

УДК 616.36-091-02:616-095:546.48'131

*В.В. Гордієнко, Т.М. Бойчук***ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ КАДМІЮ ХЛОРИДУ У ЩУРІВ ЗА СУБХРОНІЧНОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ ДОЗ МАЛОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У щурів різного віку (статевонезрілі – 1,5 міс., статевозрілі – 5 міс.) у порівняльному аспекті досліджено інтегральні показники токсичної дії тривалої експозиції низьких доз кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os, 30 діб). Установлено, що за однакових умов експерименту вразлившими до впливу токсиканту є молоді тварини в період статевого дозрівання. Порівняно з контрольними приріст маси тіла за 30 діб у статевонезрілих тварин

зменшився в 3,7 раза, у дорослих – у 2,3 раза. Вміст кадмію в печінці молодих тварин зріс у 8,6 раза, у дорослих – у 3,5 раза. Зменшення масового коефіцієнта печінки, виявлений характер патоморфологічних змін її гістоструктури свідчать про виразнішу гепатотоксичну дію кадмію хлориду в статевонезрілих тварин.

Ключові слова: кадмію хлорид, інтоксикація, печінка, гістоструктура, вікові особливості, щури.

Вступ. Вагомими причинами прихованої екологічно зумовленої та професійної патології хімічного генезу є важкі метали, серед них кадмій і його сполуки [2, 6, 7]. Суттєвим чинником ризику, що визначає особливості реакції організму на ксенобіотики, є вік [1, 4, 9]. Анатомічна незрілість, незавершеність процесів диференціювання клітин і тканин у молодих тварин, особливості перебігу процесів обміну речовин, пов'язані з недосконалою нейроендокринною та імунною регуляцією позначаються на механізмах адаптації до ксенобіотиків. Актуальності набувають дослідження морфофункціональних змін в організмі за умов тривалого надходження низьких доз екотоксикантів, під впливом яких перебуває населення. Тривалий період напіввиведення кадмію з організму (понад 10 років), накопичення в органах із високою активністю біохімічних і фізіологічних процесів, причетних до його елімінації (печінка, нирки), визначають особливу небезпеку цього токсиканту для людини і тварин [1, 11, 12].

Мета дослідження. Дослідити прояв токсичності і патоморфологічні зміни гістоструктури печінки в щурів різного віку за тривалого надходження низьких доз кадмію хлориду.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях (чотири серії по 10 тварин у кожній) двох вікових груп: статевонезрілих (1,5 міс., вихідна маса 60-80 г) і статевозрілих (5 міс., вихідна маса 180-200 г). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до відстояної питної води та їжі. Інтоксикацію кадмієм моделювали щоденним упродовж 30 діб інтрагастральним через зонд уведенням кадмію хлориду на 1% зависі крохмалю в дозі 0,03 мг/кг, що становить $3 \cdot 10^{-3}$ DL₅₀ [3]. Контрольним тваринам за аналогічних умов вводили розчинник. Спостерігали за поведінкою тварин, через кожні п'ять діб зважували, зазначали зміни маси тіла (приріст, зменшення). У токсикологічних дослідженнях серед інших інтегральних показників функціонального стану організму для виявлення органів-мішеней використовують не тільки показники маси тіла, а й

внутрішніх органів [5]. Для цього на 30-ту добу тварин виводили з дослідження одномоментною декапітацією під ефірною анестезією, вилучали печінку, волого висушували на папері-адсорбенті, зважували на торсійних вагах і вираховували масовий коефіцієнт (K_m, %) органа за формулою: $K_m = m_{\text{органу, г}} \cdot 100 / m_{\text{тварини, г}}$. Вміст кадмію в тканинах визначали за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометра С115М-1. Для проведення морфологічних досліджень шматочки печінки безпосередньо після евтаназії тварин фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну впродовж 48 год, проводили через батарею спиртів висхідних концентрацій, спирт-хлороформ, хлороформ-парафін і заливали в парафін. Гістологічні зрізи (5 мкм) забарвлювали гематоксиліном і еозином, після чого вивчали світлооптичними методами в мікроскопі Люман Р8. Цифрові фотокопії зображення отримували за допомогою мікроскопа та цифрового фотоапарата Olympus С 740UZ. При роботі з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту тварин (Страсбург, 1986). Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програм «Excel-7» та параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Спостереження за динамікою маси тіла контрольних тварин засвідчило, що в статевонезрілих (СНЗ) щурів, які перебували в періоді росту та статевого дозрівання, відбувається суттєвіший приріст маси тіла, ніж у статевозрілих (СЗ). Загальний приріст маси тіла за 30 діб спостереження в СНЗ тварин зріс на 38,6±2,16 г, що становило 58,5 % проти вихідної маси, у СЗ тварин маса тіла збільшилася на 32,5±2,92 г, тобто, приріст маси становив 17,2 % (рис. 1).

За тривалої експозиції низьких доз кадмію хлориду динаміка зміни маси тіла тварин мала нелінійний, коливальний характер. Темпи приросту маси тіла відставали від контрольних показників. За 30 діб у інтоксикованих СНЗ щурів маса тіла зросла лише на 17,8±2,32 г, що вдвічі менше (p<0,001), ніж у контрольних, а загальний при-

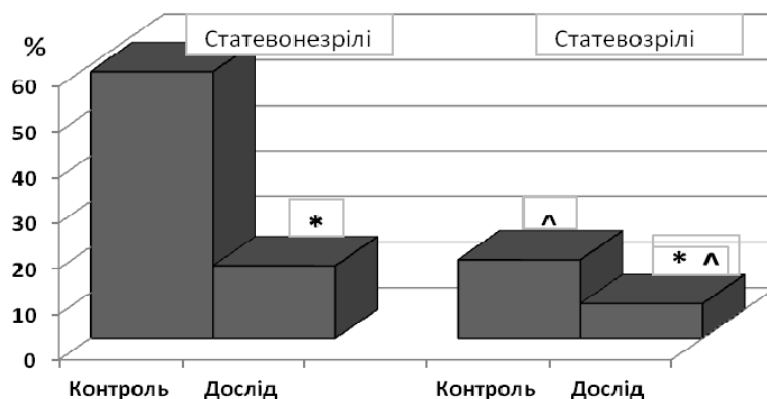


Рис. 1. Вплив кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os, 30 діб) на загальний приріст маси тіла щурів різного віку: * – різниця вірогідна порівняно з контролем; ^ – різниця вірогідна між показником у тварин різного віку

Таблиця

Накопичення кадмію (мг/кг) у печінці щурів різного віку за тривалого (30 діб) надходження в організм кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os), $\bar{x} \pm Sx$

Тварини	Інтактні тварини (контроль, n=7)	Інтотоксиковані тварини (дослід, n=7)
Статевонезрілі	0,007±0,002	0,06±0,006 p<0,001
Статевозрілі	0,056±0,018 p ₁ <0,02	0,195±0,002 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка. p – ступінь вірогідності порівняно з контролем; p₁ – ступінь вірогідності між показниками в щурів різного віку

ріст маси становив 15,9 % від вихідного рівня, тобто в 3,7 раза менший порівняно з контрольними тваринами (рис. 1). За цей час маса тіла СЗ тварин зросла на 11,9±1,56 г, що становило 7,6 % проти вихідного рівня (приріст маси менший у 2,3 раза).

Масовий коефіцієнт печінки в СЗ щурів суттєво не змінився, у той час, як у СНЗ тварин він зменшився на 18,5 %.

При визначенні накопичення кадмію в печінці встановлено, що в контрольних (інтактних) тварин, які знаходилися в аналогічних умовах віварію, що і дослідні, природний вміст кадмію в печінці СЗ тварин у вісім разів вищий, ніж у СНЗ (табл.).

Після місячної затравки тварин низькими дозами кадмію хлориду вміст металу в печінці збільшився: у СНЗ тварин - у 8,6 раза, у СЗ – у 3,5 раза, що в 2,5 раза менш виразно, ніж у СНЗ. Подібну тенденцію спостерігали й інші дослідники [1]. Інтенсивніше накопичення кадмію в печінці молодих СНЗ щурів, ймовірно, зумовлено, з одного боку, кращою абсорбцією солі кадмію в травному каналі [8], а з іншого – ще недостатньо сформованою білоксинтезуючою функцією печінки, зокрема, меншою індукцією кадмієм синтезу транспортного білка – металотіонеїну [10].

З метою урахування можливого додаткового надходження металу з продуктами харчування

досліджено вміст кадмію в їжі (зерно пшениці) та питній воді, що їх споживали тварини впродовж 30 днів досліді. Виявилось, що в їжі вміст кадмію відповідає «Медико-біологічним вимогам і санітарним нормам якості продовольчої сировини та харчових продуктів» (МБВ № 5061-89). Щодо можливого додаткового надходження металу з повітрям, то дослідні й контрольні тварини утримувалися в однакових умовах.

Проведені дослідження гістоструктури печінки засвідчили, що в СНЗ і СЗ тварин тривале надходження низьких доз кадмію хлориду зумовило ушкодження печінки. У СНЗ щурів виявлено гідропічну дистрофію гепатоцитів з охопленням 84,0±1,4 % клітин. Крім цього, 4,3±0,5 % гепатоцитів знаходилися в стані балонної дистрофії, що розцінюється як крайній варіант гідропічної дистрофії, коли окремі гідропічні вакуолі зливаються в одну велику і заповнюють весь об'єм колишньої протоплазми (рис. 2).

У СЗ щурів, як і в СНЗ, також спостерігалась гідропічна дистрофія гепатоцитів з охопленням 82,1±1,1 % клітин даного типу (рис. 3).

Дистрофічні зміни печінкових клітин поєднувалися з гіперконденсацією хроматину в їх ядрах. Особливостей внутрішньоглобулярного поширення зазначеної патології не виявлено. Окрім дистрофії гепатоцитів у СЗ тварин, мала місце нерегулярна мікролокулярна інфільтрація

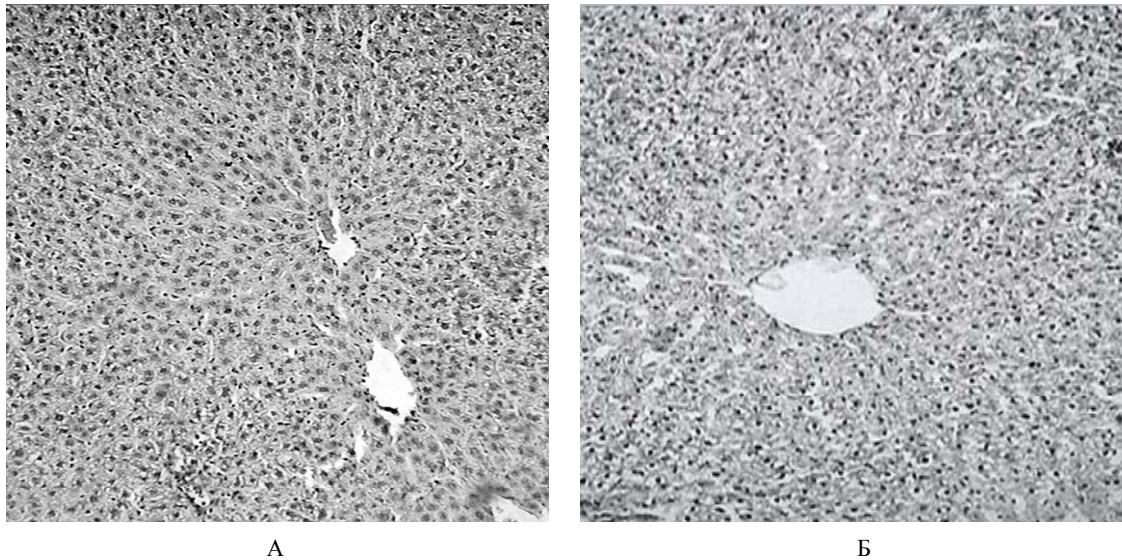


Рис. 2. Морфоструктура печінки статевонезрілого щура: забарвлення гематоксилином і еозином. А – контроль, Б – за умов дії кадмію хлориду. Об. 10^{10} , Ок. 10^{10}

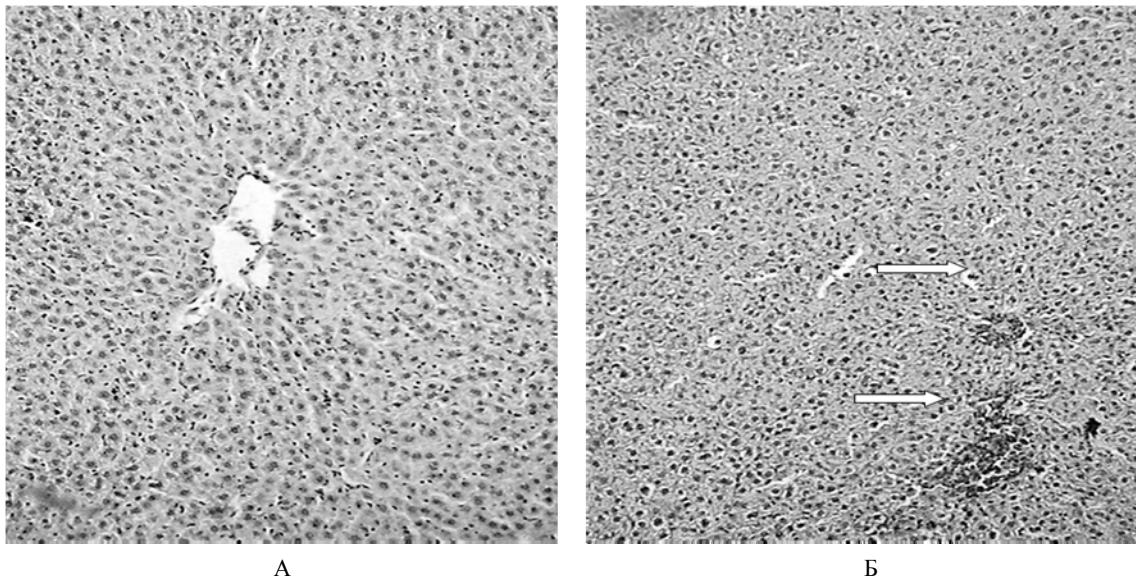


Рис. 3. Морфоструктура печінки статевозрілого щура: забарвлення гематоксилином і еозином. А – контроль, Б – за умов дії кадмію хлориду. Стрілками зазначені інфільтрати мононуклеарними клітинами. Об. 10^{10} , Ок. 10^{10}

печінкових часточок мононуклеарними клітинами, чого не виявлено в печінці СНЗ тварин, що ймовірно, зумовлено ще недостатньо сформованою реактивністю їх імунної системи.

Висновки

1. За однакових умов експерименту вразливішими до токсичної дії кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os, 30 діб) є молоді статевонезрілі щури (1,5 міс.) порівняно з дорослими статевозрілими (5 міс.). Субхронічна інтоксикація кадмію хлоридом у дозах малої інтенсивності зменшує приріст маси тіла в молодих тварин у 3,7 раза, у дорослих – у 2,3 раза.

2. У статевонезрілих щурів накопичення кадмію в печінці у 2,5 раза інтенсивніше, ніж у статевозрілих.

3. Зменшення коефіцієнта маси печінки (на 18,5 %), суттєвіші патоморфологічні зміни гістост-

руктури органа свідчать про більш виразну гепатотоксичність солі кадмію у статевонезрілих тварин.

Перспективи подальших досліджень. Поряд із виявленими патоморфологічними змінами гістоструктури печінки доцільним є проведення досліджень щодо стану функціональної активності печінки в щурів різного віку за субхронічної інтоксикації низькими дозами кадмію хлориду.

Література

1. Андрусишина І.М. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин / І.М. Андрусишина, О.Г. Лампека // Нариси вік. токсикол. – К.: Авіцена, 2005. – С. 63-70.
2. Большой Д.В. Вклад тяжелых металлов в токсичность продуктов горения / Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтева // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2007. – № 1 (7). – С. 100-102.
3. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження / О.Л. Кухарчук, Г.І. Кокошук, К.Н. Чала [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 185-188.

4. Гордієнко В.В. Онтогенетичні особливості хронобіологічних перебудов функції нирок за умов експериментальної кадмієвої та свинцевої інтоксикації / В.В. Гордієнко: автореф. канд. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук: спец: 14.03.06. – токсикологія. – К., 2010. – 24 с.
5. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. А.В. Стефанова. – К., 2002. – 568 с.
6. Екотоксикологічні аспекти впливу кадмію на організм людини і тварин / Г.Л. Антоняк, Н.С. Панас, Ю.В. Жиліщич [та ін.] // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 112-119.
7. Кундіев Ю.И. Химическая безопасность в Украине / Ю.И. Кундіев, И.М. Трахтенберг. – К.: Авиценна, 2007. – 72 с.
8. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Раш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
9. Нариси вікової токсикології / І.М. Трахтенберг, М.М. Коршун, М.Г. Проданчук [та ін.]; за ред. І.М. Трахтенберга. – К.: Авіцена, 2005. – 256 с.
10. Шафран Л.М. Металлотионеины / Л.М. Шафран, Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой; под ред. Л.М. Шафрана. – Одесса: Изд-во «Чорномор'я», 2011. – 428 с.
11. Accumulation of cadmium in livers and kidneys in Greenlanders / P. Johansen, G. Mulvad, H.S. Pedersen [et al.] // Sci. Total Environ. – 2006. – Dec 15. – № 372 (1). – P. 58-63.
12. Evaluation of the effects of cadmium on rat liver // Koyn Ahmet, Gokcimen Alpaslan, Orguner Fehmi [et al.] // Mol. And Cell. Biochem. – 2006. – Vol. 284, № 1-2. – С. 81-85.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КАДМИЯ ХЛОРИДА У КРЫС ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ЭКСПОЗИЦИИ ДОЗ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

В.В. Гордиенко, Т.Н. Бойчук

Резюме. У крыс разного возраста (неполовозрелые – 1,5 мес., половозрелые – 5 мес.) в сравнительном аспекте изучены интегральные показатели токсического влияния длительной экспозиции малых доз кадмия хлорида (0,03 мг/кг, per os, 30 суток). Установлено, что при одинаковых условиях эксперимента более чувствительными к действию токсиканта являются молодые животные в период полового созревания. Прирост массы тела за 30 суток у неполовозрелых крыс в 3,7 раза, у взрослых – в 2,3 раза меньше по сравнению с интактными животными. Содержание кадмия в печени молодых животных увеличилось в 8,6 раза, у взрослых – в 3,5 раза. Уменьшение коэффициента массы печени (на 18,5 %), выявленные патоморфологические изменения гистоструктуры свидетельствуют о более выраженном гепатотоксическом действии кадмия хлорида у неполовозрелых животных.

Ключевые слова: кадмия хлорид, интоксикация, печень, гистоструктура, возрастные особенности, крысы.

AGE FEATURES OF CADMIUM HEPATOTOXIC EFFECTS IN RATS IN CASE OF SUBCHRONIC EXPOSITION OF LOW INTENSITY DOSES

V.V. Gordienko, T.M. Boychuk

Abstract. Integral indexes of toxic effects in case of long-term exposition to low doses (0,03 mg/kg, per os, 30 days) of cadmium chloride in rats of different ages (not sexually mature – 1,5 months, sexually mature – 5 months) were studied in comparative aspect. It was established that under the same experimental conditions younger animals, in the period of puberty, were more susceptible to the effects of the toxicant. In comparison with control animals the weight gain after 30 days in not sexually mature animals decreased by 3,7 times, and in sexually mature animals – by 2,3 times. Cadmium content in the liver of young animals increased by 8.6 times, in adult ones – by 3,5 times. Decrease of liver mass coefficient and the discovered nature of pathomorphological changes of its histostructure indicate more pronounced hepatotoxic effects of cadmium in not sexually mature animals.

Key words: cadmium, intoxication, liver, histostructure, rats of different ages.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.С. Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 1 (73). – P. 45-48

Надійшла до редакції 26.01.2015 року