вагітну самицю цитратом кадмію

спостерігалось також зменшення діаметру нефрону ембріону, але в меншому ступені, а саме в 1,2 рази, що становило $63,14 \pm 4,57 \mu\text{м}$.

Обрахування площі порожнини нефрону продемонструвало зниження у 2,6 разів середніх показників площі порожнини капсули нефрону в групі впливу хлоридом кадмію до $604,35 \pm 112,71 \mu\text{м}^2$ по відношенню до контрольних середніх значень – $1589,22 \pm 14,10 \mu\text{м}^2$, що свідчить про порушення нефрогенезу ембріонів при опосередкованому впливі досліджуваного чинника. При впливі цитратом кадмію також відмічалось зниження площі порожнини нефрону, але в 1,8 разів ($882,01 \pm 14,48 \mu\text{м}^2$), що свідчить про зменшення нефротоксичної дії цитрату кадмію у порівнянні до хлориду кадмію не зважаючи на тотожність дози впливу.

В групах комбінованого введення кадмію з цитратами металів в експерименті визначались зсуви досліджуваних показників ближче до контрольних значень, що свідчить про модифікуючий вплив цитратів церію, цинку та заліза на нефротоксичність солей кадмію. Найвищий рівень модифікуючого впливу спостерігався в групі хлориду кадмію з цитратом заліза.