

20. *McKechnie N. M., Johnson N. F., Foulds W. S.* The combined effects of light and acute ischemia on the structure of the rabbit retina: a light and electron microscopic study // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1982. Vol. 22. № 4. P. 449–459.
21. *Mergner W. J., Chang S. H., Trump B. F.* Studies on the pathogenesis of ischemic cell injury. V. Morphologic changes of the pars convoluta (P1 and P2) of the proximal tubule of rat kidney made ischemic in vitro // *Virchows Arch. B. Cell Pathol.* 1976. Vol. 21. № 3. P. 211–228.
22. *Michiels C.* Physiological and pathological responses to hypoxia // *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 164. № 6. P. 1875–1882.
23. *Miller R. R., Sumner H. W.* Argyrophilic cell hyperplasia and an atypical carcinoid tumor in chronic ulcerative colitis // *Cancer.* 1982. Vol. 50. № 12. P. 2920–2925.
24. *Rindi G., Leiter A. B., Kopin A. S., Bordi C., Solcia E.* The «normal» endocrine cell of the gut. Changing concepts and new evidences // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1014. P. 1–12.
25. *Shafik A.* Sacral magnetic stimulation in puborectalis paradoxical syndrome // *Acta. Chir. Iugosl.* 2002. Vol. 49. № 2. P. 27–32.

*Дубовая Т. К., Цибулевский А. Ю., Деев А. И., Сергеев А. И., Раимова Э. Ш.*

## **К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И СИСТЕМЫ СЫВОРОТОЧНЫХ АЛЬБУМИНОВ**

*Кафедра гистологии и эмбриологии (заведующий – проф. Т. К. Дубовая) лечебного факультета Российского государственного медицинского университета  
им. Н. И. Пирогова, Москва, e-mail: aut577@gmail.com*

Изучение проявлений интоксикации организма тетрахлорметаном (ТХМ) является актуальным, так как галоидные производные алифатических углеводов широко применяются в различных областях народного хозяйства и в экспериментальной биологии [2, 3, 4]. Развитие и исход отравлений обусловлены не только активным участием данного органа в процессах детоксикации ксенобиотиков, но и тем, что печень является продуцентом сывороточных альбуминов (СА) [1, 5]. Мы поставили перед собой задачу изучить морфофункциональные изменения печени и системы СА при остром отравлении ТХМ, а также уточнить роль в патогенезе данного патологического состояния таких факторов, как гипоксия и активация свободнорадикального окисления липидов.

**Материал и методы исследования.** В эксперименте использовано 58 белых крыс-самцов (массой 180–210 г), 30 из которых подвергали затравке ТХМ (п/к введение 3,2 г/кг в виде масляного раствора); 14 подопытным животным за 12 ч до и после затравки вводили гамма-оксибутират натрия (100 мг/кг, в/м) и дибунол (2,6-дитретбутил-4-метилфенол, 25 мг/кг, внутривентриально). Остальные крысы служили контролем. Подопытных и контрольных крыс выводили из эксперимента через 24 часа после затравки. Для оценки структурно-функционального статуса печени использовали морфологические (удельная площадь зон некроза

и синусоидных капилляров), биофизические (содержание общей воды и времени спин-решеточной –  $T_1$  и спин-спиновой –  $T_2$  релаксации) и биохимические (активность аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, концентрация глюкозы) характеристики. Состояние системы СА оценивали на основании следующих параметров: общая концентрация альбуминов в сыворотке, константа связывания, число участков связывания на молекуле, константа тушения связанного с СА флуоресцентного зонда 1-(Фениламино)-8-сульфонафталина (АНС) нитратом калия, доля флуоресценции связанного АНС, доступного для тушителя.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Подтверждено существующее представление о том, что интоксикация организма ТХМ приводит к появлению в печени очагов центрлобулярного некроза. При этом в областях некроза часто отмечается инфильтрация лимфоидно-гистиоцитарными элементами. Часть гепатоцитов (как правило, прилежащих к зонам некроза) отличается вакуолизированной цитоплазмой, компактизированным или резко просветленным ядром (измененные гепатоциты). Наряду с этим наблюдается расширение внутридольковых капилляров и стаз крови в них. Морфометрический анализ показал, что удельная площадь, занимаемая некротизированными гепатоцитами, составляет  $11,2 \pm 1,0$  %, измененными паренхиматозными клетками –  $40,5 \pm 4,3$  %, интактными гепатоцитами –  $48,3 \pm 5,0$  %, синусоидными капиллярами –  $11,9 \pm 0,1$ . Более значительно в этих условиях изменяется (уменьшается) константа связывания, что приводит к заметному снижению усредненной связывающей способности сыворотки. При этом резерв связывания СА, рассчитанный как отношение среднего числа участков связывания на одной молекуле белка к общей концентрации альбумина в сыворотке, возрастает. Это, по всей вероятности, свидетельствует о том, что в условиях интоксикации ТХМ происходит частичное обновление популяции молекул СА за счет мобилизации их тканевых резервов или (и) усиленного синтеза *de novo* (компенсаторная реакция). Особого внимания заслуживает факт более чем трехкратного увеличения квантового выхода АНС в комплексе с СА у животных, подвергнутых затравке ТХМ. В основе данного феномена, по видимому, лежит изменение характера взаимодействия СА с АНС в этих условиях – немодифицированные под действием токсиканта и мобилизованные из резервов молекулы СА более глубоко «заглатывают» зонд и таким образом эффективно экранируют его от молекул воды. Вместе с тем это обстоятельство вовсе не означает, что зонд в структуре комплекса становится менее доступным для определенных тушителей. Исследование ферментов сыворотки, отражающих морфофункциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ), показало, что интоксикация организма ТХМ сопровождается повышением их активности (на 334,8, 46,4 и 37,2 % соответственно). Введение крысам, подвергнутым интоксикации ТХМ, антигипоксанта гамма-оксибутирата натрия и антирадикального антиоксиданта дибунола оказывает выраженный положительный эффект на развитие структурных изменений в печени: уменьшается удельная площадь, занимаемая некротизированными и измененными гепатоцитами, и увеличивается удельная площадь, приходящаяся на интактные паренхиматозные клетки. Также уменьшается (и достигает контрольного уровня) удельная площадь синусоидных ка-

пилляров. Установлено, что введение гамма-оксибутирата натрия (но не дибунола) интоксцированным крысам приводит к нормализации данного параметра, по всей вероятности, путем увеличения числа участков связывания на молекуле СА. Положительное терапевтическое действие на конъюгационную функцию СА изученные препараты могут оказывать посредством изменения свойств его связывающих центров, на что указывает факт снижения до контрольного уровня повышенного в условиях интоксикации ТХМ квантового выхода АНС в комплексе зонд-белок (дибунол, гамма-оксибутират натрия), а также снижения доступности АНС для тушителя в составе последнего (дибунол). Причина сравнительно низкой фармакологической эффективности дибунола в данных условиях предположительно заключается в том, что он уменьшает константу связывания, по-видимому, в результате непосредственного взаимодействия гидрофобных молекул препарата с СА.

Острое отравление организма ТХМ сопровождается развитием в печени комплекса структурно-метаболических изменений, проявляющихся в образовании центрлобулярных некрозов, расширении синусоидных капилляров и стазе крови в них, увеличении содержания общей воды, изменениях магнитно-релаксационных характеристик, свидетельствующих об уменьшении степени структурированности воды. На повреждение клеток печеночной паренхимы также указывает факт повышения активности АЛТ, АСТ, ЛДГ в сыворотке крови. Со стороны СА отмечается тенденция к уменьшению их общей концентрации в крови, снижение константы связывания флуоресцентного зонда, возрастание усредненного числа участков связывания зонда, приходящихся на одну молекулу альбумина, повышение доступности зонда в комплексе «белок-зонд» для тушителя. Положительный эффект антигипоксанта гамма-оксибутирата натрия и антирадикального антиоксиданта дибунола на состояние печени и системы СА в условиях интоксикации ТХМ указывает на существенную роль гипоксии и активации перекисного окисления липидов в развитии данной формы химической патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Грызунов Ю. А., Закс И. О., Мороз В. В.* и др. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях // *Анестезиология и реаниматология*. 2004. № 4. С. 68–74.
2. *Захаров В. В., Оприщенко С. А., Русанов В. М.* Альбумин человека. М.: МЕДПРАКТИКА, 2006.
3. *Скакун Н. П., Писько Г. Т., Мосейчук И. П.* Поражение печени четыреххлористым углеродом. М.: НИИ ТЭХМ, 1989.
4. *Calabrese E., Leonard D. Zhao Xiaoqiang* Role of Tissue Repair in Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity in Male and Female Sprague-Dawley and Wistar Rats // *International Journal of Toxicology*. 1996. Vol. 15. P. 62–69.
5. *McIntyre C., Fluck R., Freeman J.* Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002. Vol. 17. P. 316–317.