

© Е.Ю.Бонитенко, Р.В.Бабаханян, А.М.Есаян, 2003
УДК [66.062.52-099:66.062.5].001.5

Е.Ю. Бонитенко, Р.В. Бабаханян, А.М. Есаян

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗЫ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ И ЕГО ЭФИРАМИ

E.Yu.Bonitenko, R.V.Babakhanyan, A.M.Essaian

EFFECTS OF ALCOHOL DEHYDROGENASE INHIBITORS ON BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL CHANGES IN EXPERIMENTAL POISONINGS WITH ETHYLENE GLYCOL AND ITS ETHERS

Кафедра судебной медицины и правоведения, курс клинической нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение влияния ингибиторов алкогольдегидрогеназы (АДГ), амида изовалериановой кислоты (АИК) и этанола на основные биохимические показатели и гистологические изменения при острых пероральных отравлениях этиленгликолем (ЭГ) и его метиловым и этиловым эфирами. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**. Работа выполнена на 240 беспородных белых крысах-самцах массой 140–180 г разводки питомника Рапполово. ЭГ и его монометиловый (метилцеллозольв; МЦ) и моноэтиловый (этилцеллозольв; ЭЦ) эфиры вводились однократно внутрижелудочно в дозе, равной 1,0 ЛД₅₀ (6928 ± 352 , 1761 ± 204 , 2643 ± 316 мг/кг соответственно). В качестве ингибиторов АДГ применяли бесконкурентный ингибитор АИК, а для субстратного ингибирования – этиловый спирт. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Было установлено, что при интоксикациях этими веществами биохимические изменения носят схожий характер и отличаются не качественно, а количественно. Наиболее выраженными они были при интоксикациях ЭГ, а ведущими среди них являлись изменения, характеризующие поражение почек (повышение концентрации азотистых шлаков) и печени (увеличение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина). Гистологические изменения при отравлениях ЭГ и его эфирами также носили сходный характер и были более выражены при интоксикациях гликолем. Применение этанола и АИК значительно уменьшало выраженность как биохимических, так и гистологических изменений, вызываемых ЭГ и его эфирами. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Полученные нами данные позволяют говорить о том, что перспективным направлением совершенствования антидотной терапии этих интоксикаций является использование специфических ингибиторов АДГ.

Ключевые слова: острые отравления, этиленгликоль, эфиры этиленгликоля, метилцеллозольв, этилцеллозольв, ингибиторы алкогольдегидрогеназы, этанол, амид изовалериановой кислоты.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate the effects of alcohol dehydrogenase (ADG) inhibitors, isovalerianic acid amid (IAA) and ethanol on main biochemical indices and histological alterations in acute peroral poisonings with ethylene glycol (EG) and its methyl and ethyl ethers. **MATERIAL AND METHODS**. The work was fulfilled in 240 white male rats (body mass 140–180 g) got from animal nursery Rappolovo. EG and its monomethyl (methyl cellosolv) and monoethyl (ethyl cellosolv) ethers were given as a single intragastric dose equal to 1.0 LD₅₀ (6928 ± 352 , 1761 ± 204 , 2643 ± 316 mg/mg respectively). A noncompetitive inhibitor of IAA was used as ADG inhibitors, and ethyl alcohol - for the substrate inhibition. **RESULTS**. It was found that intoxications with these substances result in biochemical changes of a similar character and differ not qualitatively but quantitatively. They were more pronounced in EG intoxications, the leading among them being changes showing lesion of the kidneys (higher concentration of nitrogenous metabolites) and liver (increased activity of aminotransferases, alkaline phosphatase and concentration of bilirubin). The histological alterations caused by poisonings with EG and its ethers were of a similar character and were more pronounced in intoxications with glycol. The administration of ethanol and IAA considerably decreased the degree of both biochemical and histological changes caused by EG and its ethers. **CONCLUSION**. The data obtained suggest that using specific ADG inhibitors is a perspective direction of the improvement of antidotal therapy of such intoxications.

Key words: acute poisonings, ethylene glycol, ethylene glycol ethers, methyl cellosolv, ethyl cellosolv, alcohol dehydrogenase inhibitors, ethanol, isovalerianic acid amid.

ВВЕДЕНИЕ

Исследованию патогенеза интоксикации этиленгликолем (ЭГ) посвящено значительное количество работ, благодаря которым многие аспекты данного вопроса изучены достаточно подробно. ЭГ

считается протоплазматическим и сосудистым ядом, вызывающим поражение нервной системы, паренхиматозных органов (особенно почек) и желудочно-кишечного тракта [1, 2].

Механизм токсического действия ЭГ достаточ-

но сложен. В нем принято выделять эффекты, обусловленные действием неизменной молекулы яда и продуктами его биотрансформации. С действием неизменной молекулы связаны наркотические свойства, а также высокая осмотическая активность яда и, по-видимому, его метаболитов, что способствует перераспределению жидкости по осмотическому градиенту с развитием гидropической дегенерации клеток [3, 4].

Однако токсические свойства ЭГ в основном определяются продуктами его биотрансформации [5]. Известно, что большая часть поступающего в организм ЭГ подвергается биотрансформации преимущественно в печени. На первом этапе ЭГ метаболизируется НАД-зависимой алкогольдегидрогеназой в гликолевый альдегид. Дальнейший распад ЭГ происходит под влиянием альдегидоксидазы или альдегиддегидрогеназы (АльДГ), которая трансформирует гликолевый альдегид в гликолевую кислоту, а последняя при участии ЛДГ превращается в глиоксиковую кислоту и т.д. [5–7].

Токсичность основных продуктов биотрансформации ЭГ распределяется следующим образом: глиоксиковая кислота > гликолевый альдегид > оксалат > гликолевая кислота. Все указанные вещества, кроме самого ЭГ, способны угнетать дыхание, окислительное фосфорилирование и синтез белка [8–10]. Определенное значение в токсичности ЭГ играет щавелевая кислота, которая обнаруживается в виде кристаллов оксалата кальция в моче, ткани почек, головного мозга [11,2]. Некоторые авторы даже объясняют ОПН у отравленных ЭГ механической блокадой этими кристаллами извитых канальцев [2,12].

Изучение механизмов токсического действия эфиров ЭГ (целлозольвов) находится в стадии разработки. Так, если в отношении ЭГ токсификация этого соединения в организме признается практически всеми авторами, то для эфиров ЭГ эта закономерность однозначно не декларируется. Однако большинство исследований, посвященных токсикологии целлозольвов, в той или иной мере затрагивает вопрос об их биотрансформации и связи ее с токсичностью. Основным путем биотрансформации целлозольвов на сегодняшний день считается окисление спиртовой группы с образованием соответствующих альдегидов и кислот [13–16].

В связи с тем, что ЭГ и, вероятно, его эфиры подвергаются в организме токсификации (образованию в процессе биотрансформации более токсичных продуктов, чем исходное вещество), является обоснованным использование в качестве антидотов при этих интоксикациях ингибиторов

метаболизма спиртов [5, 17]. В настоящее время в качестве антидота при отравлениях ЭГ используется этанол, конкурирующий с ядом за АДГ. Однако, как известно из литературы, высокие дозы этанола также могут оказывать выраженное токсическое воздействие. Поэтому обоснованным является изучение других веществ, способных тормозить токсификацию ЭГ и его эфиров и лишенных недостатков этанола [18]. К подобным соединениям относятся ингибиторы АДГ – главного фермента, отвечающего за первый этап биотрансформации ЭГ и его эфиров. В качестве ингибитора АДГ нами был выбран амид изовалериановой кислоты (АИК), обладающий низкой собственной токсичностью.

Целью данной работы являлось изучение морфологических и биохимических изменений при острых пероральных отравлениях ЭГ и его эфирами, а также влияние на них ингибиторов АДГ в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 240 беспородных белых крысах – самцах массой 140–180 г. разведения питомника Рапполово. ЭГ и его монометиловый (метилцеллозольв; МЦ) и моноэтиловый (этилцеллозольв; ЭЦ) эфиры вводились однократно внутривентрикулярно в дозе, равной $1,0LD_{50}$ (6928 ± 352 , 1761 ± 204 , 2643 ± 316 мг/кг соответственно).

В качестве ингибиторов АДГ применяли бесконкурентный ингибитор АИК, а для субстратного ингибирования – этиловый спирт. Ингибиторы вводили внутривентрикулярно через 1 час после затравки в течение суток: АИК в разовой дозе 250 мг/кг через каждые 6 часов; этанол – в виде 30% раствора по схеме, позволяющей поддерживать его концентрацию в крови не ниже 28,2 – 30,4 ммоль/л.

В предварительных экспериментах было установлено, что применение ингибиторов АДГ приводило к увеличению LD_{50} всех изучавшихся веществ. При этом введение АИК было более эффективным, чем этанола – индекс терапевтической эффективности составлял 1,42; 1,66; 1,68 и 1,23; 1,23; 1,31 для ЭГ, МЦ и ЭЦ соответственно.

Забор материала для биохимических и морфологических исследований осуществлялся у наркотизированных гексеналом (125 мг/кг) лабораторных животных на 1, 3, 7-е сутки интоксикации.

Для проведения биохимических исследований кровь забиралась из брюшной аорты. Исследования проводили на приборе фирмы Technicon Instruments Corporation. Изучалась активность аспартат- (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фос-

Таблица 1

**Биохимические показатели при интоксикациях этиленгликолем в дозе 1,0ЛД₅₀
и применении ингибиторов АДГ ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Норм. ве- личины	Используемые ингибиторы								
		контроль			этанол			АИК		
		время с момента введения ЭГ (в сутках)								
		1	3	7	1	3	7	1	3	7
АсАТ(ммоль ч ⁻¹ л ⁻¹)	1,46± 0,04	1,27*± 0,03	2,85*± 0,04	1,76*± 0,08	2,04*± 0,14	3,58*± 0,17	3,05*± 0,18	1,21± 0,16	2,85*± 0,10	2,61*± 0,13
АлАТ(ммоль ч ⁻¹ л ⁻¹)	0,92± 0,09	0,45*± 0,23	3,41*± 0,44	2,66*± 0,49	14,53*± 1,24	12,11*± 1,04	7,97*± 0,61	3,06*± 0,93	2,11*± 0,51	0,73± 0,24
Общий билирубин (мкмоль/л)	1,32± 0,44	3,96*± 0,22	6,16*± 0,22	3,52*± 0,24	5,50*± 0,01	7,92*± 0,89	5,83*± 0,81	3,96*± 0,24	4,40*± 0,11	3,80*± 0,05
Креатинин (ммоль/л)	0,060± 0,001	0,088*± 0,004	0,196*± 0,002	0,126*± 0,008	0,150*± 0,006	0,083*± 0,005	0,102*± 0,008	0,096*± 0,009	0,088*± 0,004	0,074*± 0,004
Азот мочевины (ммоль/л)	6,56± 0,37	15,44* 2,23	23,44*± 2,92	18,72*± 0,92	27,04*± 0,25	16,08*± 1,65	12,52*± 1,61	15,12*± 2,23	10,64*± 2,92	8,32± 0,92
Глюкоза (ммоль/л)	5,91± 0,18	2,29*± 0,21	5,79± 0,21	5,29± 0,06	2,50*± 0,42	6,46± 0,20	5,36± 0,24	3,60*± 0,48	8,42*± 0,28	5,85± 0,29
Калий (ммоль/л)	5,2± 0,1	7,9*± 0,3	7,8*± 0,3	6,4*± 0,2	8,2*± 0,1	7,6*± 0,2	7,5*± 0,5	6,8*± 0,2	5,2± 0,3	5,3± 0,6
Натрий (ммоль/л)	149,2± 0,7	155,2*± 0,4	136,6*± 0,6	142,6± 3,4	157,4*± 1,3	142,4*± 0,7	141,3*± 0,5	152,2± 3,2	146,2± 0,9	155,8*± 1,1

* - различие с нормой достоверно (p < 0,05).

фатазы (ЩФ), а также содержание общего билирубина, глюкозы, креатинина, азота мочевины, калия и натрия в сыворотке крови.

Объектом для гистологических исследований являлись: печень, почки, головной мозг экспериментальных животных. Органы животных фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 10 дней. Затем препараты окрашивались гематоксилин-эозином.

Статистическая обработка результатов проводилась – по t – критерию Стьюдента, корреляцион-

ный анализ осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении биохимических показателей сыворотки крови животных, отравленных ЭГ, установлено, что интоксикация сопровождается повышением активности аминотрансфераз, концентрации билирубина, нарастанием уровня азотистых шлаков (креатинина, азота мочевины), гиперкалиемией, а в первые сутки после введения яда и гипогликемией (табл.1).

Таблица 2

**Биохимические показатели при интоксикациях метилцеллозольвом в дозе 1,0ЛД₅₀
и применении ингибиторов АДГ ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Норм. ве- личины	Используемые ингибиторы								
		контроль			этанол			АИК		
		время с момента введения МЦ (в сутках)								
		1	3	7	1	3	7	1	3	7
АсАТ(ммоль ч ⁻¹ л ⁻¹)	1,46± 0,04	1,94± 0,19	0,80*± 0,05	3,00*± 0,01	4,03*± 0,52	0,90*± 0,16	1,61± 0,84	1,76*± 0,09	1,59± 0,12	3,49*± 0,09
АлАТ(ммоль ч ⁻¹ л ⁻¹)	0,92± 0,09	2,17*± 0,45	0,43*± 0,14	3,14*± 0,31	25,81*± 3,00	5,51*± 1,25	4,05*± 0,61	3,79*± 0,28	4,98*± 0,91	2,19*± 0,14
Общий билирубин (мкмоль/л)	1,32± 0,44	2,64*± 0,47	3,74*± 0,22	4,62*± 0,47	3,08*± 0,70	4,40*± 1,18	6,84*± 0,81	2,86*± 0,47	3,30*± 0,11	3,74*± 0,22
Креатинин (ммоль/л)	0,060± 0,001	0,108*± 0,004	0,062± 0,002	0,086*± 0,002	0,122*± 0,011	0,084*± 0,004	0,104*± 0,027	0,122*± 0,006	0,068± 0,006	0,008*± 0,002
Азот мочевины (ммоль/л)	6,56± 0,37	11,92* 3,26	6,88± 0,60	12,64*± 1,89	26,32*± 6,30	11,52*± 1,29	8,56± 1,48	7,36± 1,03	12,64*± 4,20	12,60*± 7,20
Глюкоза (ммоль/л)	5,91± 0,18	3,75*± 0,27	5,05± 0,53	2,88± 0,39	5,52± 0,32	6,31± 0,23	6,79± 0,55	3,89*± 0,46	5,46± 0,43	4,76*± 0,10
Калий (ммоль/л)	5,2± 0,1	5,3± 0,1	4,4*± 0,1	6,1*± 0,3	6,1*± 0,3	6,0± 0,5	6,4*± 0,3	5,5± 0,2	4,8± 0,2	6,0± 0,3
Натрий (ммоль/л)	149,2± 0,7	131,1*± 1,3	143,4*± 0,9	145,0± 0,6	139,2*± 0,9	137,0*± 1,1	135,1*± 2,2	133,1*± 1,3	143,4± 0,9	153,8*± 1,1

* - различие с нормой достоверно (p < 0,05).

Таблица 3

Биохимические показатели при интоксикациях этилцеллозольвом в дозе 1,0ЛД₅₀ и применении ингибиторов АДГ и АльДГ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Норм. ве- личины	Используемые ингибиторы								
		контроль			этанол			АИК		
		время с момента введения ЭЦ (в сутках)								
		1	3	7	1	3	7	1	3	7
АсАТ(ммоль ч ⁻¹ л ⁻¹)	1,46± 0,04	2,58*± 0,22	1,15± 0,12	1,55± 0,09	6,48*± 0,31	0,95*± 0,21	1,55± 0,16	1,75± 0,09	1,34± 0,09	1,75± 0,16
АлАТ(ммоль ч ⁻¹ л ⁻¹)	0,92± 0,09	3,65*± 0,57	3,60*± 1,30	3,23*± 0,29	3,94*± 1,0	6,09*± 1,30	2,75*± 1,25	4,11*± 1,25	1,39± 0,29	2,67± 0,70
Общий билирубин (мкмоль/л)	1,32± 0,44	5,28*± 0,32	1,98± 0,34	3,52*± 0,44	2,64*± 0,24	5,75*± 0,66	2,86*± 0,66	4,40*± 0,99	1,76± 0,23	3,96*± 0,69
Креатинин (ммоль/л)	0,060± 0,001	0,096*± 0,014	0,090*± 0,013	0,072± 0,002	0,120*± 0,009	0,090*± 0,009	0,100*± 0,013	0,072± 0,007	0,068± 0,004	0,084*± 0,002
Азот мочевины (ммоль/л)	6,56± 0,37	32,16* 5,57	20,00*± 6,16	8,80± 1,12	33,92*± 3,260	16,48*± 2,40	5,28± 0,69	7,68± 0,32	9,28*± 0,64	9,76*± 0,27
Глюкоза (ммоль/л)	5,91± 0,18	9,64± 2,49	6,26± 0,09	4,13± 0,27	4,62± 0,25	6,02± 0,59	7,84*± 0,40	4,39± 0,36	6,55± 0,25	3,48± 0,09
Калий (ммоль/л)	5,2± 0,1	5,7± 0,3	5,1± 0,4	8,8*± 0,5	5,6± 0,7	5,9± 0,7	6,6± 0,8	4,7± 0,5	6,2± 0,7	9,4*± 0,1
Натрий (ммоль/л)	149,2± 0,7	135,8*± 1,0	143,8± 1,4	143,6*± 0,8	141,0*± 0,8	140,0*± 0,3	136,8*± 0,4	136,4*± 2,7	146,2± 1,1	155,2± 1,0

* - различие с нормой достоверно ($p < 0,05$).

При введении этанола сдвиги показателей, характеризующих функцию печени (аминотрансферазы, билирубин) несколько более выражены, а отражающих состояние почек (азот мочевины, креатинин) – менее значительны, чем в предыду-

щей группе животных. Применение этанола не устраняет гиперкалиемию и раннюю гипогликемию.

При введении экспериментальным животным АИК сдвиги АсАТ несколько более выражены, а активность АлАТ нормализуется быстрее, чем в контроле. Заметно менее отчетливы изменения уровня азотистых шлаков, концентрации калия в крови, начальная гипогликемия.

Изменение биохимических показателей крови при отравлениях целлозольвами (табл. 2 и 3) в целом сходны с таковыми у животных с интоксикациями ЭГ, но значительно менее выражены. Исключение составляют показатели АлАТ при отравлениях ЭЦ. При этой интоксикации в 1-е сутки отмечена также отчетливая гипергликемия.

Применение этанола и при отравлениях целлозольвами вызывает несколько более выраженную гиперферментемию и гипербилирубинемию; кроме того, отмечается тенденция к увеличению уровня креатинина сыворотки. Несколько более высокая, чем в контроле, регистрируется активность АлАТ при использовании АИК, а показатели креатинина крови после применения АИК практически не отличаются от величин контрольной группы.

Таким образом, тяжелые отравления ЭГ и его эфирами сопровождаются отклонениями от нормального уровня ряда биохимических показателей сыворотки крови, свидетельствующих, главным образом, о гепато- и нефротропном действии этих веществ. Подобные свойства, судя по биохимическим сдвигам, более выражены у ЭГ.

При изучении морфологических изменений при

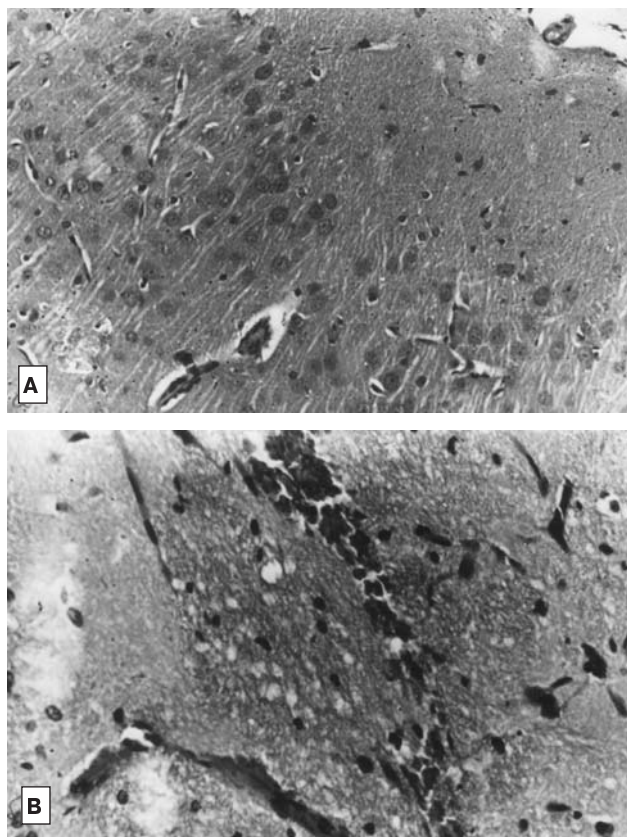


Рис. 1. Отравление этиленгликолем (3-и сутки). Головной мозг: А – увеличение 450; полнокровие сосудов коры и мягких мозговых оболочек, умеренно выраженный периваскулярный и перичеселлюлярный отек. В - увеличение 600; очаговое кровоизлияние.

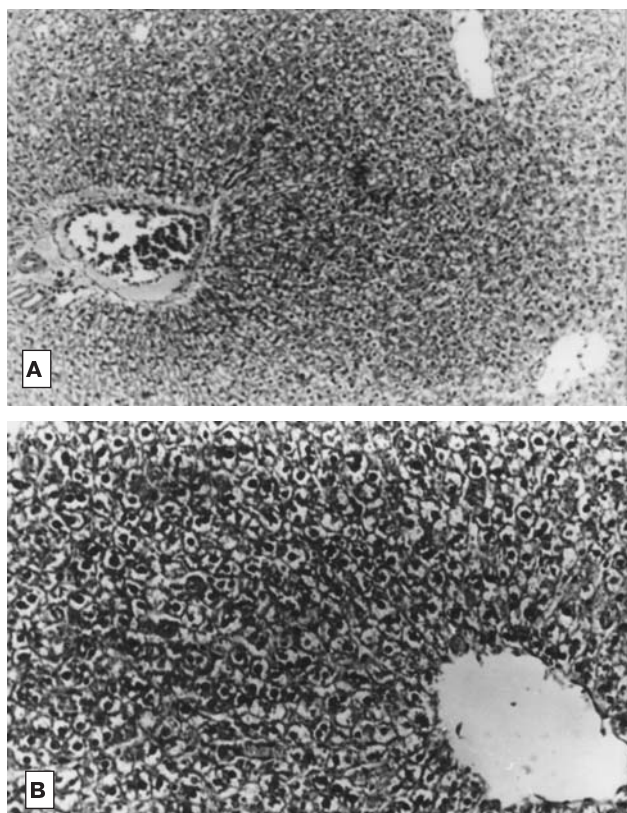


Рис. 2. Отравление этиленгликолем (3-и сутки). Печень: А – увеличение – 200; выраженное расширение центральных вен и их опустошение, полнокровие вен триад. В – увеличение 500; дисконкомплексация балочного строения, центрилобулярный некроз, выраженная (гидропическая) вакуольная дистрофия гепатоцитов.

интоксикациях ЭГ и его эфирами было установлено, что наиболее значительными они были при отравлении этиленгликолем. Через сутки после введения яда отмечается умеренное полнокровие сосудов головного мозга, центральных вен печени, в почках наблюдается незначительное набухание нефроцитов. Выраженные морфологические изменения отмечаются через 3 суток. Так, в головном мозге определяется полнокровие мозговых оболочек и коры, умеренный периваскулярный отек и очаговые кровоизлияния (рис.1). В печени констатируется расширение центральных вен, часть из которых полнокровна, в то время как другая часть не содержит эритроцитов, вены триад полнокровны, полная дисконкомплексация балочного строения, отдельные центрилобулярные некрозы (рис.2). В почках полнокровие капилляров клубочков, расширение и полнокровие сосудов преимущественно коркового вещества, зернистая дистрофия нефроцитов, некробиоз канальцев, множественные кристаллы оксалата кальция в их просвете (рис.3).

Применение АИК оказывает отчетливое нормализующее влияние на гистологическую картину органов. Так, в ткани мозга констатируется умеренное полнокровие. Полнокровие отмечается

в печени, других изменений в ткани органа не наблюдается. В почках явления дистрофии и некробиоза канальцев выражены значительно меньше, а кристаллы оксалатов встречаются в единичных полях зрения.

Морфологические изменения тканей животных, отравленных целлозольвами, менее выражены, чем при отравлениях ЭГ. Так, через сутки отмечается полнокровие вен печени, картина других органов не изменена. Через 3 суток гистологические изменения наиболее выражены. В эти сроки отмечаются периваскулярный отек головного мозга, резкое полнокровие центральных вен печени, отек пространства Диссе, зернистая (белковая) дистрофия гепатоцитов, выраженное полнокровие сосудов коркового и мозгового вещества почек, набухание и зернистая дистрофия нефроцитов. Через 7 суток происходит частичное восстановление гистологической картины.

Как и при интоксикациях ЭГ, введение целлозольвов экспериментальным животным АИК положительно сказывается на морфологии органов, однако это влияние не столь отчетливо и проявля-

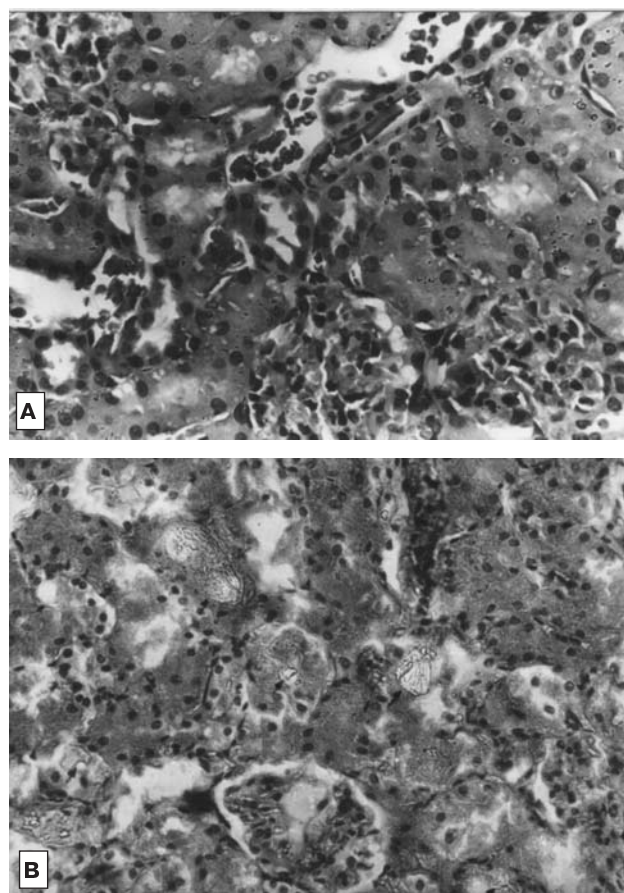


Рис. 3. Отравление этиленгликолем (3-и сутки). Почка: А – увеличение 600; полнокровие капилляров клубочков, расширение и полнокровие сосудов преимущественно коркового вещества, зернистая дистрофия нефроцитов. В – увеличение – 250; канальцевый некроз, кристаллы оксалата кальция.

ется, в основном, снижением степени полнокротия тканей и выраженности дистрофических изменений гепатоцитов и клеток почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно что клиническая картина отравлений ЭГ характеризуется проявлениями токсической энцефалопатии, поражениями желудочно-кишечного тракта, метаболического ацидоза, а позднее – токсической нефро- или гепатонефропатии с острой почечной или почечно-печеночной недостаточностью, при тяжелых интоксикациях возможно развитие дистрофии миокарда, экзотоксического шока, отека легких и т.д. [19–21]. При гибели пострадавших в 1 – 2-е сутки интоксикации наиболее выражены сосудистые расстройства, особенно в ткани головного мозга – венозное полнокровие, ангиоспастическая ишемия, кровоизлияния, а также выраженный отек; могут обнаруживаться кристаллы оксалата кальция. Также характерны дистрофические изменения нервных клеток и клеток паренхиматозных органов [19, 21]. Позднее наиболее выраженные морфологические изменения обнаруживаются в печени и почках. Характерный признак отравлений ЭГ – двухсторонние субтотальные или тотальные корковые некрозы. При гистологическом исследовании печени – гидрическая дистрофия и центрилобулярные некрозы гепатоцитов [21, 22].

Проявления интоксикации целлозольвами, судя по немногочисленным данным литературы, связаны с поражениями головного мозга, паренхиматозных органов (печени, почек), желудочно-кишечного тракта и метаболическим ацидозом.

Сопоставление полученных нами данных с литературными позволяет считать адекватной выбранную нами экспериментальную модель – по топику и характеру морфологических изменений, сдвигам биохимических показателей она близка к тяжелым отравлениям человека ЭГ и его эфирами.

Известно, что первый этап биотрансформации ЭГ в организме человека осуществляется АДГ. Аналогичная точка зрения высказывается и в отношении эфиров ЭГ [23–26]. Тесно связан с этим процессом и патогенез интоксикации, обусловленной более токсичными, чем исходное соединение, метаболитами. Полученные нами данные на экспериментальной модели подтверждают эту точку зрения – введение экспериментальным животным этанола и АИК приводит к снижению летальности, менее выраженным морфологическим и биохимическим изменениям.

Различия между этанолом и АИК состоят в характере и спектре ингибирующего действия. Так,

этанол конкурирует с другими спиртами за АДГ и другие алкогольметаболизирующие ферменты (каталазу, ксантиноксидазу и микросомальную систему) – его ингибирующий эффект зависит от сродства энзима и соотношения концентраций конкурирующих спиртов. В отличие от этанола АИК не конкурирует с субстратом за активный центр фермента, эффект его меньше зависит от концентрации и сродства субстрата. Кроме того, АИК подавляет только АДГ, не влияя существенно на способность других ферментов метаболизировать спирты.

Учитывая изложенное, можно полагать, что метаболическая активация ЭГ и его эфиров не зависит существенно от деятельности других энзимов, способных метаболизировать алкополи и определяется в основном АДГ. Кроме того, ингибирующее действие АИК более выраженное и стойкое, чем у использованных нами доз этанола.

Влиянию ингибиторов метаболизма ЭГ и его эфиров на исследованные показатели внутренней среды организма трудно дать однозначную оценку, поскольку характер сдвигов различен в зависимости от использованного ингибитора и токсического агента. Кроме того, как было показано ранее, сами ингибиторы способны вызывать определенные биохимические изменения у интактных животных. При интерпретации результатов нельзя не учитывать и еще одно обстоятельство – более высокую летальность в контрольной группе, значительная часть животных которой погибает в течение 3 суток. У животных, получавших ингибиторы, выживаемость значительно выше. Следовательно, выявленные биохимические сдвиги нельзя рассматривать изолированно, в отрыве от влияния изучавшихся препаратов на показатели летальности. В то же время необходимо отметить, что в целом при сравнении различных ингибиторов более значительные отклонения биохимических показателей наблюдались в случае применения этанола, что, по-видимому, связано с его собственной высокой токсичностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При экспериментальных отравлениях этиленгликолем, его метиловым и этиловым эфирами развиваются выраженные дистрофические и некробиотические изменения в ткани головного мозга, печени и почек, а также сдвиги биохимических показателей, отражающих в основном нарушение функции паренхиматозных органов.

2. Введение экспериментальным животным этанола и амида изовалериановой кислоты вызывает уменьшение морфологических и биохимических

ких изменений, а также увеличение выживаемости; наиболее выраженный лечебный эффект оказывает амид изовалериановой кислоты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ботиненко ЕЮ, Бабаханян РВ, Бородавко ВК и др. Отравления этиленгликолем и его эфирами. СПб, 2003
2. Hylander B, Karlsson K, Person H et al. Death and chronic renal failure (CFR) in severe ethylene glycol (EG) intoxication. *Kidney Int* 1989; 35(1): 228.
3. Гембицкий ЕВ, Козлечков ЮА, Кутулин ВП. Сроки проведения и повышение эффективности раннего гемодиализа при отравлениях этиленгликолем. *Воен Мед Журн* 1985; 2: 35-38
4. Ammar KA, Heckerling PS. Ethylene glycol poisoning with a normal anion gap caused by concurrent ethanol ingestion: importance of the osmolal gap. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (1): 130-133
5. Dial SM, Thrall MAH, Harmar DW. Efficacy of 4-methylpyrazole or treatment of ethylene glycol intoxication of dogs. *Am J Vet Res* 1994; 55(12): 1762-1770
6. Jacobsen D, Hewlett TP, Webb R, et al. Ethylene glycol intoxication: Evaluation of kinetics and crystalluria. *Am J Med* 1988; 84(1): 145- 152
7. Price CJ, Kimmell CA, Tyl RW, et al. The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81(1):113-127
8. Moreau CL, Keerns W, Tomaszewski CA et al. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. *J Clin Toxicol* 1998; 36(7): 659-666
9. Grauer GF, Thrall MA, Henre BA et al. Comparison of the effects of ethanol and 4-methylpyrazole on the pharmacokinetics and toxicity of ethylene glycol in the dog. *Toxicol Lett.* 1987; 35(2-3):307-314
10. Hewlett TP, Jacobsen D, Collins TD et al. Ethylene glycol and glycolate kinetics in rats and dogs. *Veterinary and Human Toxicology* 1989; 31(2): 116-120
11. Godolphin W, Meagher EP, Sanders HD et al. Unusual calcium oxalate crystals in ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1980; 16(4): 479-486
12. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Magnesium oxide administration and prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1993; 149: 412-416
13. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Urinary excretion of ethoxyacetic acid in experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether. *Brit J Ind Med* 1986; 43(3): 615-619
14. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Ethoxyacetic acid a metabolite of ethylene glycol monoethyl ether acetate in man. *Brit J Ind Med* 1987; 44(7): 488-493
15. Medinsky MA, Saugh G, Bechtold JA, Bound JA. Disposition of three glycol ethers administered in drinking water to male F 344/N rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 102(3): 443-455
16. Veulemans H, Groeseneken D, Masschelein R, Van Vlem E. Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand J Work Environ Health* 1987;13(3):239-42
17. Brent J. Should 4-methylpyrazole (Fomepizol) now replace ethanol in the treatment of methanol and ethylene glycol poisoning? EACCPT, Oslo, Norway, 1997: 70
18. McMartin KE, Burna M. Kinetics of Fomepizol (4-methylpyrazole) in poisoned patients EACCPT, Oslo, Norway, 1997:70
19. Clay KL, Murphy RC. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 39: 39-49
20. Hewlett TP, McMartin KE, Lauro AJ et al. Ethylene glycol poisoning: The value of glycolic acid determinations for diagnosis and treatment. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986; 24(5): 389-402
21. McChesney EW, Goldberg L. Reappraisal of the toxicology of ethylene glycol. The metabolism of labeled glycolic and glyoxylic acid in the Rhesus monkey. *Food Cosmet Toxicol* 1972; 10(4): 655-670
22. Siew S, Matta RK, Johnson M. Investigation of «crystallosis» in ethylene glycol toxicity. *Scanning Electron Microscopy* 1975; 8: 555-562
23. Ghanayem BI, Burka LT, Sanders YM. Metabolism and disposition of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) in rats. *Drug Metab Dispos* 1987; 15(4): 478-484
24. Ghanayem BI, Burka J, Matthews HR. Metabolic basis of ethylene glycol monobutyl ether (2-butoxyethanol) toxicity: role of alcohol and aldehyde dehydrogenases. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987; 242(1): 222-228
25. Green CE, Gordon GR, Lin E, Cohen PM. Comparative metabolism of glycol ethers in rat and human hepatocytes. *Toxicology* 1989; 9(1): 239-241
26. Groeseneken D, Veulemans H, Masschelein R. Comparative urinary excretion of ethoxyacetic acid in man and rat after single low doses ethylene glycol monomethyl ether. *Toxicol Lett* 1988; 41(1): 57-68

Поступила в редакцию 20.01.2003 г.