

УДК 599.323.42-146.12+504.5:546.3(470.5)

## ПРОМЫШЛЕННОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ НЕ УВЕЛИЧИВАЕТ ЧАСТОТУ НЕФРОПАТОЛОГИЙ У РЫЖЕЙ ПОЛЕВКИ

© 2014 г. Ю. А. Давыдова, С. В. Мухачева

*Институт экологии растений и животных УрО РАН*

*620144 Екатеринбург, ул. 8 Марта, 202*

*e-mail: davydova@ipae.uran.ru*

Поступила в редакцию 23.07.2013 г.

Исследовано влияние промышленного загрязнения тяжелыми металлами на макроморфологические (масса, индекс) и микроморфологические (спектр и частота нефропатологий) показатели почек рыжей полевки (*Clethrionomys glareolus* Schreber, 1780), а также на накопление в них Cu, Zn, Cd, Pb в окрестностях медеплавильных предприятий и на ненарушенных территориях Среднего Урала. В почках рыжей полевки загрязненных территорий аккумулируются значительные количества тяжелых металлов, концентрации которых увеличиваются с возрастом и/или достижением животным половозрелости. При изменении репродуктивно-возрастного статуса также увеличиваются масса и индекс почек, частота встречаемости большинства нефропатологий и степень их проявления. Уровень промышленного загрязнения не влияет на исследованные показатели. На индивидуальном уровне ни один из тяжелых металлов, накапливаемых почками, не влияет на частоту и степень выраженности нефропатологий. Полученные результаты противоречат господствующей точке зрения о детерминирующей роли токсикантов в развитии нефропатологий у мелких млекопитающих на загрязненных территориях, поэтому причины нефропатологий следует искать среди других, не связанных с загрязнением, факторов.

*Ключевые слова:* рыжая полевка, почки, морфофизиологические индикаторы, нефропатологии, промышленное загрязнение, тяжелые металлы, Средний Урал.

DOI: 10.7868/S0367059714040040

Исследование изменений макро- и микроморфологических признаков — одно из возможных направлений в изучении реакции животных на промышленное (химическое) загрязнение. Внимание к морфологии — дань традиции в первую очередь описывать форму и структуру биологического объекта в ожидании “видимых” перестроек при том или ином воздействии. Структурные признаки считаются очень консервативными, следовательно, наиболее надежными для диагностики воздействующего фактора. При оценке токсических эффектов морфологические перестройки рассматривают как интегральные и конечные по сравнению с изменениями на биохимическом и клеточном уровнях (Pereira et al., 2006). В настоящее время господствует точка зрения о детерминирующей роли промышленного загрязнения в развитии различных гистопатологий у мелких млекопитающих на загрязненных территориях. Как в лабораторном эксперименте, так и у животных из природных популяций при разных уровнях токсической нагрузки неоднократно обнаруживали гистопатологии внутренних органов и интерпретировали их как проявление

токсических эффектов загрязнения, тогда как другие возможные причины обнаруживаемых изменений, как правило, не рассматривали (Włostowski et al., 2004; Damek-Poprava, Sawicka-Kapusta, 2003, 2004; Pereira et al., 2006; Sánchez-Chardi et al., 2008, 2009).

На наш взгляд, представление о четко детерминированной связи между внешним фактором (действием токсиканта) и морфологическими изменениями органов и тканей сильно упрощено. Тезис о том, что в качестве единственной причины наблюдаемых гистопатологий следует рассматривать интоксикацию организма тяжелыми металлами, исключает множество других экзо- и эндогенных факторов, приводящих к таким же нарушениям (инфекции, паразитарные инвазии и др.). Кроме того, большинство ответных реакций тканей на повреждающее воздействие разных факторов неспецифично, что затрудняет выявление причин гистопатологий. Исходя из этого предположили, что наличие и степень выраженности гистопатологий внутренних органов у жи-

вотных могут быть не связаны с уровнем загрязнения.

Для проверки этой гипотезы нами выбраны почки мелких млекопитающих – парный орган, основная функция которого – выделение продуктов обмена веществ и регуляция постоянства состава крови и внутренней среды организма. Высокий уровень кровоснабжения и большая протяженность тубулярного аппарата обеспечивают длительность контакта токсических веществ и их метаболитов с почечным эндотелием, эпителием и клетками интерстиция (Goerig, 1989). Наряду с печенью или костями скелета почки можно считать “модельным” органом, избирательно депонирующим различные ксенобиотики. В экотоксикологии общепринято использовать концентрации приоритетных загрязнителей в органах-депо для целей биоиндикации загрязнения среды, а также характеристики индивидуальной токсической нагрузки на организм (Shore, Rattner, 2001; Lodenius et al., 2002; Beernaert et al., 2007; Milton et al., 2003; Lindén et al., 2003; Topolska et al., 2004; Veltman et al., 2007). Почки – “орган-депо” для многих ксенобиотиков, но особенно они восприимчивы к кадмию (Mueller, 1993; Cooke, Johnson, 1996; Griffin et al., 2000).

Цель настоящей работы – оценить влияние промышленного загрязнения среды на морфологические характеристики почек мелких млекопитающих (на примере рыжей полевки). Для этого в почках животных, отловленных на участках с разным уровнем промышленного загрязнения, определяли содержание тяжелых металлов; исследовали изменчивость массы – макроморфологической характеристики органа; проводили качественный и количественный анализ макроморфологических изменений (выявляли гистопатологии почек – “нефропатологии”, оценивали частоту их встречаемости и степень выраженности); исследовали связь частоты нефропатологий с индивидуальной токсической нагрузкой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили в лесных экосистемах Среднего Урала, подверженных влиянию промышленного производства. Большая часть животных отловлена в окрестностях Среднеуральского (СУМЗ) и Кировградского (КМК) медеплавильных заводов. Оба предприятия – крупнейшие на Урале, длительность их воздействия на экосистемы на настоящий момент составляет более 70 лет (СУМЗ) и около 100 лет (КМК). Структура выбросов СУМЗ и КМК сходна: преобладают сернистый ангидрид и тяжелые металлы (Cu, Zn, Cd, Pb) в составе неорганической пыли. Несмотря на реконструкцию предприятий, степень их воздействия на экосистемы остается высокой. Участки исследования расположены на разном

удалении от СУМЗ (1–2, 4–6, 20–30 км) и КМК (18 км). В качестве контрольных использовали животных из относительно чистых территорий (Шалинский и Тугулымский районы Свердловской области), относящихся по уровню загрязнения к региональному фону. На основании анализа содержания тяжелых металлов в природных депонирующих средах (почве, лесной подстилке, снежном покрове) каждый участок отнесен к одной из трех зон промышленного загрязнения – фоновой (Bg), буферной (B) или импактной (I) (табл. 1). Подробно зоны и участки описаны ранее (Воробейчик и др., 1994, 2006).

Исследование проводили на рыжей полевке (*Clethrionomys glareolus* Schreber, 1780), одном из доминирующих видов в изучаемых сообществах мелких млекопитающих. У животных по экстерьерным (массе и размерам тела) и интерьерным (состоянию тимуса и репродуктивных органов, массе внутренних органов) признакам определяли репродуктивно-возрастной статус: неполовозрелые сеголетки (im), половозрелые сеголетки (m), перезимовавшие особи (ow).

Почки взвешивали, а затем высушивали до достижения воздушно-сухой массы для измерения содержания металлов или фиксировали в 10%-ном формалине для гистологического анализа. Для сопоставления индивидуальной токсической нагрузки (концентраций тяжелых металлов) с макроморфологическими характеристиками у животных (*n* от 40 до 106 экз. для разных элементов) химический и гистологический анализы проводили параллельно. Высушенные образцы озоляли в концентрированной HNO<sub>3</sub> с использованием микроволнового разложения (MWS-2 Berghof, Германия). Концентрацию тяжелых металлов (Cu, Zn, Cd, Pb) в образцах определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре AAS vario 6 (Analytik Jena, Германия) в лаборатории экотоксикологии популяций и сообществ ИЭРиЖ УрО РАН (аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.515630).

Массу и индекс (отношение массы органа к массе тела в ‰) почки рассматривали как базовый макроморфологический признак органа (наряду с размером, цветом, консистенцией и др.) и как морфофизиологический индикатор состояния популяции (Шварц и др., 1968).

Для оценки макроморфологических изменений почки готовили 4–6 тотальных срединных срезов по длинной оси органа, использовали парафиновую заливку с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином и/или полихромным толуидиновым синим. Состояние почек оценивали визуально с помощью микроскопа Leica DM1000 LED. Патоморфологические изменения классифицировали на четыре типа в зависимости от того, какой структурный элемент по-

**Таблица 1.** Участки исследования и объем аналитических и гистологических работ

Зона загрязнения	Код участка	Участки (удаленность от источника загрязнения)	Количество образцов					
			Cu	Zn	Cd	Pb	Макроморфология	Микроморфология
Фоновая	Bg-1	Тугулымский р-н, территория Национального парка “Припышминские Боры” (270 км к востоку от СУМЗ и КМК)	6	6	6	–	–	17
	Bg-2	Шалинский р-н, д. Шигаево (90 км к западу от СУМЗ)	5	5	17	–	–	–
	Bg-3	Нижнесергинский р-н (20–30 км к западу от СУМЗ)	127	126	260	47	339	70
Буферная	B-1	Пригородный р-н, территория Висимского заповедника (18 км от КМЗ)	27	27	115	20	–	6
	B-2	Первоуральский р-н (4–6 км к западу от СУМЗ)	34	34	143	22	57	36
Импактная	I	Первоуральский р-н (1–2 км к западу от СУМЗ)	17	17	53	13	23	10

Примечание. Прочерк означает отсутствие данных.

чек ими затронут. Различали следующие нарушения: G – почечных клубочков (гломерул), T – почечных канальцев (тубул), V – сосудов, P – плазморрагию как частный случай сосудистых нарушений. В зависимости от степени выраженности каждому типу нарушений присваивали балл от 0 до 3: 0 – нарушение отсутствует; 1 – легкая степень (нарушения незначительны или единичны); 2 – средняя степень (нарушения носят очаговый характер, занимают небольшие участки, в целом меньше половины среза); 3 – тяжелая степень (нарушения носят повсеместный (диффузный) характер, занимают больше половины среза). Объем исследованного материала приведен в табл. 1.

Для анализа связи между уровнем содержания тяжелых металлов в почках и нефропатологиями проведены два “теста”. В первом животные были разделены на две группы: “здоровые” ( $n = 82$ ), у которых нефропатологии отсутствовали или имели легкую степень нарушений (0 и 1 балл), и “больные” ( $n = 24$ ) со средней и тяжелой степенью нарушений в почках (2 и 3 балла). Во втором “тесте” животных разделили на “чистых” ( $n = 72$ ) и “грязных” ( $n = 27$ ) по накоплению Cd в почках. В качестве границы использовали концентрацию Cd, равную 4.0 мг/кг сырой массы, считающуюся критической для возникновения нефропатологий у мелких млекопитающих (Leffler, Nyholm, 1996).

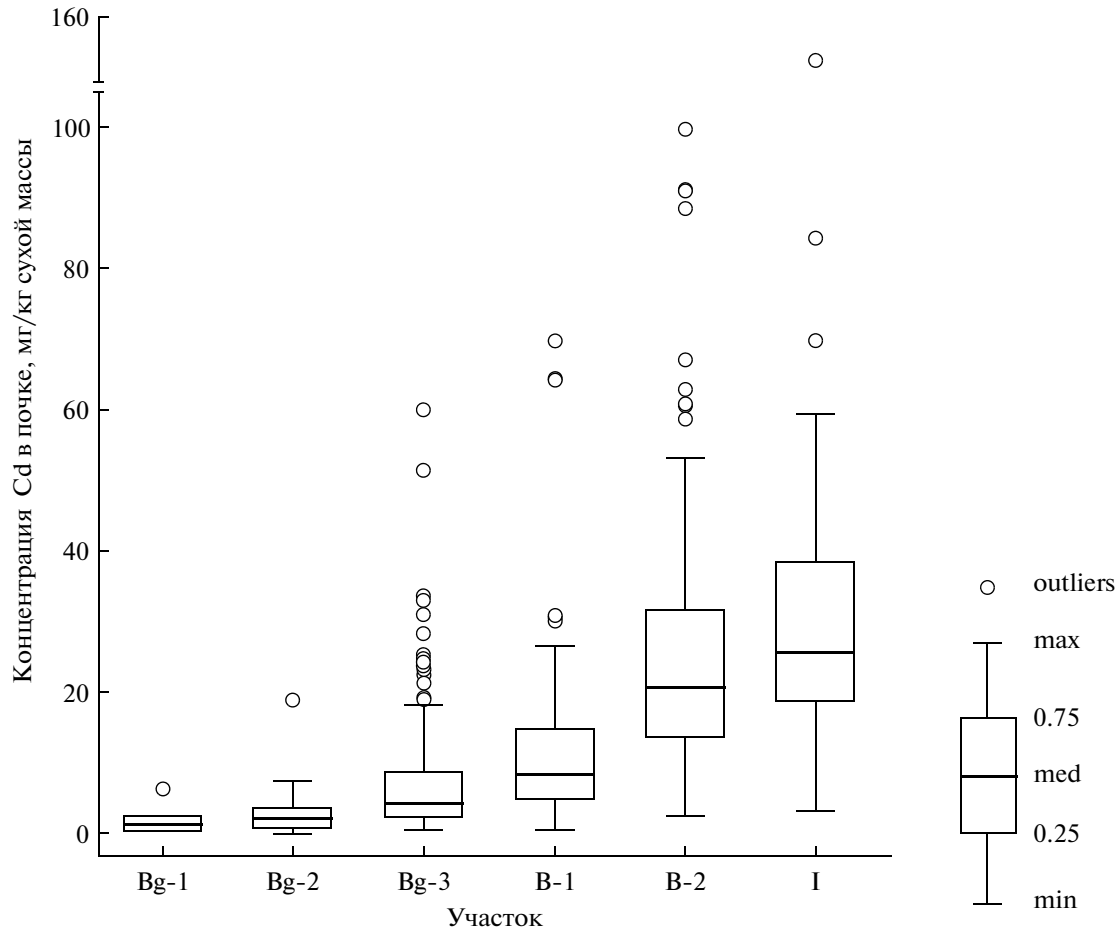
Статистический анализ осуществляли с помощью пакетов Statistica v.6.0 и AtteStat (версия от 24.02.2013). Для анализа уровней накопления металлов использовали непараметрический критерий

Краскела-Уоллиса, для выявления связей между различными типами нарушений – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Зависимость нефропатологий от репродуктивно-возрастного статуса животных и уровня промышленного загрязнения (зоны нагрузки) оценивали с помощью таблиц сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона. При определении однородности разреженных таблиц (частоты в некоторых ячейках не превышали 5) использовали диагностику Симонова-Цай, по результатам которой определяли допустимость аппроксимации  $\chi^2$  Пирсона. При наличии проблем с аппроксимацией  $\chi^2$  применяли критерий Фримана-Холтона (расширение точного критерия Фишера).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Концентрации тяжелых металлов в почках** различаются между зонами загрязнения (за исключением Cu,  $H(2, 223) = 4.17, p = 0.124$ ). С приближением к источнику выбросов в почках интенсивно аккумулируются Cd ( $H(2, 597) = 216.99, p < 0.001$ ), Zn ( $H(2, 221) = 19.53, p < 0.001$ ) и Pb ( $H(2, 108) = 19.3, p < 0.001$ ). Вместе с тем участки в пределах фоновой и буферной зон неоднородны: наиболее “грязными” среди них оказались участки Bg-3 и B-2 из окрестностей СУМЗ. Различия между участками проиллюстрированы на примере Cd (рис. 1).

От репродуктивно-возрастного статуса животных зависит накопление Zn ( $H(2, 182) = 28.59, p < 0.001$ ) и Cd ( $H(2, 460) = 50.02, p < 0.001$ ). Мини-



**Рис. 1.** Концентрация Cd в почке (мг/кг сухой массы) рыжей полевки на разных участках градиента промышленного загрязнения.

Приведены медианы (med), нижний (0.25) и верхний (0.75) квартили, минимумы (min), максимумы (max) и выбросы (outliers). Зоны промышленного загрязнения: Bg – фоновая, B – буферная, I – импактная.

мальные концентрации этих элементов зарегистрированы в почках неполовозрелых сеголеток, максимальные – у перезимовавших животных. Не обнаружено различий в накоплении Cu ( $H(2, 184) = 2.57, p = 0.277$ ) и Pb ( $H(2, 87) = 3.07, p = 0.216$ ). Содержание Cd и Pb в почках животных, относящихся к одной репродуктивно-возрастной группе, возрастает с увеличением токсической нагрузки и достигает наибольших значений в непосредственной близости от источника загрязнения (табл. 2).

**Изменчивость абсолютной и относительной массы почки.** С увеличением возраста и изменением репродуктивного статуса (достижением половозрелости и участием в размножении) масса и индекс почки увеличиваются:  $H(2, n = 419) = 216.09; p < 0.001$  и  $H(2, n = 412) = 26.12; p < 0.001$  соответственно. Влияние зоны промышленного загрязнения на оба показателя незначимо:  $H(2, n = 419) = 3.43, p = 0.180; H(2, n = 412) = 4.10, p = 0.129$ .

**Патоморфологические изменения** представлены широким спектром. В почечных клубочках – пролиферация клеток, распад клубочков или, наоборот, их уплотнение и сжатие; в почечных канальцах (проксимальных и дистальных) – дистрофия и некроз эпителия, десквамация эпителия и отсутствие просвета. В просветах канальцев регулярно отмечали слущивание клеток отмершего эпителия и безъядерные аморфные образования. Среди нарушений сосудов (магистральных и микроциркуляторного русла) регистрировали избыточное кровенаполнение, застой крови, тромбозы сосудов и гемолиз, сопровождающийся выпадением пигмента, сосудистую плазморрагию (инфильтрацию плазмы из кровеносного сосуда и плазматическое пропитывание окружающих тканей). Поскольку при плазморрагии повреждаются и другие структурные элементы ткани, это нарушение рассматривали отдельно. Единично встречались случаи очагового воспаления в мозговом ве-

**Таблица 2.** Концентрация Cu, Zn, Cd, Pb в почке рыжей полевки из зон с разным уровнем промышленного загрязнения, мг/кг сухой массы

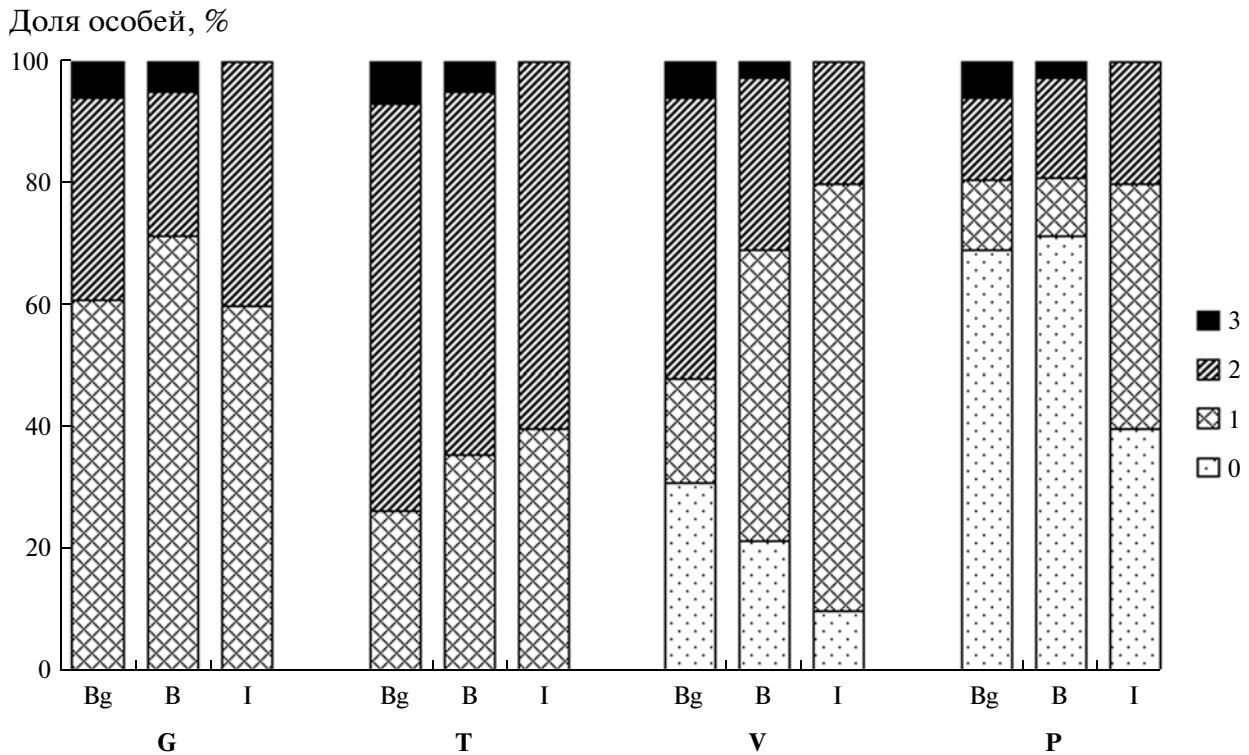
Репродуктивно-возрастная группа	Зона (участок) промышленного загрязнения		
	фоновая (Bg-3)	буферная (B-2)	импактная (I)
Cu			
im	$\frac{12.2 (3.7) [51]}{4.3-23.0}$	$\frac{16.3 (2.5) [16]}{12.5-21.6}$	$\frac{11.48 (2.3) [2]}{9.9-13.1}$
m	$\frac{12.8 (3.8) [27]}{3.8-20.3}$	$\frac{17.1 (7.2) [12]}{3.1-31.6}$	$\frac{15.0 (5.1) [14]}{6.8-27.0}$
ow	$\frac{12.8 (4.4) [49]}{1.7-26.7}$	$\frac{13.8 (2.3) [6]}{11.3-17.2}$	11.1 [1]
Zn			
im	$\frac{213.5 (177.2) [51]}{48.0-685.7}$	$\frac{292.7 (221.7) [16]}{45.1-414.3}$	$\frac{86.8 (3.6) [2]}{83.2-90.4}$
m	$\frac{197.2 (140.1) [27]}{48.4-657.7}$	$\frac{304.9 (174.3) [12]}{123.0-503.0}$	$\frac{339.8 (174.9) [14]}{70.4-622.8}$
ow	$\frac{103.6 (53.6) [48]}{69.0-326.7}$	$\frac{134.5 (67.9) [6]}{70.5-230.2}$	148.8 [1]
Cd			
im	$\frac{3.1 (0.2) [137]}{0.1-10.8}$	$\frac{18.8 (11.5) [85]}{2.4-60.4}$	$\frac{25.4 (9.4) [29]}{7.8-43.4}$
m	$\frac{7.1 (3.8) [35]}{1.1-14.3}$	$\frac{32.6 (23.4) [15]}{3.8-99.5}$	$\frac{26.7 (17.9) [14]}{3.2-59.3}$
ow	$\frac{12.5 (10.3) [86]}{0.3-59.9}$	$\frac{36.2 (21.12) [43]}{7.4-90.7}$	$\frac{54.1 (41.5) [10]}{15.2-81.3}$
Pb			
im	$\frac{6.4 (5.2) [13]}{0.1-17.9}$	$\frac{6.3 (3.8) [10]}{3.2-13.5}$	$\frac{30.2 (19.0) [2]}{16.8-43.6}$
m	$\frac{5.0 (4.3) [16]}{0.1-19.0}$	$\frac{13.1 (9.3) [11]}{3.1-38.2}$	$\frac{29.2 (46.3) [10]}{3.0-155.7}$
ow	$\frac{5.8 (7.0) [18]}{0.1-28.4}$	4.9 [1]	153.0 [1]

Примечание. В числителе – среднее арифметическое, в круглых скобках – стандартное отклонение, в квадратных скобках – количество проб, в знаменателе – минимальное и максимальные значения.

шестве почки и настоящего нефролитиаза – мочекаменной болезни.

Нарушения в почечных клубочках и канальцах зарегистрированы у всех исследованных животных, микроциркуляторные нарушения – у 73% особей, плазморрагия – у 32% особей, причем степень выраженности каждого типа нарушений различалась (рис. 2). У большей части животных (64%) с нарушениями гломерул регистрировали легкую, у меньшей (31%) – среднюю степень нарушений. Наоборот, в тубулярном аппарате чаще (64%) встречались нарушения средней степени.

Сосудистые нарушения с легкой степенью встречались у 30% особей, со средней – у 39%; плазморрагия – у 13% и 15% соответственно. Доля животных с тяжелой степенью нарушений всех типов составляла 4–6%. Все классифицированные нефропатологии положительно связаны между собой: самый высокий коэффициент корреляции ожидаемо оказался между сосудистыми нарушениями и плазморрагией ( $r = 0.65$ ,  $p < 0.001$ ). Важно подчеркнуть, что при всех патоморфологических изменениях в почках – и отдельно взятых, и представляющих комплекс – отмечали нормальные (т.е. функциональные) участки почечной ткани.



**Рис. 2.** Доля (%) особей рыжей полевки с разными типами нефропатологий в градиенте промышленного загрязнения. Зоны: Bg – фоновая, B – буферная, I – импактная. Нефропатологии: G – нарушения почечных клубочков, T – нарушения почечных канальцев, V – сосудистые нарушения, P – плазморрагия. Степень нарушения: 0 – нарушения отсутствуют, 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая.

На все патоморфологические изменения в почках, кроме плазморрагии ( $\chi^2(6) = 6.65, p = 0.367$ ), существенно влияет репродуктивно-возрастной статус животного: для нарушений в почечных клубочках –  $\chi^2(6) = 12.14, p = 0.04$ ; в канальцах –  $\chi^2(6) = 16.37, p = 0.004$ ; сосудистых нарушений –  $\chi^2(6) = 26.33, p = 0.0001$ . У неполовозрелых сеголеток частота встречаемости и степень выраженности нефропатий меньше, чем у половозрелых сеголеток и перезимовавших особей.

**Уровень промышленного загрязнения и нефропатологии.** Уровень (зона) промышленного загрязнения не влияет на встречаемость и степень выраженности нарушений в почечных клубочках ( $\chi^2(6) = 2.94, p = 0.823$ ), канальцах ( $\chi^2(6) = 3.14, p = 0.797$ ), плазморрагии ( $\chi^2(6) = 8.95, p = 0.243$ ). Исключение составляют сосудистые нарушения ( $\chi^2(6) = 20.8, p = 0.002$ ), которые больше выражены у животных фоновой зоны по сравнению с животными буферной ( $\chi^2(1) = 13.39, p = 0.004$ ) и импактной ( $\chi^2(1) = 14.35, p = 0.008$ ) зон. В то же время на самом чистом участке Bg-1 среди фоновых степень выраженности нефропатологий существенно выше не только по сравнению с фоновым участком Bg-3 (для сосудистых нарушений

$H(1, 71) = 14.25, p < 0.001$ ), но и с импактным участком I (для этого же типа нарушений  $H(1, 27) = 10.04, p = 0.002$ ).

На индивидуальном уровне ни один из тяжелых металлов, накапливаемых почкой, не влияет на частоту нефропатологий (результаты не приведены). Не выявлено различий в содержании Cd между “здоровыми” и “больными”, а также в выраженности нефропатологий между “чистыми” и “грязными” животными: в первом тесте  $H(1, 106) = 0.62, p = 0.432$ , во втором – значения критерия Краскела-Уоллиса изменялись от 0.03 ( $p = 0.856$ , для T) до 3.23 ( $p = 0.072$ , для G).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами значения концентраций тяжелых металлов в почках рыжей полевки в целом сопоставимы с литературными данными для этого вида и других мелких млекопитающих, населяющих территории с разным уровнем промышленного загрязнения (Damek-Poprawa, Sawicka-Karpusta, 2003; Pereira et al., 2006; и др.). Некоторые авторы указывают на повышенные концентрации элементов в почках размножающихся животных, характеризующихся более высоким по сравнению с неполовозрелыми сеголетками уровнем об-

мена веществ (Lodenijs et al., 2002; Beernaert et al., 2007; Sánchez-Chardi et al., 2007; Fritsch et al., 2010).

Известно, что масса и размеры почек отражают уровень метаболизма: чаще всего условия, требующие его интенсификации, сопровождаются ростом индекса данного органа (Шварц и др., 1968). Поэтому увеличение массы и индекса почки у размножающихся особей вполне ожидаемо. Отсутствие влияния загрязнения на оба показателя может объясняться тем, что пессимальные условия техногенно трансформированной среды не столь однозначно влияют на метаболизм и другие физиологические характеристики, как условия северных широт и высокогорий, на материалах из которых был разработан метод морфофизиологических индикаторов (Шварц и др., 1968). Другие авторы (Pereira et al., 2006) также не выявили различий в массе внутренних органов (в том числе и почек) животных между фоновыми и импактными участками.

Наибольшую сложность в выделении, классификации и количественной оценке представлял анализ патоморфологических изменений в почках. В медицинской практике существует несколько классификаций болезней, построенных на различных основаниях: этиологическая, по общности патогенеза, экологическая и др. Нами взята за основу топографо-анатомическая классификация, по которой частично построена и Международная классификация болезней (International Classification..., 2010). В ней среди болезней мочеполовой системы выделены гломерулярные (поражаются преимущественно клубочки) и тубулоинтерстициальные (поражаются канальцы и интерстициальная ткань) болезни почек. Необходимо подчеркнуть, что нами исследованы лишь некоторые морфологические признаки нарушения почек, недостаточные для точной клинической диагностики той или иной болезни. Однако любое встречающееся нарушение – морфологическое свидетельство какого-либо патологического процесса – может дать представление о его характере, а в некоторых случаях и возможных причинах (Шейман, 1999; Fogo et al., 2006).

Нам представлялось важным различать среди патологий нарушения сосудистого компонента в целом и плазморрагию как редкое, но самое тяжелое нарушение. Считается, что кровеносная система одной из первых реагирует на воздействие тяжелых металлов (Тарахтий, Мухачева, 2011). Тем не менее оказалось, что частота сосудистых нарушений, как и других, не увеличивается с ростом загрязнения.

Выделение разных типов нефропатологий и балльная оценка степени их выраженности – достаточно грубая попытка формализовать и генерализовать сложнейшие комбинации нарушений, встречающихся в тканях почки мелких мле-

копитающих. Тем не менее она необходима для выявления и характеристики возможной связи с содержанием тяжелых металлов. В большинстве экотоксикологических работ морфологические изменения в органах-депо оцениваются качественно, а количественный анализ встречающихся патологий чаще всего сводится к расчету доли особей с нарушениями. Оценка степени выраженности нарушений приводится крайне редко (Sánchez-Chardi et al., 2008), работы по морфометрии патологически измененных структур нам не известны.

Гломерулопатии и тубулоинтерстициальные патологии связаны с нарушением фильтрационной функции почек и имеют множественную этиологию (Харрисон, 1995). Поскольку спектр возможных реакций почечной ткани на повреждающее воздействие разных факторов ограничен, необходимо дифференцировать токсическое воздействие и связанный с ним ответ от других причин нефропатологий. В экспериментальных условиях на мелких млекопитающих неоднократно показана связь частоты нефропатологий со степенью интоксикации организма (Chmielnicka et al., 1989, 2002). Выявлено, что тубулопатии наблюдаются на ранних, а поражение почечных клубочков – на поздних стадиях интоксикации (Franchini, Mutti, 1990; Gouer, 1989). К промежуточным между лабораторным экспериментом и натурными наблюдениями можно отнести цикл работ, проводимых на поколении F<sub>1</sub> рыжей полевки из природной популяции (Włostowski et al., 2004; Salińska et al., 2012). Авторы обнаружили связь между уровнем накопления тяжелых металлов и долей животных с нефропатологиями, показали значение фотопериода и плотности для проявления нефротоксических эффектов.

Особый интерес для нас представляют работы, в которых показана связь частоты нефропатологий с накоплением тяжелых металлов (преимущественно Cd) у животных из природных популяций. Разные авторы на небольших выборках (до 22 особей) 1–9-месячного возраста выявляли сходные с наблюдаемыми нами типы нарушений. Их регистрировали у животных, населяющих ближайшие окрестности металлургических предприятий, на фоновых территориях они отсутствовали, что позволило авторам предположить наличие нефротоксических эффектов. Причем уровни накопления тяжелых металлов в поврежденных почках сильно варьировали – например, концентрации Cd лежали в диапазоне 1.2–33.0 мг/кг сухой массы (Damek-Poprawa, Sawicka-Kapusta, 2003, 2004). С другой стороны, отсутствие корреляции между индивидуальным накоплением Cd и частотой нефропатологий, обусловленное высокой индивидуальной изменчивостью, отмечали и другие исследователи, видя в этом ограничение

для использования Cd как биомаркера загрязнения среды (Lindén et al., 2003).

В работах, выполненных в рамках парадигмы жесткой детерминации нефропатологий действием токсикантов, токсические эффекты не всегда очевидны. Например, в исследовании, проведенном на черной крысе и алжирской мыши (5 и 4 особей) в окрестностях бывшего медного рудника в юго-восточной Португалии, у крысы не обнаружено нефропатологий ни на импактном, ни на фоновом участках (Pereira et al., 2006). Авторы объясняют это видовой спецификой, связанной с мышью. К трудно объяснимым можно отнести наличие нефропатологий у желтогорлой и алжирской мыши при фоновых (1.2 мг/кг сухой массы) значениях кадмия в почках (Damek-Poprawa, Sawicka-Kapusta, 2003; Pereira et al., 2006) или отсутствие нефропатологий, но наличие гепатопатологий у обыкновенной белозубки из загрязненных районов юго-западной Испании (Sánchez-Chardi et al., 2008). Различия объясняли устойчивостью почки к испытуемым загрязнителям, обусловленной способностью почечной ткани к эффективной детоксикации. Не обнаружены (кроме одной особи из 10) нефропатологии у красной полевки из районов горнодобывающей промышленности на Аляске (Grumbaugh et al., 2009), причем авторы пришли к выводу, что почки не пригодны для биоиндикационных целей из-за значительных регенерационных и резервных (за счет парности органа) свойств.

Многие авторы не ограничивались исследованием только реакции почечной ткани и привлекали к анализу другие параметры (гематологические, генотоксические, биохимические, ультраструктурные и др.). В некоторых случаях при значимых различиях этих параметров у животных из зон с разным уровнем загрязнения гистопатологии не были выявлены (Leffler, Nyholm, 1996; Damek-Poprawa, Sawicka-Kapusta, 2003). Имеющиеся противоречия авторы предполагали преодолеть за счет исследования комплекса параметров (морфологических, физиологических, биохимических и др.) и комплекса загрязнителей, изучением видовой специфики в реакции на загрязнение мелких млекопитающих, поиском адекватных для сравнения местообитаний в зонах с разным уровнем загрязнения. Очевидна и необходимость проводить исследование на больших выборках животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В почках рыжей полевки, населяющих загрязненные территории, аккумулируются значительные количества тяжелых металлов (в первую очередь Cd), концентрации которых увеличиваются с возрастом и/или достижением животным поло-

возрелости. Также с изменением репродуктивно-возрастного статуса увеличиваются масса и индекс почки, частота встречаемости большинства нефропатологий и степень их проявления. Однако уровень токсической нагрузки не влияет ни на абсолютную, ни на относительную массу почки, следовательно, эти показатели нельзя считать индикаторами промышленного загрязнения. Частота встречаемости нефропатологий и степень их проявления также не связаны с уровнем промышленного загрязнения. Исключение составляют сосудистые нарушения, которые в противоположность ожидаемому сильнее выражены на фоновой территории по сравнению с импактной. Частота и степень выраженности нефропатологий не связаны с индивидуальными уровнями токсической нагрузки.

В целом приведенные нами результаты противоречат господствующей точке зрения о выраженной связи между уровнем загрязнения и частотой гистопатологий. В определенной степени это отражает трудности изучения токсических эффектов на организменном и суборганизменном уровнях, обусловленные высокой индивидуальной изменчивостью и наличием компенсаторно-приспособительных реакций, обеспечивающих гомеостаз организма в меняющихся условиях среды. Таким образом, причины нефропатологий следует искать среди других, не связанных с загрязнением, факторов, в число которых могут входить инфекции, инвазии, нарушения обмена веществ и др.

В полевых работах, подготовке образцов для химического и гистологического анализа принимали участие М.С. Шило и Л.В. Мелехина. Измерения содержания металлов в образцах выполнили Э.Х. Ахунова и А.В. Щепеткин. В обсуждении результатов работы участвовали Е.Л. Воробейчик, К.И. Бердюгин, И.А. Кшнясев, Е.А. Новиков, Л.Е. Лукьянова. Всем коллегам авторы выражают искреннюю благодарность.

Работа выполнена при поддержке программы Президиума УрО РАН (12-М-45-2072) и научной школы (НШ-2840.2014).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Воробейчик Е.Л., Садыков О.Ф., Фарафонов М.Г.* Экологическое нормирование техногенных загрязнений наземных экосистем (локальный уровень). Екатеринбург: Наука, 1994. 280 с.

*Воробейчик Е.Л., Давыдова Ю.А., Кайгородова С.Ю., Мухачева С.В.* Исследование мелких млекопитающих Висимского заповедника: вклад в популяционную экотоксикологию? // Экологические исследования в Висимском биосферном заповеднике. Екатеринбург. 2006. С. 108–129.

*Мухачева С.В., Давыдова Ю.А., Кшнясев И.А.* Реакция населения мелких млекопитающих на загрязнение



- среды выбросами медеплавильного производства // Экология. 2010. № 6. С. 452–458. (Rus. J. of Ecol. 2010. V. 41. № 6. P. 513–518).
- Тарахтуй Э.А., Мухачева С.В.* Характеристика системы крови рыжей полевки (*Clethrionomys [Myodes] glareolus*) в градиенте химического загрязнения среды // Изв. РАН. Серия биол. 2011. № 5. P. 603–613.
- Харрисон Т.Р.* Внутренние болезни / Под ред. Браунвальда Е. и др. М.: Медицина, 1995. Кн. 6. 416 с.
- Шварц С.С., Смирнов В.С., Добринский Л.Н.* Метод морфологических индикаторов в экологии наземных позвоночных. Свердловск: УФАН СССР, 1968. 389 с.
- Шейман Д.А.* Патофизиология почки. М.; СПб.: Изд-во БИНОМ, 1999. 206 с.
- Beernaert J., Scheirs J., Leirs H.* et al. Non-destructive pollution exposure assessment by means of wood mice hair // Environ. Pollut. 2007. V. 145. P. 443–451.
- Brumbaugh W.G., Mora M.A., May T.W., Phalen D.N.* Metal exposure and effects in voles and small birds near a mining haul road in Cape Krusenstern National Monument, Alaska // Environ. Monit. Assess. 2009. doi: 10.1007/s10661-009-1216-y.
- Chmielnicka J., Halatec T., Jedlinska U.* Correlation of cadmium induced nephropathy and the metabolism of endogenous copper and zinc in rats // Ecotoxicol. Environ. Saf. 1989. V. 18. P. 268–276.
- Chmielnicka J., Świetlicka E., Nasiadek M.* Essential Elements as Early Indicators of Hexavalent Chromium Nephrotoxicity // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2002. V. 53. P. 20–26.
- Cooke J.A., Johnson M.S.* Cadmium in small mammals // Environmental Contaminants in Wildlife: Interpreting Tissue Concentrations / Beuer W.N., Heinz G., Redmond-Norwood A. Eds. Boca Raton, Fla: Lewis Publ., 1996. P. 377–388.
- Damek-Poprawa M., Sawicka-Kapusta K.* Damage to the liver, kidney, and testis with reference to burden of heavy metals in yellow-necked mice from areas around steelworks and zinc smelters in Poland // Toxicology. 2003. V. 186. P. 1–10.
- Damek-Poprawa M., Sawicka-Kapusta K.* Histopathological changes in the liver, kidneys, and testes of bank voles environmentally exposed to heavy metal emissions from the steelworks and zinc smelter in Poland // Environ. Res. 2004. V. 96. P. 72–78.
- Fogo A.B., Cohen A.H., Charles Jennette J.* et al. Fundamentals of Renal Pathology. New York: Springer. 2006. 221 p.
- Franchini I., Mutti A.* Tubulointerstitial nephropathies by industrial chemicals // Proceedings of the 4th Bari seminar in Nephrology. Bari, 1990. P. 119–127.
- Fritsch C., Cosson R.P., Cocurdassier M.* et al. Responses of wild small mammals to a pollution gradient: Host factors influence metal and metallothionein levels // Environ. Pollut. 2010. V. 158. P. 827–840.
- Gouer A.R.* Nonmetallothionein-bound cadmium in the pathogenesis of cadmium nephrotoxicity in the rat // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1989. V. 101. P. 232–244.
- Griffin J.L., Walker L.A., Troke J.* et al. The initial pathogenesis of cadmium induced renal toxicity // FEBS Letters. 2000. V. 478. P. 147–150.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 2010 // Режим доступа: <http://www.who.int/classifications/icd>
- Leffler P.E., Nyholm N.E.* Nephrotoxic effects in free-living bank voles in a heavy metal polluted environment // AMBIO. 1996. V. 25. № 6. P. 417–420.
- Lindén A., Olsson I.-M., Bensryd I.* et al. Monitoring of cadmium in the chain from soil via crops and feed to pig blood and kidney // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2003. V. 55. P. 213–222.
- Lodenus M., Soltanpour-Gargari A., Tulisalo E., Henttonen H.* Effect of ash application on cadmium concentration in small mammals // J. Environ. Qual. 2002. V. 31. P. 188–192.
- Milton A., Cooke J.A., Johnson M.S.* Accumulation of lead, zinc and cadmium in a wild population of *Clethrionomys glareolus* from an abandoned lead mine // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2003. V. 44. P. 405–411.
- Mueller P.W.* Detecting the renal effects of cadmium toxicity // Clin. Chem. 1993. V. 39. № 5. P. 55–64.
- Pereira R., Pereira M.L., Ribeiro R., Gonçalves F.* Tissues and hair residues and histopathology in wild rats (*Rattus rattus* L.) and Algerian mice (*Mus spretus* Lataste) from an abandoned mine area (Southeast Portugal) // Environ. Pollut. 2006. V. 139. P. 561–575.
- Salińska A., Włostowski T., Zambrzycka E.* Effect of dietary cadmium and/or lead on histopathological changes in the kidneys and liver of bank voles *Myodes glareolus* kept in different group densities // Ecotoxicology. 2012. V. 21. P. 2235–2243.
- Shore R.F., Rattner B.A.* Ecotoxicology of wild mammals. Chichester: Wiley, 2001. 752 p.
- Sánchez-Chardi A., López-Fuster M.J., Nadal J.* Bioaccumulation of lead, mercury and cadmium in the greater white-footed shrew, *Crocidura russula*, from the Ebro Delta (NE Spain): sex- and age-depend variation // Environ. Pollut. 2007. V. 145. P. 7–14.
- Sánchez-Chardi A., Marques C.C., Gabriel S.I.* et al. Haematology, genotoxicity, enzymatic activity and histopathology as biomarkers of metal pollution in the shrew *Crocidura russula* // Environ. Pollut. 2008. V. 156. P. 1332–1339.
- Sánchez-Chardi A., Ribeiro C.A., Nadal J.* Metals in liver and kidneys and the effects of chronic exposure to pyrite mine pollution in the shrew *Crocidura russula* inhabiting the protected wetland of Doñana // Chemosphere. 2009. V. 76. P. 387–394.
- Topolska K., Sawicka-Kapusta K., Cieślik E.* The effect of contamination of the Krakow region on heavy metals content in the organs of bank voles (*Clethrionomys glareolus* Schreber, 1780) // Polish J. of Environ. Stud. 2004. V. 13. P. 103–109.
- Włostowski T., Bonda E., Krasowska A.* Photoperiod affects hepatic and renal cadmium accumulation, metallothionein induction, and cadmium toxicity in the wild bank vole (*Clethrionomys glareolus*) // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2004. V. 58. P. 29–36.
- Veltman K., Huijbregts M.A.J., Hamers T.* et al. Cadmium accumulation in herbivorous and carnivorous small mammals: meta-analysis of field data and validation of the bioaccumulation model optimal modeling for ecotoxicological applications // Environ. Toxicol. Chem. 2007. V. 26. № 7. P. 1488–1496.