

*Л. Э. БУЛЕКБАЕВА, Г. А. ДЕМЧЕНКО, Б. Н. АЛИБАЕВА, А. С. ОМАРОВА,  
С. Н. АБДРЕШОВ, Н. А. АХМЕТБАЕВА, С. О. ОСИКБАЕВА*

(РГП «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК, Алматы, Республика  
Казахстан)

## **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС**

**Аннотация.** Эксперименты на наркотизированных крысах с токсическим гепатитом показали, что в результате интоксикации печени и других органов и систем организма 4-х хлористым углеродом происходит адаптивное перераспределение жидкости и электролитов в водных секторах организма. Вода и электролиты, покидая кровеносное русло при токсическом гепатите в основном депонируются в лимфати-ческой системе и в интерстициальном пространстве, что направлено на поддержание гомеостаза организма в условиях патологии печени.

**Ключевые слова:** токсический гепатит, водные пространства, электролиты.

**Тірек сөздер:** улы гепатит, сулы кеңістік, электролиттер.

**Key words:** toxix hepatic disease. water space, electrolytes.

В последние десятилетия XX и начала XXI века воздействие антропогенных факторов на планете привело к росту заболеваемости населения и, в частности, к патологии печени и к нарушению других функциональных систем организма. Из множества промышленных токсикантов, которые попадают в атмосферу городов, наиболее опасным для здоровья населения считают тяжелые металлы и 4-х хлористый углерод. Одна молекула 4-х хлористого водорода, попадая в организм, при распаде дает две молекулы свободных радикалов. Он активизирует процессы перекисного окисления липидов, избирательно повреждает клетки печени, а в тяжелых случаях приводит к жировой дистрофии печени и некрозу гепатоцитов [1-3], к достоверному повышению концентрации эндогенного этанола в печени и тенденции к повышению уровня ацетальдегида в крови животных, который повреждает различные органы, в частности, печень [4]. Введение крысам 0,1 мл/100 г  $CCl_4$  вызывало через 1 сутки выраженный некроз паренхимы печени, а через 1-3 суток – повышение активности трансферазных ферментов аланинаминотрансферазы и аспар-татаминотрансферазы, концентрации фетопротейна в сыворотке крови, а последний является маркером гибели гепатоцитов в печени [5]. На фоне экспериментального токсического гепатита у крыс была установлена активация

процессов перекисного окисления липидов и окислительный стресс [6], выявлено угнетение процессов лимфообразования и транспорта лимфы [7]. Лимфати-ческой системе принадлежит важная роль в регуляции водно-солевого гомеостаза в организме. Особый интерес представляет ее функциональная роль при экспериментальном токсическом гепатите и перераспределении жидкости в водных секторах организма.

Цель исследования – изучить лимфоток и соотношение водных секторов организма при экспериментальном токсическом гепатите.

### **Материал и методы исследования**

Эксперименты проведены на 42 половозрелых белых лабораторных крысах-самцах массой 180-250 г. Для создания модели токсического гепатита использовали 50% масляный раствор четы-реххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>), который вводился внутривентриально (0,3 мг/кг) один раз в сутки в течение 3 суток через день. Наличие токсического гепатита у крыс было подтверждено результатами гистологических исследований тканей печени. Отдельные участки тканей печени фиксировали в 10% растворе формальдегида и заливали парафином. Готовили срезы толщиной 4-5 мк и окрашивали гематоксилином и эозином, изучали под световым микроскопом Leica – DM-1000.

Острые опыты проводились на 2 группах крыс: 1-я группа – контрольная (10 крыс) и 2-я группа – 32 крысы с моделью токсического гепатита. Эксперименты проводились с соблюдением основных принципов Хельсинской конвенции о гуманном отношении к лабораторным животным. Через 2 недели после окончания процедуры интоксикации крыс 4-х хлористым углеродом под эфирным наркозом прижизненно регистрировали лимфоток из грудного и печеночного лимфати-ческого сосудов, артериальное давление с помощью тензодатчиков Монитора МХ-01 и были взяты пробы лимфы и крови для исследований. В лимфе и плазме крови определяли содержание общего белка биуретовым методом. В опытах изучали диурез путем определения объема мочевого пузыря крысы с помощью градуированной канюли. Электролиты (ионы натрия, калия и кальция) определяли в плазме крови, лимфе и моче у крыс ионо-селективным методом на анализаторе ABL -615/625 фирмы Radiometer.

Для определения объема циркулирующей плазмы у интактных крыс и у крыс с токсическим гепатитом использовали классический метод с помощью красителя Т – 1824 (синька Эванса), кото-рый связывается с альбуминами плазмы [8] и бескровный, более современный метод интегральной реографии. Краситель синий Эванса (1000 мкг/мл) в физиологическом растворе (рабочий раствор) вводился крысам внутривенно (0,015 мл/100г массы тела). Предварительно строилась калибровочная кривая, для чего готовился ряд разведений из рабочего раствора от 10 до 1 мкг. С помощью полученной калибровочной кривой устанавливалась концентрация красителя в плазме на фотокалориметре ФЭК-2 (светофильтр красный, длина волны 625 nm). Объем циркулирующей плазмы вычисляли путем деления количества введенного красителя на его концентрацию. Общий объем циркулирующей крови вычисляли, учитывая показатель гематокрита, который определяли обще-принятым методом. Использование метода интегральной

реографии тела для определения ОЦК основано на том, что интегральное сопротивление тела находится в обратной зависимости от ОЦК поэтому, зная R – сопротивление (Ом) можно рассчитать объем циркулирующей крови. Главным преимуществом этого метода является его неинвазивность и возможность определения ОЦК неоднократно. Использовался реограф Мицар-РЕО (Россия). Полученный материал обработан статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

У крыс с токсическим гепатитом лимфоток из грудного протока снижался от  $0,31 \pm 0,02$  до  $0,18 \pm 0,02$  мл/ч, на 44% по сравнению с показателями животных из контрольной группы, а содержание общего белка в лимфе уменьшалось на 30% от контрольных данных. Артериальное давление в общей сонной артерии составило 90-100 мм рт. ст.

Изучение параметров биологических жидкостей у крыс в норме и при токсическом гепатите выявило снижение всех этих показателей по сравнению с показателями у контрольных животных. В 70% опытов диурез (мочевыделение из мочевого пузыря за единицу времени) при токсическом гепатите снижался от  $2,02 \pm 0,08$  до  $0,80 \pm 0,08$  мл/мин/100г/мт. В 30% опытов он оставался на уровне контрольного уровня. На фоне снижения лимфотока из грудного лимфатического протока у крыс с токсическим гепатитом происходило уменьшение объема печеночной лимфы до  $2,49 \pm 0,32$  мкл/мин/100г/мт,  $p < 0,05$  (контроль –  $7,46 \pm 0,55$  мкл/мин/100г/мт). Объем циркулирующей плазмы (ОЦП) у опытных крыс снижался на 16% от данных у интактных крыс. Вероятно, снижение объема циркулирующей крови у крыс при токсическом гепатите осуществляется за счет снижения объема плазмы, что подтверждается также данными гематокритного показателя (таблица 1).

Таблица 1 – Лимфоток, диурез, объем циркулирующей крови и объем циркулирующей плазмы

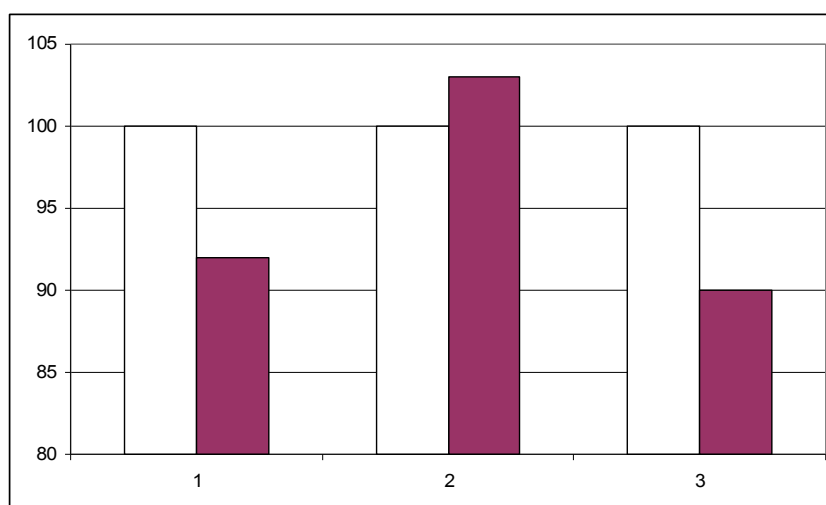
у крыс с токсическим гепатитом

Наименование	Контрольная группа	Группа с гепатитом
Объем плазмы по гематокриту	$53 \pm 2$	$43 \pm 3$
Лимфоток из грудного протока, мл/ч	$0,32 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,02^{**}$
Лимфоток из печеночного протока, мкл/мин/100г м.т.	$7,46 \pm 0,55$	$2,49 \pm 0,32^{**}$
Объем циркулирующей плазмы, мл/100г. массы тела.	$7,62 \pm 1,02$	$6,05 \pm 0,98^*$

Объем циркулирующей крови, мл/100г.м.т.	14,10 ± 2,00	12,34 ± 1,95*
Диурез, мкл/мин/100г.м.т.	2,00 ± 0,04	0,80 ± 0,10*
* Достоверно по сравнению с контролем при P <0,05*; P <0,01**.		

Как видно из представленных данных в таблице 1, лимфоток из грудного протока и печеночного сосуда снижался на фоне уменьшения объема циркулирующей крови, объема циркулирующей плазмы и уменьшения диуреза более, чем в 2 раза от показателей у интактных крыс. Уменьшение лимфотока из печеночного сосуда объясняется угнетением функционального состояния тканей печени, связанного с токсическим поражением гепатоцитов, часть которых погибает и заменяется на соединительную ткань, которая не участвует в процессе пищеварения [5].

Результаты проведенных исследований показали, что у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом содержание ионов натрия в плазме крови снижалось по сравнению с данными контрольных животных на 7,5% (рисунок). В лимфе уровень ионов натрия возрастал, а в моче снижался.



Обозначения: по оси ордината: сдвиги содержания ионов натрия, выраженные в % по сравнению с нормой, принятой за 100% (белые столбики), по оси абсцисс: закрашенные столбики – содержание ионов натрия по группам:  
1 – в плазме, 2 – в лимфе, 3 – в моче.

Сдвиги содержания ионов натрия в биологических жидкостях на фоне токсического гепатита у крыс

Концентрация ионов калия в плазме крови снижалась более значительно, на 24% по сравнению с контрольными данными и составила  $2,90 \pm 0,20$  ммоль/л.

Содержание ионов кальция уменьшалось почти в 2 раза. Концентрация электролитов в лимфе у крыс с токсическим гепатитом по сравнению с контролем возрастала (таблица 2). В лимфе повышалось содержание натрия, калия и незначительно содержание кальция. Выделение ионов натрия и калия с мочой у опытных животных по сравнению с интактными животными снижалось. В моче у крыс контрольной группы кальций не обнаруживался. Он появился в моче только у крыс с токсическим гепатитом.

Таблица 2 – Содержание электролитов в плазме крови, лимфе и моче у контрольной группы

(интактные крысы) и у группы крыс с токсическим гепатитом

Наименование	Контрольная группа	Группа с токсическим гепатитом
Плазма крови		
Натрий, ммоль/л	$140,00 \pm 5,12$	$129,5 \pm 4,0^*$
Калий, ммоль/л	$3,80 \pm 0,20$	$2,90 \pm 0,20^*$
Кальций, ммоль/л	$0,578 \pm 0,03$	$0,281 \pm 0,05^{**}$
Лимфа		
Натрий, ммоль/л	$135,15 \pm 4,11$	$140,15 \pm 4,00^*$
Калий, ммоль/л	$3,46 \pm 0,20$	$3,65 \pm 0,20^*$
Кальций, ммоль/л	$0,401 \pm 0,03$	$0,494 \pm 0,05$
Моча		
Натрий, ммоль/л	$16,41 \pm 1,02$	$14,93 \pm 1,01^*$
Калий, ммоль/л	$3,14 \pm 0,10$	$2,53 \pm 0,15^*$
Кальций, ммоль/л	отсутствует	$0,285 \pm 0,02^*$
* Достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05^*$ ; $P < 0,01^{**}$ .		

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что сдвиги в электролитном обмене и перераспределение жидкости в организме у крыс с токсическим гепатитом свидетельствуют о наличии значительных нарушений в регуляции водно-солевого гомеостаза организма. Вероятно, при токсическом гепатите вода и ряд электролитов, покидающие кровеносное русло, депонируются в

лимфатической системе и в интерстициальной жидкости, что продиктовано большой емкостью как лимфатической системы, так и интерстициального пространства. Уменьшение мочевого выделения из мочевого пузыря крыс при токсическом гепатите, вероятно, обусловлено функциональным и структурным поражением почек. Известно, что в эксперименте при интоксикации организма тяжелыми металлами в результате их мембранотоксического действия происходит изменение функциональной способности почек, угнетение электролитно-выделительной функции почек [9, 10]. Согласно данным литературы, у больных при различных хронических формах диффузного поражения печени высокой активности с выраженной гипербилирубинемией отмечается нарушение гемодинамики в почках в виде повышения сосудистого сопротивления [11].

Экспериментальные данные, полученные нами, позволяют полагать, что при токсическом гепатите в результате поражения печени и других органов и систем организма 4-х хлористым углеродом происходит адаптивное перераспределение жидкости и электролитов в водных секторах организма, направленное на поддержание гомеостаза организма в условиях патологии печени.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Оксенгендлер Г.И. Яды и организм. – СПб.: Наука, 1991. – 317 с.
- 2 Забродский П.Ф. Общая токсикология. – М., 2002. – С. 352-384.
- 3 Дудка В.Т., Михайлова А.И., Кузьминская О.Н., Чуева Т.В. Функциональная активность гепатоцитов и анти-оксидантный статус, их фармакологическая коррекция в условиях токсического поражения печени // Курский научно-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 5-8.
- 4 Пронько П.С. Сатановская В.И., Горенштейн Б.И., Кузмич А.Б., Пыжик Т.Н. Влияние пирувата, треонина и фосфоэтаноламина на обмен эндогенного ацетальдегида у крыс с токсическим поражением печени // Вопросы мед. химии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 278-288.
- 5 Jwai M., Morikowa T., Muramatsu A., Tanaka G. et al. Biological significance of AFP expression in liver injury induced by CCl<sub>4</sub> // Acta Histochem. et Cytochem. – 2000. – Vol. 33, N 1. – P. 17-22.
- 6 Колпаков МСА., Башкирова Ю.В., Грек О.Р. Лимфатическая система и окислительный гомеостаз у крыс с хроническим токсическим гепатитом // Матер. научной конф. «Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии». – Новосибирск, 2002. – С. 201-203.
- 7 Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н. Лимфодинамика и состав лимфы при токсическом гепатите // Тр. I-го съезда лимфологов Сибири. – Новосибирск, 2006. – С. 109-111.

8 Русняк И., Фелди М., Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения. – Будапешт, 1957. – 856 с.

9 Аксенова М.Е. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности // Нефрология и диализ. 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 37-38.

10 Киреев Р.А. Влияние ионов кадмия на свободно-радикальные процессы и активность Na, K-, АТФ-азы в тканях самок крыс // Токсикологический вестник. – 2005. – С. 12-15.

11 Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. – СПб.: Изд-во «Ренкор», 1995. – 480 с.

## REFERENCES

1 Oksengendler G.I. Jady i organizm. SPb.: Nauka, 1991. 317 s.

2 Zabrodskij P.F. Obshhaja toksikologija. M., 2002. S. 352-384.

3 Dudka V.T., Mihajlova A.I., Kuz'minskaja O.N., Chueva T.V. Funkcional'naja aktivnost' gepatocitov i antioksidantnyj status, ih farmakologicheskaja korekcija v uslovijah toksicheskogo porazhenija pecheni. Kurskij nauchno-prakt. vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. № 4. S. 5-8.

4 Pron'ko P.S. Satanovskaja V.I., Gorenshtejn B.I., Kuzmich A.B., Pyzhik T.N. Vlijanie piruvata, treonina i fosfojetanol-amina na obmen jendogenogo acetal'degida u krys s toksicheskim porazheniem pecheni. Voprosy med. himii. 2002. T. 48, № 3. S. 278-288.

5 Jwai M., Morikowa T., Muramatsu A., Tanaka G. et al. Biological significance of AFP expression in liver injury induced by CCl<sub>4</sub>. Acta Histochem. et Cytochem. 2000. Vol. 33, N 1. P. 17-22.

6 Kolpakov M.S.A., Bashkirova Ju.V., Grek O.R. Limfaticeskaja sistema i oksislitel'nyj gomeostaz u krys s hronicheskim toksicheskim gepatitom // Mater. nauchnoj konf. «Problemy jeksperimental'noj, klinicheskoy i profilakticheskoy limfologii». Novosibirsk, 2002. S. 201-203.

7 Bulekbaeva L.Je., Demchenko G.A., Abdreshov S.N. Limfodinamika i sostav limfy pri toksicheskom gepatite. Tr. I-go s#ezda limfologov Sibiri. Novosibirsk, 2006. S. 109-111.

8 Rusn'jak I., Feldi M., Sabo D. Fiziologija i patologija limfoobrashhenija. Budapesht, 1957. 856 s.

9 Aksenova M.E. Tjzhelye metally: mehanizmy nefrotoksichnosti. Nefrologija i dializ. 2000. T. 2, № 1-2. S. 37-38.

10 Kireev R.A. Vlijanie ionov kadmija na svobodno-radikal'nye processy i aktivnost' Na, K-, ATF-azy v tkanjah samok krys. Toksikologicheskij vestnik. 2005. S. 12-15.

11 Shulutko B.I. Bolezni pecheni i pochek. SPb.: Izd-vo «Ренкор», 1995. 480 s.

## Резюме

*Л. Е. Бөлекбаева, Г. А. Демченко, Б. Н. Әлібаева, А. С. Омарова,*

*С. Н. Әбдірешов, Н. А. Ахметбаева, С. О. Өсікбаева*

(ҚР БҒМ ҒК «Адам және жануарлар физиологиясы институты» РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы)

### ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДА УЛЫ ГЕПАТИТ КЕЗІНДЕ СУ МЕН ЭЛЕКТРОЛИТТЕРДІҢ ТАРАЛУЫ

Тәжірибеде улы гепатит кезінде, егеуқұйрықтардың бауыр және басқа да мүшелер мен жүйелерін төрт хлорлы көмірсутекпен уландыру нәтижесінде, организмнің сулы ортасында электролиттер мен сұйықтық-тардың тарлауының бейімделуі жүреді. Улы гепатит кезінде су мен электролиттер қан тамырларынан шыға отырып, бауыр патологиясы кезінде организмнің тепе-теңдігін сақтау үшін лимфа жүйесінде және интерстициалды кеңістікте жинақталады.

**Тірек сөздер:** улы гепатит, сулы кеңістік, электролиттер.

## Summary

*L. E. Bulekbaeva, G. A. Demchenko, B. N. Alibaeva, A. S. Omarova,*

*S. N. Abdreshov, N. A. Akhmetbaeva, S. O. Osikbaeva*

(RSE «Institute of Human and Animal Physiology» SC MES RK, Almaty, Republic of Kazakhstan)

### TOXIC HEPATITIS INDUCED WATER AND ELECTROLYTES REDISTRIBUTION IN RATS

Experiments in anesthetized rats subjected to a toxic hepatitis by using CCL<sub>4</sub> was revealed redistribution of water sectors and electrolytes, as a result of adaptation to the damage of liver and other organs. Water and electrolytes, leaving the bloodstream mainly deposited in the lymphatic and interstitial space, which is aimed at maintaining the homeostasis of the organism in the conditions of a pathology of the liver and other organs.

**Keywords:** toxic hepatic disease. water space, electrolytes.



*Поступила 02.10.2013 г.*