

Влияние борных минеральных лечебно-столовых вод на функциональное состояние печени экспериментальных животных с хронической алкоголизацией

Т.А. Золотарева, Б.А. Насибуллин, С.Г. Гуца, Н.А. Алексеенко,
А.Я. Олешко, А.В. Змиевский, Е.И. Бахолдина

ГУ «Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии Минздрава Украины»,
65014, г. Одесса, Лермонтовский пер. 6, Украина

В экспериментах на 60 белых крысах изучали структурно-функциональное состояние печени животных с хронической алкоголизацией (ХА) в сравнении с крысами, многократно получавшими борные минеральные воды (МВ). Модель ХА воспроизводили путем ежедневного введения крысам 25% водного раствора этанола в дозе 1,5% от массы тела в течение 45 сут. Раствор этанола крысам 2, 3 и 4-й групп вводили в пищевод через мягкий зонд с оливой. Для коррекции нарушений функциональной активности печени, вызванной ХА, были использованы фасованные МВ различного состава — «Лужанская» и «Поляна Квасова». Крысам 3-й и 4-й групп с 15-х суток от начала воспроизведения ХА ежедневно внутривентрикулярно через мягкий зонд с оливой вводили дегазированную МВ в количестве 1% от массы тела. Продолжительность курса введения МВ составила 30 сут. Установлено снижение под влиянием МВ проявлений ХА. Выявлены особенности лечебного действия МВ на проявления ХА. Полученные данные обосновывают возможность использования борных МВ для восстановления структурно-функциональных нарушений печени, возникающих при ХА.

Ключевые слова: хроническая алкоголизация; минеральные воды; структурно-функциональное состояние печени

Zolotareva T.A., Nasibullin B.A., Gushcha S.G., Alekseenko N.A., Oleshko A.Ya.,
Zmievsky A.V., Bakholdina E.I.

THE INFLUENCE OF BORON-CONTAINING THERAPEUTIC TABLE MINERAL WATERS ON THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN THE CHRONICALLY ALCOHOLIZED EXPERIMENTAL ANIMALS

State institution "The Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneotherapeutics"; Lermontovsky pereulok, 6, 65014 Odessa, The Ukraine

The objective of the present experimental study was to evaluate the structural and functional state of the liver in the rats chronically consuming alcohol and compare it with that of control animals regularly drinking boron-containing mineral water (MV). The model of chronic alcoholization (CA) was generated by daily injection of a 25% aqueous ethanol solution to 20 white rats at a dose of 1.5% of the body weight during 45 days. To the animals of groups 2, 3, and 4, the ethanol solution was administered into the oesophagus through a soft olive-tipped bougie. The disordered hepatic functional activity was corrected using bottled mineral waters of different composition ("Luzhanskaya", "Polyana kvasova"). The animals of groups 3 and 4 were given carbon dioxide-free mineral water (1.5% of body weight, daily) through the soft olive-tipped bougie during 15 days before the onset of ethanol administration. The total duration of MW consumption was 30 days. The study demonstrated that drinking mineral water significantly reduced manifestations of chronic alcoholization. Peculiarities of MV action on the manifestations of CA were elucidated. The data obtained provide the material for the development of the rationale for the use of boron-containing mineral water for the compensation of structural and functional disturbances in the liver associated with chronic alcoholization.

Key words: chronic alcoholization; mineral waters; structural and functional state of the liver

Алкоголизация — длительное, регулярное употребление алкогольных напитков населением, являясь на сегодняшний день актуальной медицинской и социальной проблемой не только в Украине, но и в других странах [5]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению механизмов биологического действия этанола, многие стороны его влияния на организм человека остаются не до конца понятыми [6]. Структурно-функциональные изменения в печени при алкоголизации

исследовались многими авторами [4, 8]. Поскольку алкогольные поражения гепатобилиарной системы и связанные с этим потеря трудоспособности и инвалидизация населения не снижаются, реабилитация этих поражений остается серьезной общегосударственной проблемой [15].

Поступление алкоголя в печень приводит к перенапряжению ее ферментных систем, что в свою очередь вызывает целый каскад последующих метаболических нарушений. Первым из промежуточных продуктов метаболизма алкоголя, образующихся в печени, является ацетальдегид, токсичность которого в 30 раз превышает токсичность этилового

Золотарева Татьяна Ананьевна (Zolotareva Tatiana Ananayevna), e-mail: kdlkdl2011@yandex.ua

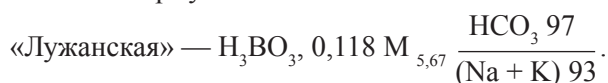
спирта. Его появление в тканях печени стимулирует процессы перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов, которые вызывают целый комплекс повреждений — разрушение фосфолипидов мембран, фрагментацию нуклеиновых кислот [2]. В свою очередь нарушение нуклеинового обмена стимулирует синтез и накопление алкогольного гиалина, который обуславливает развитие аутоиммунных реакций, в том числе гиперпродукцию противовоспалительных цитокинов, что создает дополнительную нагрузку на иммунную систему. Повреждение клеточных мембран гепатоцитов за счет снижения содержания в них фосфатидилхолина затрагивает ультраструктуру митохондрий, в результате чего снижается усвоение кислорода и энергетическое обеспечение тканей [16]. Для коррекции алкогольного повреждения гепатобилиарной системы используется широкий круг лекарственных веществ, обладающих протекторными свойствами, а также биологически активных веществ природного происхождения [11]. Среди последних можно отметить минеральные воды (МВ), которые, практически не имея противопоказаний, оказывают мощное биологическое действие, в том числе детоксикационное [13]. В частности, показано стимулирующее действие МВ на репарационные процессы в печени [1]. Положительный эффект действия МВ при их внутреннем применении связывают с особенностями их ионного состава, наличием биологически активных веществ и другими характеристиками [7, 12]. Исходя из вышеизложенного, перспективным решением проблемы гепатопротекции при хронической алкоголизации (ХА) может стать использование лечебных МВ.

Цель работы — изучить структурно-функциональные изменения печени крыс, вызванные ХА разной длительности, и оценить возможность коррекции этих нарушений внутренним дозированным применением борных МВ.

Материал и методы

В настоящей работе анализировали результаты, полученные при комплексном исследовании курсового влияния двух борсодержащих МВ на 60 белых крысах-самках линии Вистар. В соответствии с задачами работы животные были ранжированы на 4 группы по 15 особей в каждой. 1-я группа крыс служила контролем (интактные животные). У крыс 2, 3 и 4-й групп вызывали ХА. Крысы 2-й группы служили группой сравнения. Животные 3-й группы получали МВ «Лужанская», 4-й — МВ «Поляна Квасова».

Модель ХА воспроизводили путем ежедневного введения крысам 25% водного раствора этанола в дозе 1,5% от массы тела (из расчета 4 г 96% этанола на 1 кг) в течение 45 сут. Раствор этанола крысам 2—4-й групп вводили в пищевод через мягкий зонд с оливой ежедневно однократно. Для коррекции нарушений функциональной активности печени, вызванной ХА, использовали МВ различного химического состава. Формулы химического состава МВ:



Крысам 3-й и 4-й групп с 15-х суток от начала воспроизведения ХА ежедневно через мягкий зонд с оливой внутрижелудочно вводили дегазированную МВ в количестве 1% от массы тела. Продолжительность курса введения МВ составила 30 сут, общая длительность опыта — 45 сут. В ходе эксперимента материал для исследований отбирали через 16—18 ч после последнего введения МВ. Для комплексной оценки структурно-функционального состояния печени с помощью тиопенталовой пробы определяли состояние ее антитоксической функции. О функциональной активности печени судили по активности ферментов — аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), уровню общего билирубина и его фракций; проводили морфологические исследования структурных изменений ткани печени. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями у крыс группы сравнения и контрольной группы.

Определение показателей структурно-функциональной характеристики печени и их оценку осуществляли в соответствии с утвержденными методиками [14]. Статистическую обработку результатов проводили общепринятыми статистическими методами с использованием *t*-критерия Стьюдента [3].

Результаты и обсуждение

Длительная (45 сут) алкоголизация крыс сопровождается инактивацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствует достоверное ($p < 0,001$) удлинение времени медикаментозного сна и лишь тенденция к увеличению времени засыпания (см. таблицу). При алкоголизации, помимо детоксикационной функции, нарушаются и другие стороны деятельности печени. У подопытных крыс 2-й группы изменяется активность ферментов АлТ и АсТ, что обуславливает повышение индекса Ритиса и свидетельствует о наличии дистрофических процессов в гепатоцитах. Развитие дистрофических изменений в печени крыс при длительной алкоголизации подтверждают данные гистологических исследований. Дольчатость печеночной ткани и упорядоченность расположения гепатоцитов в балках сохранены, однако размеры гепатоцитов неодинаковы, особенно это выражено ближе к периферии долек, где расположение гепатоцитов неупорядоченное. Часть гепатоцитов имела обычный вид, в центре их расположено средних размеров плотное ядро, цитоплазма гомогенная бледно-базофильная. Часть гепатоцитов имела небольшое ядро, в цитоплазме определялись вакуоли в разных количествах. По углам долек вокруг сосудов триад выявлялись скопления лимфоцитов, межбалочные пространства имели щелевидную форму.

Развитие дистрофических процессов в печени сопровождалось инактивацией ее детоксикационной функции, что способствовало накоплению в организме крысы токсичных метаболитов. Это подтверждают данные об изменении соотношения фракций

Показатели функционального состояния печени крыс на 45-е сутки эксперимента ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа, контроль	2-я группа, модель ХА	3-я группа, ХА + МВ «Лужанская»	4-я группа, ХА + МВ «Поляна Квасова»
Время засыпания, мин	2,70 ± 0,10	2,91± 0,04 < 0,05	3,20 ± 0,02 < 0,05	3,36 ± 0,07 < 0,01
Длительность медикаментозного сна, мин	53,40 ± 1,26	59,11±1,10 < 0,01	50,12 ± 0,70 < 0,05	45,07 ± 1,23 < 0,01
АлТ, О/л	113,31 ± 2,13	83,56 ± 3,67 < 0,01	77,57 ± 2,67 < 0,01	88,91 ± 4,98 < 0,01
АсТ, О/л	289,64±1,12	267,43±5,40 < 0,01	219,29 ± 4,13 < 0,001	218,85±3,15 < 0,01
Индекс Ритиса	2,56 ± 0,11	3,22 ± 0,14 < 0,01	2,80 ± 0,56 > 0,5	2,42 ± 0,45 > 0,5
Билирубин, мкмоль/л:				
общий	8,44 ± 0,28	5,48 ± 0,44 < 0,01	7,53 ± 1,15 > 0,5	3,79 ± 0,35 < 0,01
прямой	3,06 ± 0,18	1,21 ± 0,12 < 0,01	1,55 ± 0,54 < 0,05	1,19 ± 0,12 < 0,01
непрямой	5,38 ± 0,15	4,27 ± 0,35 < 0,02	5,98 ± 1,40 > 0,5	2,59 ± 0,34 < 0,01

билирубина. В условиях ХА соотношение прямого и непрямого билирубина изменяется, непрямого становится в 3,5 раза больше, чем прямого, т. е. алкоголизация приводит к угнетению детоксикационной функции печени и накоплению токсичного метаболита, обладающего к тому же нейротоксичностью.

Курсовое воздействие на подопытных животных с алкоголизацией борных МВ изменяло функциональное состояние печени (см таблицу). В 3-й и 4-й группах по сравнению с интактными животными и крысами с элиминированной алкоголизацией достоверно возрастало время засыпания и одновременно сокращалось время медикаментозного сна у животных. Что касается динамики показателей АлТ и АсТ в 3-й и 4-й группах, то не отмечено достоверных различий по сравнению с таковой у животных с элиминированной алкоголизацией (2-я группа). Достоверное снижение активности АсТ при введении МВ «Лужанская» и «Поляна Квасова» способствовало снижению величины индекса Ритиса практически до уровня показателей у интактных животных. Следовательно, можно полагать, что применение МВ, содержащих бор, уменьшает дистрофические процессы в гепатоцитах.

При гистологических исследованиях печени крыс, получавших МВ «Лужанская», особых изменений микроскопической картины по сравнению с таковой у крыс с элиминированной ХА не выявили: сохранялась дольчатость, присутствовали клетки с вакуолизацией цитоплазмы. Особенностью у крыс этой группы явилось наличие ядер печеночных клеток с четким гранулярно-волоконистым рисунком хроматина и эозинофилия цитоплазмы. Кроме того, межбалочные пространства несколько расширены. При гистологических исследованиях печени крыс, получавших МВ «Поляна Квасова», не выявили гепатоцитов с вакуолизацией цитоплазмы. Возле сосудов триад не сохраняются скопления лимфоцитов. Что касается самих гепатоцитов, то для них была характерна зернистая эозинофильная цитоплазма и посветлевшие ядра с четким рисунком хроматина. Другими словами, при использовании МВ «Поляна Квасова» отмечается более значимое восстановление структурной организации печени алкоголизированных крыс.

О влиянии борных МВ на детоксикационную функцию печени свидетельствуют изменения по-

казателей общего билирубина и его фракций. Так, на фоне применения МВ «Лужанская» (см. таблицу) содержание общего билирубина приближалось к норме. В то же время соотношение непрямого и прямого билирубина составило 3,85, т. е. по степени преобладания токсичного билирубина соответствовало результатам во 2-й группе (алкоголизированные крысы). Все это свидетельствовало о сохранении нарушений детоксикационной функции печени. Эти данные согласуются с фактом сохранения у крыс, получавших МВ «Лужанская», дистрофических изменений в печени. Наблюдаемое у крыс, получавших МВ «Поляна Квасова», дальнейшее уменьшение содержания общего билирубина свидетельствует об угнетении процессов желчеобразования, что согласуется с известным действием бора, которого в этой МВ больше, чем в МВ «Лужанская» [10]. При этом соотношение не прямой/прямой билирубин составило 2,71, что выше, чем у интактных крыс, но меньше, чем в других опытных группах. Можно полагать, что угнетение желчеобразования способствует усилению детоксикационной деятельности гепатоцитов.

Таким образом, проведенные исследования показали, что длительная алкоголизация крыс сопровождается формированием дистрофических изменений в печени и нарушением ее детоксикационной функции. Применение борных МВ уменьшает в той или иной степени (в зависимости от концентрации бора) дистрофические изменения в гепатоцитах и позитивно влияет на детоксикационную функцию печени. Результаты экспериментальных исследований научно обосновывают применение борных МВ, в том числе в комплексе с другими лечебными факторами для коррекции проявлений ХА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ерохин Ю.А., Ануфриева Е.Ю. Злоупотребление алкоголем в России и его последствия. В кн.: Сборник статей VI Международной практической конференции «Экология и безопасность жизнедеятельности». Пенза: РИО ПГСХА, 2006; 111—3.
2. Жуков В.Е., Скалич И.П. Моделирование алкогольной интоксикации водкой марки «Байкал». Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2010; 1: 49—51.
3. Доркина Е.Г., Сергеева Е.О., Саджая Л.А., Терехов А.Ю., Парфентьева Е.П., Скульте И.В. Изучение влияния флавоноидов на системы детоксикации ксенобиотиков при курсовой алкоголизации.

- ции крыс. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2009; 19 (1): 74.
4. Картифужова Ж.В., Решетник Є.М., Павлович С.І. Вплив опіоїдів на гістоструктуру печінки та вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові при експериментальному алкогольному гепатиті у щурів. Таврический медико-биологический вестник. 2012; 15 (3), ч. 1: 148—50.
 5. Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Чаура А.Г. Експериментальне обґрунтування та електрофармакологічне лікування алкогольного полінейропатії. Вестник физиотерапии и курортологии. 2011; 2: 81—3.
 6. Влох І.Й., Шкаволяк А.В., Гринчишин Н.М., Павлюст Л.П., Гуль А.Л. Потоки Na^+ опосередковані $\text{Na}, \text{K}, \text{Cl}$ -котранспортом і Na / Li -протитранспортом, в еритроцитах щурів після хронічного алкогольного впливу. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2006; 2: 7—11.
 7. Ярцишин Р.І., Шаповал О.А. Роль ендогенної інтоксикації у прогресуванні цирозу печінки. Галицький лікарський вісник. 2011; 18 (2): 134—8.
 8. Кушнерова Н.Ф., Рахманін Ю.А., Гордейчук Т.Н., Фоменко С.Е., Добряков Ю.И., Лесникова Л. Н. Применение биологически активных веществ морских гидробионтов для коррекции нарушений липидного обмена при алкогольной интоксикации. Гигиена и санитария. 2000; 3: 70—3.
 9. Полушина Н.Д., Фролков В.К., Репс В.Ф. Питъевые минеральные воды как корректоры гормональных и моторно-эвакуаторных нарушений при хронической алкогольной интоксикации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1996; 3: 38—9.
 10. Бабов К.Д., Золотарева Т.А., Насибуллин Б.А. Особенности биологического действия минеральных вод разной минерализации. К.: КИМ; 2009.
 11. Зубкова С.М. Антиоксидантная активность минеральных вод. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2008; 5: 3—8.
 12. Павлова Е.С., Бахольдина Е.И., Бацко Е.С., Пушкарь Е.И. Влияние минеральных вод различного макросостава и содержания биологически активных веществ на неспецифические механизмы формирования адаптационных процессов. Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия. 2008; 3: 19—22.
 13. Про затвердження методичних рекомендацій з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів: Наказ МОЗ України № 692, від 28.09.09. Київ; 2009.
 14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
 15. Крашеница Г.М., Ботвінева Л.А. Динамика гликогемостаза у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом под влиянием приема минеральных вод. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 1992; 3: 21—4.
 16. Конопельнюк В.В., Войтенко В.В., Савчук О.М. Вміст серотоніну та триптофану в сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Одеський медичний журнал. 2013; 136 (2): 8—11.
 2. Vlokh I.Y., Shkavolyak A.V., Grinchishin N.M., Pavlyust L.P., Gul' A.L. Flow of Na^+ mediated by $\text{Na}, \text{K}, \text{Cl}$ -and cotransport Na/Li -protytransport in erythrocytes of rats after chronic alcohol exposure. Experimental and clinical physiology and biochemistry. 2006; 2: 7—11 (in Ukrainian).
 3. Glants S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika; 1999 (in Russian).
 4. Dorkina E.G. Sergeeva E.O., Sadzhaya L.A., Terekhov A.Yu., Parfent'eva E.P., Skul'te I.V. Studies on the effect of flavonoids on xenobiotic detoxification system in course of alcoholism in rats. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2009; 19 (1): 74 (in Russian).
 5. Erokhin Yu.A., Anyfrieve E.Yu. Alcohol abuse in Russia and its consequences. In.: Collection of Articles VI International Conference "Ecology and life safety." Penza: RIO PGSHA; 2006: 111—3 (in Russian).
 6. Zhukov V.E., Skalich I.P. Modeling of alcohol intoxication vodka brand "Baikal". Bulletin of the Volgograd Research Center RAMN. 2010; 1: 49—51 (in Russian).
 7. Zubkova S.M. The antioxidant activity of mineral water. Physiotherapy, balneology and rehabilitation. 2008; 5: 3—8 (in Russian).
 8. Kartifuzova Zh.V., Reshetnik E.M., Pavlovich S.I. Effect of opioids on histostucture liver and thyroid hormone content in blood serum in experimental alcoholic hepatitis in rats. Tavrichesky Medical and Biological Bulletin. 2012; 15 (3), V. 1: 148—50 (in Ukrainian).
 9. Konopel'nyuk V.V., Voytenko V.V., Savchuk O.M. The content of serotonin and tryptophan in serum of rats under conditions of chronic alcohol intoxication. Odessa Medical Journal. 2013; 136 (2): 8—11 (in Ukrainian).
 10. Krashenitsa G.M., Botvineva L.A. Dynamics of glikogomeostaz in patients with insulin dependent diabetes mellitus influenced the reception of mineral water. Questions of balneology, physical therapy and medical physical culture. 1992; 3: 21—4 (in Russian).
 11. Kushnerova N.F., Rakhmanin Yu.A., Gordeychuk T.N., Fomenko S.E., Dobryakov Yu.I., Lesnikova L. N. The use of biologically active substances marine organisms for the correction of lipid metabolism in alcoholic intoxication. Hygiene and sanitation. 2000; 3: 70—3 (in Russian).
 12. Pavlova E.S., Bakholdina E.I., Batsko E.S., Pushkar' E.I. Influence of mineral waters of different macro structure and the content of biologically active substances to non-specific mechanisms of adaptation processes. Medical rehabilitation, balneology, physiotherapy. 2008; 3: 19—22 (in Russian).
 13. Polushina N.D., Frolov V.K., Reps V.F. Pitevye mineral water as a proof-of hormonal and motor-evacuation disorders in chronic alcohol intoxication. Questions of balneology, physical therapy and medical physical culture. 1996; 3: 38—9 (in Russian).
 14. On approval of the recommendations of the research methods of biological effects of natural medical resources and preformed medicines: MOH of Ukraine № 692, from 28.09.09. Kiev: 2009 (in Ukrainian).
 15. Stoyanov O.M., Vast'yanov R.S., Chaura A.G. Experimental study of electricity and pharmacological treatment for alcohol polyneuropathy. Bulletin of Physiotherapy and Health Resort. 2011; 2: 81—3 (in Ukrainian).
 16. Yartsishin R.I., Shapoval O.A. The role of endogenous intoxication in the progression of liver cirrhosis. Galician drug Gazette. 2011; 18 (2): 134—138 (in Ukrainian).

REFERENCES

1. Babov K.D., Zolotareva T.A., Nasibullin B.A. Features of the biological action of mineral waters of different mineralization. Kiev: KIM; 2009 (in Russian).

Поступила 24.10.13