

# МОРФОЛОГО-МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ВАГІТНИХ САМИЦЬ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ НАНОМЕТАЛІВ

<sup>1</sup> В.П. Стусь, <sup>2</sup> І.С. Шпонька, <sup>2</sup> В.О. Бондарєва, <sup>1</sup> В.М. Краснов

ДЗ Дніпропетровська медична академія МОЗ України

<sup>1</sup> Кафедра урології, топографічної анатомії і оперативної хірургії

<sup>2</sup> Кафедра патологічної анатомії і судової медицини

**Вступ.** Одним із провідних питань нині є вивчення впливу солей важких металів на стан органів і тканин людей і тварин. Їх з'єднання не руйнуються в ґрунті, воді та рослинах. Головна небезпека важких металів полягає в тому, що вони здатні поступово концентруватися в харчових ланцюгах і, таким чином, більшою чи меншою мірою впливати на організм людини. Потрапляючи в організм людини навіть у невеликих дозах, сполуки накопичуються в ньому і практично самостійно не виводяться [4, 5]. Вони можуть тривалий час зберігатися в об'єктах навколошнього середовища, мігрувати, накопичуватися в організмі людини і тварин, викликаючи морфофункціональні зміни в органах і тканинах [3, 12]. У числі цих сполук одне з перших місць посідає свинець та його модифікаційні форми [7, 13].

Відомо, що свинець та його солі належать до токсинів політропної та поліпатогенетичної дії. Він здатний кумулюватися в організмі, викликаючи широкий спектр негативних ефектів: пригнічення кровотворної функції, нервової, травної, видільної та інших систем [11, 16]. Така здатність до поліорганного ушкодження привела до ініціації багатьох досліджень із використанням солей вказаного металу та наступною оцінкою глибини змін тканин та розробки можливих заходів щодо пом'якшення дії чинника, або, оптимально, нівелювання його ефекту [9, 17, 22]. Найбільш чутливими до впливу свинцю є діти, які в силу морфофункціональної незрілості відрізняються підвищеною чутливістю до антропогенних впливів протягом усього періоду росту, в тому числі і у внутрішньоутробному розвитку [12, 18, 27].

Поєднання солей свинцю є одними з найстаріших відомих токсинів, особливо у випадках із підозрою на умисне отруєння – так, за даними Gidlow D.A., 2012 [13] перші маніфестні дані щодо отруєння свинцем були описані понад

5000 років тому. Найбільш токсичними на даний момент вважаються органічні (тетраетил свинцю) та неорганічні сполуки (ацетат свинцю). Вказані сполуки використовуються у медичних галузях, художньому мистецтві, при будівництві трубопроводів, виробництві тютюну та сигар, обробці технічних матеріалів тощо [8, 12]. На перший погляд, найбільш уразливими до дії сполук свинцю є безпосередні шляхи потрапляння поєднань свинцю – респіраторний та шлунково-кишковий тракти, але також суттєво вражаються органи, здатні до детоксикації (нирки, печінка), недостатність яких вже викликає в організмі так звану «токсичну бурю» [14, 15].

Характерними рисами металевої нефротоксичності є переважна локалізація патоморфологічних змін у конкретних ділянках проксимальних канальців і клубочків нирок [19, 23]. Це передбачає, що саме ці фрагменти нефронів можуть бути вибірково чутливі до конкретних металів. Така вибіркова зміна чутливості до металів може пояснюватися локалізацією транспортної системи та осередками молекулярного зв'язування лігандів [20, 26].

Незважаючи на значний прогрес, який був досягнутий у виявленні різних позаклітинних, мембраних і внутрішньоклітинних лігандів, що відіграють важливу роль у розвитку механізмів нефротоксичності, багато питань етіопатогенетичного пошкодження нирок залишаються досить суперечливими та потребують подальших досліджень.

**Матеріали та методи дослідження.** Для проведення експериментальних досліджень було обрано самиць щурів лінії УІ5Іаг (розплідник – «Далі-2001»). Після адаптаційного періоду, який складав 12 днів, тварин зі стійким ритмом естрального циклу у віці 3–3,5 міс., з масою тіла 170–200 г у кількості 70 в стадії проеструс і еструс парували з інтактними самцями за схемою 2:1. Перший день вагітності визнача-

ли за наявністю сперматозоїдів у піхвових мазках.

У експерименті використано методичні підходи, що відповідають Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та Загальним етичним принципам експериментів на тваринах [2, 3, 6, 25], що узгоджуються із міжнародними вимогами щодо проведення токсикологічних експериментів з використанням тварин у відповідності до Європейської конвенції. Тварин утримували в оптимальних умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до води та їжі відповідно до існуючих вимог.

В експериментальних моделях використовували розчини неорганічних солей металів – ацетату свинцю та хлориду цинку, а також колоїдні розчини цитратів вказаних металів, отриманих за новітньою авторською технологією в науково-дослідному інституті Нанобіотехнологій та ресурсозбереження України (патент України № 49050, спосіб Каплуненка–Косінова отримання карбоксилатів з використанням нанотехнології). Моделювання впливу металів та нанометалів на нирки вагітних самиць щурів проводили шляхом введення розчинів досліджуваних металів у шлунок через зонд одноразово, в один і той же час, з 1-го по 19-й день вагітності.

Самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на 7 груп, з яких 6 – дослідних (по 8 самиць у кожній групі), яким вводили препарати ізольовано (1-ша група – ацетату свинцю у дозі 0,05 мг/кг, 2-га група – хлорид цинку у дозі 1,5 мг/кг, 3-тя група – цитрат цинку, отриманий за нанотехнологією у дозі 1,5 мг/кг, 6-та група – цитрат свинцю, отриманий за нанотехнологією у дозі 0,05 мг/кг) та в комбінації (4-та група – ацетат свинцю та хлорид цинку, 5-та група – ацетат свинцю та наноцинк) і одна (7-ма група) – контрольна, яка отримувала дистильовану воду.

Тварин виводили із експерименту на 20-ту добу під тіопенталовим наркозом. Після виділення матки з рогами та ембріонів вилуча-ли внутрішні органи, зокрема нирки. Частину нирок фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні. Після стандартного гістологічного проведення в спиртах зростаючої концентрації матеріал просвітляли в ксиолі, заливали в парафіновий блок для подальшого мікроскопічного дослідження. Іншу половину матеріалу заморожували для подальшого визначення вмісту важких металів.

Після фіксації матеріал зневоднювали проведением крізь батарею розчинів етилового спирту з підвищением концентрації: 70% – 80% –

90% – 96% – 100%-1 – 100%-2. Час перебування в спиртах залежав від об'єму тканини. Для органів щурів було досить витримувати по годині в кожному розчині спирту. Після зневоднення зразки витримували у суміші 100%-вий спирт + хлороформ (1:1), у 3 змінах чистого хлороформу, після цього занурювали у 2 змінах суміші хлороформу + парафіну (у співвідношенні 1:1). Першу зміну витримували при температурі 37 °C, другу – при температурі 56 °C по 0,5 год. У кінці зразки заливалися парафіном та витримувались по 1 год при температурі 56 °C. Потім форми із зразками в парафіні поступово охолоджували при кімнатній температурі протягом 5 хв., при +4 °C – 10 хв., при -20 °C – 10 хв. Поступове охолодження блоків дозволяло уникнути утворення тріщин у парафіні.

Для отримання зрізів використовували мікротом зі станцією прийому зрізів (Мікром HM-340), що дозволило готовувати серійні зрізи товщиною 4 мкм. Із мікротому готові зрізи потрапляли у станцію прийому з температурою води +37 °C, де вони розправлялися. Потім зрізи переносили на адгезоване предметне скло та залишали у термостаті при 37 °C протягом 5–10 хвилин.

Після депарафінізації у ксиолі та регідатації у батареї розчину етанолу (100%-1, 100%-2, 96%, 90%, 80%, 70%), зрізи промивалися дистильованою водою та забарвлювалися за допомогою гематоксиліну Майера 5 хв. (забарвлення ядер) з наступним промиванням у проточній воді з метою диференціювання тканин та розчином еозину протягом 1 хв. (забарвлення цитоплазми) згідно зі стандартним протоколом. Забарвлені зрізи знову дегідратували за вищевказаною схемою та заключали у бальзам або полістирол та накривали покровним склом.

Мікроскопічне дослідження виконувалось за допомогою світлового мікроскопа Leica DMLS із використанням об'єктивів ×10, ×20, ×40, ×100.

Морфометричний аналіз проводили за допомогою методу Кавальєрі, який використовується для оцінки як абсолютноого обсягу нирки, так і обсягу окремих ниркових фракцій: коркової речовини, мозкової речовини, клубочків, проксимальних та дистальних канальців [1, 10, 21]. Згідно із рекомендаціями Nejdet Simsek et al., 2009 [24], для дослідження були взяті зрізи нирки і дві рахункові решітки, що є прозорими пластинами з нанесеними в певному порядку крапками, щільність яких повинна бути не менше 100 / см<sup>2</sup>. Решітка №1 відрізняється більшою щільністю нанесення крапок і дозволяє оцінити об'ємну

частку складових частин кожного нефрону. Решітка № 2 має меншу щільність нанесення крапок і служить для визначення співвідношення окремих шарів нирки. У ході дослідження дані рахункові решітки прикладалися з певною заекономірністю до різних ділянок кожного зрізу. Даний метод дозволяє обчислити також коефіцієнт можливої помилки і коефіцієнт варіабельності для отримання більш точних даних. Обсяг основних структур кожного зрізу оцінювався за допомогою наведеної формули:

$$V = t \times a/p \times P,$$

де  $V$  – фактичний обсяг досліджуваного об'єкта,  $t$  – товщина зрізу,  $a/p$  – кількість точок у полі зору решітки в залежності від досліджуваних структур (решітка № 1 або № 2),  $P$  – загальна кількість крапок решітки в полі зору.

Дана формула застосовувалася для кожного зрізу, в результаті чого за сумою отриманих обсягів визначався загальний обсяг органів ( $V_1 + V_2 + \dots = \Sigma V$ ).

Фракційний обсяг для ділянок досліджуваних зрізів визначався шляхом співвідношення кількості крапок, що покривають об'єкт до загальної суми крапок, що припадають на окремий зріз [25, 28].

Усі отримані в роботі цифрові дані обробляли комп'ютерними програмами Microsoft Excel, Statistica 10. Значимість відмінностей між досліджуваними ознаками оцінювали за допомогою параметричних та непараметричних методів статистики. Достовірність відмінностей визначали за 1-критерієм Стьюдента. Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** За нашими даними макроскопічних виражених змін у розташуванні, формі та вигляді нирок інтактних та експонованих тварин не було виявлено. Нирки мали типову анатомічну будову, капсула знімалася без видимих зусиль, на розрізі досить чітко візуалізувались коркова та мозкова речовина. Але при проведенні гістологічних досліджень було виявлено, що найбільш патоморфологічно ушкодженими були щури із груп, які отримували солі важких металів у комбінації, а саме – ацетат свинцю + хлорид цинку (4-та група) та ацетат свинцю + наноцинк (5-та група) (таблиця 1).

У результаті проведеного дослідження нами було встановлено, що найбільш значущі зміни середнього об'єму коркової речовини нирки спостерігались у щурів 4-ї та 5-ї груп

Таблиця 1

Морфометричні показники змін у нирках експериментальних тварин

Параметри	Контроль	1-ша група (ацетат свинцю 0,05 мг/кг)	2-га група (хлорид цинку 1,5 мг/кг)	3-тя група (нано- цинк 1,5 мг/кг)	4-та група (ацетат свинцю та хлорид цинку 0,05+1,5 мг/кг)	5-та група (ацетат свинцю та нано- цинк 0,05+1,5 мг/кг)	6-та група (ацетат свинцю та нано- срібло 0,05+1,5 мг/кг)
Середній об'єм коркової речовини (мм <sup>3</sup> )	1280±55	915±46	1200±52	1230±53	590±42	625±43	1032±49
Середній об'єм мозкової речовини (мм <sup>3</sup> )	410±21,55	255±16,9	350±17,8	390±18,55	105±13,6	120±14,7	280±17,3
Загальний об'єм проксимальних каналців (мм <sup>3</sup> )	395±10,58	175±7,12	325±8,97	360±9,23	75±6,3	90±6,43	190±7,4
Загальний об'єм дистальних каналців (мм <sup>3</sup> )	240±5,5	160±4,3	190±4,8	220±5,2	40±3,1	65±3,4	135±4,1
Середній діаметр проксимальних каналців (мкм)	35,5±7,2	18,98±6,1	21,67±6,3	22,48±6,7	17,54±5,6	17,72±5,9	23,26±6,9
Середній діаметр просвіту проксимальних каналців (мкм)	19,25±6,8	11,23±6,5	13,3±5,8	13,7±6,1	10,45±5,4	10,7±5,7	12,27±6,6
Середній діаметр дистальних каналців (мкм)	21,7±3,2	11,76±2,4	16,45±2,9	18,02±3,1	8,73±1,9	8,96±2,1	15,59±2,7
Середній діаметр просвіту дистальних каналців (мкм)	11,95±2,5	6,9±1,9	6,5±1,7	7,1±2,1	5,45±1,5	5,9±1,5	7,21±2,3

Примітка:  $p \leq 0,05$

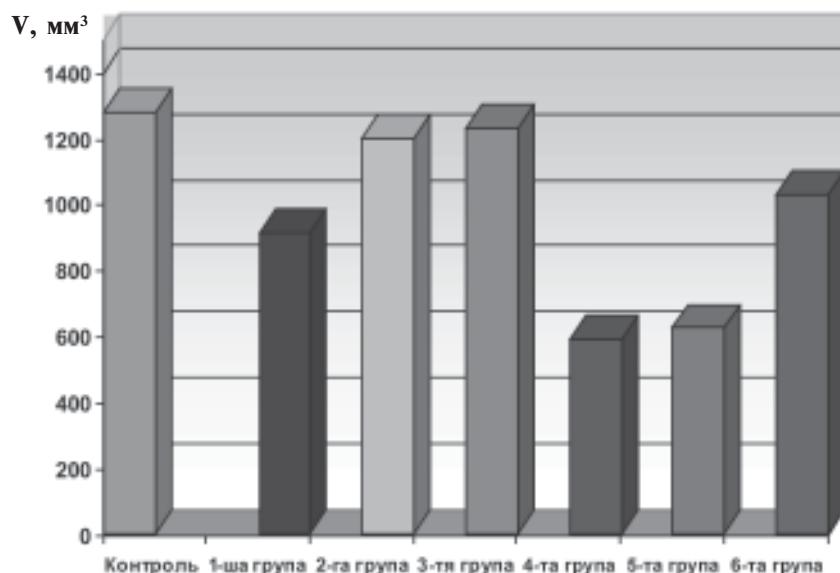
(590 та 625  $\text{мм}^3$  відповідно), які майже в два рази були меншими за нормальні розміри (приблизно 1280  $\text{мм}^3$ ), що свідчить про надзвичайно токсичну дію сполук ацетату свинцю з хлоридом цинку та ацетату свинцю з наноцинком, кращими виявились показники 1-ї та 6-ї груп (915 та 1032  $\text{мм}^3$ ), відомо, що на цих щурів діяли ацетатом свинцю та сполукою ацетату свинцю з наносріблом, що є менш токсичними порівняно з попередніми хімічними речовинами (рис. 1).

Слід зазначити, що у щурів 2-ї та 3-ї груп, яким вводили хлорид цинку та тільки наноцинк, показники об'єму коркової речовини майже не відрізнялися від показників контрольної групи (1200 та 1230  $\text{мм}^3$ ), отже, дані сполуки ви-

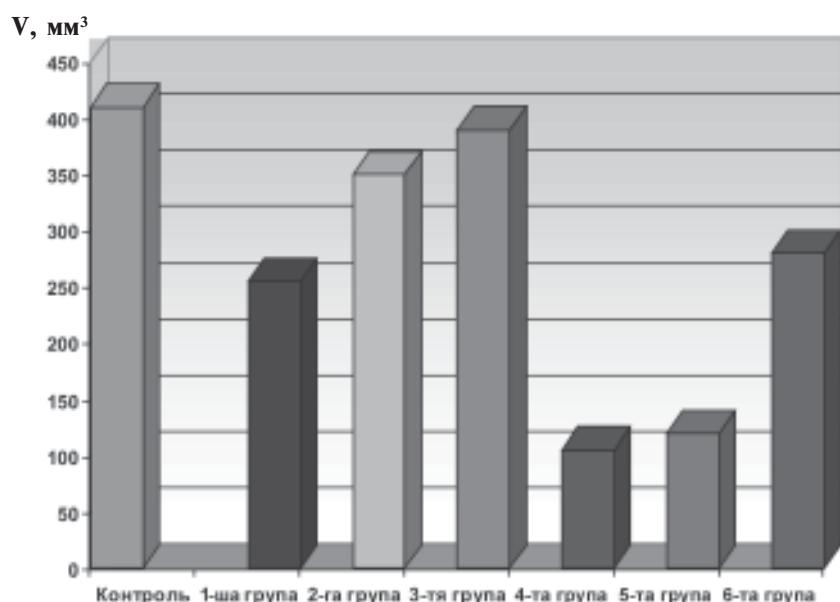
явiliсь найменш токсичними за дією на видільну систему.

Схожі висновки можна отримати також під час дослідження змін об'єму мозкової речовини, де в три рази меншими за показники контрольної групи (у середньому 410  $\text{мм}^3$ ) виявились результати 4-ї та 5-ї груп (590 та 625  $\text{мм}^3$  відповідно), найближчими до норми були показники 2-ї та 3-ї груп, які склали 350 та 390  $\text{мм}^3$ , що підтверджує встановлену вище закономірність (рис. 2).

Цікавим є спостереження змін загального об'єму проксимальних канальців нефронів досліджуваних щурів, який у контрольної групи сягав приблизно 395  $\text{мм}^3$ , проте у 4-й та 5-й групах під дією надзвичайно токсичних ацетату свин-



**Рис. 1. Середній об'єм коркової речовини нирок експериментальних тварин**



**Рис. 2. Середній об'єм мозкової речовини нирок експериментальних тварин**

цю з хлоридом цинку та ацетату свинцю з наноцинком зменшився більше ніж у 4 рази та досяг позначки 75 та 90  $\text{мм}^3$  відповідно, що свідчить про катастрофічні зміни у клітинах проксимальних канальців експериментальних тварин (рис. 3). Відомо також, що чистий ацетат свинцю та сполука ацетату свинцю з наносріблом виявили менш пагубний вплив на нирки, оскільки у групах 1 та 6 показники знизилися лише у 2 рази порівняно з нормою (175 та 190  $\text{мм}^3$ ). Щодо дії хлориду цинку та наноцинку, можна сміливо стверджувати про те, що ці сполуки мають менш токсичний вплив на видільну систему, що пояснюється відносною стабілізацією мембрани клітин із використанням нанотехнологій у 2-ї та 3-ї групах.

Схожими є зміни, що відбулись у дистальних канальцях нефрона, де суттєво, приблизно у 6 разів, змінились показники тих самих 4-ї та 5-ї груп і досягли 40 та 65  $\text{мм}^3$  відповідно, а тому ми можемо стверджувати про необоротні зміни у нирковій тканині саме у цих двох групах. Значно кращими виявилися показники груп, які отримували ацетат свинцю та його сполуку з наносріблом. Було встановлено, що загальний об'єм дистальних канальців зменшився лише в два рази (160 та 135  $\text{мм}^3$ ) порівняно з об'ємом канальців контрольної групи. Досить оптимістичними є дані, отримані у 2-ї та 3-ї групах при введенні в організм хлориду цинку та наноцинку відповідно (190 та 220  $\text{мм}^3$ ), вони свідчать про майже нетоксичний вплив на організм тварини на відміну від застосованих раніше шкідливих сполук (рис. 4).

Аналізуючи отримані результати, слід звернути увагу на зміни діаметра проксимальних і дистальних канальців, а також його співвідношення з діаметром просвіту досліджуваного канальця. Відомо, що діаметр проксимального канальця нефрона будь-якої тварини більше діаметра дистального канальця та у нормі становить приблизно 35,5 мкм, тоді як діаметр просвіту канальця складає в середньому 19,25 мкм (рис. 5, 6).

Показовим є те, що у групах щурів, яким було введено ацетат свинцю з хлоридом цинку та ацетат свинцю з наноцинком, окрім зменшення діаметра самого канальця (17,54 та 17,72 мкм) спостерігається відповідне розширення діаметра просвіту канальця (10,45 та 10,7 мкм). Такі зміни можна вважати наслідком некрозу та десквамації епітелію просвіту канальців під дією токсичних речовин. Дешо краща картина спостерігається у групах, які одержали чистий ацетат свинцю та ацетат свинцю з наносріблом (18,98–11,23 мкм та 23,26–12,27 мкм), де також можна простежити певну тенденцію до збільшення просвіту канальця при загальному зменшенні діаметра, обумовлені дистрофічними та некротичними змінами епітеліоцитів. Проте не кожен канальць відрізняється розширенням просвітом. Можемо бачити різке зменшення діаметра просвіту канальця у випадках його запального набряку, що також спостерігається у змінених нефронах. На фоні попередніх груп, 2-га та 3-тя, виділяються більшою довжиною діаметра проксимальних канальців разом із пропорційними змінами у величині діаметра просвіту цих

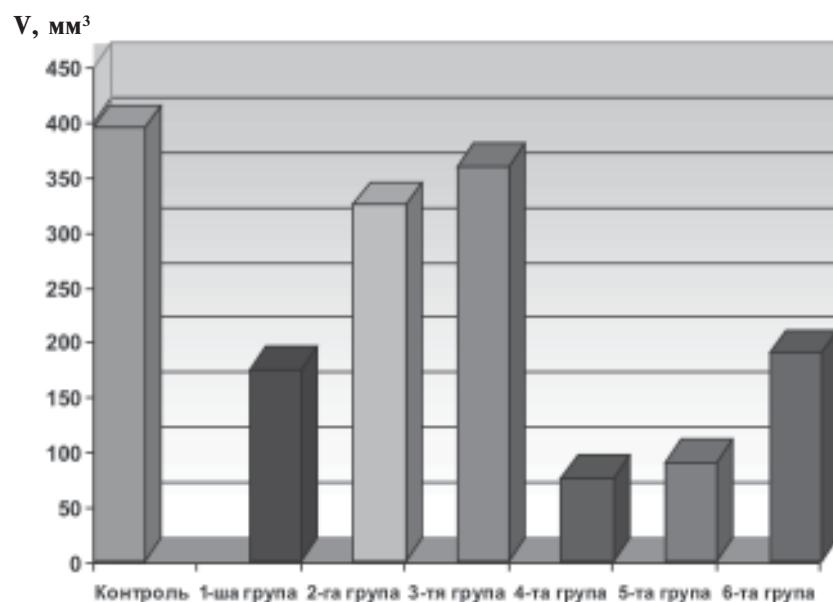


Рис. 3. Загальний об'єм епітелію проксимальних канальців нирок експериментальних тварин

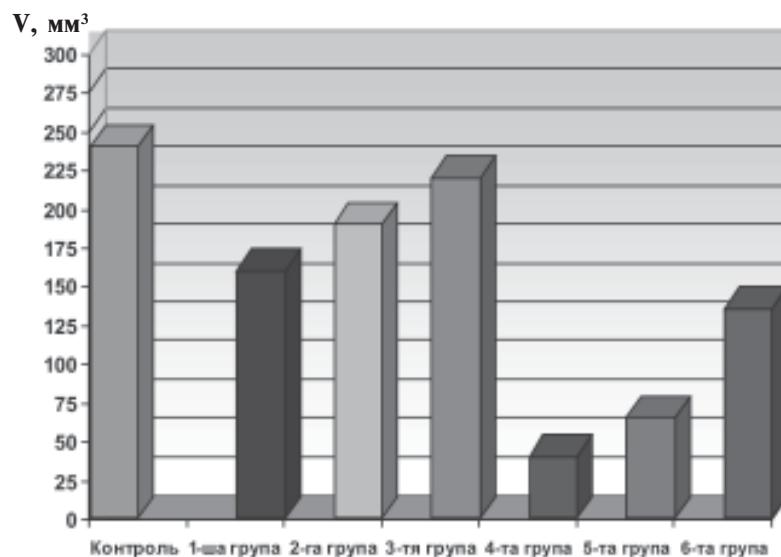


Рис. 4. Загальний об'єм епітелію дистальних канальців нирок експериментальних тварин

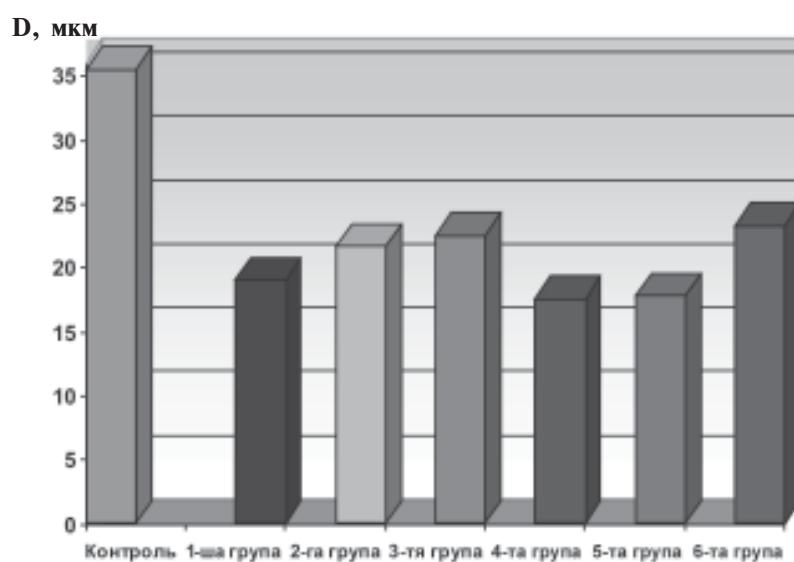


Рис. 5. Середній діаметр просвіту проксимальних канальців нирок експериментальних тварин

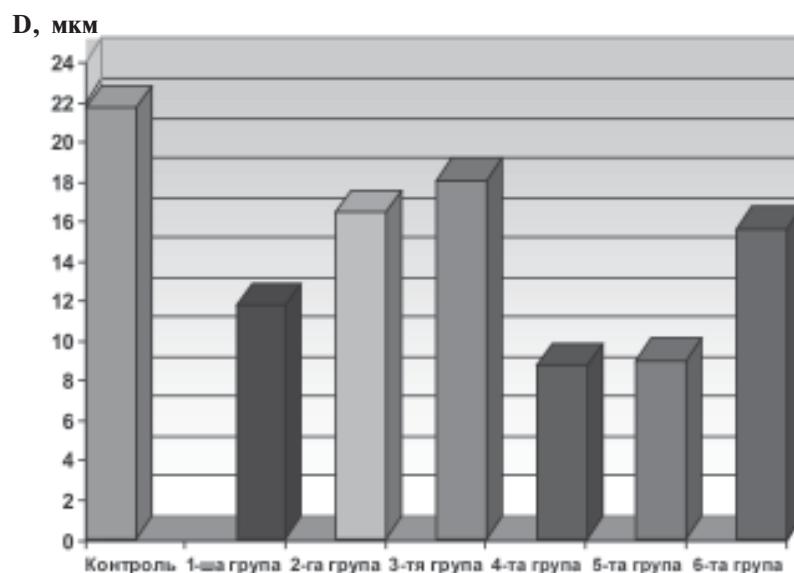


Рис. 6. Середній діаметр просвіту дистальних канальців нирок експериментальних тварин

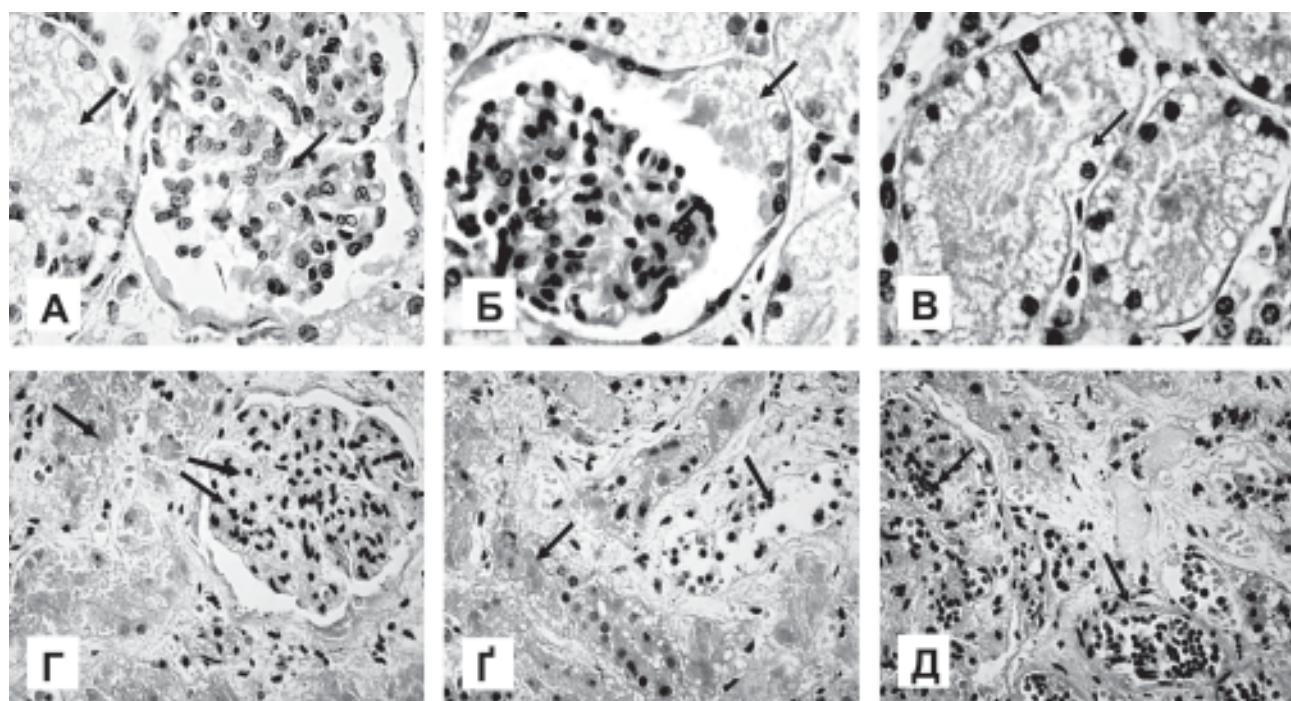
канальців (21,67–13,3 мкм та 22,48–13,7 мкм), що відображає настання тільки дистрофічних змін без супутніх некрозу та десквамації.

Наведені вище твердження ґрунтуються також на зміні значення та співвідношення загального діаметра з діаметром просвіту дистального канальця, що у нормі наближаються до 21,7 мкм та 11,95 мкм відповідно. За даними дослідження, найбільш катастрофічні зміни відбулися у групах 4 та 5, де разом із значним зменшенням загального діаметра канальця (8,73 та 8,96 мкм) спостерігається непропорційне розширення просвіту канальця (5,45 та 5,9 мкм), також обумовлене некрозом і десквамацією епітелію. Менші зміни бачимо у групах 1 та 6, де патологічні зміни не досягли такої високої межі (11,76–6,9 мкм та 15,59–7,21 мкм). Цікавим для нас є те, що у групах щурів, яким було введено хлорид цинку та наноцинк, показники діаметрів (16,45–6,5 мкм та 18,02–7,1 мкм) дуже близькі до показників контрольної групи, що свідчить про досить низьку токсичність використаних хімічних сполук.

Щодо морфологічних змін у нирках при інтоксикації сполуками, які містять важкі метали, відомо, що нирки є одними з головних органів, здатних до детоксикації з одного боку, але з найбільш вразливих – з іншого, тому віднов-

лення їх функції є базисом відновлювальної таргетної терапії.

В обох групах із використанням комбінації ацетату свинцю + хлорид цинку (4-та група) та ацетату свинцю + наноцинк (5-та група) спостерігались внутрішньоядерні включення, особливо у клітинах епітелію проксимальних канальців. Патоморфологічні зміни у нирках (рис. 7) демонстрували дегенеративні процеси різного ступеня тяжкості – від гіаліново-крапельної дистрофії та гідропічної дистрофії до гострого тубулярного некрозу, який супроводжувався наявністю запального інфільтрату, здебільшого у канальцях кортиkalного шару нирок. Епітелій у канальцях та ниркових клубочках був із набряком та накопиченням піноцитозних везикул. Явища вираженого венозного повноокрів'я мали місце як фокально – у зоні переходу коркової речовини нирок у мозковий шар, так і безпосередньо проміж найбільш ураженими канальцями. Також спостерігався набряк ендотелію у гломерулярному апараті. По мірі десквамації епітелію із деструкцією ядер у проксимальних та дистальних канальцях коркового шару нирки мало місце потовщення ендотелію базальної мембрани у клубочках, що свідчило про активацію компенсаторних процесів із піноцитозом внаслідок зниження реабсорбтивної функції канальців. Такі зміни було відмічено



**Рис. 7.** А – дистрофічні зміни епітелію проксимальних канальців; набряк петель судинного клубочка; Б – некроз епітелію парентального листка капсули Шумлянського–Боумена; В – гідропічна дистрофія епітелію проксимальних та дистальних канальців, зміщення ядра на периферію клітини; білкові депозити у просвітах канальців ( $\times 1000$ ); Г – гіаліново-крапельна дистрофія ниркових канальців; проліферація базальної мембрани капілярних петель клубочка; Д – дистрофічно-некротичні зміни епітелію канальців. десквамація епітелію; каріорексис; Д – венозне повноокрів'я ( $\times 400$ ). Забарвлення Г–Д

одномоментно у різних кластерах нефрону, тобто, не всі ділянки уражались у той же самий час, що пояснюється перерозподілом функціонального напруження різних ділянок самої нирки.

### Висновки

1. При дії на нирки токсичних сполук важких металів морфологічні зміни спостерігаються у всіх структурах органа, не тільки в епітелії проксимальних та дистальних канальців, але й у ниркових клупочках.

### Список літератури

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика / А.И. Кобзарь. – М.: Физматлит, 2006. – С. 454–456.
3. Люлько О.В. Вміст важких металів у біологічних субстратах мешканців інтенсивної промислової зони / О.В. Люлько, В.П. Стусь, С.В. Берестенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 289–292.
4. Стусь В.П. Дослідження моделей односторонніх патологічних процесів порушення місцевого ниркового кровообігу з метою визначення змін стану контраплатеральної нирки: імуноморфологічні аспекти / В.П. Стусь, К.С. Баарнік, І.С. Шпонька [та ін.] // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 43–50.
5. Стусь В.П. Вміст важких металів у нирках мешканців Дніпропетровської області / В.П. Стусь // Довкілля та здоров'я. – 2009. – № 2. – С. 20–24.
6. Результаты морфометрических исследований ткани почек экспериментальных животных / Коломеець Н.Ю., Аверьянова Н.И., Зарницаина Н.Ю. [и соавт.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11. – С. 9–12.
7. Adikwu E. Lead organ and tissue toxicity: roles of mitigating agents (Part 1) / E. Adikwu // British Journal of Pharmacology and Toxicology. – 2013. – V. 4, N 6. – P. 232–240.
8. Akosman M.S. Morphological, stereological and histometrical assessment of the testicular parameters between holstein and simmental bulls / M.S. Akosman, I.F. Lenger, H.H. Demirel // Int. J. Morphol. – 2013. – V. 31, N 3. – P. 1076–1080.
9. Bertram J.F. Counting in the kidney / J.F. Bertram // Kidney International. – 2001. – V. 59. – P. 792–796.
10. Dodge A.H. Introduction: review of microscopic studies on the fetal and neonatal kidney / A.H. Dodge // Microsc. Res. Tech. – 1997. – V. 39. – P. 205–210.
11. Gagan F. Toxicity of lead: A review with recent updates / F. Gagan, G. Deepesh, T. Archana // Interdiscip. Toxicol. – 2012. – V. 5. – P. 47–58.
12. Garza A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // E. Med. Sci. Monit. – 2006. – N 12. – P. 57–65.
13. Gidlow D.A. Lead toxicity / D.A. Gidlow // Occup. Med. – 2004. – V. 54. – P. 76–81.
14. Hard G.C. Recommendations for the interpretation of renal tubule proliferative lesions occurring in rat kidneys with advanced chronic progressive nephropathy (CPN) / G.C. Hard, J.C. Seely // Toxicologic Pathology. – 2005. – V. 33. – P. 641–649.
15. Ibrahim N.M. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / N.M. Ibrahim [et al.] // Asian Pac. J. Trop. Biomed. – 2012. – V. 2, N 1. – P. 41–46.
16. Jabeen R. Teratogenic effects of lead acetate on kidney / R. Jabeen, M. Tahir, S. Waqas // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. – 2010. – V. 22, N 1. – P. 76–79.
17. Jose M. Role of reactive oxygen species in renal function and diseases / M. Jose, L. Novoa // Antioxidants Redox Signaling. – 2002. – V. 4, N 6. – P. 40–47.
18. Marquez M.G. Cell proliferation and morphometric changes in the rat kidney during postnatal development / M.G. Marquez, I. Cabrera, D.J. Serrano [at al.] // Anat. Embryol. – 2002. – V. 205. – P. 431–440.
2. Найбільш вразливий ефект на епітелій канальців нирок експериментальних тварин спостерігався при комбінації дії молей важких металів, а саме – ацетату свинцю та хлориду цинку.
3. Кращі результати за всіма показниками були отримані у групах тварин, які підлягали дії токсичних сполук із використанням нанометалів, що свідчить про проективний ефект нанотехнологій завдяки стабілізації мембрани.

19. Pinot F. Cadmium in the environment: sources, mechanisms of biotoxicity and biomarkers / F. Pinot // Res. Environ. Health. – 2000. – V. 15, N 3. – P. 299–323.
20. Rodriguez-Barbero A. Potencial use of isolated glomeruli and cultured mesangial cells: in vitro models to assess nephrotoxicity / A. Rodriguez-Barbero // Cell. Biol. Toxicol. – 2000. – V. 16, N 3. – P. 145–153.
21. Roman T.R.N. Renal morphometry of fetuses treated with cadmium / T.R.N. Roman // Int. J. Morphol. – 2004. – V. 22, N 3. – P. 231–236.
22. Rubio J. Lepidium meyenii (Maca) reversed the lead acetate induced damage on reproductive function in male rats / J. Rubio, M. Riqueros, M. Gasco [at al.] // Food Chem. Toxicol. – 2006. – V. 44. – P. 1114–1122.
23. Sabolic I. Cd-MT cause endocytosis of brush-border transporters in rat proximal tubules / I. Sabolic, M. Ljubojevic, K.C.M. Herak [at al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2002. – V. 283, N 6. – P. 1389–1402.
24. Simsek N. A stereological and electron microscopic study of the development of the nephron in prenatal and postnatal rats / N. Simsek, B.Z. Altunkaynak, D. Binal [at al.] // The eurasian journal of medicine. – 2009. – P. 84–90.
25. Suradkar S.G. Patho-morphological changes in tissues of Wistar rats by exposure of Lead acetate / S. G. Suradkar, P. D. Vihol, J. H. Patel // Veterinary World. – 2010. – V. 3, N 2. – P. 82–84.
26. Taha N.M. Effect of lead toxicity on mineral metabolism and immunological factors in rats / N.M. Taha // Alexandria Journal of Veterinary Sciences. – 2013. – V. 39, N 1. – P. 64–73.
27. Vyskocil A. Effects of prenatal and postnatal exposure to lead on kidney in male and female rats / A. Vyskocil, M. Cizkova, I. Tejnorova // J. Appl. Toxicol. – 1995. – V. 15, N 4. – P. 327–328.
28. Zhai X.Y. Digital three-dimensional reconstruction and ultrastructure of the mouse proximal tubule / X.Y. Zhai, H. Birn, K.B. Jensen [at al.] // JASN. – 2003. – V. 14, N 3. – P. 611–619.

## Реферат

МОРФОЛОГО-МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА НАНОМЕТАЛЛОВ

В.П. Стусь, И.С. Шпонька,  
В.А. Бондарева, В.Н. Краснов

Изучение влияния солей тяжелых металлов на состояние органов и тканей человека и животных – важный вопрос. Главная опасность тяжелых металлов состоит в том, что они способны постепенно накапливаться в пищевых звеньях и, таким образом, в большей или меньшей степени влиять на организм человека. Попадая в организм человека даже в небольших дозах, соединения накапливаются в нем и практически самостоятельно не выводятся. В числе этих соединений первые места занимают свинец и его модифицированные формы.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в выявлении различных внеклеточных, мембранных и внутриклеточных лигандов, которые играют важную роль в развитии механизмов нефротоксичности, много вопросов этиопатогенетического повреждения почек остаются

## Summary

MORFOLOGICAL AND MORPHOMETRIC CHANGES IN THE KIDNEYS OF PREGNANT FEMALE RATS UNDER THE INFLUENCE OF HEAVY METAL SALTS AND POSSIBLE PROTECTIVE EFFECT NANOMETALS

V.P. Stus, I.S. Shponka,  
V.O. Bondareva, V.M. Krasnov

The study of the effects of heavy metals on organs and tissues condition of humans and animals is a leading question. The main danger of heavy metals is that they are capable of gradually accumulate in the food chain and, thus, a greater or lesser degree of influence on the human body. Getting in person's organism, even in small doses, the compounds accumulate in it and almost alone is not displayed. Among these compounds one of the foremost is the lead and its modified forms.

Despite the considerable progress that has been made in identifying various extracellular and intracellular membrane ligands, which play an important role in the development of mechanisms of nephrotoxicity, many questions etiopathogenetic kidney damage stay quite controversial and require further research.

достаточно спорными и требуют дальнейших исследований.

Для проведения экспериментальных исследований были выбраны самки крыс. После адаптационного периода, который составлял 12 дней, животных со стойким ритмом эстрального цикла в возрасте 3–3,5 мес., с массой тела 170–200 г в количестве 70 самок в стадии проэструс и эструс спаривали з интактными самцами по схеме 2:1. Первый день беременности определяли по наличию сперматозоидов во влагалищных мазках. Самок крыс с датированным термином беременности распределили на 7 групп, из которых 6 – опытных (по 8 самок в каждой группе), которым вводили препараты изолированно (1-я группа – ацетата свинца в дозе 0,05 мг/кг, 2-я – хлорид цинка в дозе 1,5 мг/кг, 3-я – цитрат цинка, полученный по нанотехнологии в дозе 1,5 мг/кг, 6-я – цитрат свинца, полученный по нанотехнологии в дозе 0,05 мг/кг) и в комбинации (4-я группа – ацетат свинца и хлорид цинка, 5-я группа – ацетат свинца и наноцинк) и одна (7-я группа) – контрольная, которая получала дистиллированную воду.

Установлено, что при действии токсических соединений тяжелых металлов на почки морфологические изменения наблюдаются во всех структурах органа, не только в эпителии проксимальных и дистальных канальцев, но и в почечных клубочках. А наиболее поражающий эффект на эпителий канальцев почек экспериментальных животных наблюдался в 4-й группе при комбинации действия солей тяжелых металлов, а именно ацетата свинца и хлорида цинка. Наилучшие результаты по всем показателям были получены в группах животных, которые подвергались действию токсических соединений с использованием нанометаллов (3-я и 6-я группы), что свидетельствует о протективном эффекте нанотехнологий благодаря стабилизации мембран.

**Ключевые слова:** самки крыс, тяжелые металлы, нанометаллы, почки, цинк, свинец, протекторный эффект, беременность.

### Адреса для листування

В.П. Стусь

E-mail: viktor.stus@gmail.com

For experimental studies were selected female coloring. After the adaptation period, which was 12 days, animals with a persistent rhythm of the estrous cycle at the age of 3–3.5 months., Weighing 170–200 g of 70 in a stage of proestrus and estrus s intact males were mated according to the scheme 2:1. The first day of gestation were determined by the presence of sperm in vaginal smears. Female rats with dated term pregnancy distributed on 7 groups, of which 6 – experienced (8 females in each group) were administered drugs in isolation (group 1 – lead acetate at a dose of 0.05 mg/kg, group 2 – zinc chloride at a dose of 1.5 mg/kg, group 3 – zinc citrate, obtained by nanotechnology in a dose of 1.5 mg/kg, 6 group – lead citrate, resulting Square nanotechnology in a dose of 0.05 mg/kg) in combination (group 4 – lead acetate and zinc chloride, 5-group – lead acetate that nanozinc) and one (7<sup>th</sup> group) – a control that received demineralized water.

It is established that under the action of the toxic heavy metal compounds renal morphological changes were observed in all structures of the body not only in the epithelium of the proximal and distal tubules, but also in the renal glomerulus. And the most striking effect on the epithelium of the renal tubules of the experimental animals was observed in the 4th group with a combination of the effect of salts of heavy metals, namely lead acetate and zinc chloride. The best results in all parameters were obtained in groups of animals that have lain down action of toxic compounds using nanometals (3rd and 6th group), indicating that the protective effect nanotchnology by stabilizing membranes.

**Keywords:** female rats, heavy metals, nanometals, kidneys, zinc, lead, protective effect of pregnancy.