

КОНЦЕПЦІЯ ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХРОНОРИТМОЛОГІЧНИХ ПЕРЕБУДОВ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ КАДМІЄВОЇ ТА СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Гордієнко В. В., Перепелиця О. О.

ВСТУП

Інтенсивне забруднення навколишнього середовища породжує питання про те, наскільки організм людини здатний протистояти зростаючим хімічним навантаженням, якими є його потенційні можливості і яким чином їх варто враховувати при пошуку засобів профілактики й лікування отруєнь. На жаль, темпи розвитку цивілізації призводять до відставання процесів біологічного пристосування живих організмів у середовищі їх проживання в онто- і філогенезі від швидкості змін, які відбуваються в ньому. Як глобальні забруднювачі навколишнього середовища, свинець і кадмій залишаються в центрі уваги токсикологів, гігієністів, екологів^{1,2,3}. Оскільки реакція організму в різних вікових груп зумовлена особливостями їх адаптаційно-приспосувальних механізмів, пріоритетними напрямками в токсикологічних дослідженнях є віковий аспект проблеми^{4,5}, виявлення ранніх ознак патологічних реакцій в організмі за тривалого надходження токсикантів у дозах малої інтенсивності.

Поряд із цим, усе більшої актуальності набуває нове перспективне спрямування, яке поглиблює нашу уяву про механізми фізіологічних і патологічних процесів в організмі – хронобіологія, хрономедицина,

¹ Пovyкель Л.І. та ін. Важкі метали як фактор ризику для здоров'я людини та довкілля при поводженні з відходами електричного та електронного обладнання (огляд літератури). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015. № 1–2. С. 41–49.

² Арустамян О.М., Ткачишин В.С., Алексійчук О.Ю. Вплив сполук кадмію на організм людини. Медицина неотложных состояний. 2016. № 7. С. 109–114.

³ Апихтіна О.Л., Козлов К.П. Динаміка накопичення кадмію у внутрішніх органах щурів після тривалого введення хлориду кадмію та наночастинок сульфідів кадмію різного розміру. Медичні перспективи. 2017. № 22(2). С. 4–9.

⁴ Трахтенберг І.М. Токсичність і вік: проблема стара та нова. Нариси вікової токсикології. Київ : Авіцена, 2005. С. 10–17.

⁵ Трахтенберг И.М., Коршун М.Н., Вербилов А.А. Возрастные особенности развития адаптации к токсическим воздействиям. Очерки возрастной токсикологии. Киев : Авиценна, 2004. С. 34–40

хронотоксикологія, хронофармакологія^{6, 7, 8}. Однак хронобіологічним дослідженням токсичного ураження важкими металами (ВМ) з урахуванням вікових особливостей організму приділяється недостатньо уваги. З огляду на вищенаведене, монографія присвячена віковим особливостям токсичної дії солей ВМ – свинцю та кадмію на функціональний стан нирок з урахуванням хронобіологічної організації їх екскреторної, іонорегулювальної та кислотно-регулювальної функцій. Незважаючи на те, що провідним у монографії стало вивчення хронобіологічної організації функцій нирок у віковому аспекті, проведено системне дослідження тривалого впливу малих доз солей цих ВМ на показники загального стану організму тварин (маса тіла, масові коефіцієнти (K_m) внутрішніх органів, розподіл і накопичення ВМ у тканинах організму, морфоструктура органів, стан про/антиоксидантного гомеостазу). З метою визначення загального впливу ВМ та можливі механізми їх токсичної дії на функціональний стан нирок в хронобіологічному аспекті досліджено також показники активності ферментів та морфоструктуру печінки, враховуючи важливу її роль не тільки у процесах детоксикації, а й, поряд із нирками, в регуляції водно-сольового гомеостазу (гепато-ренальний зв'язок).

1. Вікові особливості тривалої дії на організм тварин низьких доз солей кадмію та свинцю

Субхронічна інтоксикація статевонезрілих (СНЗ, 1,5 міс.) та статевозрілих (СЗ, 5 міс.) щурів солями ВМ у дозах малої інтенсивності (кадмію хлорид, 0,03 мг/кг ($3 \cdot 10^{-3}$ DL50)⁹, свинцю ацетат, 0,3 мг/кг ($3,7 \cdot 10^{-5}$ DL50 для щурів віком 5 міс., $4 \cdot 10^{-5}$ DL50 для щурів 1,5 міс.)¹⁰, рег ос через зонд, 30 діб) негативно вплинула на приріст маси тіла тварин. Якщо за 30 діб природний приріст маси тіла в молодих СНЗ

⁶ Пішак В.П., Булик Р.С. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов. Буковинський медичний вісник. 2010. № 14 (2). 12–19.

⁷ Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л. Г. Хронобиология и хрономедицина: руководство. Москва : ООО “Медицинское информационное агентство”, 2012. 480 с.

⁸ Хронофармакология для врача, провизора и студента : учебник-справочник / под ред. С.М. Драгозов. Харьков : “Титул”, 2016. С. 376.

⁹ Кухарчук О.Л., Кокошук Г.І., Чала К.Н. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження. Буковинський медичний вісник. 2001. № 5(2). С. 185–188.

¹⁰ Янчук В.В., Власик Л.І. Вікові особливості розвитку хроноконцентраційного ефекту під впливом смертельних доз натрію нітрату та свинцю ацетату. Современные проблемы токсикологии. 2001. № 4. С. 37–38.

щурів склав 58,5% відносно вихідного рівня, то за дії кадмію хлориду маса тіла зросла лише на 16%, а за свинцевої інтоксикації – на 12,6%, тобто приріст маси тіла зменшився в 3,7 і 4,6 рази, відповідно. Маса тіла СЗ тварин за дії кадмію хлориду зросла на 7,6% (у контрольних – на 17,2%), а за дії солі свинцю стала меншою вихідного рівня.

Тривале надходження малих доз солей кадмію і свинцю позначилося й на K_m органів-мішеней. За кадмієвої інтоксикації у СНЗ щурів K_m печінки зменшився на 18,5%, за свинцевої – на 10,6%. У СЗ тварин металотоксикоз більше вплинув на K_m нирок, як основного екскреторного органа. За дії кадмію хлориду K_m нирок зменшився на 28,8%, за свинцевої інтоксикації – на 40,9% порівняно з K_m органа контрольних тварин, що підтверджує нефротоксичність обраних нами ВМ. Поряд із цим, у СЗ щурів збільшився K_m серця, що, ймовірно, зумовлено негативним впливом солей кадмію й особливо свинцю на серцево-судинну систему¹¹¹².

Уміст ВМ в організмі інтактних СЗ щурів вірогідно вищий, ніж у СНЗ. Так, уміст катіонів кадмію в печінці СЗ щурів більший у 8 разів, у мозку – в 4,3 рази, в скелетному м'язі – в 3,1 рази, нирках – в 1,3 рази. Вміст катіонів свинцю в печінці СЗ тварин вищий в 7,2 рази, в нирках – в 3,2 рази, в серці – в 1,7 рази. У СНЗ тварин найвищий вміст кадмію і свинцю спостерігається в нирках (табл. 1). За умов надлишкового (протиприродного) надходження в організм солей ВМ відбувається прогресивне накопичення катіонів відповідних металів в організмі тварин різного віку з порушенням їх природного розподілу у тканинах. Після 30добового введення кадмію хлориду вміст катіонів кадмію в нирках СНЗ тварин зріс у 17 разів, у печінці – у 8,6 рази. У СЗ тварин на тлі вищого, ніж у СНЗ вмісту, інтенсивність накопичення металу в органах-мішенях нижча. Вміст катіонів кадмію в нирках зріс у 4,3 рази, в печінці – в 3,5 рази, в мозку – в 1,9 рази порівняно з інтактними СЗ тваринами. У цілому накопичення катіонів кадмію в печінці СЗ тварин за умов металотоксикозу втричі вище, ніж у СНЗ тварин при градієнті тканинного вмісту у СНЗ і СЗ тварин: нирки > печінка > серце > скелетний м'яз > мозок.

¹¹ Антоняк Г.Л. та ін. Екотоксикологічні аспекти впливу кадмію на організм людини і тварин. Медична хімія. 2007. № 9(3). С. 112–119.

¹² Зербино Д.Д., Соломенчук Т.М. Свинец: поражения сосудистой системы. Український медичний часопис. 2002. 2(18). С. 79–83

Таблиця 1

**Вміст катіонів кадмію та свинцю (мг/кг) в органах шурів
різного віку за тривалого (30 діб) надходження
в організм солі відповідного металу ($\bar{x} \pm S_x$)**

Орган	Метал	Статевонезрілі		Статевозрілі	
		Контроль (n = 7)	Дослід (n = 6)	Контроль (n = 7)	Дослід (n = 6)
Мозок	Cd ²⁺	0,004 ± 0,002	0,009 ± 0,0027	0,017 ± 0,004 p ₁ < 0,02	0,032 ± 0,0054 p < 0,05 p ₁ < 0,01
	Pb ²⁺	0,10±0,036	0,117±0,0228	0,15±0,021	0,126±0,03
Печінка	Cd ²⁺	0,007 ± 0,002	0,06 ± 0,006 p < 0,001	0,056 ± 0,018 p ₁ < 0,02	0,195 ± 0,002 p < 0,001 p ₁ < 0,001
	Pb ²⁺	0,011±0,001	0,088±0,006 p < 0,001	0,08±0,001 p ₁ < 0,001	0,319±0,037 p < 0,001, p ₁ < 0,001
Нирки	Cd ²⁺	0,067 ± 0,002	1,137 ± 0,028 p < 0,001	0,09 ± 0,0012 p ₁ < 0,001	0,383 ± 0,0015 p < 0,001 p ₁ < 0,001
	Pb ²⁺	0,11±0,027	0,394±0,039 p < 0,001	0,35±0,023 p ₁ < 0,001	0,93±0,031 p < 0,001, p ₁ < 0,001
Серце	Cd ²⁺	0,015 ± 0,005	0,019 ± 0,006	0,025 ± 0,005	0,034 ± 0,004
	Pb ²⁺	0,03±0,003	0,069±0,018 p < 0,01	0,05±0,004 p ₁ < 0,01	0,117±0,009 p < 0,001
Скелетний м'яз	Cd ²⁺	0,008 ± 0,007	0,011 ± 0,007	0,025 ± 0,005 p ₁ < 0,02	0,031 ± 0,005 p ₁ < 0,05
	Pb ²⁺	0,026±0,008	0,115±0,017 p < 0,001	0,035±0,003	0,125±0,004 p < 0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності у порівнянні з контролем, p₁ – ступінь вірогідності між показниками СНЗ і СЗ тварин.

За свинцевої інтоксикації, як і за кадмієвої, накопичення катіонів свинцю у тканинах СНЗ тварин відбувається інтенсивніше, ніж у СЗ. Уміст металу в нирках СНЗ тварин зріс у 3,6 рази, у СЗ – в 1,7 рази, у печінці СНЗ – у 8,0 разів та у 3,9 рази у СЗ тварин, відповідно. Градієнт тканинного розподілу свинцю засвідчив, що найбільше накопичення металу відбувається в нирках, а далі – у СНЗ тварин: мозок = скелетний м'яз > печінка > серце, у СЗ тварин – нирки > печінка > скелетний м'яз = мозок > серце.

Таким чином, незважаючи на деякі вікові відмінності у градієнті тканинного розподілу катіонів кадмію і свинцю, в організмі токсикованих тварин основними органами-мішенями, в яких накопичення катіонів металів найбільше, є печінка й нирки – саме ті органи, які причетні до детоксикації, елімінації та екскреції токсикантів, що, безумовно, не може не позначитися на їх функціональній діяльності. Отримані дані щодо більш інтенсивного накопичення катіонів кадмію і свинцю в нирках молодих шурів в умовах відповідного металотоксикозу узгоджуються з результатами інших дослідників¹³. Інтенсивніше накопичення катіонів ВМ в організмі СНЗ тварин, імовірно, обумовлено кращою абсорбцією солі металу у травному каналі¹⁴, а також анатомічною незрілістю, незавершеною процесів диференціювання клітин і тканин та недостатньою індукцією синтезу транспортних білків металотіонеїнів¹⁵.

Проведені патоморфологічні дослідження органів (нирки, печінка, серце, головний мозок, скелетний м'яз) шурів виявили патологічні зміни за умов кадмієвої інтоксикації в печінці у вигляді гідропічної дистрофії гепатоцитів, більш виразні у СНЗ тварин (рис. 1).

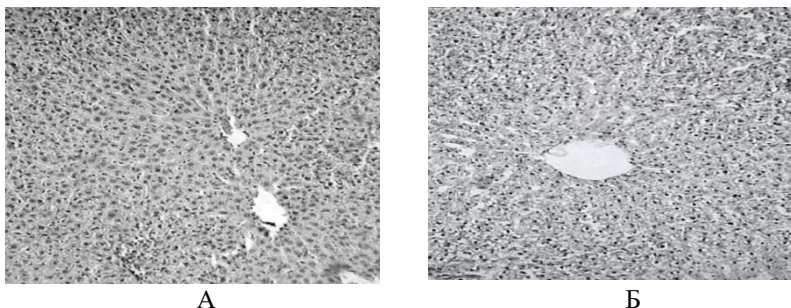


Рис. 1. Морфологічна картина печінки експериментальних статево незрілих шурів при забарвленні гематоксилином й еозином: А – інтактні тварини, Б – після інтоксикації кадмію хлоридом. Об. 10^{10} , Ок. 10^{10}

¹³ Андрусишена І.М., Лампека О.Г. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин. Нариси вікової токсикології. Київ : Авіцена, 2005. С. 63–70.

¹⁴ Микроэлементозы человека / А.П. Авцын и др. Москва : Медицина, 1991. 496 с.

¹⁵ Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотіонеїни. / под ред. Л.М. Шафран Одесса : Издательство “Чорномор’я”, 2011. С. 428.

За свинцевої інтоксикації морфологічні зміни спостерігалися не лише в печінці, а й у нирках СНЗ і СЗ щурів у вигляді розсіяної дрібновогнищевої гідропічної дистрофії епітелію звивистих каналців (рис. 2).

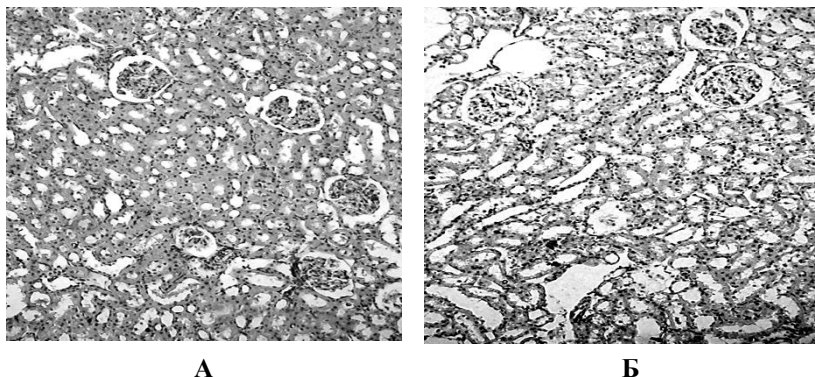


Рис. 2. Морфологічна картина нирок СНЗ щурів при забарвленні гематоксином і еозином: А – інтактні тварини, Б – за дії свинцю ацетату. Об. 10^x, Ок. 10^x

Дослідження циркадіанних біоритмів показників про/антиоксидантного гомеостазу в організмі тварин засвідчило деякі вікові відмінності у стані пероксидації та активності ферментів антиоксидантного захисту в інтактних тварин, що позначилося на їх реакції при адаптації до тривалого надходження ВМ (табл. 2). Як виявилось, процеси окиснення білків відбуваються і в організмі інтактних тварин, причому вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ) у плазмі крові СНЗ щурів на 13% вищий, ніж у СЗ, що підтверджує дані літератури¹⁶. Перебіг біохімічних процесів в організмі щурів має циркадіанну періодичність та вікові особливості. Якщо біоритми ОМБ у СНЗ тварин характеризуються низькою амплітудою коливань і суттєво не змінюються впродовж доби, то у СЗ тварин окислювальні процеси менш активні, амплітуда коливань циркадіанних біоритмів відносно мезору у 3,3 рази вища, ніж у СНЗ тварин, уміст ОМБ у плазмі крові має фотоперіодичну залежність.

¹⁶ Гонський Я. І., Ястремська С.О. Особливості окислювальної модифікації білків у тварин різних вікових груп при кадмієвій інтоксикації. Буковинський медичний вісник. 2005. № 9(2). С. 63–64

Вплив кадмію хлориду на хроноритми показників про- і антиоксидантної систем в організмі щурів різного віку ($x \pm Sx$)

Показники	Метор		Ампігуда % Статевонейтрлі		Акрофаза, год.		Метор	Ампігуда, %		Акрофаза, год.	
	Метор	Ампігуда	%	Статевонейтрлі	Акрофаза, год.	Акрофаза, год.		Метор	Ампігуда, %		
	Контроль (n=42)										
ОМБ плазми крові, Е/г білка	61,3± 1,76	4,8± 2,28	10,8± 1,97	3:42± 2:42	57,1± 2,38	10,8± 1,97	14:51± 0:51	Кадмію хлорид (n=36)			
ЦП плазми крові, Е/г білка	82,0± 3,02	6,8± 2,30	4:29± 3:04	119,6± 7,03	7,9± 1,25	10:46± 1:10					
КТ плазми крові, мкмоль/год./мл.	1,4± 0,04	5,7± 1,20	9:16± 3:41	1,0± 0,07	1,09 P<0,001	2:17± 0:25					
КТ печінки, ммоль/год./г. тканини	192,1± 5,18	4,7± 1,06	5:26± 4:14	178,9± 7,13	7,8± 1,89	23:28± 2:05					
G-S-T печінки, мкмоль/хв./г. тканини	28,4± 1,49	5,9± 1,74	5:21± 2:02	32,8± 1,23	2,66 P<0,05	23:06± 0:42					
	Статевозріті										
	Контроль(n=30)										
ОМБ плазми крові, Е/г білка	53,3± 1,22	15,6± 0,72	11:20± 0,47	65,1± 4,05	13,3± 3,48	7:32± 3:24					
ЦП плазми крові, Е/г білка	88,6± 3,61	6,5± 1,99	2:42± 2:57	158,3± 5,18	11,9± 1,09	3:41± 0:37					
КТ плазми крові, мкмоль/год./мл.	0,9± 0,04	5,7± 0,01	4:31± 3:08	1,08± 0,12	3,60 P<0,001	1:22± 3:37					
КТ печінки, ммоль/год./г.тканини	152,7± 4,11	5,2± 1,56	3:45± 2:30	110,5± 1,64	6,77± 1,62	7:20± 4:26					
G-S-T печінки, мкмоль/хв./г. тканини	29,0± 1,25	7,1± 2,36	0:16± 1:49	37,2± 1,48	3,31 P<0,001	11:45± 1:36					

Примітки: P – ступінь вірогідності при порівнянні з контролем; P₁ – ступінь вірогідності аналогічних показників у СНЗ і СЗ щурів.

Батифаза вмісту ОМБ плазми крові СЗ тварин припадає на період з 02⁰⁰ год. ночі до 06⁰⁰ год. ранку. Аналіз хронограм вмісту ОМБ у плазмі крові інтоксикованих ВМ тварин засвідчив, що відбулася перебудова структури біоритмів біохімічних показників, і він підтвердив наявне в літературі твердження, що кадмій і свинець є прооксидантами¹⁷¹⁸ і, згідно з нашими дослідженнями, зумовлюють оксидативний стрес навіть при надходженні ВМ у дозах малої інтенсивності за тривалої їх експозиції. Так, середньодобовий рівень ОМБ у плазмі крові СЗ тварин за дії кадмію хлориду зріс на 22%, за свинцевої інтоксикації – на 23,7%. Хоча у СНЗ тварин рівень ОМБ за дії металів суттєво не змінився, однак відбулися перебудови структури хроноритму.

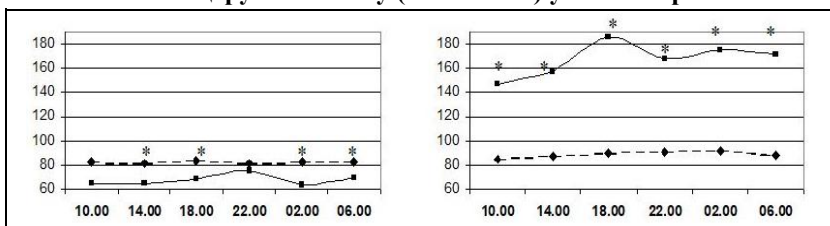
При металотоксикозі виявлено активацію ферментів антиоксидантного захисту у відповідь на прооксидантну дію токсикантів, виразніше у СЗ тварин (рис. 3). Уміст церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові за свинцевої інтоксикації збільшився майже вдвічі, активність каталази (КТ) плазми крові зросла на 33%. У СНЗ тварин мезор активності КТ, навпаки, зменшився. За дії свинцю ацетату у СНЗ тварин активність каталази печінки зросла на 18%, у СЗ тварин при більшій активності глутатіон-S-трансферази (G-S-T) – дещо знизилася. За кадмієвої інтоксикації активність КТ плазми крові зросла на 12%, а активність КТ печінки зменшилася у тварин обох вікових груп, активність G-S-T зросла.

Збільшення активності ферментів антиоксидантного захисту є захисною реакцією організму тварин на прооксидантну дію токсиканту, особливо у СЗ тварин, однак, як свідчать наведені дані (рис. 3) ступінь виразності та архітектоники хроноритмів відрізняються у тварин різного віку. Можна припустити, що за тривалої дії малих доз свинцю ацетату спостерігається напруження й активація адаптаційно-компенсаторних механізмів організму, про що свідчать рівні показники та збільшення амплітуди біоритмів активності ферментів. У СНЗ тварин, у яких вихідний рівень ОМБ вищий, ніж у СЗ, свинева інтоксикація призвела до зменшення, виснаження ЦП й активності КТ у крові, хоча активність КТ печінки в них зросла, а у СЗ, навпаки, зменшилася. Збільшення мезора й амплітуди коливань біоритмів відносно мезора свідчать про виразнішу активність ферментів антирадикального захисту до адаптаційних процесів в організмі СЗ тварин за умов інтоксикації.

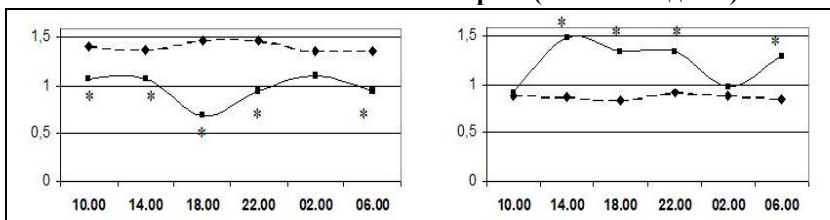
¹⁷ Гонський Я.І., Чорна М.В. Динаміка вмісту активних форм кисню і вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у щурів, уражених хлоридами кадмію та кобальту. Медична хімія. 2008. № 10(1). С. 102–105.

¹⁸ Трахтенберг И.М. и др. Свинец и окислительный стресс. Современные проблемы токсикологии. 2001 № 4, С. 50–53.

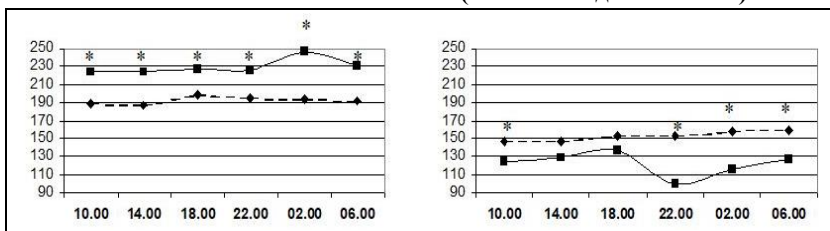
Статевонезрілі *Статевозрілі*
Вміст церулоплазміну (Е/1 г білка) у плазмі крові



Активність каталази плазми крові (мкмоль/год/мл)



Активність каталази печінки (мкмоль/год/г тканини)



**Активність глутатіон-S-трансферази печінки
(мкмоль/хв/г тканини)**

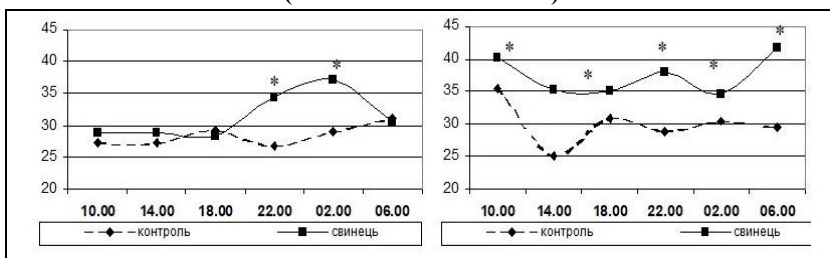


Рис. 3. Добова динаміка показників антиоксидантного захисту плазми крові та гомогенатів печінки щурів різного віку за дії свинцю ацетату

Примітки: по осі ординат – показники, по осі абсцис – години доби.

2. Вікові особливості хронобіологічних ритмів ниркових функцій за умов кадмієвого та свинцевого металотоксикозу

Зважаючи на те, що у процесі онтогенезу всі види обміну речовин, функції нирок і систем зазнають кількісних і якісних змін, цілком імовірно передбачити, що і структура хроноритмів їх діяльності може суттєво змінюватися.

Перед дослідженням хроноритмологічної діяльності нирок за умов металотоксикозу нами вивчено аналогічні показники в інтактних СНЗ і СЗ щурів, результати яких слугували в подальшому контролем. Виявилось, що показники, які характеризують екскреторну, іонорегульовальну, кислотнорегульовальну функції нирок у тварин обох вікових груп підпорядковані чіткій хроноритмологічній організації, мають циркадіанну періодичність і базуються на трьох основних ниркових процесах: клубочковій фільтрації, канальцевій реабсорбції та канальцевій секретії.

В основі хроноритмологічної діяльності нирок лежать узгоджені механізми клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку – синфазність циркадіанних ритмів фільтраційного заряду іонів натрію та його абсолютної реабсорбції, ідентичність хронограм абсолютної та стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату екскреції іонів натрію. Антифазна структура хроноритмів екскреції іонів натрію й інтенсивності транспортних процесів у проксимальних канальцях та рівня його фільтраційної фракції відображає циркадіанну впорядкованість тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, які забезпечують збалансовану взаємодію фільтраційно-реабсорбційних процесів у нирках тварин. Добові ритми показників функції нирок відображають аналогічні зміни реальних процесів. У періоди низького рівня клубочкової ультрафільтрації зростає концентрація креатиніну у плазмі крові. Підвищення швидкості клубочкової фільтрації (КФ) призводить до підсилення діурезу. Циркадіанне співвідношення між процесами проксимального і дистального транспорту іонів натрію віддзеркалює фізіологічну взаємоузгодженість між облігатною та факультативною абсорбцією цього катіону. Добові показники кислотнорегульовальної функції нирок свідчать про активізацію процесів ацидогенезу в темний період доби.

Водночас у інтактних щурів, виявлено вікові особливості хроноритмологічної діяльності нирок. У процесі статевого дозрівання зазнають перебудови хроноритми екскреторної, іонорегульовальної і, меншою мірою, кислотнорегульовальної функцій нирок тварин. Хроноритм діурезу у СНЗ і СЗ щурів має синусоїдний характер із

низькою амплітудою біоритму без суттєвих відмінностей мезора. Однак акрофаза сечовиділення у СНЗ тварин припадає на 24⁰⁰ ночі, батифаза – з 04⁰⁰ до 06⁰⁰ год. ранку, у СЗ тварин акрофаза – о 16⁰⁰ год. дня, батифаза – з 20⁰⁰ до 22⁰⁰ год. ночі, відповідно (рис. 4).

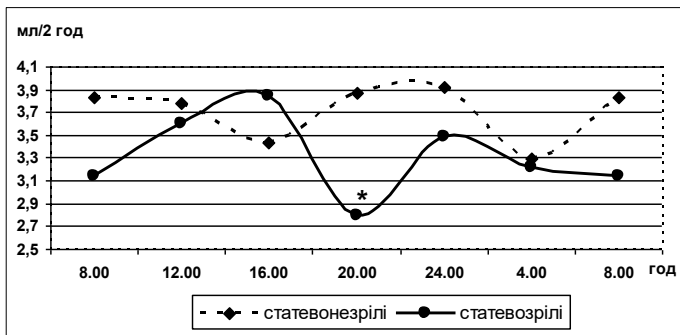


Рис. 4. Добовий хроноритм діурезу в інтактних щурів різного віку (мл/2 год/ 100 г)

Примітка: тут і далі вірогідність різниці * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

У СНЗ тварин, вірогідно, вищі мезори екскреції іонів калію і білка. З віком активується ретенція іонів натрію в організмі, зменшується амплітуда коливань, мезор ниркової екскреції іонів натрію у СЗ тварин в 2,7 раза нижчий, ніж у СНЗ тварин (рис. 5). Змінюється архітектоніка хроноритму натрійурезу, зростає реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону (табл. 3).

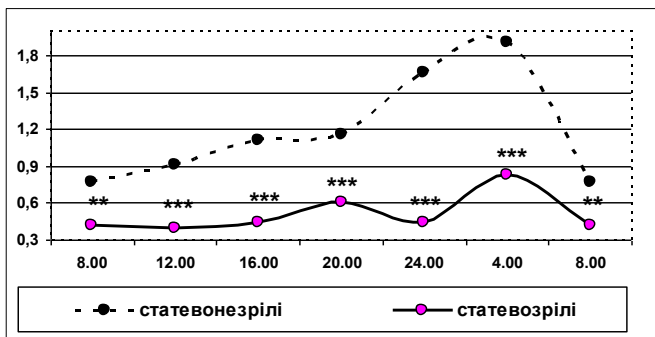


Рис. 5. Добовий хроноритм концентрації іонів натрію в сечі інтактних щурів різного віку (ммоль/л)

Таблиця 3

**Вікові особливості хроноритмів ниркового транспорту
іонів натрію у щурів**

Показники	Статевонезрілі (n = 42)			Статевозрілі (n = 30)		
	Мезор	Амплітуда, %	Акрофаза, год.	Мезор	Амплітуда, %	Акрофаза, год.
Концентрація Na ⁺ в сечі, ммоль/л	1,25 ± 0,222	39,81 ± 9,75	2:05 ± 0:51	0,522 ± 0,0704**	27,03 ± 2,34	1:58 ± 0:35
Екскреція Na ⁺ з сечею, мкмоль/2год	4,51 ± 0,710	42,04 ± 5,45	1:12 ± 0:23	1,70 ± 0,198**	20,31 ± 5,84**	1:12 ± 0:47
Ескреція Na ⁺ з сечею, кмоль/100 мкл КФ	1,01 ± 0,152	32,49 ± 5,61	2:54 ± 1:12	0,37 ± 0,050***	35,29 ± 3,21	2:47 ± 0:19
Концентрація Na ⁺ в плазмі крові, ммоль/л	126,1 ± 1,07	1,41 ± 0,28	4:46 ± 2:23	136,3 ± 2,58***	4,22 ± 0,56***	12:13 ± 1:11
Ескреторна фракція Na ⁺ , мкмоль/хв	0,036 ± 0,0053	38,41 ± 5,76	0:41 ± 0:20	0,014 ± 0,017***	21,18 ± 6,35	1:14 ± 0:44
Na ⁺ /K ⁺ коефіцієнт, од.	0,115 ± 0,0216	36,48 ± 7,21	3:14 ± 1:06	0,069 ± 0,0085	30,43 ± 4,49	1:24 ± 0:28
Кліренс Na ⁺ , мл/2 год	0,035 ± 0,0050	37,55 ± 6,35	0:40 ± 0:20	0,012 ± 0,0017***	25,86 ± 9,48	3:47 ± 1:22
Проксимальний транспорт Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	11,7 ± 0,129	1,71 ± 0,49	1:08 ± 1:24	12,8 ± 0,26***	4,59 ± 0,43***	12:36 ± 1:06
Дистальний транспорт Na ⁺ , мкмоль/100 мкл КФ	0,876 ± 0,0765	19,29 ± 3,78	11:08 ± 1:07	0,83 ± 0,067	12,05 ± 2,01	4:42 ± 0:59

Примітка: вірогідність різниці показників у щурів різного віку.

Незважаючи на те, що мезори показників кислотнорегулювальної функції нирок у процесі статевого дозрівання суттєвих змін не зазнають, змінюється архітектоніка хроноритмів, активується екскреція

іонів водню, зменшується екскреція іонів аміаку, що призводить до зниження рН сечі.

На тлі виявлених вікових особливостей циркадіанних біоритмів функцій нирок в інтактних тварин встановлено, що тривале надходження низьких доз солей ВМ не тільки викликає перебудову хроноритмів, а й впливає на функціональний стан нирок у цілому. Хоча за інтоксикації кадмію хлоридом мезори діурезу у тварин обох вікових груп суттєво не змінюється, однак у СНЗ тварин у 2,3 рази зменшується амплітуда біоритму, акрофаза з ранкового часу зміщується на нічний. Поряд зі зниженням екскреції іонів калію у СНЗ тварин виявлено інверсію хроноритму: якщо в інтактних тварин о 20⁰⁰ год. спостерігається найвищий показник біоритму (акрофаза), то за дії токсиканту в цей час концентрація іонів калію найнижча (батифаза) – в 2,6 рази менша, порівняно з контрольними тваринами. У СЗ щурів за дії кадмію хлориду калійурез суттєво не змінився. У тварин відбулася депресія КФ із зниженням амплітуди біоритму і зміною фазової структури (рис. 6). Як прояв ретенційної азотемії, вдвічі збільшилася концентрація креатиніну в плазмі крові, амплітуда біоритму у СЗ щурів зросла в 4,5 рази, акрофаза з денного часу змістилася на нічний. За кадмієвої інтоксикації мезор екскреції білка у СНЗ тварин зріс у 2,5 рази, у СЗ – у 3,3 рази. Виявлене виразне збільшення мезору екскреції білка, зміщення акрофази біоритму з нічного періоду на денний та зменшення амплітуди біоритму засвідчили про значне порушення гломерулярно-тубулярних процесів ниркового транспорту протеїнів.

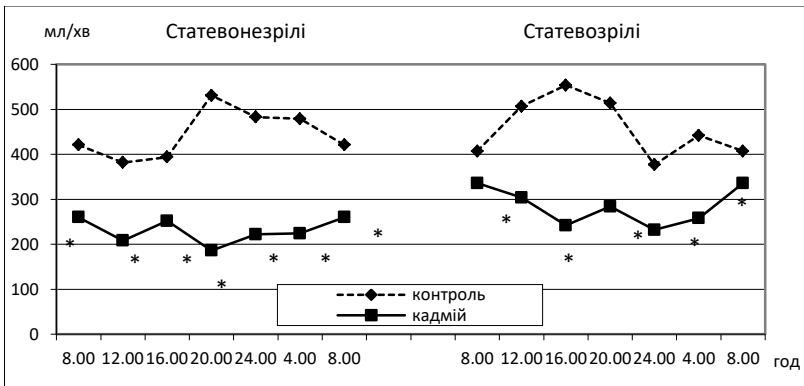


Рис. 6. Вплив кадмію хлориду на хроноритми швидкості клубочкової фільтрації (мл/хв) у щурів різного віку

Ще більш помітних змін за дії кадмію хлориду зазнала іонорегулювальна функція нирок. У тварин обох вікових груп збільшився натрійурез, порушився добовий хроноритм ниркового транспорту іонів натрію, мезори концентрації та екскреції іонів натрію у СНЗ і СЗ тварин, вірогідно, різнилися. Стандартизовані показники натрійурезу відносно швидкості КФ зросли у СНЗ тварин у 2,8 рази, у СЗ – у 4,6 рази порівняно з контролем. Амплітуда біоритму натрійурезу у СНЗ тварин зменшилася в 1,6 рази проти контролю, а у СЗ, навпаки, зросла втричі, що свідчить про більший ступінь напруженості адаптаційних процесів.

Порушилася структура хроноритму натрійурезу. Якщо на тлі кадмію хлориду у СНЗ тварин найвищий рівень виділення іонів натрію спостерігається в першій половині дня (08⁰⁰–14⁰⁰ год.), і натрійурез перевищував контрольний показник у 2,6 рази, то у СЗ – це був вечірній час (20⁰⁰–22⁰⁰ год.), екскреція іонів натрію перевищувала показник в інтактних тварин у 6,6 рази. Підвищений кліренс іонів натрію у СЗ тварин спостерігали впродовж доби, а у СНЗ тварин лише вранці. Значні втрати іонів натрію у СЗ тварин призвели до зниження його концентрації у плазмі крові до рівня СНЗ тварин. Вірогідне зниження концентрації іонів натрію у плазмі крові тварин відбувалося в період найвищого натрійурезу. Змінилася архітектоніка хроноритмів: якщо у СНЗ тварин багифазу проксимального й акрофаза дистального транспорту іонів натрію спостерігали о 20⁰⁰ год., то у СЗ – вони припадали на 16⁰⁰ год. (рис. 7).

Що стосується показників кислотнорегулювальної функції нирок, то у СНЗ щурів зріс мезор рН сечі, знизилася екскреція іонів водню та титрованих кислот, зменшилася амплітуда їх біоритму відносно мезору і, як наслідок, зріс амонійний коефіцієнт, акрофаза його біоритму з нічного часу змістилася на ранковий. У СЗ тварин активація адаптаційно-компенсаторних систем також призвела до залуження сечі.

Отже, на тлі кадмієвого металотоксикозу виник десинхроноз у процесі фільтрації та реабсорбції в ниркових каналцях СНЗ і СЗ тварин. Середньодобові рівні показників, значна варіабельність розташування акрофаз, зменшення амплітуд біоритмів у СНЗ тварин свідчать про менші можливості їх адаптаційно-компенсаторних систем і менш адекватну реакцію, порівняно зі СЗ тваринами на тривале надходження токсичного агенту.

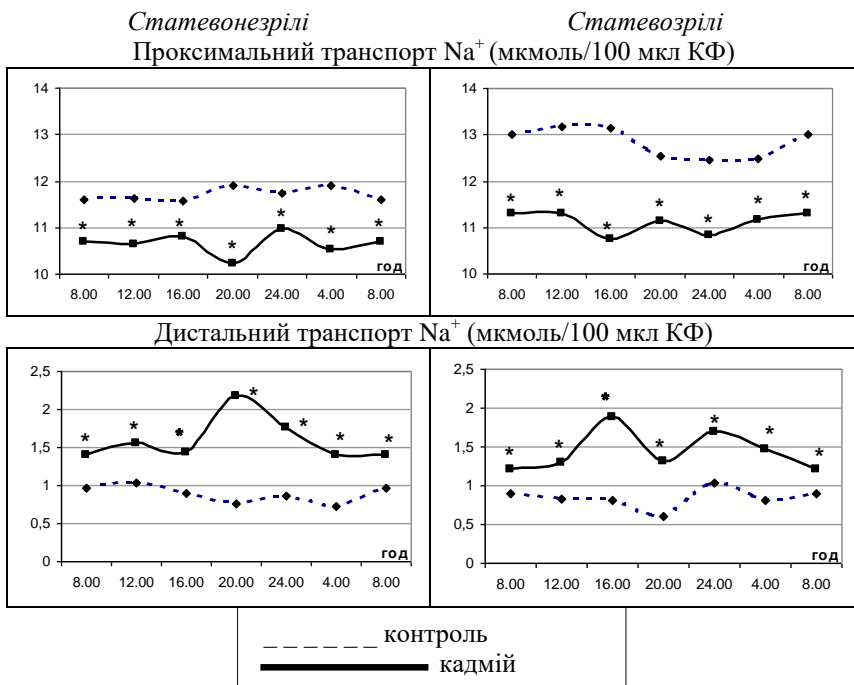


Рис. 7. Добовий моніторинг транспорту іонів натрію (мкмоль/100 мкл КФ) у нефроні щурів різного віку за дії кадмію хлориду

За свинцевої інтоксикації також виявлено помітні прояви нефротоксичності металу як за характеристикою хроноритмів, так і за показниками функціонального стану нирок з наявністю вікових особливостей реагування. Якщо мезор діурезу у СЗ тварин суттєво не змінився, то у СНЗ – зріс на 27%. Збільшилась амплітуда калійурезу з порушенням фазової структури хроноритму у СНЗ тварин. Швидкість КФ зменшилася у СНЗ тварин в 1,6 рази, у СЗ – в 1,3 рази, що призвело до ретенційної азотемії зі збільшенням концентрації креатиніну у плазмі крові СНЗ тварин в 1,8 рази, у СЗ – в 1,6 рази (рис. 8). Акрофаза біоритму швидкості КФ у СНЗ тварин із нічного часу змістилась на ранковий. Мезор стандартизованої щодо швидкості КФ екскреції білка з сечею у СНЗ тварин зріс у 9,4 рази, у СЗ – в 3,5 рази. Мезор натрійурезу, стандартизований відносно швидкості КФ, у СНЗ тварин суттєво не змінився, у СЗ тварин за рахунок депресії реабсорбції у проксимальному відділі нефрону зріс у

3,8 рази, що призвело до зменшення цього іону у плазмі крові. У тварин обох вікових груп активувався дистальний транспорт іонів натрію зі змінами у структурі хроноритмів.

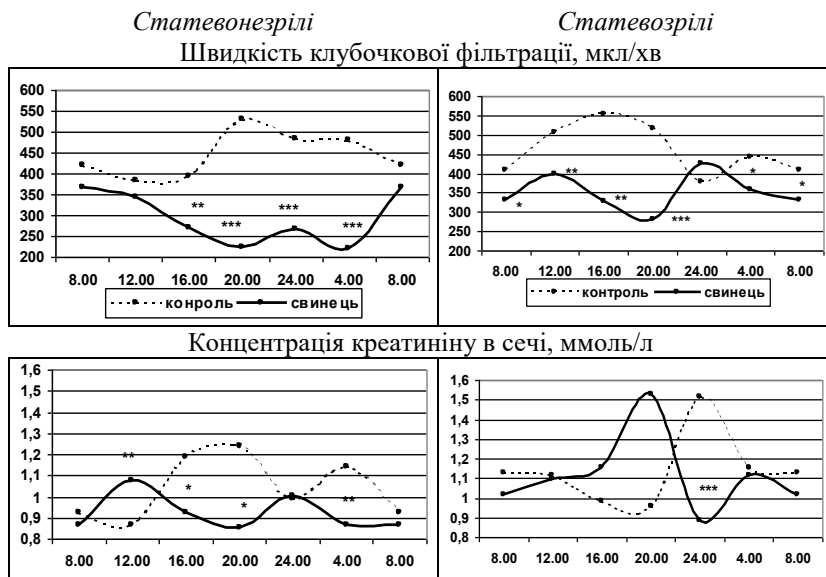


Рис. 8. Вікові особливості циркадіанних біоритмів швидкості клубочкової фільтрації та концентрації креатиніну у плазмі крові шурів різного віку за дії свинцю ацетату

Щодо показників кислотно-регулювальної функції нирок, то у СНЗ тварин рН сечі не змінився, а у СЗ внаслідок порушення натрій-водневого котранспорту відбулося залуження сечі.

Отже, у СНЗ і СЗ шурів за тривалого надходження солей кадмію і свинцю в дозах малої інтенсивності виявлено явні ознаки нефротоксичності ВМ, що узгоджується з чисельними даними літератури^{19, 20}. Однак, поряд із класичними проявами нефропатії,

¹⁹ Кириева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дехтярева Т.Д. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов. Токсикологический вестник. 2006. № 3. С. 26–32.

²⁰ Кацнельсон Б.А., Привалова Л. И., Кузьмин С.В. Связь доклинических изменений в почках детей дошкольного возраста с содержанием кадмия и свинца в моче. Токсикологический вестник. 2006. № 4. С. 35–41.

спостерігалися суттєві перебудови у хроноритмологічній організації діяльності нирок.

Виявлені нами окремі перебудови хроноритмів функцій нирок (зміщення положень акро- та батифаз, зростання амплітуди циркадіанних коливань) при збереженні синфазності взаємозалежних ниркових процесів і стабільності середньодобових значень показників можна трактувати як адаптаційно-компенсаторні реакції нирок на інтоксикацію, а інші явища десинхронозу – як результат нефротоксичності з розвитком декомпенсації. Безумовно, нефротоксичності сприяє накопичення ВМ у нирках тварин. Можливі різні механізми нефротоксичної дії ВМ, але наші дані свідчать, що одним із них є активація прооксидантних процесів в організмі, збільшення вмісту ОМБ і, як наслідок, порушення основних ниркових процесів – фільтрації і реабсорбції: зменшується швидкість КФ, зростають протеїнурія та екскреція іонів натрію.

Можна вважати, що центральною ланкою в патогенезі нефротоксичності малих доз солей кадмію і свинцю є пошкодження механізмів реабсорбції іонів натрію у проксимальному відділі нефрону, що спричиняє активацію тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, шунтування ниркового кровотоку та ішемічну активацію перекисного окиснення ліпідів і білків. Ці спільні для кадмію і свинцю наслідки мають і свої особливості. За інтоксикації кадмію хлоридом переважають зміни в іонорегулювальній функції нирок, зокрема, в транспорті іонів натрію в нефроні. Порушення ниркового транспорту відбувається ще тоді, коли не виявлено патологічних змін у структурі основної функціональної одиниці нирок – нефроні, не порушився тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок, оскільки поряд зі зменшенням процесів реабсорбції в проксимальному відділі нефрону зріс транспорт іонів натрію в дистальному його відділі і зменшилася фільтраційна фракція цього іону. За свинцевої інтоксикації, при якій поряд зі змінами в морфоструктурі печінки відбулися зміни в епітелії звивистих каналців нирок, спостерігалася більш виразна протеїнурія, що призвела до значної втрати білка організмом. Загалом, більш токсичним у наших дослідженнях виявився свинцю ацетат. Крім того, виявлено вікові відмінності нефротоксичності ВМ з огляду на онтогенетичні особливості ниркових функцій у СНЗ і СЗ щурів. Незважаючи на те, що в інтактних СЗ тварин ретенція іонів натрію вища, ніж у СНЗ, оскільки у них уже сформовані нейрогуморальні механізми його регуляції, то за умов інтоксикації ВМ ниркові втрати іонів натрію щодо зменшеної швидкості КФ проявлялися більше – натрійурез за кадмієвої інтоксикації зріс у 4,6 рази, за свинцевої –

в 3,5 раз. У СНЗ тварин, у яких натрійурез вищий, ніж у СЗ, при кадмієвій інтоксикації екскреція іонів натрію зростає в 2,8 рази, при свинцевій – змін не відбулося. У СНЗ тварин за вікової недосконалості фільтраційного фільтра клубочкового апарату нирок в інтактних тварин екскреція білка вища, ніж у СЗ, а за умов металотоксикозу зростає ще більше, особливо за свинцевого.

Поряд з особливостями нефротоксичності окремих ВМ, найвиразніше вони проявилися при вивченні хроноритмів функцій нирок у віковому аспекті. Середньодобові рівні показників, значна варіабельність розташування акрофаз та зменшення амплітуди біоритму засвідчили виснаження й менші адаптаційно-компенсаторні можливості у СНЗ тварин, що проявилось в неадекватній їх реакції порівняно зі СЗ тваринами на тривале надходження в організм токсичного агенту.

Разом із тим, не можна не зважати на загальну токсичну дію тривалого надходження солей ВМ, яка позначилася не лише на роботі нирок як ефекторного органу, а й інших органів, зокрема печінки, в якій відбувається значне накопичення ВМ, зменшується її білок-синтезуюча функція, змінюється амінокислотний склад крові, порушується функція печінки як органа детоксикації, оскільки блокада SH-груп ферментів зменшує їх активність^{21, 22, 23}. Інтоксикація організму ВМ призводить до порушень функції органів і систем, які продукують нейрогуморальні та гормональні механізми регуляції водно-сольового обміну, під впливом яких відбуваються процеси в нирках. Зокрема, збільшені втрати організмом іонів натрію за умов інтоксикації ВМ можуть бути обумовлені зменшеною продукцією гормонів наднирниками²⁴.

Виявлений очевидний характер патологічних порушень хроноритмологічної організації функції нирок, що спостерігається при

²¹ Шепельова І.А., Деркач Є.А., Мельникова Н.М. Амінокислотний склад крові та показники азотогового обміну у щурів, отруєних кадмію сульфатом. Современные проблемы токсикологии. 2006. № 4, С. 35–37.

²² Гордієнко В.В. Особливості циркадіанних біоритмів показників про/антиоксидантного гомеостазу у статевонезрілих щурів за тривалої дії низьких доз кадмію хлориду. Медична хімія. 2014. № 16(3). С. 33–36.

²³ Гордієнко В.В., Бойчук Т.М. Вікові особливості гепатотоксичної дії кадмію хлориду у щурів за субхронічної експозиції доз малої інтенсивності. Буковинський медичний вісник. 2015. № 19(1). С. 45–48.

²⁴ Рогозина О.В., Озерова Н.Ю., Каширина Н.К. Морфология аденогипофиза и коры надпочечников при свинцовой интоксикации и ее коррекция. Світ медицини та біології. 2009. № 3(1). С. 136–140.

інтоксикаціях солями кадмію і свинцю, потребує своєчасних й ефективних засобів їх попередження й корекції.

ВИСНОВКИ

Проведені нами дослідження щодо онтогенетичних особливостей перебудов хроноритмів функцій нирок за умов кадмієвої та свинцевої інтоксикації довели, що поряд зі зміною показників діяльності основних функцій нирок хронобіологічні характеристики є найбільш значущі й виявляються раніше, ніж класичні ознаки нефротоксичності. Це дозволяє розглядати їх як найбільш чутливі маркери ушкодження нирок, що може виявити особливості розвитку патологічних процесів ще на початкових етапах захворювання. Поряд з урахуванням вікових особливостей хроноритмологічної організації діяльності нирок, як узагальнення отриманих даних можна сформулювати концепцію екозалежної хронопатології таким чином:

1. Висока амплітуда циркадіанного біоритму характеризує нестабільність і напруження гомеостатичних механізмів при максимальному ступені мобілізації їх функціональних резервів.

2. Збільшення амплітуди з порушенням фазової структури біоритму відображають компенсаторну реакцію організму на екологічно шкідливе навантаження.

3. Мезор є інтегральною характеристикою біоритму й не віддзеркалює реального стану ранніх патологічних змін циркадіанної організації організму.

4. Важливим критерієм екопатологічного десинхронозу є порушення симетричності функціонально залежних гомеостатичних процесів із формуванням дисфазності, крайнім проявом якої є інверсія біоритму.

5. Різке зниження амплітуди циркадіанного ритму з порушенням розподілу акро- та батифаз є станом циркадіанної ареактивності і свідчить про важкий десинхроноз із втратою біосистемою компенсаторних резервів.

Такий очевидний характер патологічних порушень хроноритмологічної організації функцій нирок і систем організму, що спостерігається при інтоксикаціях важкими металами, потребує своєчасних та ефективних засобів їх попередження та корекції.

АНОТАЦІЯ

У монографії наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання щодо встановлення вікових особливостей токсичного впливу на організм і хроноритмологічну організацію

функцій нирок (екскреторної, іоно- та кислотнорегулювальної) за субхронічної інтоксикації малими дозами кадмію хлориду і свинцю ацетату. У першому параграфі наведено результати системного дослідження субхронічної інтоксикації статевонезрілих (1,5 міс.) та статевозрілих (5 міс.) щурів солями важких металів – кадмію хлориду, свинцю ацетату в дозах малої інтенсивності на показники загального стану організму тварин (маса тіла, масові коефіцієнти внутрішніх органів, розподіл і накопичення ВМ у тканинах, морфоструктура органів, стан про/антиоксидантного гомеостазу в хронобіологічному аспекті). Вразливішими до дії екотоксикантів виявилися щури в період статевого дозрівання. У другому параграфі вперше доведено наявність вікових особливостей хроноритмологічної організації екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функцій нирок в інтактних тварин та за субхронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю. За свинцевого та кадмієвого металотоксикозу виникає десинхроноз інтегральних характеристик хроноритмів фільтраційно-реабсорбційних процесів, порушуються механізми клубочково-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що супроводжується депресією швидкості клубочкової фільтрації, порушенням натрій-водневого котранспорту, втратою іонів натрію, азотемією та протеїнурією. Аналіз циркадіанних біоритмів функціонального стану нирок засвідчив менші компенсаторні можливості статевонезрілих тварин до екологічно шкідливого навантаження. Перебудова хроноритмів основних функцій нирок виникає раніше, ніж класичні ознаки нефротоксичності, що дозволяє розглядати їх як найбільш чутливі маркери пошкодження нирок на ранніх етапах розвитку патологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пoviaкель Л.І. та ін. Важкі метали як фактор ризику для здоров'я людини та довкілля при поводженні з відходами електричного та електронного обладнання (огляд літератури). *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 1–2, С. 41–49.
2. Арустамян О.М., Ткачшин В.С., Алексійчук О.Ю. Вплив сполук кадмію на організм людини. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 7. С. 109–114.
3. Апихтіна О.Л., Козлов К.П. Динаміка накопичення кадмію у внутрішніх органах щурів після тривалого введення хлориду кадмію та наночастинок сульфід кадмію різного розміру. *Медицинські перспективи*. 2017. № 22(2), С. 4–9. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109707>.

4. Трахтенберг І.М. Токсичність і вік: проблема стара та нова. *Нариси вікової токсикології*. Київ : Авіцена, 2005. С. 10–17.
5. Трахтенберг І.М., Коршун М.Н., Вербилов А.А. Возрастные особенности развития адаптации к токсическим воздействиям. *Очерки возрастной токсикологии*. Киев : Авиценна, 2006. С. 34–40.
6. Пішак В.П., Булик Р.Є. Молекулярно-генетичні маркери циркадіанних ритмів за фізіологічних умов. *Буковинський медичний вісник*. 2010. № 14(2). С. 12–19.
7. Рапорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г. Хронобиология и хрономедицина : руководство. Москва : ООО “Медицинское информационное агентство”, 2012. 480 с.
8. Хронофармакология для врача, провизора и студента : учебник-справочник / под ред. С.М. Драгозов. Харьков : “Титул”, 2016, 376 с.
9. Кухарчук О.Л., Кокошук Г.І., Чала К.Н. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження. *Буковинський медичний вісник*. 2001. № 5(2), С. 185–188.
10. Янчук В.В., Власик Л.І. Вікові особливості розвитку хроноконцентраційного ефекту під впливом смертельних доз натрію нітрату та свинцю ацетату. *Современные проблемы токсикологии*. 2001. № 4. С. 37–38.
11. Антоняк Г.Л. та ін. Екотоксикологічні аспекти впливу кадмію на організм людини і тварин. *Медична хімія*. 2007. № 9(3), С. 112–119.
12. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.М. Свинец: поражения сосудистой системы. *Український медичний часопис*. 2002. № 2(18), С. 79–83.
13. Андрусишена І.М., Лампека О.Г., Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин. *Нариси вікової токсикології*. Київ : Авіцена, 2005. С. 63–70.
14. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын. и др. Москва : Медицина, 1991. 496 с.
15. Металлотионеїни / Л.М. Шафран и др. ; под ред. Л.М. Шафран. Одесса : “Чорномор’я”, 2011, 428.
16. Гонський Я.І., Чорна М.В. Динаміка вмісту активних форм кисню і вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у щурів, уражених хлоридами кадмію та кобальту. *Медична хімія*. 2008. № 10(1), С. 102–105.
17. Трахтенберг І.М. и др. Свинец и окислительный стресс. *Современные проблемы токсикологии*. 2001 № 4, С. 50–53.
18. Кириева Е.П., Кацнельсон Б.А., Дехтярева Т.Д. Нефротоксическое действие свинца, кадмия и его торможение комплексом биопротекторов. *Токсикологический вестник*. 2006. № 3. С. 26–32.

19. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В. Связь доклинических изменений в почках детей дошкольного возраста с содержанием кадмия и свинца в моче. *Токсикологический вестник*. 2006. № 4. С. 35–41.

20. Гордієнко В.В. Вікові особливості хроноритмів вільно радикальних процесів та ферментів антиоксидантного захисту у шурів за умов тривалої дії малих доз свинцю ацетату. *Буковинський медичний вісник*. 2005. № 9(2), С. 67–70.

21. Гордієнко В.В. Особливості циркадіанних ритмів показників про/антиоксидантного гомеостазу у статевонезрілих шурів тривалої дії низьких доз кадмію хлориду. *Медична хімія*. 2014. № 16(3). С. 33–36.

22. Шепельова І.А., Деркач Є.А., Мельникова Н.М. Амінокислотний склад крові та показники азотого обміну у шурів, отруєних кадмію сульфатом. *Современные проблемы токсикологии*. 2006. № 4. С. 35–37.

23. Рогозина О.В., Озерова Н.Ю., Каширина Н.К. Морфология аденогипофиза и коры надпочечников при свинцовой интоксикации и ее коррекция. *Світ медицини та біології*. 2009. № 3(1). С. 136–140.

Information about authors:

Gordienko V. V.,

Candidate of Medical Science, Associate Professor,
Associate Professor of Department of Physiology
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine

Perepelytsya O. O.,

Candidate of Biological Science, Associate Professor,
Associate Professor of Department
of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry
Bukovinian State Medical University
2, Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine