

процессы в клетке //Фармакологическая коррекция гипоксических состояний.–М.: НИИ фармакологии АМН СССР.–1989.–С.118-124. 6. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты //Современные методы в биохимии.- М.: Медицина, 1977.–С. 66-68. 7. *Ступина А.С., Квитницкая-Рыжова Т.Ю., Межиборская Н.А., Герман А.К., Бережков Н.В.* Возрастные особенности ультраструктуры различных клеток при острой гипоксии //Арх. анат., гист., и эмбр.–1989.–Т.97, №12.–С. 25-31. 8. *Тимочко М.Ф., Алексевич Я.И., Бобков Ю.Г.* О некоторых биохимических механизмах жизнеобеспечения у высокорезистентных животных //Пат. физиол. и Экспер. тер.–1991.–№2.–С.28-29. 9. *Цибулевский А.Ю., Елецкий Ю.К.* Тканевые базофилы желудочно-кишечного тракта и их роль в физиологических и патологических процессах // Арх. анат., гист., и эмбр.–1991.–Т.100, №2.–С.92-100. 10. *Lowry O.H., Rosebrough N.I., Parr A.L., Randall R.I.* Protein measurment with Folin phenol reagent// J.Biol.Chem.–1951.–V. 193, N1.–P. 265-275.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE STATE OF FIBRINOLYSIS AND LIPID PEROXIDATION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT UNDER CONDITIONS OF ACUTE HYPOXIC HYPOBARIC HYPOXIA

O.V.Boiko

Abstract. In experiments on 50 nonpubertal non-line albino male rats we established the activation of the fibrinolytic system in the stomach, duodenum and small intestine in case of acute hypoxic hypobaric hypoxia against a background of melatonin administration.

Positive correlation connections between the enzymatic, nonenzymatic fibrinolytic activity and the concentration of dien conjugates in the stomach were revealed; this explains the fact of tissue fibrinolysis activation at the expense of an increase of cellular membrane permeability against a background of melatonin administration followed by a further release of plasminogen activator of the tissue type.

Key words: acute hypoxic hypobaric hypoxia, melatonin, dien conjugates, tissue fibrinolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsy)

УДК 612.46:599.323.4:547.562.4'261

Л.І.Власик

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ АЦЕТИЛАНІЗОЛУ

Лабораторія екогігієни та фізіології НДІ медико-екологічних проблем,
кафедра загальної гігієни (зав.– проф. О.М.Савельєв)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: ацетиланізол, нирки, щурі.

Резюме. Досліджували нефротоксичну дію ацетиланізолу за тривалого введення статевозрілим щурам в дозах 0,2; 2,0 та 20 мг/кг маси тіла. Встановлено, що в умовах гіпонатрієвої дієти тварини реагували на водне навантаження поступовим збільшенням калійуретичної реакції, розвитком ретенційної азотемії та зростанням абсолютних значень від'ємного балансу натрію. Ацетиланізол в мінімальних дозах порушує транспорт натрію в дистальному відділі нефрону. Збільшення дози ацетиланізолу призводить до

більш вираженого порушення функції проксимального відділу нефрону та надмірної активації тубулогломерулярного зворотного зв'язку.

Вступ. Ацетиланізол (параметоксиацетофенол) та його аналоги широко застосовуються в парфумерній промисловості для виготовлення різних композицій [3]. У процесі синтезу та використання ацетиланізолу можливе його попадання в оточуюче середовище, що зумовлює необхідність гігієнічного регламентування його дії. Під час проведення досліджень з гігієнічного нормування ацетиланізолу в атмосферному повітрі ми звернули увагу на розвиток дистрофічних змін у нирках експериментальних моделей. Це підтверджується даними літератури, де автори також вказують на навісність в нирках морфологічних змін під впливом аналога ацетиланізолу – анізолу [2], однак функціональний стан нирок при цьому не вивчали.

Мета дослідження. Вивчити особливості функціональних змін нирок статевозрілих щурів після тривалого введення ацетиланізолу.

Матеріал та методи. Експерименти виконані на рендомбредних аутбредних статевозрілих щурах масою 0,2 - 0,3 кг.

Тварини вирощені в умовах віварію за скороченою схемою рендомізації Поля. Харчування здійснювали повноцінним гранульованим кормом типу ПК 121-7 та вільним доступом до водопроводної води, що відстоювалась впродовж 24 годин. В останній тиждень введення ацетиланізолу щурів переводили на гіпонатрієву дієту (зерно). Умови утримання були стабільними (світловий режим 12Т:12С, температура повітря $20\pm 2^{\circ}\text{C}$, відносна вологість $55\pm 5\%$). Для підстилки використовували стружку листяних порід дерев.

Ацетиланізол вводили внутрішньошлунково впродовж 28 днів в дозах 0,2 (1 група), 2,0 (2 група) та 20 (3 група) мг/кг маси тіла.

Функціональний стан нирок оцінювали за умов 5% внутрішньошлункового навантаження водопроводною водою. Сечу збирали впродовж 2-х годин. Після водного навантаження проводили евтаназію тварин під легкою ефірною анестезією. Кров відбирали в охолоджені пробірки. Концентрацію креатиніну в сечі визначали методом Фоліна, в плазмі крові – за Поппером в модифікації А.К.Мерзона [4] в реакції з пікриновою кислотою. Вміст білка в сечі визначали кількісним сульфосаліциловим методом [5]. Концентрації натрію та калію в сечі і плазмі вивчали методом полум'яної фотометрії [1]. РН сечі визначали на мікробіоаналізаторі "Redelkys" (Угорщина), титровані кислоти та аміак - титрометрично [7]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В.Наточина та О.Шюк [6, 8]. Статистичну обробку проводили параметричними методами на ІВМ РС/АТ 486.

Результати дослідження та їх обговорення. Після 4 тижнів введення ацетиланізолу у відповідь на водне навантаження у тварин 1-ї групи абсолютний та відносний діурез знижувався у порівнянні з контролем внаслідок зростання реабсорбції води. Клубочкова фільтрація при цьому не змінювалась. Концентрація ендogenous креатиніну в плазмі крові зростала, однак виведення його також збільшувалось. При цьому збільшувався концентраційний індекс ендogenous креатиніну. Концентрація калію в сечі зростала, а його екскреція, незважаючи на зниження діурезу, збільшувалась. Концентрація калію в плазмі крові не змінювалась. Екскреція білка зменшувалась (табл. 1).

В 2-й і 3-й групах, незважаючи на падіння швидкості клубочкової фільтрації, абсолютний та відносний діурез не відрізнявся від контролю. Це відбувалось за рахунок пригнічення реабсорбції води. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну зменшувався за рахунок розвитку ретенційної азотемії

Таблиця 1

Вплив тривалого введення ацетиланізолу на діяльність нирок у статевозрілих щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)

Показники	Контроль n=8	Доза (мг/кг)		
		0,2 (n=8)	2,0 (n=8)	20,0 (n=8)
Діурез, мл/2 год	3,88±0,05	3,09±0,01*	3,87±0,04	3,77±0,03
Відносний діурез, %	77,60±1,01	61,91±0,30*	77,30±0,81	75,31±0,60
Концентрація калію в сечі, ммоль/л	4,00±0,16	8,11±0,50*	7,61±0,30*	7,40±1,31*
Екскреція калію, Мкмоль/2 год	15,50±0,50	25,10±1,50*	29,21±1,01*	27,70±1,00*
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	50,70±0,81	54,72±1,60*	71,90±0,80*	75,71±0,70*
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	819,81±25,90	846,70±15,81	572,10±10,80*	651,30±14,10*
Реабсорбція води, %	96,00±0,11	96,90±0,10*	94,31±0,22*	95,20±0,11*
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	25,40±1,12	32,80±0,72*	17,80±0,50*	20,71±0,40*
Концентрація білка в сечі, г/л	0,170±0,002	0,172±0,002	0,172±0,002	0,172±0,002
Екскреція білка, мг/2 год	0,660±0,004	0,53±0,01*	0,660±0,001	0,65±0,01
Екскреція білка мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,081±0,002	0,063±0,002*	0,116±0,002*	0,10±0,003*

Примітка. * - зміни вірогідно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

у зв'язку з тим, що концентрація креатиніну в сечі в 2-й групі не змінювалась, а в 3-й групі її зростання було незначним. Концентрація і екскреція калію продовжували зростати. Збільшення виділення білка спостерігали за розрахунку його екскреції на одиницю клубочкового фільтрату (табл. 1).

Аналізуючи вплив ацетиланізолу на нирковий транспорт натрію у тварин 1-ї групи, спостерігали незначне підвищення концентрації натрію в сечі, однак його екскреція на фоні зниженого діурезу зменшувалась. Концентрація натрію в плазмі крові практично не змінювалась, що за відсутності змін з боку клубочкової фільтрації не впливало на фільтраційний заряд натрію. Абсолютна та відносна реабсорбція натрію не змінювалась. Кліренс безнатрієвої води знижувався, що свідчить про переважання втрат натрію нирками над виведенням води (табл. 2).

Локалізацію змін діяльності каналцевого відділу нефрону у тварин 1-ї групи аналізували за показниками проксимального та дистального транспорту натрію. Проксимальна реабсорбція натрію не відрізнялась від контролю як у

Вплив тривалого введення ацетиланізолу на нирковий транспорт натрію у статевозрілих щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)

Показники	Контроль (n=8)	Доза (мг/кг)		
		0,2(n=8)	2,0(n=8)	20,0(n=8)
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	1,27±0,03	1,37±0,03*	2,86±0,04*	1,63±0,04*
Екскреція натрію, мкмоль/2 год	4,91±0,10	4,22±0,10*	11,01±0,11*	6,10±0,10*
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	123,12±1,21	123,71±2,70	115,01±1,91*	113,10±2,02*
Фільтраційний заряд натрію, мкмоль/хв	100,81±2,52	104,71±2,81	65,82±1,54*	73,70±2,41*
Абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв	100,72±2,50	104,71±2,80	65,73±1,51*	73,70±2,42*
Відносна реабсорбція натрію, %	99,96±0,01	99,97±0,01*	99,86±0,001*	99,93±0,01 ¹
Концентрація натрію в сечі / концентрація натрію в плазмі крові, од.	0,01±0,0003	0,01±0,0003	0,02±0,001*	0,014±0,0004*
Концентрація натрію в сечі/ концентрація калію в сечі, од.	0,32±0,01	0,17±0,01*	0,38±0,01*	0,22±0,01*
Кліренс натрію, мл/2 год	0,040±0,001	0,034±0,001*	0,096±0,002*	0,054±0,001*
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/2 год	473,10±8,81	378,51±8,61*	433,72±10,51*	419,80±7,21*
Проксимальна реабсорбція натрію, ммоль/2год	11,63±0,31	12,21±0,32	7,42±0,21*	8,41±0,31*
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,84±0,05	3,10±0,11*	3,80±0,10	3,71±0,03*
Екскреція натрію, мкмоль/100 мкл клуб. фільтрату	0,61±0,02	0,50±0,02*	1,94±0,03*	0,95±0,03*
Проксимальна реабсорбція натрію мкмоль/100 мкл клуб. фільтрату	11,80±0,11	12,01±0,32	10,80±0,21*	10,82±0,21*
Дистальний транспорт натрію, мкмоль/100 мкл клуб. фільтрату	0,48±0,02	0,37±0,01*	0,63±0,03*	0,54±0,01*

Примітка. * - зміни вірогідно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

звичайних умовах, так і за перерахунку на величину клубочкової фільтрації. В той же час дистальний транспорт натрію пригнічувався на 20%, а за стандартизації на 100 мкл клубочкового фільтрату залишався зниженим на 23%, що є причиною зростання концентрації натрію в сечі (табл.2).

У 2-й і 3-й групах нирковий транспорт натрію змінювався в одному напрямку, причому більш виражені зміни виявлено в 2-й групі. Так, у цих щурів спостерігали підвищення концентрації натрію в сечі та зростання його екскреції на фоні відсутності змін із боку діурезу у порівнянні з контролем. Особливо вираженими втрати натрію з сечею були при стандартизації натрійурезу за швидкістю клубочкової фільтрації. Концентрація натрію в плазмі крові зменшувалась, що обумовлювало зниження його фільтраційного заряду. Обмеження фільтраційного навантаження нефрону викликало зниження абсолютної реабсорбції натрію. Незважаючи на це, функціональні резерви каналців виявились недостатніми для транспорту меншої, ніж в контролі кількості натрію, на що вказує зниження показника його відносної реабсорбції у 2-й та 3-й групах. Саме з цим було пов'язане збільшення кліренсу натрію. Кліренс безнатрієвої води зменшувався у 3-й групі, що свідчить про порушення гомеостатичної відповіді нирок на гіпергідратацію (табл. 2).

Таблиця 3

Вплив тривалого введення ацетиланізолу на кислотовидільну функцію у статевозрілих щурів за умов водного навантаження ($\bar{x} \pm S \bar{x}$)

Показники	Контроль n=8	Доза (мг/кг)		
		0,2 (n=8)	2,0 (n=8)	20,0 (n=8)
РН сечі	6,72±0,02	6,63±0,04	6,20±0,05*	6,30±0,05*
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2год	24,23±0,91	24,70±0,20	45,51±1,41*	47,30±2,11*
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100мкл клуб. фільтрації	2,91±0,12	2,90±0,10	8,71±0,20*	7,21±0,32*
Екскреція аміаку, Мкмоль/2год	76,30±1,42	75,21±1,01	129,50±2,30*	97,10±5,80*
Екскреція аміаку, Мкмоль/100мкл клуб. фільтрації	9,31±0,20	8,90±0,31	22,70±0,71*	15,01±1,00*
Амонійний коефіцієнт, од.	3,22±0,11	3,01±0,10	2,60±0,10*	2,10±0,21*
Концентрація активних іонів водню в сечі, мкмоль/л	0,19±0,01	0,24±0,02*	0,66±0,07*	0,52±0,05*
Екскреція активних іонів водню, нмоль/2год	0,74±0,04	0,73±0,06	2,50±0,31*	2,00±0,21*
Екскреція активних іонів водню, нмоль/100мкл клуб. фільтрації	0,09±0,01	0,09±0,01	0,44±0,05*	0,30±0,03*

Примітка: * - зміни вірогідно відрізняються від контролю (p<0,05)

Аналіз локалізації змін канальцевого відділу нефрону в 2-й і 3-й групах показав, що пригнічення проксимальної реабсорбції на 32% та 27% за перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату складало 8% та 8% відповідно. В той же час, зниження дистального транспорту натрію на 8% та 11% після стандартизації змінювалось його зростанням на 31% та 12% відповідно. Таким чином, збільшення коефіцієнтів співвідношення концентрацій натрію і калію в сечі та відношення концентрацій натрію в сечі та плазмі крові у тварин 2 групи було обумовлено пригніченням реабсорбції натрію в проксимальному відділі нефрону. У тварин 3-ї групи, де переважали втрати калію з сечею, Na/K зменшувався (табл.2).

Незважаючи на підвищення дистального транспорту натрію, його концентрація в кінцевій сечі зростала, тоді як реабсорбція води зменшувалась. Це свідчить про відсутність антинатрійуретичної реакції нирок на водне навантаження.

За аналізу кислотовидільної функції нирок у тварин 1-ї групи зростала лише концентрація активних іонів водню в сечі, інші показники не відрізнялись від контролю. У тварин 2-ї і 3-ї груп знижувалась рН сечі, підвищувалась ацидифікація сечі за рахунок зростання виділення іонів водню у вільному та зв'язаному вигляді, що підтверджувалось розрахунком на 100 мкл клубочкового фільтрату (табл.3). Зниження амонійного коефіцієнта вказує на відносне відставання при цьому амоніогенезу.

Висновки.

1. Гіпонатрієва гіпергідратація у статевозрілих щурів, що отримували ацетиланізол, супроводжується ретенційною гіперазотемією, підвищеним калійурезом та зростанням абсолютних значень від'ємного балансу натрію.

2. Ацетиланізол у мінімальних дозах порушує транспорт натрію в дистальному відділі нефрону.

3. Збільшення дози ацетиланізолу призводить до більш вираженого порушення функції проксимального відділу нефрону та надмірної активації тубулогломерулярного зворотного зв'язку.

Література. 1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. - Барнаул, 1972. - 200с. 2. Заева Г.Н. К вопросу о связи между характером токсического действия веществ (производных анизола) и химическим строением. Промышленная токсикология. - М., 1960. - С.48-54. 3. Макарьчук М.И., Мигукина Н.В. Материалы по обоснованию ориентировочного безопасного уровня воздействия ацетиланизола в воздухе рабочей зоны. - М., 1991. - 35 с. 4. Мерзон А.К., Титаренко О.Т., Андреева Е.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина // Лаб. дело. - 1970. - N7. - С.416-418. 5. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. - 1969. - N7. - С. 411 - 412. 6. Рябов С.М., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с. 7. Рябов С.М., Наточин Ю.В., Бондаренко В.Б. Диагностика болезней почек. - Л.: Наука, 1979. - 255 с. 8. Шюк О. Функциональное исследование почек. - Прага: Авиценум, 1981. - 344 с.

PECULIARITIES OF KIDNEYS' FUNCTIONAL STATUS VARIATION IN PUBERTAL RATS UNDER THE ACTION OF ACETYLANIZOLE

L.I. Vlasyk

Abstract. The nephrotoxic action of acetylanizole under prolonged injection to pubertal rats in doses of 0.2, 2.0 and 20 mg* kg⁻¹ of body mass was investigated. It was established that under conditions of hyposodium diet the animals responded to water load by a gradual elevation of the

kaliuretic reaction, the development of retentive azotemia and an increase of absolute values of negative sodium balance. The use of acetylanizole in minimal doses resulted in a darangement of the sodium transport in the distal portion of the nephron. An elevation of the acetylanizole dose causes a more marked dysfunction of the proximal portion of the nephrone and excessive activation of the tubuloglomerular feed back.

Key words: iodide cesium, the kidneys, young rats.

Research Institute of Medico-Ecological Problems, Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)