

С.В. Чепур¹, М.А. Юдин¹, О.В. Ветряков²,
Е.Б. Жаковко¹, П.А. Торкунов²

О СБАЛАНСИРОВАННОСТИ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЕЁ ЗНАЧЕНИИ В ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

¹ ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Российская Федерация

Резюме. Введение. Для оценки прогностической значимости соотношений электролитов в сыворотке крови проведено экспериментальное исследование, исключая влияние инфузионной терапии на характеристики баланса ионов. **Цель работы** — анализ особенностей изменения и соотношения основных электролитов крови в постинтоксикационном периоде отравлений алкилирующими ядами дихлордиэтилсульфидом и дихлорангидридом угольной кислоты, а также этиленгликолем. **Материалы и методы.** В экспериментах на крысах и мышях использовали различные модели интоксикаций, сопровождавшиеся формированием нефропатий, отёка лёгких и резорбтивных поражений алкилирующими веществами, на примерах которых прослежены изменения баланса электролитов. **Результаты.** Установлено, что с нарастанием альтерации тканей возникает относительный дефицит калия, проявляющийся в увеличении значений индексов $[Na^+]/[K^+]$ и $[Cl^-]/[K^+]$, изменения которых при отравлениях алкилирующими ядами совпадают по времени и соотносимы по выраженности с изменениями состояния организма (прирост массы тела, водопотребление, насыщение крови кислородом). Значимых изменений уровня кальция в сыворотке крови не прослежено. **Заключение.** Показано, что рассматриваемые индексы имеют патогенетическое значение, а их динамика отражает особенности протекания патологического процесса при отравлениях. Вместе с тем, значения и уровни должных отклонений данных характеристик не абсолютны, а требуют индивидуальной оценки в динамике.

Ключевые слова: натрий; калий; хлор; баланс ионов; сыворотка крови

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Чепур Сергей Викторович

gniiivm_2@mil.ru

Дата поступления: 02.04.2024

Образец цитирования:

Чепур С.В., Юдин М.А., Ветряков О.В., Жаковко Е.Б., Торкунов П.А. О сбалансированности электролитов в сыворотке крови и её значении в прогностической оценке состояния организма (экспериментальное исследование). [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 2, с. 114–126, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-114-126

Введение

Электролиты и их баланс в организме играют весомую роль в осуществлении и регуляции

различных метаболических процессов, поддержание необходимых градиентов определяет возможности функционирования клеток, протекания обменных и электрохимических процессов в них. Терминальные состояния сопряжены с потерей ионных градиентов как следствия и как условия нарушения функционирования клеток, а изменение общего баланса ионов в плазме/сыворотке крови (в средах, доступных рутинному клинико-биохимическому контролю) может быть использовано для прогноза течения заболевания [1, 2, 3]. Эти оценки часто формируют применительно к патологии конкретных систем (потеря кальция из костей при опухолях, рахите и гиперпаратиреозе, повреждении скелетных мышц, накопление калия при почечной недостаточности и т.д.). В то же время эти универсальные характеристики ионных градиентов отражают более общие изменения состояния и в ряде случаев могут свидетельствовать о серьезном прогнозе исхода патологических процессов.

Гипонатриемия (уровень сывороточного натрия менее 135 мМ/л) описана при сердечной недостаточности [4, 5], циррозе печени [2], инсульте [6, 7], хронической почечной недостаточности [3, 8], а также при остром коронарном синдроме [1]. Гипернатриемия свыше 145 мМ/л считают критическим состоянием [9], часто ассоциированным с повреждениями мозга [10] или почек [11] и требующим немедленной коррекции водно-электролитного баланса [12]. Повышение концентрации сывороточного калия описано при хронических заболеваниях почечной паренхимы [13, 14]. Однако, часто уровни концентраций ионов рассматривали изолированно. Вместе с тем, в физиологических условиях калий-натриевые токи часто противофазны, а концентрации анионов хлора, гидрокарбоната и фосфатов также влияют на электрохимическую компартиментализацию катионов для достижения электронейтральности биосред.

Интерес к анализу динамики концентраций внеклеточных электролитов крови и значения их соотношений в оценке состояния организма определен возможностью прогноза усугубления тяжести состояния в условиях реанимационного отделения на примере COVID-19 по соотношению концентраций натрия и калия и нарастанию концентрации свободных ионов кальция [15, 16]. Объективность суждений основана на репрезентативной выборке больных, однако выводы требуют проверки в силу применения в инфузионной терапии натрийсодержащих растворов разной степени сбалансированности и, соответственно, вероятностью ятрогенного увеличения концентрации ионов натрия у тяжелых больных с обширной программой внутривенных инфузий электролитов, искажающего сущность физиологических реакций. В связи с этим, несмотря на доступность материала реанимационных отделений клиник, представляло интерес проследить описанные закономерности в эксперименте на грызунах с формированием токсических экстремальных состояний в случаях, когда инфузионную терапию заведомо не проводили.

Материал и методы

Основу статьи составили результаты экспериментальных исследований авторов с применением различных моделей интоксикаций, сопровождавшихся формированием нефропатий, отека лёгких и резорбтивных поражений алкилирующими веществами, на примерах которых прослежены изменения баланса электролитов.

Исследования выполнены на крысах линии Wistar и неинбредных мышках-самцах, полученных из питомника «Рапполово», по программе, одобренной комиссией по этике и биоэтике ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ. Животных содержали в надлежащих условиях вивария (разрешение Главного государственного ветеринарного инспектора Санкт Петербурга № 78-1102/19, сертификат ISO 9001:2015 № ST.RU.0001.M0017187, сертификат соответствия стандарту GLP № GLP-0727-1020).

Токсический отёк лёгких вызывали ингаляционным статическим отравлением мышей в камере дихлорангидридом угольной кислоты в дозе, соответствующей 4,0 мг × мин/л, соответ-

ствующей LCt_{50} течение 20 мин при температуре 25°C. Резорбтивное действие 2,2'-дихлордиэтилсульфида ($LD_{50}=4, 25$ мг/кг) моделировали его введением крысам в мышцы бедра.

Для формирования токсического канальцевого некроза этиленгликоль вводили крысам перорально. Его среднелетальная доза при таком пути введения составила 4,76 г/кг после определения соответствующих эффективных токсодоз. Введение лекарственных средств осуществляли подкожно в случае бициллина – 1, внутривентриально — циклофосфана, алпростадил вводили крысам внутримышечно. Кровь для анализа отбирали в пробирки с активатором свертывания (красная крышка). Свертывание крови не влияло на концентрации натрия и калия, их содержание в сыворотке и в плазме было неизменным в пределах погрешности метода измерения, а удалением свернувшихся белков рассчитывали освободиться от связанного с ними кальция, оперируя в последующем его количеством в свободной фракции.

Определение концентрации электролитов в сыворотке крови производили с применением микроэлектродных техник на приборах E90 (ErbaRus) и RAPIDLab 248 (Siemens), одинаковых в каждой серии опытов. Результаты измерений обрабатывали статистически с применением адекватных способов обработки данных.

Результаты и обсуждение

При анализе изменения концентраций ионов в сыворотке крови после отравления 2,2'-дихлордиэтилсульфидом (таблица 1) выявили продолжающееся в постинтоксикационном периоде снижение концентрации калия с приростом соотношения $[Na^+]/[K^+]$. Значения последнего коррелировали с характеристиками общего состояния отравленных животных, оцениваемого по потере массы тела. Аналогично прослеживали нарастание значений соотношения $[Cl^-]/[K^+]$, соотносимые со степенью тяжести обменных нарушений. Нарастание уровня $[Cl^-]$, по видимому, связано с токсическим поражением почек, функция которых сопряжена с регуляцией концентрации хлоридов.

Патогенетическое значение применяемых относительных индексов различно. Соотношение концентраций натрия и калия ($[Na^+]/[K^+]$) характеризует баланс внутриклеточных и внеклеточных компонент, вероятность формирования отёчных процессов, сопряженных с ишемией и нарушением обмена веществ в тканях. Соотношение концентраций хлора и калия ($[Cl^-]/[K^+]$) отражает перераспределительное свойство аниона удерживать по принципу электронейтральности среды «внутриклеточный» катион во внеклеточном пространстве, концентрация обоих ионов завит от функции почек.

Концентрация электролитов имеет существенное значение в детерминации функционального состояния биологических систем. Известно, что снижение уровня K^+ в саркоплазме мышечных волокон в 1,3-7 раз и возрастание ионов в интерстициальной жидкости до 2 раз при 1,5-2 кратном возрастании уровня Na^+ в цитоплазме мышечных клеток приводит к подавлению возбудимости и сократимости мышечных волокон. Эти изменения градиентов концентрации ионов компенсирует активность Na^+/K^+-ATP азы [18, 19]. При разрушении клеток происходит некомпенсируемое выравнивание градиентов ионов в аналогичных направлениях.

На модели более тяжелого отравления анализировали особенности обмена Ca^{2+} и его содержание в сыворотке крови (таблица 2). У отравленных алкилирующим агентом животных прослеживали снижение концентрации кальция в сыворотке крови на 1 и 7 сут постинтоксикационного периода. При прочих равных условиях острую гипокальциемию обычно связывают с состоянием почек, которые обеспечивают элиминацию усвоенного организмом Ca^{2+} . При сохраненных характеристиках клубочковой фильтрации острая гипокальциемия возможна вследствие усиленной потери Ca^{2+} с мочой при падении эффективности его реабсорбции [20]. Контролируемый Ca^{2+} – чувствительными рецепторами базолатераль-

ной мембраны эпителиальных клеток интерстициальный (внеклеточный) транспорт Ca^{2+} в проксимальных канальцах и в дистальном прямом канальце петли Генле опосредован клаудинами плотных контактов эпителиальных клеток, которые формируют катионселективные каналы. В дистальных отделах нефрона ключевая роль в реабсорбции Ca^{2+} принадлежит трансклеточным механизмам, сопряженным со специфическими селективными кальциевыми TRPV5-каналами, их количество и активность на поверхности эпителиоцитов дистальных канальцев регулирует паратгормон. Кроме того, в регуляции реабсорбции кальция в этих отделах нефрона принимают участие белок α -Klotho и фактор роста фибробластов 23 (FGF Ca^{2+} 23) [21]. Причиной гиперкальциурии может также стать почечный канальцевый ацидоз, вызванный нарушением секреции ионов водорода в почечных канальцах с повышением щелочности мочи и снижением концентрации цитрата [22].

Таблица 1

Содержание электролитов в сыворотке крови крыс после внутримышечного введения 2,2'-дихлордиэтилсульфида в дозе 0,5 ЛД50 (2,2 мг/кг) и соотношение показателей с динамикой потери массы их тела ($M \pm mM$, $n=10$)

Срок наблюдения после отравления, сут	Потеря массы тела относительно динамики интактной группы (потеря массы в % от исходных значений)	Электролиты				
		Натрий, мМ/л	Калий, мМ/л	$\frac{[\text{Na}^+]}{[\text{K}^+]}$	Хлор, мМ/л	$\frac{[\text{Cl}^-]}{[\text{K}^+]}$
Интактные		134,7±1,75	7,2±0,18	18,7	100,4±0,43	13,9
3 сут	-8,1±3,92* (2,5)	133,1±1,04	6,9±0,34	19,3	101,5±1,01	14,7
7 сут	-13,1±2,03* (2,9)	133,1±1,27	6,7±0,53	19,9	100,4±1,32	15,0
14 сут	-22,9±3,24* (4,1)	138,1±0,49	6,6±0,13*	20,9	104,7±0,28	15,9

Примечание: * различие с показателями интактных животных достоверно при $p < 0,05$

Table 1

The content of electrolytes in the rat's blood serum after cutaneous application of 2,2'-dichlorodiethyl sulfide at a dose of 0.5 LD 50 (2,2 mg/kg) and the relationship of indicators with the dynamics of their body weight loss ($M \pm mM$, $n=10$)

Term observations after poisoning, day	Weight loss regarding the dynamics an intact group (weight loss in % of initial values)*	Electrolytes				
		Sodium, mM/l	Potassium, mM/l	$\frac{[\text{Na}^+]}{[\text{K}^+]}$	Chlorine, Day	$\frac{[\text{Cl}^-]}{[\text{K}^+]}$
Intact		134,7±1,75	7,2±0,18	18,7	100,4±0,43	13,9
3 day	-8,1±3,92* (2,5)	133,1±1,04	6,9±0,34	19,3	101,5±1,01	14,7
7 day	-13,1±2,03* (2,9)	133,1±1,27	6,7±0,53	19,9	100,4±1,32	15,0
14 day	-22,9±3,24* (4,1)	138,1±0,49	6,6±0,13*	20,9	104,7±0,28	15,9

Note: * the different with the indicators of intact animals is significant at $p < 0,05$

Содержание кальция в сыворотке крови крыс в разные сроки после отравления 2,2'-дихлордивинилсульфидом в дозе 1,0 ЛД₅₀ (4,25 мг/кг) и однократного введения бициллина-1 или циклофосфана (Ме [Q25÷Q75], n=10)

Срок наблюдения	Без лечения	Препараты для однократного введения, дозы	
		Бициллин-1, 125 мг/кг	Циклофосфан, 20 мг/кг
Фон		2,00 [1,75÷2,05]	
1 сут	1,60* [1,33÷1,88]	1,65 [1,53÷1,93]	1,65 [1,45÷1,78]*
3 сут	1,90 [1,73÷2,08]	1,80 [1,50÷2,25]	1,90 [1,65÷2,08]
7 сут	1,65* [1,53÷1,78]	2,00 [1,90÷2,33]	2,00 [1,85÷2,08]
14 сут	2,00 [1,90÷2,20]	1,80 [1,70÷2,00]	2,15* [1,95÷2,28]

Примечание: * различие с показателями интактных животных достоверно при $p < 0,05$

Table 2

Calcium content in the rat's blood serum at different times after poisoning with 2,2'-dichlorodiethyl sulfide at a dose of 1.0 LD₅₀ (4,25 mg/kg) and a single injection of bicillin-1 or cyclophosphamide (Ме [Q25÷Q75], n=10)

Срок наблюдения	Без лечения	Препараты для однократного введения, дозы	
		Бициллин-1, 125 мг/кг	Циклофосфан, 20 мг/кг
Фон		2,00 [1,75÷2,05]	
1 сут	1,60* [1,33÷1,88]	1,65 [1,53÷1,93]	1,65 [1,45÷1,78]*
3 сут	1,90 [1,73÷2,08]	1,80 [1,50÷2,25]	1,90 [1,65÷2,08]
7 сут	1,65* [1,53÷1,78]	2,00 [1,90÷2,33]	2,00 [1,85÷2,08]
14 сут	2,00 [1,90÷2,20]	1,80 [1,70÷2,00]	2,15* [1,95÷2,28]

Note: * — the different with the indicators of intact animals is significant at $p < 0,05$

Эффекты 2,2'-дихлордивинилсульфида прослежены в культуре клеток эпидермального происхождения [23]. В течение первых 6 ч после воздействия токсиканта уровень глутатиона в клетках сокращался на 34% от контроля, на 30% увеличивалось накопление внутриклеточного свободного Ca^{2+} и высвобождение арахидоновой кислоты. На протяжении первых 9 ч яд не вызывал отклонений тинкториальных свойств клеток, тогда как к исходу первых суток отмечали их неселективное окрашивание при гибели более, чем на 40% превышающей характеристики контроля. К 4-5 сут наблюдали максимальную гибель отравленных крыс, к 7 сут выжившие животные внешне были сходны с интактными, однако цитолитические процессы у них были активированы, что соответствует ранее описанным для кишечного эпителия [24]. Таким образом, снижение уровня Ca^{2+} в сыворотке крови у нелеченых крыс совпадает по времени с гибелью эпителиоцитов, в т.ч. структур нефрона и, по-видимому, связано как с накоплением кальция в погибающих клетках, так и со снижением реабсорбции иона по результату их гибели. Это *ex juvantibus* подтверждают и результаты группы животных, получавших циклофосфан. Дополнительное введение цитостатика в низких дозах, ограничивающего корректное вступление клеток в фазу G2 клеточного цикла, определяет возможность «синхронизации» цитокинетических процессов и в дальнейшем снизить количество восприимчивых к 2,2'-дихлордивинилсульфиду митотически делящихся клеточных форм. В ранние сроки циклофосфан усиливает цитотоксическое действие 2,2'-дихлордивинилсульфида и способствует отмиранию пораженных клеток на 1 сут, тогда как такая лекарственная синхронизация клеточных циклов снижает риск гибели клеток в более поздние сроки наблюдения, что, по-видимому, определяет и возможность сохранения абсорбции кальция.

При пероральном отравлении этиленгликолем в дозе 1,0 ЛД₉₉ не прослежено ранее выявленных закономерностей изменений баланса ионов в сыворотке крови (таблица 3). Одина-

ково высокий уровень $[Na^+]/[K^+]$ и $[Cl^-]/[K^+]$ выявляли как у нелеченых животных, так и при терапии нарушений алпростадиллом, введение которого обеспечивало выживание крыс в данной модели интоксикации. В обоих случаях несмотря на достоверные различия в приросте массы тела и водопотреблении отношения концентрации ионов схожи с характеристиками интактных животных и не коррелируют с нарушением азотвыделительной (по уровню креатинина) функции почек.

Таблица 3

Содержание электролитов в сыворотке крови крыс и интегральные показатели их состояния на 3 сут после перорального отравления этиленгликолем в дозе 1,0 ЛД99 и трехдневного лечения алпростадиллом 38 мкг/кг/сут ($M \pm mM$, $n=10$)

Показатели		Интактные животные	Отравление этиленгликолем (позитивный контроль)	Лечение алпростадиллом
Вид	Наименование			
Электролиты	Натрий, мМ/л	138,3±0,84	139,0±1,73	141,6±1,94
	Калий, мМ/л	6,4±0,10	5,9±0,60	6,1±0,11
	$[Na^+]/[K^+]$	21,6	23,6	23,2
	Кальций общий, мМ/л	2,4±0,02	2,3±0,08	2,3±0,03
	Хлор, мМ/л	105,2±0,67	100,0±1,03	103,6±2,33
	$[Cl^-]/[K^+]$	16,4	16,9	17,0
Состояние	Изменение массы, г	7,8±1,54	-3,6±1,16*	-2,9±1,19*
	Водопотребление за 3 сут, мл/100 г	5,0±0,17	1,5±0,41*	2,6±0,75*

Примечание: * — различие с показателями интактных животных достоверно при $p < 0,05$

Table 3

The content of electrolytes in the rat's blood serum and integral indicators of the animal condition on the 3rd day after oral poisoning with ethylene glycol at a dose of 1.0 LD99, and three-day treatment with alprostadil (38 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) ($M \pm mM$, $n=10$)

Indicators		Intact animals	Poisoning ethyleneglycol (positive control)	Treatment alprostadil алпростадиллом
View	Nsme			
Electrolytes i	Sodium, mM/l	138,3±0,84	139,0±1,73	141,6±1,94
	Potassium, mM/l, мМ/л	6,4±0,10	5,9±0,60	6,1±0,11
	$[Na^+]/[K^+]$	21,6	23,6	23,2
	Total calcium, mM/l,	2,4±0,02	2,3±0,08	2,3±0,03
	Clorine, mM/l	105,2±0,67	100,0±1,03	103,6±2,33
	$[Cl^-]/[K^+]$	16,4	16,9	17,0
Condition	Weight change, g, г	7,8±1,54	-3,6±1,16*	-2,9±1,19*
	Water consumption for 3 days, ml/100 g	5,0±0,17	1,5±0,41*	2,6±0,75*

Note: * — the different with the indicators of intact animals is significant at $p < 0,05$

При формировании токсического отёка лёгких у мышей, получавших дихлорангидрид угольной кислоты в смертельных дозах (таблица 4), также прослеживали корреляцию электролитных нарушений, соотносимых с тяжестью расстройств газообмена, оцениваемых по уровню сатурации кислорода крови. Значимое падение насыщения кислородом через 0,5-3 ч после ингаляционной аппликации яда соответствует формированию и максимально выраженной манифестации отёка лёгких, тогда как в полной мере восстановления показателей до исходных значений не прослеживали до окончания наблюдения (до 96 ч). Контролируемая гистологически степень повреждений лёгочной паренхимы через 3 и 24 ч после ингаляции яда была наибольшей и соответствовала нарастанию коэффициента $[Na^+]/[K^+]$.

Содержание электролитов в сыворотке крови мышей, отравленных дихлорангидридом угольной кислоты в токсодозе 1,0 LC₅₀, в соотношении с тяжестью отека легких по уровню сатурации кислорода крови (M±mM, n=6)

Время после отравления, ч	Сатурация кислорода, %	[Na ⁺], mM/l	[K ⁺], mM/l	[Na ⁺]/[K ⁺]	[Ca ⁺⁺], mM/l	[Cl ⁻], mM/l	[Cl ⁻]/[K ⁺]
0 (фон)	87,3±5,7	149,0±2,0	5,4±1,0	27,6	0,44±0,05	113,0±3,0	20,9
0,5	72,1±3,0*	147,0±2,0	6,7±1,9	21,9	0,48±0,09	112,0±1,0	16,7
3	60,6±7,4*	150,0±5,0	5,3±0,8	28,3	0,48±0,12	114,0±2,0	21,5
24	62,9±10,2	146,0±2,0	5,0±0,2	29,2	0,43±0,05	106,0±3,0	21,2
96	64,5±8,8	148,0±1,0	5,8±1,5	25,5	0,47±0,11	111,0±3,0	19,1

Примечание: * различие с фоновыми показателями достоверно при p<0,05

Table 4

The content of electrolytes in the mice's blood serum after poison with carbonic acid dichloride in a toxodose of 1.0 LC₅₀ in relation to the severity of pulmonary edema according to the level of blood oxygen saturation (M±mM, n=6)

Time ater poisoning, h	oxygen saturation, %	[Na ⁺], mM/l	[K ⁺], mM/l	[Na ⁺]/[K ⁺]	[Ca ⁺⁺], mM/l	[Cl ⁻], mM/l	[Cl ⁻]/[K ⁺]
0 (background)	87,3±5,7	149,0±2,0	5,4±1,0	27,6	0,44±0,05	113,0±3,0	20,9
0,5	72,1±3,0*	147,0±2,0	6,7±1,9	21,9	0,48±0,09	112,0±1,0	16,7
3	60,6±7,4*	150,0±5,0	5,3±0,8	28,3	0,48±0,12	114,0±2,0	21,5
24	62,9±10,2	146,0±2,0	5,0±0,2	29,2	0,43±0,05	106,0±3,0	21,2
96	64,5±8,8	148,0±1,0	5,8±1,5	25,5	0,47±0,11	111,0±3,0	19,1

Note: * — the different with the indicators of background is significant at p<0,05

Колебания концентраций катионов калия и кальция и анионов хлора были незначительными на протяжении периода наблюдения за отравленными животными, тогда как прирост индекса [Cl⁻]/[K⁺], также как и на модели резорбтивного поражения 2,2'-дихлордиэтилсульфидом при его внутримышечном введении, соответствовал по времени максимально выраженным проявлениям поражения.

Таким образом, различия в механизмах токсичности соединений нашли отражение в типе изменений баланса электролитов сыворотки крови. Алкилирующие хлорсодержащие яды 2,2'-дихлордиэтилсульфид и дихлорангидрид угольной кислоты, несмотря на различия в точках приложения и вариантах аппликации, вызывали сходные изменения баланса электролитов крови: усиление цитолиза с потерей массы животных и отеком легких сопряжено с нарастанием коэффициентов [Na⁺]/[K⁺] и [Cl⁻]/[K⁺], тогда как сами абсолютные отклонения концентраций ионов были не столь показательны. Оба индекса даже при отсутствии выраженных отклонений концентраций ионов свидетельствуют об относительном дефиците катиона K⁺ в крови, а в последующем и в организме в целом, относительно ионов Na⁺ и Cl⁻.

Эти электролитные изменения возникают при интоксикациях алкилирующими ядами остро (отравление дихлорангидридом уксусной кислоты) или подостро (резорбтивные эффекты 2,2'-дихлордиэтилсульфида) и не сопряжены с алиментарным фактором. Следует учитывать, что в отличие от ионного механизма некроза, сопряженного с притоком и накоплением в клетках Ca²⁺, получены убедительные доказательства роли дефицита цитозольного некомпартментализованного K⁺ в снятии супрессии проапоптических эффекторов [25]. Считают, что именно потеря цитозольного K⁺ при разрушении систем поддержания его внутриклеточного градиента служит сигналом инициации апоптического каскада с высвобождением

цитохрома с активацией каспаз и эндонуклеаз, что коррелирует по срокам с началом формирования выраженных альтеративных изменений при токсической патологии. Механизм изменения коэффициентов $[Na^+]/[K^+]$ и $[Cl^-]/[K^+]$, по-видимому, так же, как и при COVID-19, связан с процессами депонирования калия в матриксе митохондрий, потерей калия при нарушении кишечного барьера при отравлении 2,2'-дихлордиэтилсульфидом, гиперкатехоламинемией. Учитывая, что концентрация K^+ в цитозоле клеток много выше, чем в сыворотке крови, первоначально при потере ионных градиентов его концентрация в крови не будет падать, а при остром токсическом отёке лёгких даже несколько возрастает, однако в дальнейшем при сохранности систем регуляции содержания иона достигает физиологического уровня. Вместе с тем, потеря клеточных градиентов при сохранности систем регуляции уровня иона в крови суммарно определяют потерю калия организмом. При отравлении дихлорангидридом угольной кислоты относительную гипернатриемию наблюдали в течение первых суток после отравления на фоне манифестного отека легких, тогда как при реализации резорбтивных эффектов 2,2'-дихлордиэтилсульфида эти изменения были более плавными и манифестировали к 14 сут постинтоксикационного периода с достоверным снижением массы животных относительно фоновых показателей.

Заключение

Изменения баланса электролитов сопряжены с формирующимся при тяжелых токсических и, вероятно, инфекционных процессах, дефицитом калия, обусловленным его переходом в кровь с выравниванием цито-гематических градиентов. Первоначально такие изменения могут приводить к временному нарастанию концентрации K^+ в крови и ускорению выведения иона из организма. По мере его компартментализации в митохондриях при нарушенных мембранных градиентах недостаток иона со снижением $[K^+]$ в крови будет нарастать.

Отклонения коэффициентов $[Na^+]/[K^+]$ и $[Cl^-]/[K^+]$ зависят от варианта интоксикации и в большей мере свойственны поражениям алкилирующими ядами. Изменения индексов отражают патогенетические связи событий, однако не могут быть использованы в качестве абсолютных прогностических индикаторов исхода поражения. Их оценка даже на приведенных вариантах патологии требует динамического наблюдения и в силу вариабельности условий имеет значение только в варианте персонифицированного анализа показателей каждого больного в динамике формирования патологического процесса. Уровни кальция (несмотря на формирование у животных летальных исходов интоксикации) в большинстве случаев не претерпевали значимых изменений, соотносимых с тяжестью интоксикации, что требует отдельного определения общего и свободного, не связанного с белками, катиона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ma Q.-Q., Fan X.-D., Li N. Short-and long-term prognostic value of hyponatremia in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018; 13 (3): art. e0193857. doi 10.1371/journal.pone.0193857.
2. Jenq C.-C., Tsai M. H., Tian Y. C., Chang M. Y., Lin C. Y., Lien J. M. et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. J. Clin. Gastroenterol. 2010; 44 (3): 220-6. doi 10.1097/MCG.0b013e3181aabbcd.
3. Waikar S. S., Curhan G. C., Brunelli S. M. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. Am. J. Med. 2011; 124 (1): 77-84. doi 10.1016/j.amjmed.2010.07.09.
4. Lee S. E., Choi D.-J., Yoon C.-H., Oh I. Y., Jeon E. S., Kim J. J. et al. Improvement of hypernatremia during hospitalization for acute heart failure is not associated with improvement of prognosis: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry. Heart (Brit. Cardiac Soc.). 2012; 98 (24): 1798-804. doi 10/1136/heartjnl-2021-302334.

5. Bae M.-H., Chae S.-C. Hyponatremia in acute heart failure: a marker of poor condition or a mediator of poor outcome? *Korean J. Inter. Med.* 2015; 30(4): 450-2. doi 10.3904/kjim.2015.30.4.450.
6. Huang W.-Y., Weng W.-C., Peng T.-I., Chien Y.-Y., Wu C.-L., Lee M. et al. Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis. (Bazel)*. 2012; 34 (1): 55-62. doi 10.1159/000338906.
7. Rodrigues B., Staff I., Fortunato G., McCullough L. D. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (5): 850-4. doi 10.1016/j.strokecerebrovasdis.2013.07.011.
8. Kovesdy C. P., Lott E. H., Lu J. L., Malakauskas S.M., Ma J. Z., Molnar M. Z. et al. Hyponatremia, hypernatremia and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012; 125 (5): 677-84. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065391.
9. Qian Q. Hyponatremia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14 (3): 432-4. doi 10.2215/CJN.12141018.
10. Wu H., Bai M., Li X., Xing Y., Sun S. Diagnosis and treatment of brain injury complicated by hypernatremia. *Front. Neurol.* 2022; 13: art. 1026540. doi 10.3389/fneur.2022.1026540.
11. Jansch C., Matyukhin I., Marahrens M., Lehmann R., Khader B., Ritter O. et al. Hyponatremia: Epidemiology and Predictive Role in Emerging and Established Acute Kidney Injury. *J. Clin. Med. Res.* 2023; 15 (8-9): 399-405. doi 10.14240/jocmr4990.
12. Muhsin S. A., Mount D. B. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30 (2): 189-203. doi 10.1016/j.beem.2016.02.014.
13. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020; 66 (Supl. 1): s31-36. doi 10.1590/1806-9282.66.S1.31.
14. Kim S. M., Jung J. Y. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *Korean J. Intern. Med.* 2020; 35 (6): 1279-90. doi 10.3904/kjim.2020.408.
15. Наточин Ю. В., Кузнецова А. Ф., Нистарова А. В. Na^+/K^+ отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2021; 65 (3): 34-41. doi: 10/25557/0031-2991.2021.03.34-41.
16. Наточин Ю. В., Чернышев О. Б. Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19. *Нефрология.* 2022. 26 (1): 27-33. doi 10.36485/1561-6274-2022-26-1-27-33.
17. McKenna M. J., Bangbo J., Renaud J. M. Muscle K^+ , Na^+ , and Cl disturbance and Na^+/K^+ pump inactivations for fatigue. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (1): 288-95. doi 10.1152/jphysiol.01037.2007.
18. Pedersen T. N., Clausen T., Nielsen O. B. Loss of force induced by extracellular $[\text{K}^+]$ in rat muscle: effect of temperature, lactic acid and beta2-agonist. *J. Physiol.* 2003; 551 (1): 227-86. doi 10.1113/jphysiol.2003.041418.
19. De Paoli F. V., Overgaard K., Pedersen T. H., Nielsen O. B. Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K^+ . *J. Physiol.* 2007; 581 (2): 829-39. doi 10.1113/jphysiol.2007.129049.
20. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (7): 1257-72. doi 10.2215 / CJN. 09750913.
21. Богданова Е. О., Галкина О. В., Зубина И. М., Береснева О. Н., Иванова Т. Г., Парастаева М. М., Каюков И. Г., Добронравов В. А. Белок KLOTNO, фактор роста фибробластов 23 и почечная экскреция кальция на начальных стадиях экспериментальной хронической болезни почек. *Нефрология.* 2018; 22 (6): 70-76. doi 10.24884 /1561-6274-2018-22-6-70-76.
22. Голованов С. А., Сивков А. В., Анохин Н. В. Гиперкальциурия: принципы дифференциальной диагностики. *Эксперим. и клин. урология.* 2015; 4: 86-92.
23. Ray R., Legere R. H., Maierus B. J., Petrali J. P. Sulfure mustard-induced increase in intracellular free calcium level and arachidonic acid release from cell membrane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995 ; 131 (1): 44-52. doi 10.1006 /taap.1995.1045.

24. Сидоров С. П., Сергеев А. А., Чепур С. В., Алексеева И. И., Владимирова О. О., Жаковко Е. Б., Кузьмин А. А., Ширяева А. И., Булка К. А. Морфофункциональные изменения желудочно-кишечного тракта при интоксикации сернистым ипритом. Вестн. уральской мед. акад. науки. 2022; 19 (2): 142-162. doi 10.22138/2500-0918-2022-19-2-142-162.

25. Yu S. H. Regulation and critical role of potassium homeostasis in apoptosis. Prog. Neurobiol. 2003; 70 (4): 363-86. doi 10.1016/s0301-0082(03)00090-x.

Авторы

Чепур Сергей Викторович

Доктор медицинских наук, профессор, начальник

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны Российской Федерации

Российская Федерация, Санкт-Петербург

gniiivm_2@mail.ru

Юдин Михаил Анатольевич

Доктор медицинских наук, профессор, начальник центра

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны Российской Федерации

Российская Федерация, Санкт-Петербург

gniiivm_2@mail.ru

Ветряков Олег Викторович

Доктор медицинских наук, начальник центра

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Российская Федерация, Санкт-Петербург

Жаковко Екатерина Борисовна

Кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны Российской Федерации

Российская Федерация, Санкт-Петербург

ezhakovko@yandex.ru

Торкунов Павел Анатольевич

Доктор медицинских наук, преподаватель

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Российская Федерация, Санкт-Петербург

тра4@mail.ru.

S.V. Chepur ¹, M.A. Yudin ¹, O.V. Vetryakov ²,
E.B. Zhakovko ¹, P.A. Torkunov ²

ABOUT THE BALANCE OF ELECTROLYTES IN THE BLOOD SERUM AND ITS IMPORTANCE IN THE PROGNOSTIC ASSESSMENT OF THE BODY CONDITION (EXPERIMENTAL RESEARCH)

¹ FSBI State Research Testing Institute of Military Medicine of the Defense Ministry,
Saint Petersburg, Russian Federation;

² FSBEI HPE Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg,
Russian Federation

Resume. Introduction. To assess the prognostic significance of electrolyte ratios in blood serum, an experimental study was conducted that excludes the effect of infusion therapy on ion balance characteristics. **Aim of the study:** is to analyze the peculiarities of changes and ratios of the main blood electrolytes in the post-intoxication period of poisoning with alkylating poisons with dichlorodiethyl sulfide and carbonic acid dichlorohydride, as well as ethylene glycol. **Materials and methods.** In experiments of rats and mice, various models of intoxication were used, accompanied by the formation of nephropathies, pulmonary edema and resorptive lesions with alkylating substances, examples of which showed changes in the electrolyte balance. **Results.** It was found that with the increase in tissue alteration, a relative potassium deficiency occurs, manifested in an increase in the values of the $[Na^+]/[K^+]$ and $[Cl^-]/[K^+]$ indices, changes in the which during poisoning with alkylating poisons coincide in time and are correlated in severity with changes in the state of the body (body weight gain, water consumption, oxygen saturation of the blood). No significant changes in serum calcium levels have been observed. **Conclusion.** It is shown that the indices under consideration have pathogenic significance, and their dynamics reflects peculiarities of the pathological process in poisonings. At the same time, the values and levels of proper deviations of these characteristics are not absolute, but require an individual assessment in dynamics.

Keywords: sodium; potassium; chlorine; ion balance; blood serum

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Sergey V. Chepur

gniiivm_2@mil.ru

Received 02.04.2024

For citation:

Chepur S.V., Yudin M.A., Vetryakov O.V., Zhakovko E.B., Torkunov P.A. About the balance of electrolytes in the blood serum and its importance in the prognostic assessment of the body condition (experimental research). [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 2, pp. 114–126. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-2-114-126 (In Russ)

REFERENSES

1. Ma Q.-Q., Fan X.-D., Li N. Short-and long-term prognostic value of hyponatremia in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018; 13 (3): art. e0193857. doi 10.1371/journal.pone.0193857.
2. Jenq C.-C., Tsai M.H., Tian Y.C., Chang M.Y., Lin C.Y., Lien J.M. et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. J. Clin. Gastroenterol. 2010; 44 (3): 220-6. doi 10.1097/

MCG.0b013e3181aabbcd.

3. Waikar S.S., Curhan G.C., Brunelli S.M. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. *Am. J. Med.* 2011; 124 (1): 77-84. doi 10.1016/j.amjmed.2010.07.09.

4. Lee S.E., Choi D.-J., Yoon C.-H., Oh I.Y., Jeon E.S., Kim J.J. et al. Improvement of hypernatremia during hospitalization for acute heart failure is not associated with improvement of prognosis: an analysis from the Korean Heart Failure (KorHF) registry. *Heart (Brit. Cardiac Soc.)*. 2012; 98 (24): 1798-804. doi 10/1136/heartjnl-2021-302334.

5. Bae M.-H., Chae S.-C. Hypernatremia in acute heart failure: a marker of poor condition or a mediator of poor outcome? *Korean J. Inter. Med.* 2015; 30 (4): 450-2. doi 10.3904/kjim.2015.30.4.450.

6. Huang W.-Y., Weng W.-C., Peng T.-I., Chien Y.-Y., Wu C.-L., Lee M. et al. Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis. (Bazel)*. 2012; 34 (1): 55-62. doi 10.1159/000338906.

7. Rodrigues B., Staff I., Fortunato G., McCullough L.D. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23 (5): 850-4. doi 10.1016/j.strokecerebrovasdis.2013.07.011.

8. Kovesdy C.P., Lott E.H., Lu J.L., Malakauskas S.M., Ma J.Z., Molnar M.Z. et al. Hyponatremia, hypernatremia and mortality in patients with chronic kidney disease with and without congestive heart failure. *Circulation*. 2012; 125 (5): 677-84. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065391.

9. Qian Q. Hypernatremia. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019; 14 (3): 432-4. doi 10.2215/CJN.12141018.

10. Wu H., Bai M., Li X., Xing Y., Sun S. Diagnosis and treatment of brain injury complicated by hypernatremia. *Front. Neurol.* 2022; 13: art. 1026540. doi 10.3389/fneur.2022.1026540.

11. Jansch C., Matyukhin I., Marahrens M., Lehmann R., Khader B., Ritter O. et al. Hypernatremia: Epidemiology and Predictive Role in Emerging and Established Acute Kidney Injury. *J. Clin. Med. Res.* 2023; 15 (8-9): 399-405. doi 10.14240/jocmr4990.

12. Muhsin S.A., Mount D.B. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30 (2): 189-203. doi 10.1016/j.beem.2016.02.014.

13. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020; 66 (Supl. 1): s31-36. doi 10.1590/1806-9282.66.S1.31.

14. Kim S.M., Jung J.Y. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *Korean J. Intern. Med.* 2020; 35 (6): 1279-90. doi 10.3904/kjim.2020.408.

15. Natochin Yu.V., Kuznecova A.F., Nistarova A.V. Blood serum Na⁺/K⁺ ratios in orphan diseases. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2021; 65 (3): 34-41 (in Russian).

16. Natochin Yu.V., Chernyshev O.B. Koncentraciya elektrolitov v syvorotke krovi kak predvestnik tyazhelogo techeniya COVID-19. *Nefrologiya*. 2022. 26 (1): 27-33 (in Russian).

17. McKenna M.J., Bangbo J., Renaud J.M. Muscle K⁺, Na⁺, and Cl⁻ disturbance and Na⁺-K⁺ pump inactivations for fatigue. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104 (1): 288-95. doi 10.1152/jphysiol.01037.2007.

18. Pedersen T.N., Clausen T., Nielsen O.B. Loss of force induced by extracellular [K⁺] in rat muscle: effect of temperature, lactic acid and beta2-agonist. *J. Physiol.* 2003; 551 (1): 227-86. doi 10.1113/jphysiol.2003.041418.

19. De Paoli F.V., Overgaard K., Pedersen T.H., Nielsen O.B. Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K⁺. *J. Physiol.* 2007; 581 (2): 829-39. doi 10.1113/jphysiol.2007.129049.

20. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (7): 1257-72. doi 10.2215 / CJN. 09750913.

21. Bogdanova E.O., Galkina O.V., Zubina I.M., Beresneva O.N., Ivanova T.G., Parastaeva M.M., Kayukov I.G., Dobronravov V.A. Belok KLOTHO, faktor rosta fibroblastov 23 I pochechnaya ekskreciya kal'ciya na nachal'nyh stadiyah eksperimental'noi hronicheskoy bolezni pochk.

Nefrologiya. 2018; 22 (6):70-76 (in Russian).

22. Colovanov S.A., Sivkov A.V., Anochin N.V. Giperkal'ciuriya: principy differencial'noj diagnostiki. *Experim. I kiln. urologiya*. 2015; 4: 86-92 (in Russian).

23. Ray R., Legere R.H., Maierus B.J., Petrali J.P Sulfure mustard-induced increase in intracellular free calcium level and arachidonic acid release from cell membrane. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1995 ; 131 (1): 44-52. doi 10.1006 /taap.1995.1045.

24. Sidorov S.P., Serheev A.A., Chepur S.V., Alekseeva I.I., Vladimirova O.O., Zhakovko E.B., Kuz'min A.A., Shiryayeva A.I., Bulka K.A. Morfofunkcionak'nye izmeneniya zheludochno-ishechnogo trakta pri intoksikacii sernistym ipritom. *Vestn.ural'skoj med.acad. nauki*. 2022; 19 (2) : 142-162 (in Russian).

25. Yu S.H. Regulation and critical role of potassium homeostasis in apoptosis. *Prog. Neurobiol.* 2003; 70 (4): 363-86. doi 10.1016/s0301-0082(03)00090-x.

Authors

Sergey V. Chepur

State Scientific Tesr Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Doctor of Medical Science, Professor, Director

Russian Federation, Saint Peterburg

gniiivm_2@mil.ru

Mikhail. A. Yudin

State Scientific Tesr Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation

Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Center

Russian Federation, Saint Peterburg

gniiivm_2@mil.ru

Oleg V. Vetryakov

Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Doctor of Medical Science, Head of the Department

Russian Federation, Saint Peterburg

Ekaterina B. Zhakovko

State Scientific Tesr Research Institute of Military Medicine, Ministry of Defenct of the Russian Federation

Candidate of Biological Science, Senior research Scientist of Research Department

Russian Federation, Saint Peterburg

ezhakovko@yandex.rumailto:gniiivm_2@mil.ru

Pavel A. Torkunov

Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Doctor of Medical Science, Teacher

Russian Federation, Saint Peterburg

tpa4@mail.ru