

© А.И.Гоженко, В.Ю.Карчаускас, С.И.Доломатов, Е.А.Доломатова, Д.М.Пыхтеев, 2002
УДК [546.48-099:616.61]:612.014.462.1+612.014.461.2.001.5

*А.И.Гоженко, В.Ю.Карчаускас, С.И.Доломатов,
Е.А.Доломатова, Д.М.Пыхтеев*

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ КАДМИЕВОЙ НЕФРОПАТИИ В УСЛОВИЯХ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

*A.I.Gozhenko, V.Yu.Karchauskas, S.I.Dolomatov,
E.A.Dolomatova, D.M.Pykhteev*

FUNCTION OF KIDNEYS IN RATS WITH CADMIUM NEPHROPATHY UNDER CONDITIONS OF WATER AND SALT LOADING

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Установлено, что введение хлорида кадмия крысам в количестве 0,1 мг на 1 кг массы тела через 2 суток после введения вызывает нефротоксический эффект, который проявляется на уровне как фильтрации, так и канальцевого транспорта, что сопровождается нарушением ионорегулирующей функции почек. Также установлено, что в зависимости от состояния осмотического гомеостаза (в условиях водной и осмотической нагрузок) функция почек у контрольных и подопытных крыс изменяется. В сравнении с водной нагрузкой, при острой солевой нагрузке отмечается двукратное увеличение клиренса креатинина. Такая закономерность в контрольной группе крыс может интерпретироваться как реализация почечного функционального резерва (ПФР). Эффект повышения клиренса креатинина при использовании осмотической нагрузки сохраняется на фоне введения хлорида кадмия. Однако абсолютные значения прироста существенно меньше, что может быть обусловлено сокращением популяции действующих нефронов. На наш взгляд, уместно отметить, что нефротоксическое действие солей кадмия имеет ряд существенных особенностей в сравнении с сулемовой моделью почечной недостаточности, судя по меньшей степени падения клубочковой фильтрации; сохранности осморегулирующей функции почек, обеспечивающей формирование гипотонической и гиперосмотической мочи, соответственно при использовании водной и солевой нагрузок, что свидетельствует о большей сохранности противоточно-умножительного механизма почек.

Ключевые слова: белые крысы, хлорид кадмия, функция почек, острая солевая нагрузка.

ABSTRACT

It has been found that cadmium chloride (0.1 mg/1 kg of body mass) administered to rats induces nephrotoxic effect in two days, which manifests itself both at the level of filtration and of tubular transport that is accompanied by an impairment of ion regulating function of the kidneys. It has been also shown that function of the kidneys in control and experimental rats alters depending on the state of osmotic homeostasis (under conditions of water and osmotic loadings). A double increase of creatinine clearance was noted under acute salt loading as compared to the water loading. This regulation in the control group of rats can be interpreted as realization of the renal functional reserve. The effects of an increase of creatinine clearance, when using osmotic loading, are retained against the background of administration of cadmium chloride. But the absolute values of the increase is substantially less than that can be due to a cut down population of the acting neurons. It is thought to be reasonable to note that the nephrotoxic action of cadmium salts is rather specific as compared to the hydrargyrum chloride model of renal insufficiency judging by less reduction of glomerular filtration, retained osmoregulating function of the kidneys maintaining the formation of hypotonic and hyperosmotic urine when using water and salt loading respectively.

Key words: white rats, cadmium chloride, kidney function, acute salt loading.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, техногенно-обусловленное поступление тяжелых металлов в организм человека оказывает существенное влияние на прирост числа ренальных дисфункций [1]. Популяционный анализ показывает, что наибольшую опасность представляют металлы: ртуть, кадмий, свинец. Установлено, что токсическое действие металлов данной группы характеризуется наличием нефротропного эффекта. Следует отметить, что такой металл, как кадмий, является одним из наиболее распространенных матери-

алов, используемых в современном промышленном производстве. При этом патогенетические механизмы нефротоксического действия кадмия и особенно состояние почечных функций при поступлении в организм различных количеств кадмия изучены недостаточно. В то же время, имеются сообщения о том, что кадмий способен оказывать прямой цитотоксический эффект на эндотелий [5] и нейроны головного мозга, угнетая их секреторную активность [4].

Целью данной работы было исследование осморегулирующей функции почек белых крыс,

Таблица 1

Влияние введения хлорида кадмия на показатели водно-солевого обмена в условиях водной нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=12	Через 48 ч. после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Осмоляльность плазмы, мосм/кг H ₂ O	303±1	304±1
Креатинин плазмы, мкмоль/л	85±5	136±11 p<0,01
Кальций плазмы, ммоль/л	2,96±0,09	2,75±0,05
Фосфаты плазмы, ммоль/л	2,5±0,1	2,4±0,1
Хлориды плазмы, ммоль/л	91±4	104±7
Клиренс креатинина, мкл/л	508±23	385±41 p<0,05

Таблица 2

Влияние острой солевой нагрузки 3% раствором хлорида натрия на показатели водно-солевого обмена у крыс после введения хлорида кадмия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=13	Через 48 ч. после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Осмоляльность плазмы, мосм/кг H ₂ O	336±3	338±5
Креатинин плазмы, мкмоль/л	35±4	87±8 p<0,01
Кальций плазмы, ммоль/л	3,00±0,11	2,74±0,14
Фосфаты плазмы, ммоль/л	2,5±0,1	3,0±0,1
Хлориды плазмы, ммоль/л	114±7	103±8
Клиренс креатинина, мкл/мин	1091±51	716±34 p<0,05

получавших хлорид кадмия в дозе 0,1 мг на 1 кг массы тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на беспородных крысах-самцах с массой тела 100-130 г. Раствор хлорида кадмия на изотоническом растворе вводили внутривентриально из расчета 0,1 мг на кг массы тела (n=20). Контрольной группе крыс (n=25) вводили изотонический раствор, не содержащий кадмия. После введения крысы содержались в течение 48 часов на стандартном рационе при свободном доступе к воде. Водную нагрузку проводили внутрижелудочным введением отстоявшейся водопроводной воды в объеме 5% от массы тела (10 животных подопытной группы и 12 контрольных крыс). Острую осмотическую нагрузку (10 подопытных крыс, 13 – контрольные) проводили внутрижелудочным введением 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. В течение часа собирали мочу, крыс декапитировали под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и проводили анализы плазмы крови и мочи. Концентрацию креатинина определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с пикриновой кислотой, осмоляльность определяли криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), кон-

центрацию фосфатов, хлоридов, белка и кальция определяли фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46. Показатели функции почек рассчитывали с использованием стандартных формул. Статистический анализ проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным, представленным в табл. 1, осмоляльность плазмы крови у крыс, получавших кадмий, достоверно не изменяется в условиях водной нагрузки, однако концентрация плазматического креатинина достоверно увеличивается на 60% на фоне достоверного снижения его клиренса. В то же время в условиях осмотической

нагрузки отмечается равное повышение осмоляльности внеклеточной жидкости в обеих группах и существенное снижение концентрации креатинина относительно животных, которым вводили воду. При этом концентрация креатинина в плазме крови существенно снижается, однако в группе крыс, получавших кадмий, она в 2 раза превосходит контрольные значения. Также зарегистрировано почти двукратное увеличение клиренса креатинина в обеих группах, однако у крыс, получавших кадмий, величина клиренса креатинина на 30% ниже, чем в контроле (табл. 2). Показатели, характеризующие деятельность почек в условиях водной нагрузки (табл.3), указывают, что на фоне неизменных величин абсолютного и относительного диуреза отмечается 10-кратное увеличение протеинурии после введения кадмия. В условиях острой осмотической нагрузки (табл.4) также не отмечено существенных межгрупповых отличий показателей абсолютного и относительного диуреза. В то же время концентрация креатинина в группе крыс, получавших кадмий, в 2 раза выше контрольных величин, а концентрация и экскреция белка увеличивается в 2 раза в обеих группах по сравнению с результатами, полученными при водной нагрузке. В табл. 5 приведены сведения о состоянии осморегулирующей функции почек при водной нагрузке. Следует отметить, что в данных

Таблица 3

Показатели деятельности почек крыс при введении хлорида кадмия в условиях водной нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=12	Через 48 часов после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Диурез, мл/ч	3,0±0,3	2,7±0,5
Относительный диурез, %	59,3±11	62,4±14
Креатинин мочи, ммоль/л	0,74±0,13	1,19±0,19
Белок мочи, мг/л	11±1	133±21 p<0,01
Экскреция белка мг/ч	0,03±0,01	0,32±0,06 p<0,01

Таблица 4

Показатели деятельности почек крыс при введении хлорида кадмия в условиях острой солевой нагрузки 3% раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=13	Через 48 ч. после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Диурез, мл/ч	4,0±0,3	3,2±0,5
Относительный диурез, %	87,7±7,2	85,1±9,3
Креатинин мочи, ммоль/л	0,64±0,06	1,21±0,11 p<0,01
Белок мочи, мг/л	32±2	243±27 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,12±0,01	0,73±0,08 p<0,01

условиях в группе крыс, получавших кадмий, отмечается увеличение осмоляльности мочи (в 2 раза), концентрации хлоридов (в 4,5 раза), фосфатов (на 30%) в моче. Также под действием кадмия возрастает экскреция хлора и осмотически активных веществ, существенно увеличиваются концентрационные показатели, рассчитанные для осмотически активных веществ и фосфатов. В условиях солевой нагрузки (табл.6) отмечается снижение концентрации фосфатов, тенденция к увеличению осмоляльности мочи и концентрации хлоридов под действием кадмия, кроме того, в подопытной группе животных имеет место повышение экскреции креатинина (на 50%). При этом концентрационный индекс креатинина в группе контрольных животных значительно выше, а концентрационный индекс для фосфатов также на 30% выше. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что нефротропный эффект кадмия достоверно регистрируется при поступлении достаточно низких его величин в организм животных. Наиболее характерными признаками изменения функции почек при этом, по результатам водной и солевой нагрузок, является протеинурия и снижение клиренса креатинина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы и собственные результаты показывают, что избыточное потребление натрия оказывает существенное влияние на функциональное состояние почек и механизмов гуморальной регуляции водно-солевого обмена [2,6,7]. При этом острая солевая нагрузка стимулирует повышение клубочковой фильтрации, как и в модельных исследованиях патогенеза нефропатий, вызванных солями ртути [2]. Возможно, такая закономерность обусловлена тем, что снижение клиренса креатинина под действием хлорида кадмия допустимо рассматривать, как компенсаторный механизм адаптации почки к снижению активности транспортных систем канальцевого отдела нефрона. Такие рассуждения подтверждаются увеличением показателей экскреции белка, особенно стандартизированными на единицу объема фильтрата, в условиях солевой нагрузки по сравнению с водной, свидетельствующими о повреждении проксимального отдела нефрона.

Наряду с этим, уместно отметить, что нефротропный эффект солей кадмия обладает некоторы-

ми признаками, качественно отличными от результатов наблюдений, полученных при изучении функции почек крыс в условиях сулемовой нефропатии. Например, не обнаружена олигурическая стадия поражения почек при введении кадмия, равно как не выявлено резкого снижения клиренса креатинина и нарушения осморегулирующей функции почек. При анализе величины осмоляльности мочи крыс, получавших кадмий в условиях водной и солевой нагрузки, зарегистрирована достаточно высокая способность почек формировать гипоосмотическую и гипертоническую мочу на фоне двукратного увеличения клиренса креатинина. При этом концентрационный индекс креатинина в условиях водной нагрузки существенно не отличается от контрольных значений, однако при острой осмотической нагрузке в группе крыс, получавших кадмий, данный показатель на 30% ниже контрольных значений. Сравнительный анализ изменения концентрационного индекса осмотически активных веществ у контрольных и подопытных животных в условиях водной и острой осмотической нагрузок показывает, что при водной нагрузке на фоне введения кадмия способность к поддержанию высоких концентрационных градиентов осмотически активных веществ все же достоверно снижается, что подтверждается повышением показателей осмоляльности мочи

Таблица 5

Показатели осморегулирующей функции почек крыс после введения кадмия в условиях водной нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=12	Через 48 ч после введения 0,1 мг/кг CdCl ₂ n=10
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	132±14	238±21 p<0,01
Хлориды мочи, ммоль/л	10±3	46±7 p<0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	5,9±0,4	7,8±0,5 p<0,05
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,0±0,1	2,9±0,3
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	0,35±0,04	0,58±0,06
Экскреция хлоридов, ммоль/ч	0,030±0,002	0,120±0,011 p<0,01
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,016±0,001	0,017±0,002
Фракционная экскреция белка, мг/мл фильтрата	0,002±0,001	0,017±0,002 p<0,01
Концентрационный индекс креатинина	10,4±0,2	9,0±0,3
Концентрационный индекс осмотически активных веществ	0,43±0,03	0,78±0,05 p<0,05
Концентрационный индекс фосфатов	2,3±0,1	3,1±0,3

Таблица 6

Показатели осморегулирующей функции почек крыс после введения хлорида кадмия в условиях острой солевой нагрузки 3% раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=13	Через 48 ч после введения 0,1 мг/кг CdCl ₂ n=10
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	606±27	670±19
Хлориды мочи, ммоль/л	196±8	233±5
Фосфаты мочи, ммоль/л	11,1±0,4	9,33±0,5
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,2±0,2	3,6±0,4 p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	2,15±0,08	2,07±0,07
Экскреция хлоридов, ммоль/ч	0,71±0,02	0,74±0,01
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,037±0,002	0,029±0,002
Фракционная экскреция белка, мг/1 мл фильтрата	0,002±0,001	0,018±0,001 p<0,01
Концентрационный индекс креатинина	21,1±0,4	14,3±0,7 p<0,01
Концентрационный индекс осмотически активных веществ	1,80±0,05	2,14±0,02
Концентрационный индекс фосфатов	4,5±0,3	3,2±0,5 p<0,05

и экскреции хлоридов. Однако в условиях острой осмотической нагрузки мы не наблюдаем статистически значимых межгрупповых отличий показателей концентрационных индексов осмотически активных веществ. Также не выявлено отличий величин осмоляльности плазмы у крыс, получавших кадмий, в сравнении с контрольными значениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление показателей функционального состояния почек крыс в условиях введения кадмия при водной и осмотической нагрузках показывают, что острое введение гипертонического раствора хлорида натрия приводит к двукратному увеличению клиренса креа-

тинины как в контрольной, так и в подопытной группах крыс, что свидетельствует о реализации почечного функционального резерва [3]. При этом абсолютные показатели скорости клубочковой фильтрации на фоне введения кадмия в среднем на 30% ниже контрольных величин как при водной, так и при гиперосмотической нагрузках. Отсутствие существенных межгрупповых отличий показателей диуреза и более высокие уровни экскреции осмотически активных веществ после введения кадмия при водной нагрузке в совокупности свидетельствуют, что при меньшей канальцевой загрузке почечные потери осмотически активных веществ увеличиваются вследствие снижения интенсивности канальцевой реабсорбции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.16. Киевский государственный медицинский институт. - Киев, 1987. - 38 с.
3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей// Нефрология. - 1997. - Т.1, №2. - С.79-84.
4. Biczyski M., Crechowicz K. Activity of neurosecretory cells in preoptic nuclei (NPO) and of the cells in subcommissural organ (SCO) of hypothalamus in edible frog (*Rana esculenta*) after acute and chronic intoxication with cadmium acetate// Acta biol. - 1992. - Vol.20. - P.79-90.
5. Kishimoto T., Oguri T., Ohno M. et al. Effect of cadmium (CdCl₂) on cell proliferation and production of EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells// Arch. Toxicol. - 1994. - Vol.68, N9. - P.555-559
6. Loffing J., Pietri L., Aregger F. et al. Differential subcellular localization of EnaC subunits in mouse kidney in response to high- and low-Na diets// Am.J.Physiol.: Renal. Physiol. - 2000. - Vol.279, N2. - P.F252-F258.
7. Singer D.R.J., Markandu N.D., Buckley M.G. et al. Contrasting endocrine responses to acute oral compared with intravenous sodium loading in normal humans// Am.J.Physiol.: Renal. Physiol. - 1998. - Vol.274, N1. - P.F111-F119.

Поступила в редакцию 07.04.2002 г.