

УДК: 615.327:546.19].076.9 ГРНТИ: 34.39.03

DOI: 10.15643/jscientia.2018.01.005

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЗДОРОВЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ МЫШЬЯКОВИСТОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ

С. Г. Гуща

Украинский научно-исследовательский институт медицинской реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения Украины
Украина, 65014 г. Одесса, Лермонтовский пер., 6

✉ Гуща Сергей Геннадиевич – gushchasergey@rambler.ru

Статья посвящена изучению влияния мышьяковистой минеральной воды (МВ) на организм здоровых белых крыс при ее внутреннем применении. МВ не оказывает токсического влияния и не вызывает патологические изменения в организме животных. Установлено легкое седативное действие на функциональное состояние центральной нервной системы и эмоциональную активность животных, значительное стимулирующее влияние на функциональное состояние почек и умеренно стимулирующее – на желчевыводящую функцию печени. Выявлено снижение активности аэробного окисления в тканях исследованных органов (желудок, печень, почки). Сформулированы направления дальнейших экспериментальных исследований.

Ключевые слова: мышьяковистая минеральная вода, биологическая активность, токсичность, структурно-функциональное состояние организма, белые крысы.

COMPREHENSIVE EVALUATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN HEALTHY RATS UNDER THE INFLUENCE OF INTERNAL USE ARSENIC MINERAL WATER

S. G. Gushcha

Institute Research of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine
6 Lermontovsky Lane, 65014 Odessa, Ukraine

✉ Gushcha Sergey – gushchasergey@rambler.ru

The article is devoted to the study of the influence of arsenic mineral water (MW) with its internal application to the organism of healthy white rats. MW does not have toxic effects and does not cause pathological changes in the organism of animals. There was established a slight sedative effect on the functional state of the central nervous system and emotional activity of animals, a significant stimulating effect on the functional state of the kidneys and a moderate stimulating effect on the bile-excretory function of the liver. A decrease in the activity of aerobic oxidation in the tissues of the studied organs (stomach, liver, kidneys) was detected. Directions for further experimental studies are formulated.

Keywords: arsenic mineral water, biological activity, toxicity, structural and functional state of the organism, white rats.

Отношение к мышьяку, как к яду изменилось в XX веке, благодаря проводимым в то время экспериментальным исследованиям, способствовавшим созданию современного представления о роли арсеноедефицитных состояний, которые у животных главным образом определяются в нарушении репродуктивной функции и преждевременной гибели потомства. Кроме того, дефицит мышьяка приводит к повышению содержания меди и особенно марганца в органах свиней, коз и крыс. У взрослых крыс нарушается обмен аминокислот и угнетается синтез белка в микросомах печени [1]. У человека на сегодняшний день наличие арсеноедефицитного состояния не доказано.

Следует отметить, что во многих минеральных водах (особенно слабо- и маломинерализованных, общая минерализация которых составляет 0,20-5 г/л) определяющая роль в механизме их лечебного действия принадлежит биологически активным компонентам, соединениям и микроэлементам, к которым относится мышьяк [2]. Мышьяковистые воды являются редкой разновидностью минеральных вод (МВ). Принятой в Украине бальнеологической нормой (т.е. проявляющей терапевтические свойства) для мышьяковистых МВ считается содержание мышьяка от 1,5 мг/дм³ [3, 5]. Обычно мышьяковистые МВ (ММВ) используют в курортологии и восстановительной медицине в виде ванн МВ [4]. Однако в последнее время в курортологии уделяется

внимание внутреннему применению ММВ, в связи с их высокой эффективностью при лечении больных, подвергшихся лучевому облучению, а также при заболеваниях, в патогенезе которых имеет место нарушение клеточного метаболизма, а именно, при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, гипертиреозе [5]. Установлено, что в организме ММВ вызывают преобладание процессов ассимиляции над процессами диссимиляции и способствуют росту и укреплению организма, оказывая тонизирующее действие. Они благоприятно влияют на кроветворную систему и функцию печени, что является основанием к применению ММВ с анемиями, гепатитами и панкреатитами [6].

Несмотря на вышеизложенные данные, следует отметить, что механизм лечебного действия мышьяка, тем более в составе МВ, мало изучен [7], что позволяет считать исследования в этой области актуальными и перспективными.

Цель исследования. Изучить влияние мышьяковистой минеральной воды на состояние организма здоровых белых крыс при ее курсовом внутреннем применении.

Материалы и методы. Эксперимент проводился на 40 белых крысах самках массой тела 180,0-200,0 г, в соответствии с рекомендациями и правилами, регламентированными соответствующими документами [8, 9].

МВ вводили в пищевод мягким зондиком с оливкой,

Таблица 1

**Влияние курсового внутреннего применения мышьяковистой МВ
на функциональное состояние нервной системы здоровых крыс $M \pm m$**

Показатели	I группа контрольная	II группа с курсом МВ	D	P
Количество выходов в центр, n	2,00 ± 0,40	1,93 ± 0,15	– 0,07	> 0,5
Остановки, n	1,83 ± 0,10	1,94 ± 0,05	+ 0,11	> 0,2
Остановки, с	140,83 ± 11,67	224,68 ± 4,21	+ 83,85	< 0,001
Количество пересеченных квадратов, n	52,33 ± 5,50	40,74 ± 1,68	– 11,58	< 0,001
Количество стоек, n	12,33 ± 1,51	6,53 ± 0,26	– 5,80	< 0,01
Количество заглядываний в норки, n	9,33 ± 0,83	9,47 ± 0,31	+ 0,14	> 0,5
Грумминг, n	5,00 ± 0,42	3,08 ± 0,09	– 1,92	< 0,01
Грумминг, с	37,00 ± 3,76	33,49 ± 1,04	– 3,51	> 0,2
Количество актов дефекаций (болюсы), n	3,20 ± 0,47	1,91 ± 0,14	– 1,29	< 0,05
Количество актов уриаций, n	6,20 ± 0,22	7,81 ± 0,45	+ 1,61	< 0,02

$p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с группой контроля; n – количество движений или актов; s – длительность в секундах.

Таблица 2

**Влияние курсового внутреннего применения мышьяковистой МВ
на функциональное состояние почек здоровых крыс, $M \pm m$**

Показатели	I группа контрольная	II группа с курсом МВ	D	P
Объем суточного диуреза, мл/дм ² поверхности тела	1,18 ± 0,12	3,00 ± 0,04	+ 1,82	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/(дм ² ×мин.)	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,001	+ 0,05	< 0,001
Канальцевая реабсорбция, процент к фильтрации, %	99,27 ± 0,06	98,4 ± 0,02	– 0,87	< 0,001
Выведение креатинина, моль	0,011 ± 0,001	0,018 ± 0,0001	+ 0,007	< 0,001
Выведение мочевины, моль	0,79 ± 0,05	0,94 ± 0,01	+ 0,15	< 0,001
Выведение хлоридов, моль	0,45 ± 0,05	0,94 ± 0,01	+ 0,49	< 0,001
pH суточной мочи, ед. pH	6,36 ± 0,17	7,00 ± 0,03	+ 0,64	< 0,01

$p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с группой контроля.

один раз в сутки курсом 14 дней, в дозе 1 % от массы тела, в вечернее время, учитывая особенности суточного биоритма животных. Животные были разделены на две группы. Первую контрольную группу сравнения (20 особей) составляли интактные животные, которые получали отстоянную водопроводную воду в режиме свободного доступа к поилкам. Вторую группу (20 особей) составляли животные, которые на фоне свободного доступа к поилкам, получали в режиме зондирования мышьяковистую МВ.

Исследовали:

– функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) и эмоциональное состояние на ВНС с помощью методики «открытое поле» [10, 11, 12]. При обработке результатов рассчитывали следующие суммарные показатели:

- локомоторная активность (ЛА) – сумма количества выходов животных в центр установки «открытое поле» и количества остановок и длительности остановок;
- ориентировочно-исследовательское поведение (ОИП) – сумма количества пересеченных квадратов, вертикальных стоек, заглядываний в норки;
- эмоциональная активность (ЭА) – сумма количества и длительности актов грумминга (чистка и мытье

животных), сумма уриаций и дефекаций (болюсов);

– функциональное состояние почек оценивали по активности процессов мочеобразования (скорость клубочковой фильтрации, канальцевая реабсорбция и объем суточного диуреза) и выводящей функции (экскреция креатинина, мочевины и хлоридов); также определяли pH суточной мочи.

– биохимическими методами изучали активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ), уровень общего билирубина и его фракций, концентрацию креатинина и мочевины; а так же состояние антиоксидантной системы (АОС) по активности каталазы, а состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) – по концентрации малонового диальдегида (МДА);

Животных по завершению эксперимента выводили из опыта под эфирным наркозом и проводили макроскопические исследования внутренних органов. Морфологическими исследованиями определяли структурные изменения ткани желудка, печени, сердца и почек. Проводили гистохимические реакции по установлению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условных единицах оптической плотности. Методические приемы и методики, использованные при проведении ис-

Таблица 3

**Влияние курсового внутреннего применения мышьяковистой МВ
на функциональное состояние почек здоровых крыс, $M \pm m$**

Показатели	I группа контрольная	II группа с курсом МВ	D	P
АлТ, Е/л	113,31 ± 2,13	99,77 ± 4,88	– 13,54	< 0,05
АсТ, Е/л	289,64 ± 12,12	216,49 ± 7,54	– 73,15	< 0,01
Индекс Ритиса	2,56 ± 0,11	2,20 ± 0,18	– 0,36	> 0,5
Билирубин, мкмоль/л				
Общий	8,44 ± 0,28	4,29 ± 0,31	– 4,15	< 0,01
Прямой	3,06 ± 0,18	1,87 ± 0,10	– 1,19	< 0,01
Непрямой	5,38 ± 0,15	2,42 ± 0,21	– 2,96	< 0,01
Креатинин, мкмоль/л	47,80 ± 0,63	46,80 ± 2,85	– 1,00	> 0,5
Мочевина, моль/л	2,80 ± 0,27	3,00 ± 0,14	+ 0,20	> 0,5
ПОЛ (МДА), нмоль/(мин.-мг)	5,94 ± 0,21	6,29 ± 0,37	+ 0,35	> 0,5
АОС (Каталаза), %	76,70 ± 1,52	77,90 ± 1,81	+ 1,20	> 0,5

$p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с группой контроля.

следований, соответствуют методическим рекомендациям [13, 14]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ для медико-биологических исследований Statistica и Excel [15]. Достоверными изменениями считались те, что находились в границах достоверности по таблицам Стьюдента $< 0,05$.

В исследовании использована минеральная вода скважины № 353 санатория «Горная Тиса» села Квасы Раховского района Закарпатской области (Украина). По химическому составу она является углекислой борной мышьяковистой маломинерализованной хлоридно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой. Общая минерализация составляет – 2,03-2,79 г/л, содержание углекислоты – 0,70-1,05 г/л; содержание мышьяка – 0,0005-0,0042,03 г/л; содержание ортоборной кислоты – 0,077-0,108 г/л; железа в концентрации 6,5-12,5 мг/л.

Результаты и обсуждение. Под влиянием ММВ у животных отмечено некоторое снижение локомоторной активности (табл. 1). На 60 % увеличивается длительность остановок ($p < 0,001$).

Количество остановок и количество выходов в центр не отличается от данных контроля ($p > 0,2$ и $p > 0,5$). Установлено снижение количества пересеченных квадратов на 11% ($p < 0,001$), вертикальных стоек на 56 % ($p < 0,001$), при этом количество заглядываний в норки не отличается от показателя группы сравнения ($p > 0,5$). Полученные данные свидетельствуют о легком успокаивающем действии ММВ на состояние ЦНС.

Определено снижение количества актов груминга на 40 % и уменьшение количества дефекаций (болюсов) на 41 % на фоне сохранения длительности груминга на уровне контрольной группы ($p > 0,2$). Увеличение актов уринаций на 26 %, можно объяснить мочегонным действием, которое оказывает ММВ. Суммируя полученные данные можно считать, что эмоциональная активность крыс под действием ММВ заметно снижается.

Данные по исследованию функционального состояния почек животных, получавших мышьяковистую МВ, приведенные в таблице 2.

Установлено значительное стимулирующее действие ММВ на исследованные показатели функций почек. Определено увеличение объема суточного диуреза на 154 %, как за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации на 45 %, так и за счет значительного снижения процесса канальцевой реабсорбции ($p < 0,001$). Экскреция конечных продуктов азотистого обмена — креатинина, мочевины и хлоридов, увеличивается на 63, 20 и 109 % соответственно. Реакция pH суточной мочи ощелачивается.

Применение ММВ приводит к достоверному снижению активности ферментов переаминирования — АлТ и АсТ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$). Индекс Ритиса в сравнении с показателем группы контроля не изменяется ($p > 0,5$). Установлено достоверное снижение по сравнению с контрольными величинами уровня билирубина, за счет снижения его фракций — прямого и непрямого билирубина (при $p < 0,01$). Уровень креатинина и мочевины в крови животных получавших МВ, не изменяется ($p > 0,5$).

Баланс в системах ПОЛ/АОС не изменяется, о чем свидетельствует отсутствие достоверных изменений МДА и каталазы в сравнении с показателями контрольной группы животных ($p > 0,5$).

Морфологическими исследованиями органов крыс, получавших мышьяковистую МВ установлено следующее.

Желудок: подслизистая пластинка плотная, образующие ее волокна набухшие. Бокаловидные клетки увеличены, содержат много слизи.

Печень: дольчатая структура сохранена, гепатоциты упакованы в балки, межбалковые пространства расширены. Ядра гепатоцитов темные, средних размеров. Цитоплазма гепатоцитов гомогенная.

Сердце: послойная и пучковая организация миокарда без изменений, как и внешний вид кардиомиоцитов.

Почки: структурная организация нефрона и его составляющих без видимых изменений, некоторые канальцы имеют обводненные эпителиоциты. То есть, повреждений в исследованных органах мышьяковистая МВ не вызывает.

Согласно данным таблицы 4, активность фермента СДГ достоверно снижается во всех тканях исследованных органов, что свидетельствует об инактивации аэробного окисления, что может объяснять задержку воды в организме (обводнение тканей желудка и почек).

Следует отметить, что установленные сдвиги показателей метаболизма не выходили за рамки физиологической нормы, не вызывали вредных и токсических явлений и не

Таблица 4

**Структурно-функциональная характеристика органов желудочно-кишечного тракта здоровых крыс
под действием внутреннего применения мышьяковистой МВ, М ± m**

Орган	Активность ферментов в тканях	I группа контроля	II группа с курсом МВ	D	P
Желудок	Активность СДГ, усл. ед.	7,00 ± 0,13	6,00 ± 0,12	1,00	<0,001
	Активность ЛДГ, усл. ед.	6,00 ± 0,51	6,00 ± 0,27	—	—
Печень	Активность СДГ, усл. ед.	6,00 ± 0,41	5,00 ± 0,11	— 2,00	<0,001
	Активность ЛДГ, усл. ед.	5,00 ± 0,29	5,00 ± 0,09	—	—
Сердце	Активность СДГ, усл. ед.	7,00 ± 0,25	6,00 ± 0,11	— 1,00	<0,01
	Активность ЛДГ, усл. ед.	6,00 ± 0,14	5,00 ± 0,170	— 1,00	<0,05
Почки	Активность СДГ, усл. ед.	7,00 ± 0,41	6,00 ± 0,18	— 1,00	<0,05
	Активность СДГ, усл. ед.	6,00 ± 0,39	6,00 ± 0,33	—	—

$p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с группой контроля.

приводили к патологическим изменениям в организме.

Заключение. Таким образом, употребление животными в течении 14 дней в режиме дозированного поения мышьяковистой минеральной воды оказывает успокаивающее действие на функциональное состояние ЦНС и легкое седативное – на эмоциональную активность животных (снижает эмоциональное напряжение). МВ вызывает значительную стимуляцию мочеобразовательной и выводящей функций почек, стимулирует желчевыводящую функцию печени. Снижает активность аэробного окисления в тканях исследованных органов. В перспективе запланировано проведение исследований по установлению корегулирующего действия мышьяковистой минеральной воды в условиях использования ее у белых крыс с патологиями органов желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, **1991**. 496 с.
2. Медико-гідрогеохімічні чинники геологічного середовища України. За ред. Г.І. Рудька. Київ – Чернівці: Букрек. **2015**. 724 с.
3. Води мінеральні лікувальні. Технічні умови: ДСТУ 42.10-02-96. К.: Міністерство охорони здоров'я, **1996**. 30 с.
4. Золотарева Т.А., Бабов К.Д., Насібуллін Б.А. Медицинская реабилитация. К.: КИМ. **2012**. 496 с.
5. Мінеральні води України. За ред. Е.О. Колесника, К.Д. Бабова. К.: Купріянова. **2005**. 576 с.
6. Физиотерапия и курортология. Под. ред. В.М. Боголюбова. М.: БИНОМ, **2010**. 416 с.
7. Ежов В.В. Физиотерапия для врачей общей практики. Руководство для врачей. Симферополь – Ялта. **2005**. 400 с.
8. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) // Official Journal. **2010**. Pp. 0033-0079.
9. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Болдирева Н.Є., Добреля Н.В., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними: монографія. К.: Інтерсервіс. **2017**. 182 с.
10. Гуца С.Г. Наукове обґрунтування оздоровлюючого лікувального застосування мінеральної води з підвищеним вмістом органічних речовин при психоемоційних розладах // Journal of Education, Health and Sport. **2015**. Vol. 5. №6. Pp. 496-502.
11. Жуков Д.А. Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации. СПб.: **1997**. 176 с.
12. Калугев А.В. Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных. К.: CSF. **1998**. 98с.
13. Алексеенко Н.О., Павлова О.С., Насібуллін Б.А., Ручкіна А.С. Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їхній основі; штучно-мінералізовані води; пелюди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі. Ч.3. Експериментальні та доклінічні дослідження. Одеса. **2002**. 120 с.
14. Доклинические исследования лекарственных средств. Под. ред. А.В. Стефанова. К.: Авиценна. **2002**. 576 с.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. **1999**. 459 с.

Поступила в редакцию 27.11.2017