

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКАРБОНАТНОЙ УГЛЕКИСЛО-ХЛОРИДНО-НАТРИЕВОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Джиоев И.Г.¹, Скупневский С.В.², Батагова Ф.Э.^{1,2}, Ремизов О.В.¹, Кабоева Б.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: inal44@mail.ru;

²Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр РАН», Владикавказ, e-mail: dreammas@yandex.com

Изучалось влияние двухнедельного приёма гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой минеральной воды Северной Осетии «Хилак» с общей минерализацией 2,1-2,3 г/л и повышенным содержанием железа, бора и кремния на морфофункциональное состояние печени крыс линии Вистар с токсическим гепатитом, смоделированным путем трёхкратного внутривентрикулярного введения тетрахлорметана в дозе 1,5 мл/кг, разведенного равным количеством оливкового масла. Спустя три дня после введения смеси морфологически в печени отмечалось полнокровие вен, расширение синусоидов, набухание и гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов, а функционально в крови выявлялось усиление пероксидации липидов (повышение содержания гидроперекисей и малонового диальдегида) и ослабление антиоксидантной защиты (снижение активности каталазы и супероксиддисмутазы), повышение содержания билирубина, активности щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы, и одновременное снижение содержания холестерина, гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного числа и коэффициента де Ритиса. Выявленные изменения сохранялись, если крысам в течение двух недель давать водопроводную воду, в то время как приём минеральной воды в свободном режиме оказывал нормализующее влияние на исследуемые показатели, что позволяет, после проведения дальнейших исследований, рекомендовать больным с токсической патологией печени приём данной минеральной воды в качестве лечебного средства.

Ключевые слова: тетрахлорметан, токсический гепатит, минеральная вода, пероксидация липидов, антиоксидантная система, щелочная фосфатаза, трансферазы, холестерин, билирубин, эритроциты, гемоглобин.

INFLUENCE OF HYDROCARBONATE CARBONATE-CHLORIDE-SODIUM MINERAL WATER ON THE FUNCTION OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

Dzhioev I.G.¹, Skupnevsky S.V.², Batagova F.E.^{1,2}, Remisov O.V.¹, Kaboeva B.N.¹

¹North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: inal44@mail.ru;

²Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Science, Vladikavkaz, e-mail: dreammas@yandex.com

It has been studied the effect of a two-week intake of hydrogenated carbonate-chloride-sodium of north-ossetian mineral water "Hilak" with a total mineralization of 2.1-2.3 g/l and an increased content of iron, boron and silicon on the morphofunctional state of the rats' livers with toxic hepatitis, created by triple intragastric treatment of carbon tetrachloride at a dose of 1.5 ml/kg and diluted with an equal amount of olive oil. Three days later, after the introduction of the mixture morphologically, there is a plethora of veins in the liver, enlargement of sinusoids, swelling and degeneration of hepatocytes, and functionally there is an increase in lipid peroxidation and weakening of antioxidant protection an increase in bilirubin, activity of alkaline phosphatase and alanine aminotransferase, and simultaneous decrease in the content of cholesterol, hemoglobin, the number of erythrocytes, the hematocrit number and de Ritis coefficient. The identification of changes does not change, if the rats are given tap water for two weeks, while taking mineral water freely has a normalizing effect on examined indicators, which recommends, after further research, to patients with toxic pathology of the liver to take this mineral water as a therapeutic agent.

Keywords: tetrachloromethane, toxic hepatitis, mineral water, lipid peroxidation, antioxidant system, alkaline phosphatase, transferase, cholesterol, bilirubin, erythrocytes, hemoglobin.

Положительное применение минеральных вод в качестве лечебных и профилактических средств имеет многовековую историю. Использование их в настоящее время, несмотря на значительное развитие медицины, имеет важное значение, так как они, как природные факторы, оказывают многогранное неспецифическое действие, исключая

негативное химическое воздействие лекарств. Кроме того, прием минеральных вод нейтрализует и очищает организм человека от многих вредных эндо- и экзогенных продуктов и восполняет недостающие элементы. Исследуемая нами гидрокарбонатная углекисло-хлоридно-натриевая минеральная вода Северной Осетии «Хилак» с общей минерализацией 2,1-2,3 г/л и повышенным содержанием железа, бора и кремния, по заключению Пятигорского НИИ курортологии и физической культуры, рекомендуется для розлива в качестве лечебной минеральной воды.

Цель исследования: изучить влияние двухнедельного приёма гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой минеральной воды на морфофункциональное состояние печени при её экспериментальном токсическом поражении.

Материалы и методы исследований

Опыты были поставлены на 42 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой от 180 до 220 г ($194,5 \pm 15,4$ г). Все животные были распределены на 4 группы. Семь крыс составили интактную группу, биохимические показатели в которой являлись эталонными для доказательства развития токсического поражения печени у 35 крыс, подвергнутых моделированию этой патологии. Семь крыс из 35 вошли в группу сравнения, на этих животных была проведена биохимическая и морфологическая верификация модели токсической печени. Остальные 28 крыс с моделью токсического гепатита были поделены на две равные части. Одни животные в течение 14 дней в свободном доступе получали водопроводную воду (контрольная группа), а другие – исследуемую минеральную воду «Хилак» (основная группа). Условия содержания (пища в виде злаковых, овощей и сухого хлеба, освещение вивария, уборка клеток) у всех животных были одинаковы.

Модель токсического поражения печени вызывали путём перорального введения крысам через зонд в желудок в течение двух дней подряд тетрахлорметана (CCl₄) в дозе 1,5 мл/кг массы тела в разведении оливковым маслом в отношении 1:1. Для закрепления эффекта через неделю вводили эту гепатотоксическую смесь ещё один раз.

Создание аналогичной модели острого токсического поражения печени на крысах и кроликах, примерно с такой же дозой тетрахлорметана (1,0 мл/кг), использовали другие авторы [1; 2], однако гепатотоксическую смесь они вводили животным внутрибрюшинно, а для потенцирования развития еще и цирроза печени вместо питьевой воды животные получали 10%-ный раствор этилового спирта с третьих суток эксперимента. Такой способ введения часто, наряду с развитием токсического гепатита, способствует возникновению различных воспалительных процессов, язв и перитонита. Другие авторы вводили крысам тетрахлорметан в виде 66%-ного масляного раствора в дозе 2,0 мл/кг путём 4-8 подкожных инъекций [3], а некоторые, наоборот, в дозе в три раза меньше применяемой нами [4]. Для

исключения возможного развития осложнений, связанных с алкоголем и инвазивным введением масляных растворов, нами использовано внутрижелудочное поступление тетрахлорметана.

Через три дня после последнего введения тетрахлорметана - времени, за которое изменения печёночных биохимических показателей полностью проявляются в крови, у семи крыс группы сравнения в состоянии обезболивания внутрибрюшинным введением анестетика золетила в дозе 0,1 мл/100 г массы тела из сердца, инъекционно, проводили забор крови и в плазме определяли содержание гидроперекисей, а в эритроцитах – малонового диальдегида и гемоглобина (метод Драбкина), активности супероксиддисмутазы и каталазы. С помощью стандартных наборов фирмы «Лакхема» (Чехия) и «Витал Диагностикс» (Россия) определяли содержания холестерина, общего и прямого билирубина, активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы. Все определения проводили с помощью спектрофотометра UNICO-2000 (США). Коэффициент де Ритиса рассчитывали по соотношению активности сывороточных трансфераз АсАТ и АлАТ. Проводили морфологические исследования печени, окрашивая образцы гематоксилин-эозином.

Полученные результаты исследований обработаны статистически с использованием параметрического метода сравнения средних величин, достоверность отличий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента.

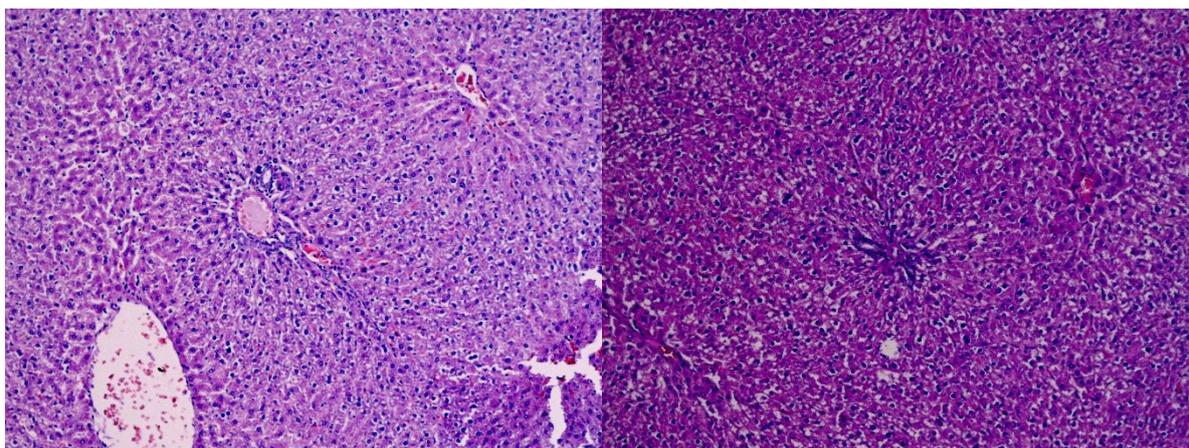
Содержание крыс, уход, постановка опытов и вывод животных из эксперимента, с последующей утилизацией, осуществлялись в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении Правил лабораторной практики», с учётом ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» от 01.07.2016 г.

Проведение данной работы обосновано государственным заданием по науке для Северо-Осетинской государственной медицинской академии в рамках утверждённой Минобрнауки Российской Федерации темы: «Изучение профилактического и лечебного действия гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой минеральной воды Северной Осетии на функции почек, печени и желудка в норме и при экспериментальных патологиях».

Аннотация научно-исследовательской работы для разрешения экспериментальных исследований на животных была рассмотрена и одобрена на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России 25 ноября 2017 года, протокол № 7.18.

Полученные результаты и их обсуждение

Говорить о достоверности влияния минеральной воды на биохимические показатели крови, характеризующие функциональное состояние печени, можно лишь в случае морфологического доказательства токсического поражения печени. Проведенные исследования выявили, что гистологическая картина печени крыс через три дня после интоксикации имела признаки нарушения кровообращения, которые варьировали от умеренного до выраженного полнокровия центральных вен, отмечалось расширение синусоидов. При этом гепатоциты были значительно набухшие, в состоянии гиалиново-капельной дистрофии (рис. А), то есть морфологические изменения печени характерны для токсического поражения. Спустя две недели выявленные изменения остались такими же у крыс, получавших водопроводную воду, в то время как у тех животных, которые имели свободный доступ к минеральной воде, в микроскопической картине печени отмечались незначительные изменения в виде неравномерного полнокровия портальных вен с сохранением дольковой структуры и наличием очаговой гиалиново-капельной дистрофии гепатоцитов (рис. Б).



А

Б

Морфологическая картина печени крыс, интоксцированных тетрахлорметаном и получавших в течение двух недель водопроводную (А) или минеральную воду (Б). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x400

Исследование перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы показало, что через три дня после последнего введения крысам тетрахлорметана содержание в плазме крови и в эритроцитах гидроперекисей и малонового диальдегида, по сравнению с данными интактных крыс, статистически значимо ($p < 0,001$) увеличилось (табл. 1). Одновременно отмечалось ослабление активности ферментов антиоксидантной защиты: каталазы в большей степени (на 39,7%, $p < 0,001$) и супероксиддисмутазы в меньшей (на 19,5%, $p < 0,01$). То есть введение гепатотоксиканта изменило соотношение степени пероксидации липидов и антиоксидантной защиты в сторону активации первой и ослабления

второй.

Таблица 1

Влияние минеральной воды на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс, интоксцированных тетрахлорметаном

Группы животных	Стат. показат.	Гидроперекиси, мкмоль/л	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Каталаза, 10 ⁻⁴ МЕ/1г Нб	Супероксид-дисмутаза, ед. ингибир.
Интактная (I)	M±m	4,34±0,37	30,52±1,88	6,57±0,35	69,39±3,26
Сравнения (II) (через 3 дня после последнего введения СС14)	M±m	5,96±0,51	52,39±4,45	3,96±0,29	56,55±4,02
	P _I	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
Контрольная (III) (две недели приёма воды водопроводной)	M±m	5,68±0,42	48,07±3,02	4,54±0,34	59,96±3,29
	P _I	<0,001	<0,001	<0,02	<0,02
	P _{II}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Основная (IV) (две недели приёма воды минеральной)	M±m	5,44±0,39	50,34±3,87	5,13±0,40	61,50±4,12
	P _I	<0,001	<0,001	<0,002	<0,01
	P _{III}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P_I – значимые изменения по отношению к данным интактной группы; P_{II} – значимые изменения по отношению к данным группы сравнения; P_{III} – значимые изменения по отношению к данным контрольной группы.

Исследование влияния двухнедельного приёма минеральной воды у крыс с токсическим гепатитом на перекисное окисление липидов показало, что содержание гидроперекисей и малонового диальдегида по сравнению с данными, полученными у животных контрольной группы, которые после создания модели токсического поражения печени получали водопроводную воду, не имело отличий. Не изменилась и активность ферментов антиоксидантной системы, кроме тенденции к их усилению (табл. 1). То есть у всех крыс, получавших как водопроводную, так и минеральную воду, содержание гидроперекисей и малонового диальдегида были статистически значимо повышены, а активность каталазы и супероксиддисмутазы статистически значимо снижены по сравнению с данными крыс интактной группы (табл. 1).

Очевидно, что выявленные изменения перекисации липидов и антиоксидантной защиты у крыс после введения им тетрахлорметана говорят не только о его гепатотоксичности, но и способности оказывать негативное общеорганное действие. А то, что приём минеральной воды не оказал особого эффекта, говорит о том, что тот её объём, который крысы самостоятельно выпивали, не достаточен для ослабления окислительной деградации липидов и (или) повышения антиоксидантной защиты, чтобы предотвратить

свободнорадикальное окисление.

Показатели пероксидации липидов и антиоксидантной защиты в условиях токсического поражения печени в большей степени отражают изменения общего состояния организма, а содержание в крови билирубина и холестерина, состояние ферментативной активности щелочной фосфатазы и АлАТ более тесно связаны с функциональным состоянием печени. В норме сывороточная активность АлАТ и АсАТ бывает низкой [5], так как они в основном являются внутриклеточными ферментами (АлАТ преимущественно в клетках печени и почках, и в меньшей степени в сердечных и скелетных миоцитах, а АсАТ – в кардиомиоцитах), поэтому повышение одной или другой из этих трансаминаз позволяет сделать предположение о возможной патологии печени или миокарда.

Определение активности этих ферментов показало, что у интактных крыс АлАТ был $0,262 \pm 0,04$ мккат/л, а АсАТ – $0,273 \pm 0,024$ мккат/л. Введение крысам тетрахлорметана, как и следовало ожидать, в первую очередь оказало влияние на активность АлАТ, которая через три дня была $0,513 \pm 0,04$ мккат/л ($p < 0,001$), а АсАТ – в пределах статистического колебания от уровня нормы – $0,296 \pm 0,035$ мккат/л. При исследовании через две недели активность АлАТ у крыс, получавших водопроводную воду, осталась повышенной – $0,443 \pm 0,056$ мккат/л ($p < 0,001$), а у тех крыс, которые пили минеральную воду, снизился даже до меньшего уровня интактных животных – $0,227 \pm 0,028$ мккат/л. Двухнедельный приём водопроводной и минеральной воды ослабил активность АсАТ до $0,207 \pm 0,018$ и $0,16 \pm 0,02$ мккат/л ($p < 0,01$) соответственно.

Коэффициент де Ритиса, который часто используется в клинике для выяснения преобладающего поражения печени или миокарда, показал, что у интактных крыс он составлял $1,04 \pm 0,05$, что соответствует результатам, полученным другими авторами [6; 7], а через три дня после трёхкратного введения гепатотоксиканта он уменьшился почти в два раза ($0,57 \pm 0,03$, $p < 0,001$). У крыс с токсическим гепатитом, получавших водопроводную воду в течение 2 недель, коэффициент де Ритиса снизился ещё больше ($0,47 \pm 0,02$), а у животных, имевших доступ к минеральной воде, наоборот, повысился до $0,73 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

Таким образом, повышение сывороточной активности АлАТ говорит о повреждении гепатоцитов, а снижение активности фермента до уровня нормы после двухнедельного приёма гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой минеральной воды, очевидно, связано с её положительным влиянием на печень.

Показателем функционального состояния печени также является щелочная фосфатаза, которая представляет группу клеточных ферментов (11 изоферментов), участвующих в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от её органических соединений. Фермент содержится практически во всех тканях организма, с преимущественной локализацией в

печени и костях (более 80% выделяется в кровь из них), поэтому повышение активности общей щелочной фосфатазы в крови говорит об их повреждении [8]. Определение в плазме крови активности фермента показало, что если у интактных крыс она была на уровне $587,25 \pm 33,98$ МЕ/л, то через три дня после последнего введения тетрахлорметана статистически значимо ($p < 0,02$) повысилась до $767,54 \pm 38,64$ МЕ/л. Двухнедельный приём минеральной воды способствовал статистически значимому снижению активности фермента до $514,29 \pm 40,08$ МЕ/л ($p < 0,01$), в то время как у контрольных крыс, получавших водопроводную воду, она осталась близкой результату после моделирования интоксикации – $717,68 \pm 40,08$ мЕ/л. Очевидно, что причинами снижения активности щелочной фосфатазы, отражающего положительное влияние минеральной воды на гепатоциты, могли быть: во-первых, ослабление процесса пероксидации липидов – одного из гепатопатогенных факторов в результате общего её воздействия на организм; во-вторых, состав минеральной воды, который, возможно, индуцирует микросомальные ферменты клеток печени, повышая скорость их синтеза и активности, что ускоряет течение метаболических процессов, улучшает биотрансформационную функцию печени или, как многие другие минеральные воды, усиливает диурез и способствует быстрейшему выведению токсических веществ из организма [9-11], ослабляя тем самым общее и гепатотоксическое действие тетрахлорметана.

Еще одним из показателей, характеризующих функциональное состояние печени, является уровень холестерина в плазме крови, который у интактных крыс составлял $1,56 \pm 0,07$ ммоль/л, а интоксикация их организма четырёххлористым углеродом вызвала статистически значимое (на 34,0%, $p < 0,001$) снижение содержания этого природного полициклического липофильного спирта до $1,03 \pm 0,06$ ммоль/л. После двухнедельного приёма минеральной воды содержание холестерина повысилось до $1,29 \pm 0,07$ ммоль/л, и хотя эта концентрация не достигала ещё нормы ($p < 0,05$), но уже была более высокой по сравнению со значением через 3 суток от начала моделирования токсического гепатита ($p < 0,05$). Приём же водопроводной воды не повлиял на уровень холестерина в крови, и у контрольных крыс он оставался сниженным ($1,06 \pm 0,06$ ммоль/л). Повышение холестерина в крови после приёма минеральной воды может быть обусловлено положительным её влиянием как на печень, так и на тонкий кишечник, почки, половые железы и надпочечники, в которых он также синтезируется, компенсируя в определенной степени нарушение его образования в печени.

Изменения коснулись и некоторых гематологических показателей крови после введения тетрахлорметана. Снизилось количество эритроцитов ($p < 0,001$), содержание гемоглобина и соотношение форменных элементов крови к её жидкой части – гематокритное число (табл. 2). Так, на третий день после последнего третьего введения галогеноалкана

количество эритроцитов и содержание гемоглобина в 1 литре крови стало меньше на 27,7% и 26,5% соответственно, а гематокритное число – на 16,5%. Спустя две недели, в течение которых одни крысы получали водопроводную воду, а другие минеральную, у первых все исследуемые показатели оставались в пределах ранее сниженных результатов, а у вторых они повысились, приблизившись к значениям интактных животных (табл. 2).

Таблица 2

Влияние минеральной воды на гематологические показатели крыс,
интоксцированных тетрахлорметаном

Группы животных	Стат. показат.	Количество эритроцитов (в 1 л)	Гемоглобин (г/л)	Гематокритное число (%)
Интактная (I)	M±m	5,86±0,28×10 ¹²	158,64±2,73	41,45±1,33
Сравнения (II) (через 3 дня после последнего введения CCl ₄)	M±m	4,24±0,29×10 ¹²	116,54±3,18	34,62±0,85
	P _I	<0,001	<0,001	<0,001
Контрольная (III) (две недели приёма воды водопроводной)	M±m	4,43±0,32×10 ¹²	119,93±3,37	35,06±0,92
	P _I	<0,01	<0,001	<0,02
	P _{II}	>0,05	>0,05	>0,05
Основная (IV) (две недели приёма воды минеральной)	M±m	5,49±0,38×10 ¹²	145,85±4,15	40,12±1,36
	P _I	>0,05	>0,05	>0,05
	P _{III}	<0,05	<0,002	<0,002

Примечание: P_I – значимые изменения по отношению к данным интактной группы; P_{II} – значимые изменения по отношению к данным группы сравнения; P_{III} – значимые изменения по отношению к данным контрольной группы.

Причина снижения количества эритроцитов и содержания гемоглобина очевидна и обусловлена тем, что тетрахлорметан способен ослаблять осмотическую резистентность мембран эритроцитов и активность в ней ферментных систем, обеспечивающих нормальное содержание внутри эритроцита ионов, в частности натрия, калия и кальция за счёт оптимальной работы Na⁺, K⁺-АТФазы и Ca⁺⁺-АТФазы [12]. Эти изменения, несомненно, приводят к нарушению в эритроцитах осмотического давления, их набуханию, ослаблению мембраны и возможному разрыву. Кроме того, при поражении гепатоцитов происходит нарушение отложения в печени протеин-кобаламина, образуемого из внешнего фактора Касла и гастромукопротеина [13], необходимого не только для нормального функционирования нервной ткани, но и активации фолиевой кислоты и перевода её в фолиновую, которая поступает в костный мозг и участвует в эритропоэзе. Известно также, что тетрахлорметан при попадании в организм способен угнетать не только образование

эритроцитов и содержание гемоглобина, но и лейко- и тромбоцитоз [14].

Снижение количества эритроцитов при интоксикации четырёххлористым углеродом логично объясняет увеличение содержания билирубина в крови, причём не только общего, но и малотоксичной, растворимой в воде прямой, или связанной, фракции, которая образуется в печени, и непрямой, или несвязанной, токсичной фракции, являющейся жёлчным пигментом, образуемым в результате разрушения эритроцитов и распада гемоглобина. Содержание общего билирубина в крови интактных крыс было $2,24 \pm 0,13$ мкмоль/л, при этом концентрация прямой фракции составляла $1,37 \pm 0,09$ мкмоль/л, непрямой – $0,87 \pm 0,06$ мкмоль/л. Спустя три дня после третьего введения тетрахлорметана уровни всех фракций билирубина статистически значимо увеличились, достигнув величин $5,63 \pm 0,38$ мкмоль/л, $4,15 \pm 0,35$ мкмоль/л и $1,48 \pm 0,09$ мкмоль/л соответственно. Двухнедельный приём водопроводной воды не вызвал особых изменений в содержании всех фракций билирубина, в то время как у крыс, получавших минеральную воду, они приблизились к норме.

Заключение. Трёхкратное введение в течение одной недели крысам линии Вистар тетрахлорметана в дозе 1,5 мл/кг массы тела с равным количеством оливкового масла вызывает нарушение кровообращения в печени в виде полнокровия вен, расширения синусоидов, набухания и гиалиново-капельной дистрофии гепатоцитов. Одновременно отмечается усиление перекисидации липидов и ослабление антиоксидантной защиты, повышение в крови содержания билирубина, активности щелочной фосфатазы и АлАТ и снижение содержания холестерина, гемоглобина, количества эритроцитов, гематокринного числа и коэффициента де Ритиса. Отмеченные изменения остаются, если крысам в течение двух недель давать водопроводную воду, в то время как постоянный свободный приём гидрокарбонатной углекисло-хлоридно-натриевой минеральной воды «Хилак» с общей минерализацией 2,1-2,3 г/л и повышенным содержанием железа, бора и кремния оказывает нормализующее влияние на морфофункциональное состояние печени и исследуемые показатели крови. Дальнейшие исследования, возможно, позволят рекомендовать эту минеральную воду в качестве лечебной у больных с патологией печени.

Список литературы

1. Скуратов А.Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 9. – С. 37-40.
2. Модель токсического поражения печени у кроликов / А.Н. Лызиков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 2 (44). – С. 45-50.

3. Влияние тетрахлорметана на состояние процессов липопероксидации крови и печени крыс / С.Ю. Большухин [и др.] // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 59-65.
4. Rahmouni F., Hamdaoui L., Badraoui R., Rebai T. Protective effects of *Teucrium polium* aqueous extract and ascorbic acid on hematological and some biochemical parameters against carbon tetrachloride (CCl₄) induced toxicity in rats // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 91. P. 43-48. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.071.
5. Fahmy S.R., Hamdi S.A. Curative effect of the Egyptian marine *Erugosquilla massavensis* extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rat liver and erythrocytes // *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* 2011. Vol. 15. № 3. P. 303-12.
6. Есауленко Е.Е. Сравнительная оценка гепатопротекторных свойств фармпрепарата «Фосфоглив», льняного масла и масел из плодов грецкого и черного орехов // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12311> (дата обращения: 25.07.2018).
7. Дрель В.Ф. Активность аминотрансфераз и гамма-глутамилтрансферазы на фоне токсического гепатита // *Украинский журнал клинической и лабораторной медицины.* – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 98-101.
8. Brun-Heath I., Ermonval M., Chabrol E. et al. Differential expression of the bone and the liver tissue non-specific alkaline phosphatase isoforms in brain tissues // *Cell. Tissue. Res.* 2011. Vol. 343. № 3. P. 521-536.
9. Влияние минеральной воды в физиологических условиях и при некоторой патологии на функции почек / Н.Н. Пронина [и др.] // *Лечебное использование курортных факторов Северной Осетии: сб.* – Владикавказ, 1989. – С. 66-74.
10. Некоторые механизмы действия на функцию почек минеральной воды Северной Осетии Тиб-2 / И.В. Можяева [и др.] // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 1984. – № 4. – С. 47-49.
11. Джюев И.Г., Брин В.Б. Влияние минеральной воды Северной Осетии «Тиб-2» на диурез и основные процессы мочеобразования в эксперименте // *Вестник МАНЭБ.* – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 75-82.
12. Makni M., Chtourou Y., Fetoui H. et al. Erythrocyte oxidative damage in rat treated with CCl₄: protective role of vanillin // *Toxicol Ind Health.* 2012. Vol. 28. № 10. P. 908-916. DOI: 10.1177/0748233711427055.
13. Патофизиология. Клиническая патофизиология: учебник в двух томах / под ред. проф. В.Н. Цыгана: в 2-х т. Т. 2. – СПб.: СпецЛит, 2018. – 495 с.
14. Rahmouni F., Saoudi M., Amri N. et al. Protective effect of *Teucrium polium* on carbon

tetrachloride induced genotoxicity and oxidative stress in rats. Arch Physiol Biochem. 2018. Vol. 124. № 1. P. 1-9. DOI: 10.1080/13813455.2017.1347795.