

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ П-ХЛОРБЕНЗОФЕНОНА НА ГЕПАТОРЕНАЛЬНУЮ СИСТЕМУ В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Горохова Л.Г.^{1,2}, Ядыкина Т.К.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний»

²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

Резюме.

Введение. Проблема распространенности хронических болезней гепаторенальной системы химической этиологии приобретает все большее значение, что обусловлено производственными особенностями химической индустрии. Токсикологическая оценка характера воздействия веществ на органы и системы органов является ключевой превентивной мерой по предупреждению интоксикации организма работающих промышленными ксенобиотиками. *Целью исследования* явилось экспериментальное изучение токсического воздействия п-хлорбензофенона на гепаторенальную систему в условиях подострого эксперимента. *Материалы и методы.* В экспериментах изучено токсическое воздействие п-хлорбензофенона на гепаторенальную систему. Исследования проведены на аутбредных белых крысах. С помощью стандартных биохимических и морфологических показателей оценивали воздействие вещества на экспериментальных животных в подостром эксперименте. Анализировались показатели сыворотки крови: активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, концентрация общего белка, мочевины, холестерина, ионов хлора, процентное содержание белковых фракций. В моче определяли содержание белка и ионов хлора. Морфологическим исследованиям подвергались головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенка, желудок, поджелудочная и щитовидная железы. *Результаты.* Выявлены изменения биохимических показателей крови: повышение активности аминотрансфераз, увеличение концентрации общего белка, холестерина, мочевины в сыворотке крови. У крыс в процессе затравки отмечены изменения показателей, характеризующих функциональное состояние почек – увеличение спонтанного водного диуреза, снижение относительной плотности мочи. Отмечено уменьшение общего содержания белка в моче при повышении содержания ионов хлора. Данные гистологического исследования подтверждают развитие токсического действия п-хлорбензофенона на гепаторенальную систему животных,

подвергшихся отравлению. *Ограничения исследования.* Исследование ограничено изучением воздействия п-хлорбензофенона на экспериментальных животных при подостром внутрижелудочном введении. Опыты *in vivo*, проведенные в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество, связанное с опасностями животных и с общественными этическими взглядами на опыты *in vivo*. *Заключение.* При поступлении в организм п-хлорбензофенона существует риск развития патологии, в первую очередь гепатобилиарной и мочевыделительной систем. Длительное поступление ксенобиотика даже в малых дозах в организм людей, контактирующих с ним, может вызывать клинически значимые поражения органов. Сведения, полученные в результате токсико-гигиенического изучения биологических эффектов п-хлорбензофенона, являются основой для разработки методов лечения и профилактики возможных интоксикаций, могут быть полезны для решения широкого спектра задач, закреплённых в контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора, гигиеническом нормировании и мониторинге и будут способствовать предотвращению и снижению уровня заболеваний, связанных с воздействием вредных факторов производственной среды.

Ключевые слова: п-хлорбензофенон; гепатотоксичность; нефротоксичность

EVALUATION OF THE TOXIC EFFECTS OF P-CHLOROBENZOPHENONE ON THE HEPATORENAL SYSTEM IN A SUBACUTE EXPERIMENT

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Tatyana K. Yadykina¹

¹FSBSI "Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases",
Novokuznetsk

²Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute of FSBEI HE "Kemerovo State University",
Novokuznetsk

Abstract.

Introduction. The problem of the prevalence of chronic diseases of the hepatorenal system of chemical etiology is becoming increasingly important, due to the production characteristics of the chemical industry. Toxicological assessment of the nature of the impact of substances on organs and organ systems is a key preventive measure to prevent intoxication of the body of workers with industrial xenobiotics. *The aim* of the study was an experimental study of the toxic effects of p-chlorobenzophenone on the hepatorenal system in a subacute experiment. *Materials and methods.* In experiments, the toxic effects of p-chlorobenzophenone on the hepatorenal system were studied. The studies were carried out on outbred white rats.

Using standard biochemical and morphological parameters, the effect of the substance on experimental animals in the subacute experiment was assessed. Serum indicators were analyzed: activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, concentration of total protein, urea, cholesterol, chloride ions, percentage of protein fractions. The content of protein and chloride ions was determined in the urine. Morphological studies were performed: the brain, heart, lungs, liver, kidneys, spleen, stomach, pancreas and thyroid glands. The obtained results were processed using the Statistic 10.0 software package. *Results.* Changes in blood biochemical parameters were revealed: an increase in the activity of aminotransferases, an increase in the concentration of total protein, cholesterol, and urea in the blood serum. In rats in the process of seeding, changes in indicators characterizing the functional state of the kidneys were noted - an increase in spontaneous water diuresis, a decrease in the relative density of urine. A decrease in the total protein content in the urine was noted with an increase in the content of chlorine ions. Histological data confirm the development of the toxic effect of p-chlorobenzophenone on the hepatorenal system of animals exposed to poisoning. *Limitations of the study.* The study is limited to the study of the effects of p-chlorobenzophenone in experimental animals with subacute intragastric administration. In accordance with the directive documents on the protection of experimental animals, the number of in vivo experiments is limited which is connected with the dangers of animals and with public ethical views on in vivo experiments. *Conclusion.* When p-chlorobenzophenone enters the body, there is a risk of developing pathology, primarily of the hepatobiliary and urinary systems. Long-term intake of a xenobiotic, even in small doses, into the body of people in contact with it, can cause clinically significant organ damage. The information obtained as a result of the toxico-hygienic study of the biological effects of p-chlorobenzophenone is the basis for the development of methods for the treatment and prevention of possible intoxications, can be useful for solving a wide range of tasks fixed in the control and supervisory activities of Rospotrebnadzor, hygienic regulation and monitoring and will contribute to prevention and reduction of the level of diseases associated with exposure to harmful factors in the working environment.

Key words: p-chlorobenzophenone; hepatotoxicity; nephrotoxicity

Введение. Профессиональные заболевания гепаторенальной системы представляют собой один из синдромов общетоксического действия химического этиологического фактора [1-3]. Поражения печени и почек достаточно часто являются следствием перенесённых острых, подострых и хронических интоксикаций. Высокая чувствительность органов к токсикантам обусловлена их анатомо-физиологическими

особенностями. Проблема распространенности хронических болезней гепаторенальной системы химической этиологии приобретает все большее значение, что обусловлено производственными особенностями химической индустрии. В настоящее время подробно изучены в токсикологическом плане не более 15-20% синтезированных соединений [4, 5]. В то же время, в последние годы, новые органические соединения, в том числе из группы ароматических кетонов находят все большее применение в химических технологиях.

В условиях увеличения спектра используемых соединений крайне актуальной остается обоснование комплекса мер по способам раннего выявления и методов снижения риска развития профессиональных интоксикаций [6, 7]. Токсикологическая оценка характера воздействия веществ на органы и системы органов является ключевой превентивной мерой по предупреждению интоксикации организма работающих промышленными ксенобиотиками [8, 9].

Целью исследования явилось экспериментальное изучение токсического воздействия п-хлорбензофенона на гепаторенальную систему в условиях подострого эксперимента.

Материалы и методы. П-хлорбензофенон (ПХБ) представляет собой кристаллическое вещество белого цвета с легким розоватым оттенком, со специфическим запахом. Нерастворим в воде, плохо растворим в спиртах, хорошо – в бензоле, толуоле, хлороформе. Структурная формула вещества представлена на рисунке.

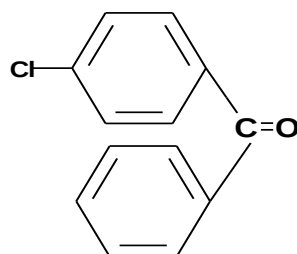


Рисунок. Структурная формула п-хлорбензофенона

Токсическое действие вещества изучали на белых аутбредных крысах с диапазоном массы тела 180-250 г. В эксперименте воспроизводили подострый внутрижелудочный режим воздействия (введение 0,1 LD₅₀ вещества в виде 15% суспензии на растительном масле в течение 4-х недель, 5 дней в неделю) [10, 11]. Для этого предварительно были определены параметры острой токсичности с расчетом средней смертельной дозы (LD₅₀) для крыс при введении в желудок, которая составила 3676 (2640÷5118) мг/кг.

В процессе эксперимента проводился мониторинг биохимического анализа мочи и сыворотки крови под воздействием п-хлорбензофенона. Животные содержались и выводились из эксперимента в соответствии с требованиями руководства Министерства

здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) (№ 708-н от 23.08.2010 г.) и международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986). Процедуры изучения токсических характеристик вещества соответствовали методическим указаниям «МУ 2163-80».

Для сбора проб суточной мочи крыс помещали на 18 часов в обменные клетки, животным давали 3% водную нагрузку. При исследовании мочи определялись спонтанный диурез и относительная плотность мочи, общее содержание ионов хлора и белка.

Забор крови осуществляли у крыс из хвостовой вены. Стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» определялись следующие биохимические показатели сыворотки крови: активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), концентрация общего белка, холестерина, мочевины, ионов хлора. Определение белковых фракций проводилось методом капиллярного электрофореза, вычислялся альбумин-глобулиновый коэффициент.

На гистоморфологические исследования забирались следующие органы: печень, селезенка, сердце, почки, желудок, поджелудочная железа. Органы выделяли и взвешивали, рассчитывали коэффициенты массы. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200», с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе «BioVision 4.0».

Заключение о степени воздействия ПХБ на общее состояние животных делали с учетом динамики массы тела и ректальной температуры, которую измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1, оценивали величину суммационно-порогового показателя (СПП), демонстрирующего способность ЦНС к суммации подпороговых импульсов, с помощью импульсного электронного стимулятора «ИСЭ-01» по классической методике в модификации С.В. Сперанского.

Статистические расчеты полученных результатов проводили с использованием программы «STATISTICA Base for Windows v.10 Russian».

Результаты. Подострое введение ПХБ в организм экспериментальных животных вызывало ответную реакцию в виде изменения биохимических показателей крови и мочи разной степени выраженности.

Индикаторами патологических изменений гепатобилиарного тракта, появляющихся в результате токсического воздействия ксенобиотиков, в клинической практике чаще всего являются ферменты, катализирующие реакции трансаминирования, — АлАТ и АсАТ. При введении ПХБ отмечено достоверное повышение активности АлАТ в

сыворотке крови на 40% и статистически недостоверное повышение АсАТ на 10% (таблица).

Таблица

Параметры состояния крыс при 4-недельном подостром внутрижелудочном введении п-хлорбензофенона

Исследуемый показатель		Сроки обследования	
		14 сутки	28 сутки
Интегральные параметры состояния организма крыс			
Масса тела, г		<u>224,5±8,68</u> 237,8±6,57	<u>236,5±6,5*</u> 257,6±7,7
Суммационно-пороговый показатель (СПП), В		<u>7,0±0,25**</u> 4,9±0,24	<u>4,5±0,23**</u> 5,5±0,25
Ректальная температура, °С		<u>37,6±0,07**</u> 38,1±0,07	<u>37,7±0,05**</u> 38,1±0,05
Биохимические показатели сыворотки крови			
Активность АСТ, ммоль/(ч·л)		<u>1,43±0,062</u> 1,35±0,067	<u>1,66±0,064</u> 1,50±0,059
Активность АЛТ, ммоль/(ч·л)		<u>0,99±0,075**</u> 0,72±0,048	<u>1,08±0,057***</u> 0,79±0,036
Белок, г/л		<u>82,5±3,2*</u> 75,1±0,86	<u>86,3±2,35**</u> 76,9±1,27
Белковые фракции, %	Альбумины	-- --	<u>44,8±1,12***</u> 55,0±1,96
	α ₁ - глобулины	-- --	<u>11,1±1,08</u> 9,3±0,79
	α ₂ - глобулины	-- --	<u>5,35±0,46</u> 4,50±0,96
	β - глобулины	-- --	<u>5,0±0,46*</u> 3,4±0,37
	γ - глобулины	-- --	<u>33,7±1,25**</u> 27,7±1,46
Альбумин-глобулиновый коэффициент		-- --	<u>0,81±0,04***</u> 1,24±0,09
Холестерин, ммоль/л		<u>2,9±0,20**</u>	<u>3,2±0,24**</u>

	2,1±0,21	2,1±0,19
Концентрация ионов Cl, ммоль/л	<u>128,6±2,27</u> 127,0±1,13	<u>128,3±0,80</u> 130,2±1,09
Мочевина, ммоль/л	<u>5,1±0,42***</u> 3,5±0,1	<u>4,9±0,25***</u> 3,7±0,13
Биохимические показатели мочи		
Спонтанный диурез за 18 ч, мл	<u>4,6±0,52</u> 4,1±0,53	<u>5,1±0,67*</u> 3,3±0,22
Относительная плотность мочи, кг/л	<u>1,021±0,0008</u> 1,020±0,002	<u>1,020±0,0098**</u> 1,038±0,004
Общее содержание белка в моче, мг	<u>0,887±0,116</u> 1,167±0,221	<u>1,289±0,15*</u> 1,860±0,21
Общее содержание Cl в моче, ммоль	<u>0,353±0,059</u> 0,385±0,058	<u>0,740±0,08***</u> 0,340±0,027

Примечания: отличия от контроля достоверны при: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, в числителе – опыт, в знаменателе – контроль.

Введение ПХБ экспериментальным животным сопровождалось снижением уровня альбуминов в сыворотке на 20% на фоне достоверного повышения содержания общего белка на 10%, альбумин-глобулиновый коэффициент был снижен на 35% по сравнению с показателями контрольной группы. У животных, переживших отравление п-хлорбензофеноном наблюдалось увеличение уровня мочевины и общего холестерина более чем в 1,5 раза.

С целью определения функционального состояния почек проведено исследование мочи, которое показало достоверно значимое к 4 неделе эксперимента увеличение спонтанного водного диуреза у опытных животных при снижении относительной плотности мочи. Отмечено уменьшение общего содержания белка в моче в 1,4 раза при повышении содержания ионов хлора в моче в 2,7 раз.

При изучении специфики токсического действия ПХБ на гепаторенальную систему проведено обследование общего состояния организма опытных животных. В течение исследования наблюдалось достоверное снижение массы тела животных, ректальной температуры и суммационно-порогового показателя (СПП), характеризующего способность центральной нервной системы суммировать подпороговые импульсы.

Гистологические исследования ответной реакции на токсическое действие ПХБ показали органоспецифические изменения морфологического состояния разной степени выраженности. У крыс после окончания подострого отравления, отмечено достоверное увеличение коэффициентов массы печени в 1,5 раза (опыт – $60,6 \pm 2,6$; контроль – $35,4 \pm 0,65$), и почек (опыт – $8,04 \pm 0,33$; контроль – $6,98 \pm 0,17$). На срезах ткани печени крыс опытной группы наблюдалось балочное и дольковое строение со стиранием нормальной архитектоники. Содержание гликогена в цитоплазме печеночных клеток уменьшено по сравнению с контролем. В гепатоцитах наблюдались резко выраженные дистрофические изменения различной степени: зернистые и баллонные, с оптически пустой расширенной цитоплазмой и пикноморфными ядрами. На отдельных участках в ткани прослеживаются расширенные синусоиды и четкие признаки пролиферации клеток ретикулогистиоцитарной системы (клетки Купфера), что может определяться как проявление компенсаторно-приспособительной реакции организма к поступлению токсиканта. В портальных трактах наблюдается инфильтрация, умеренно выраженный фиброз.

В почках - клубочки с резко выраженным полнокровием капиллярных петель. Просветы капсул Шумлянско-Боумана расширены. Наблюдалось полнокровие сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), в которых отмечено явление стаза эритроцитов. Сосуды мелкого калибра имели утолщенные стенки за счет плазморрагии. Отмечено набухание эпителия канальцев почек и наличие в их просвете рыхлых белковых масс. Канальцы с диффузными, местами дистрофическими изменениями нефроэпителия. На срезе прослеживались пикнотичные ядра со слабым окрашиванием, часть ядер не прокрашивалась. Апикальная поверхность клеток фестончатая с разрушениями.

В микроскопическом строении остальных органов патологических изменений не выявлено.

Обсуждение. Для токсико-гигиенического исследования промышленных химических соединений обязательным является этап выявления хронического действия и получение данных о функциональной целостности различных органных систем. Необходимость исследования определялась отсутствием сведений о биохимических и морфологических аспектах отравления ксенобиотиком. Изучение характера токсического действия п-хлорбензофенона показало наличие определенных биохимических сдвигов, которые были зафиксированы в эксперименте.

В организме здорового индивида печень выполняет, прежде всего, общефизиологическую, а затем детоксицирующую функцию, и это же требование сохраняется при любой патологии. Повреждение печени, вызванное введением ПХБ,

сопровождалось развитием цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов, лабораторными критериями которых является относительная ферментемия. Аминотрансферазы, будучи катализаторами реакции переаминирования между аминокислотами, активно участвуют в синтезе и распаде собственных белков организма [12, 13]. Известно, что специфическая активность АлАТ в печени почти в 10 раз выше, чем в скелетной мускулатуре и миокарде, поэтому повышение ее активности в сыворотке в клинической практике обычно рассматривается как маркер поражения паренхимы печени. При этом известно, что АлАТ содержится преимущественно в цитоплазме гепатоцитов, и активность ее повышается преимущественно при хронических заболеваниях и интоксикациях печени. АсАТ же, согласно современным данным по диагностике патологических состояний, «локализуется и в митохондриях, и в цитоплазме и является маркером как острых, так и хронических заболеваний печени» [14]. Наблюдаемое в эксперименте повышение активности аминотрансфераз при интоксикации ПХБ может служить маркером дисфункциональных нарушений работы печени в целом.

Общий белок плазмы крови отражает состояние всего белкового пула организма и является важнейшим константным показателем крови. При воздействии ПХБ на организм крыс наблюдалось увеличение концентрации общего белка в сыворотке крови на 10%. Снижение уровня альбуминов в сыворотке на 20% и альбумино-глобулинового коэффициента на 35% по сравнению с показателями контрольной группы может свидетельствовать о дисфункции печени, почек, сопровождающихся снижением синтеза альбуминов, а также при выведении альбуминов с мочой [15, 16].

Известно, что мочевины являются основным конечным продуктом азотистого обмена, синтезируются в гепатоцитах в процессе обезвреживания аммиака, образующегося в результате дезаминирования аминокислот и выводятся через мочевыделительную систему. При загрузке ПХБ, выявлено увеличение концентрации мочевины в сыворотке на 30-45% в разные сроки обследования. Данные изменения указывают на нарушения портального кровообращения с присоединением к поражению печени функциональной почечной недостаточности [17].

Также, в эксперименте выявлено повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови на 30 – 50%, что может являться маркером развивающегося холестаза в связи с некробиотическими изменениями гепатоцитов [18].

Результаты исследования мочи животных опытной группы свидетельствуют о влиянии п-хлорбензофенона на функциональное состояние почек животных. Отмечено увеличение спонтанного диуреза в 1,5 раза и общего содержания ионов хлора в моче

более чем в 2 раза при снижении общего содержания белка в моче. В сыворотке крови при этом содержание ионов хлора не изменялось. Почечный механизм регуляции ионного состава – самый важный фактор в поддержании их концентрации в плазме. Даже небольшие сдвиги уровня ионов в сыворотке являются признаками снижения клубочковой фильтрации [19, 20]. Таким образом, затравка ПХБ вызывает увеличение экскреции ионов хлора почками более чем в 2 раза.

Многие исследователи отмечают, что «изменения белка в моче также относится к числу важных диагностических признаков патологии почек» [21]. «Проницаемость гломерулярного фильтра для белков очень мала» [22], а «возможности их реабсорбции в проксимальном канальце велики» [23]. Поэтому увеличение объема мочеобразования параллельно со снижением выведения белка представляет безусловный интерес для диагностирования отравления организма ПХБ.

Данные гистологического исследования подтверждают развитие умеренно выраженного токсического стеатогепатоза у животных, подвергшихся отравлению. В почках выявлены признаки жировой дистрофии нефроцитов почечных канальцев.

Заключение. Таким образом, данные биохимического анализа сыворотки крови и мочи белых крыс выявили политропный характер биологического ответа на подострое внутрижелудочное поступление п-хлорбензофенона в организм экспериментальных животных. При этом развивающиеся нарушения можно характеризовать как типичные для хронических интоксикаций печени и почек [24, 25]. Длительное поступление ксенобиотика даже в малых дозах в организм работающих может вызывать клинически значимые поражения гепатобилиарного тракта и мочевыделительной системы. Сведения, полученные в результате токсико-гигиенического изучения биологических эффектов п-хлорбензофенона, являются основой для разработки методов лечения и профилактики возможных интоксикаций.

Список литературы

1. Еселевич С.А., Бадмаева Б.Б., Куршаков В. С. Профессиональные токсические заболевания печени. В кн.: «Актуальные вопросы медицины труда в условиях новой коронавирусной инфекции: Сборник трудов заочной научно-практической конференции». Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 2022: 75-92.

2. Понамарев В.С., Лунегов А.М. Возможности прогностической токсикологии в оценке потенциальной гепатотоксичности лекарственных веществ. *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. 2022; 1: 64-67. <https://doi.org/10.52419/issn2782->

6252.2022.1.64.

3. Хайдаров М.М., Мурадова Р.Р. Гепатотоксичность лекарственных средств как одна из проблем современной медицины. *Наука через призму времени*. 2020; 11(44): 46-49.

4. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701-707. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707>.

5. Рахманин Ю.А. Концептуальные и методологические аспекты гигиены как основы развития профилактического здравоохранения. *Российский журнал реабилитационной медицины*. 2017; (1): 57-78.

6. Мещакова Н.М., Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работающих при воздействии химического фактора. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(3): 270-4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274>.

7. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н. и др. Критерии и алгоритмы установления связи нарушения здоровья с работой. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (8): 4-12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12>.

8. Русаков Н.В. Методологические проблемы неинфекционной эпидемиологии и гигиены при химическом загрязнении окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(9): 797-800. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-9-797-800>.

9. Соседова Л.М. Экспериментальные модели в системе химической безопасности работающих. В кн.: *Здоровье населения и окружающая среда: Материалы Всероссийской конференции*. Иркутск; 2017.

10. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. *Биомедицина*. 2006; (4): 1-23.

11. Бирюкова Н.П., Русаков С.В., Напалкова В.В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. *Ветеринарный врач*. 2018; (1): 3-9.

12. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (8): 96-100.

13. Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. *Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению*.

2017; (1): 158-70.

14. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Терсенов О.А. Биохимические сдвиги и их оценка в диагностике патологических состояний. М.: Мед. Книга; 2002.

15. Пшенкина Н. Н. Сывороточный альбумин: структура и транспортная функция (обзор). *Медлайн.ру*. 2011; (12): 1067-1091. [URL: http://medline.ru/public/art/tom12/art87.html](http://medline.ru/public/art/tom12/art87.html) (Дата обращения 24.03.2023).

16. Грызунов Ю.А., Гринберг А.А., Ступин В.А. и др. Информативность показателя «эффективная концентрация альбумина» при распространенном перитоните: данные многоцентрового исследования. *Анестезиология и реаниматология*. 2003; 6: 32-35.

17. Tussupbekova G.A., Tuleuhanov S.T., Ablaikhanova N. et al. Research of biochemical and hematological parameters of blood of Caspian seals. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2018; 2: 218-223.

18. Емельянчик С.В., Зиматкин С.М. и др. Маркерные биохимические показатели крови в оценке динамики подпеченочного холестаза у крыс. *Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 5. Экономика. Социология. Биология*. 2015; 3(202): 130-136.

19. Литвицкий П.Ф. Нарушения ионного обмена. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): С. 349-357. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i3.1370>.

20. Lu M., Jiebisch G., Wang W. Natric oxide links the apical Na⁺ conductance in the rat cortical collecting ducts. *The Journal of General Physiology*. 1997; 110 (6): 717-26.

21. Мухин Н.А., Наточин Ю.В. Введение в нефрологию. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

22. Haraldsson B., Sörensson J. Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News in physiological sciences: an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society*. 2004; 19: 7-10.

23. Christensen E.L., Gburek J. Protein reabsorption in renal proximal tubule-function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2004; 19(7): 14-21.

24. Еремина Е. Ю. Лекарственные поражения печени. *Поликлиника*. 2020; 6: 34-40.

25. Сокова Е.А., Архипов В.В., Мазеркина И.А., Муслимова О.В. Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8 (3): 123-133. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133>.