

УДК 615.917:547.262:546.48:546.815-092.9]-099

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ОТРУЄННЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО УРАЖЕННЯ СОЛЯМИ КАДМІЮ ТА СВИНЦЮ**

**Криницька І.Я., Кліщ І.М.**

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра медичної біохімії та клініко-лабораторної діагностики, м. Тернопіль*

**РЕЗЮМЕ:** досліджено вплив окремого і поєданого введення етанолу та солей важких металів на показники ендогенної інтоксикації у щурів. Встановлено, що гостре алкогольне отруєння супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, причому вираження останнього суттєво посилюється на тлі хронічного ураження солями кадмію і свинцю.

**Ключові слова:** етанол, ендогенна інтоксикація, важкі метали

**Вступ.** У сучасному суспільстві широко розповсюджене вживання спиртних напоїв, зокрема в Україні офіційно зареєстровано 1,5 % населення, що зловживає алкоголем. Проте реально ці цифри набагато вищі [1]. Зловживання алкоголем часто обумовлює розвиток соматичних пошкоджень і нерідко призводить до інвалідності й смертності хворих [10]. За даними ВООЗ, алкоголізм як причина смертності займає у світі за частотою третє місце, поступаючись тільки злоякісним новоутво-

ренням і захворюванням серцево-судинної системи [4, 12]. Вивченню алкогольних пошкоджень присвячено багато робіт [1, 3, 8, 14].

Для з'ясування особливостей токсичного впливу гострого алкогольного ураження велике значення мають порівняльні дослідження впливу етилового спирту з дією достатньо вивчених токсичних агентів. Серед останніх провідна роль належить важким металам, особливо солям кадмію та свинцю, що характеризуються високою стабільніс-

тю, міграцією та токсичністю [7]. Реальна загроза одночасного надходження в організм [2, 5] надає вивченню їх поєднаної дії особливої актуальності. Основними джерелами забруднення атмосфери кадмієм та свинцем є викиди теплоенергетичних підприємств і газоподібні викиди чорної та кольорової металургії [2]. Якщо гостре отруєння солями кадмію та свинцю добре вивчено, то хронічна комбінована дія на організм важких металів досліджена недостатньо.

Екзотоксикози, що виникають під впливом вказаних вище ксенобіотиків, характеризуються неспецифічним синдромом ендогенної інтоксикації. Останній не лише супроводжує гостру і хронічну патологію, але й сам по собі є важливим фактором їх патогенезу, визначає перебіг та наслідки захворювання [9]. Під час хвороби, при зсуві метаболізму в бік катаболічних реакцій у крові з'являється велика кількість проміжних та кінцевих продуктів обміну, біологічно активних речовин, продуктів деструкції органів і тканин, продуктів активного протеолізу, гідроперекисів ліпідів і білків. Пул цих речовин, окрім високомолекулярних речовин, включає і молекули середньої маси, з якими в основному і пов'язують поняття токсемії [7].

Даних щодо впливу етанолу на стан ендогенної інтоксикації в доступній нам літературі недостатньо, а робіт, в яких було б досліджено поєднану дію етанолу, свинцю та кадмію ми взагалі не знайшли.

Зважаючи на це, метою нашого дослідження було вивчити динаміку показників синдрому ендогенної інтоксикації у тварин з гострим алкогольним отруєнням на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю.

**Матеріали та методи.** Досліди проводили на білих статевозрілих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Хронічне токсичне ураження викликали шляхом внутрішньошлункового введення тваринам водного розчину кадмію хлориду в дозі 3,3 мг/кг маси тіла (0,05 LD<sub>50</sub>) та свинцю ацетату в дозі 11 мг/кг (0,05 LD<sub>50</sub>) протягом 30-ти днів. Гостре алкогольне отруєння моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлориду, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси [15] на 31-й день експерименту. Інтактним тваринам вводили відповідну кількість 0,9 % розчину натрію хлориду.

Піддослідних щурів поділили на 3 групи: I – інтактні; II – уражені етанолом; III – уражені кадмію хлоридом, свинцю ацетатом та етанолом. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 3-ю, 5-у і 7-у доби від моменту припинення ураження згідно з правилами Європейської конвенції

про гуманне ставлення до лабораторних тварин [16]. Дослідженню підлягали цільна кров, плазма крові й гомогенат печінки.

Ступінь інтоксикації організму та стан плазматичних мембран оцінювали за такими показниками: вмістом молекул середньої маси (МСМ) при довжині хвилі 254 (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (визначаються ароматичні амінокислоти) [5]; еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) [13]; активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АЛАТ) [6].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівняльний аналіз концентрації маркерів ендогенної інтоксикації (табл. 1) показав, що при гострому алкогольному ураженні вміст молекул середньої маси (МСМ) зазнає значних змін. На 3-ю добу від часу потрапляння отрути в організм у плазмі крові зареєстровано збільшення вмісту МСМ1 і МСМ2 – відповідно в 1,4 і 1,8 разу порівняно з інтактними тваринами, що вказує на виражене зростання вмісту як ланцюгових, так і ароматичних амінокислот. У складі пептидних компонентів МСМ. Найвищого рівня вміст МСМ1 і МСМ2 сягнув на 5-й день інтоксикації алкоголем, що становить, відповідно, 148 та 208 % від норми в плазмі крові та 149 і 292 % в гомогенаті печінки. Ріст молекул середньої маси був значнішим для пулу МСМ280, що вказує на виражене збільшення ароматичних амінокислот у складі середніх молекул. На 7-й день експерименту ступінь вираження інтоксикації у тварин, уражених етанолом, дещо знизився порівняно з 5-м днем, але стосовно норми він складав 143 (МСМ1) і 198 % (МСМ2) в плазмі крові та 144 і 277 % в гомогенаті печінки, що достовірно вище від інтактних щурів.

При дослідженні молекул середньої маси у тварин, що зазнали ураження етанолом на тлі хронічної інтоксикації солями кадмію та свинцю, виявлено лінійне зростання їх концентрацій протягом експерименту. Максимальна величина вмісту середньомолекулярних пептидів спостерігалась на 7-й день з моменту припинення дії токсичних агентів і становила стосовно норми, відповідно, 182 (МСМ1) і 236 % (МСМ2) в плазмі крові та 189 і 295 % в гомогенаті печінки. Ці показники є достовірно вищими, ніж ті, які ми отримали за умов окремого введення кожного з досліджуваних нами токсикантів.

Отже, поєднаний вплив етанолу та солей кадмію і свинцю у відсотковому відношенні проявляє більшу токсичну дію порівняно з окремим введенням алкоголю. Це свідчить про потенціювання токсичної дії, що може супроводжуватись як посиленням в організмі катаболічних проявів, так і

пригніченням функціональної активності системи детоксикації.

Ще однією характеристикою ступеня ендогенної інтоксикації є ЕІІ. Одночасно з нагромадженням середньомолекулярних пептидів у крові тварин наростає їх сумарний токсичний вплив на мембрани еритроцитів. Найвищий ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у щурів, уражених етанолом, спостерігався на 5-й день від часу дії ксенобіотика і склав 197 % від норми. На 7-й день дії отрути ЕІІ, порівняно з інтактними тваринами, склав 192 %, що свідчить про зниження токсичного впливу етанолу на мембрани. Ступінь пошкодження еритроцитарних мембран у тварин з алкогольним ураженням на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю, як і вміст МСМ, лінійно зростає протягом експерименту. Максимальна величина ЕІІ спостерігалася на 7-й день з моменту припинення дії токсинів і становила 224 % порівняно з інтактними щурами. Це свідчить про більш тривалу персистенцію токсичних метаболітів в організмі тварин за умови поєднаної дії ксенобіотиків.

Враховуючи, що еритроцитарні мембрани розглядаються як прототип плазматичних мембран всіх клітин організму, можна стверджувати про виражену мембранотропну дію етилового алкоголю, особливо в поєднанні з солями кадмію та свинцю. На порушення структури та функцій клітинних мембран вказують і результати досліджень активності цитозольних ферментів (АлАТ та АсАТ) у плазмі крові. Як відомо, пошкодження плазматичних мембран призводить до виходу ферментів із цитозоля, і вміст їх свідчить про ступінь пошкодження мембран, що відбивається на синдромі ендогенної інтоксикації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабюк І.А., Сосин І.К., Калиниченко О.Б. и др. Алкогольная и наркотическая зависимость у подростков. – Донецк – Харьков: Донецчина, 2004. – 192 с.
2. Білецька Е.М. Гігієнічна оцінка сумарного добового надходження важких металів до організму в умовах промислових міст // Довкілля та здоров'я. – 1999. – № 2. – С. 2-6.
3. Бонитенко Е.Ю., Куценко С.А. Современные направления фармакогерапии острой алкогольной интоксикации // Токсикологический вестник. – 2004. – № 4. – С. 2-8.
4. Волошин П.В., Кутіков О.Є. Вплив на регіональні особливості розповсюдження алкогольної залежності національних та релігійних традицій буття народів України // Український вісник психоневрології. – 2000. – Т.8, Вип.1. – С. 7-9.
5. Габриэлян Н.И., Липатова В. И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
6. Горячковский А.М. Справочное пособие по клинической биохимии. – Одесса: Ок. Фа., 1994. – 415 с.
7. Грищенко С.В., Гринь Н.В., Степанова М.Г. и др. Комплексная гигиеническая оценка суммарного суточного поступления тяжелых металлов в организм жителей экоризисного региона // Довкілля та здоров'я. – 2004. – № 2. – С.5-9.
8. Калинин А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 4. – С. 8-14.
9. Мисула І.Р., Сусла О.Б., Балабан Ю.С. Динаміка маркерів ендогенної інтоксикації у дорослих та старих тварин в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 1. – С. 102-104.
10. Нужный В.П., Харченко В.И., Аюпян А.С. Избыточное потребление алкоголя в России – весомый фактор риска болезней системы кровообращения и высокой смертности населения (обзор) // Терапевтический архив. – 1998. – № 10. – С. 57-64.

Проведені нами дослідження підтверджують мембранотропну дію етанолу та солей важких металів. На це вказує достовірне зростання активності АлАТ і АсАТ як при окремому, так і при поєднаному введенні досліджуваних нами токсинів.

Аналізуючи результати роботи, варто відзначити, що у тварин, уражених етанолом, максимальна активність амінотрансфераз у плазмі крові спостерігалася на 5-й день з моменту дії ксенобіотика і становила, відповідно, 257 (АлАТ) та 426 % (АсАТ), тоді як у щурів, які зазнали поєднаної дії ксенобіотиків – на 3-й день експерименту (323 % – АлАТ та 436 % – АсАТ) стосовно норми. Ймовірно, це вказує на те, що мембрани гепатоцитів у тварин, яким моделювали хронічну інтоксикацію важкими металами, більш уразливі до дії етанолу. Варто відзначити, що активність АсАТ у відсотковому відношенні перевищувала аналогічний показник АлАТ. Значне переважання змін активності АсАТ над АлАТ може бути обумовлене виходом у кров як цитозольного ізоферменту АсАТ, так і мітохондріального, що спостерігається за умов пошкодження не лише плазматичних, а й мітохондріальних мембран.

**Висновки.** 1. Поєднана дія етанолу, кадмію та свинцю супроводжувалась зростанням як вмісту МСМ, так і ЕІІ протягом всього експерименту. Ймовірно, ці дані свідчать про посилення катаболічних процесів та порушення структури і функцій клітинних мембран, що супроводжується наростанням ендогенної інтоксикації організму.

2. Особливості змін маркерів ендогенної інтоксикації були близькими між собою за спрямованістю та ступенем вираженості, що свідчить про сумарність токсичних ефектів етанолу, кадмію та свинцю.

11. Оболенский С.В., Малакьева М.Я., Ершов А.Л. Диагностика стадии эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестник хирургии. –1991. – № 3. – С. 95-100.
12. Огурцов Н.О. Алкогольная ситуация в России и алкогользависимая патология // Врач.-1998. – № 3. – С. 6-9.
13. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Метод определения эндогенной интоксикации // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.
14. Cowan J.M., Wheathernon A. Determination of volume of distribution for ethanol in male and female subjects. J Anal Toxicol. – 1996. –Vol. 20, № 5. – P. 287-290.
15. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl – CoA oxidase activity and lipid peroxidation in rat liver and heart / L.F. Panchenko, S.V. Pirozhkov, S.V. Popova, V.D. Antonenkov // Experientia. – 1987. – Vol. 43, № 5. – P. 580-581.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.
17. Goyer R.A. Toxic and essential metal interactions // Annu Rev Nutr. – 1997. – Vol. 17. – P. 37-50.
18. Kaji T., Suzuki M., Yamamoto C. Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead // Arch. Environ. Contam. and Toxicol. – 1995. – Vol. 28, № 2. – P. 168-172.
19. Markowitz J.S., Logan B.K. Detection of the novel metabolite ethylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol ingestion. // J Clin Psychopharmacol.– 1999; Vol. 19, № 4. – P.362-365.
20. Rikans L.E., Yamano T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity// J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 110-117.

## SUMMARY

### THE CHANGES OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES IN RATS WITH ACUTE ETHANOL ADMINISTRATION COMBINED WITH CADMIUM AND LEAD SALTS POISONING

**Krynytska I.Y., Klishch I.M.**

The influence of separate and combined administration of ethanol and salts of heavy metals on the endogenous intoxication indexes in rats has been studied. It was determined, that acute alcohol poisoning is accompanied by endogenous intoxication syndrome development. The intensity of endogenous intoxication increases in rats with combined chronic poisoning by cadmium and lead salts.

**Key words:** ethanol, endogenous intoxication, heavy metals