

УДК:615.099:661.722:616-008.9-085

ХРОНИЧЕСКАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ЭТАНОЛОМ: МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ

А.И. Конопля, А.Л. Локтионов,
В.В. Дудка, С.А. Долгарева,
А.В. Сорокин, О.Н. Бушмина

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация

Уэкспериментальных животных с 30-дневной, в большей степени с 60-дневной интоксикацией этанолом установлено развитие токсического поражения печени, «окислительного стресса», нарушения функционально-метаболической активности эритроцитов и нейтрофилов периферической крови. Применение сочетания иммуномодулятор (лонгидаза), антиоксидант (мексикор) и мембранопротектор (эссенциале форте Н) корригирует полностью метаболические нарушения при 30-дневной интоксикации этанолом и частично при 60-дневном его введении.

Ключевые слова: интоксикация этанолом, коррекция метаболических нарушений.

Введение. Одной из важных медико-социальных проблем являются хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) и связанные с ней заболевания. Головной мозг, поджелудочная железа и печень – органы, наиболее чувствительные к действию алкоголя, который является ведущим в этиологической структуре патологии гепатопанкреатобилиарной системы [1,2,3]. Возникающий при длительном приеме алкоголя вторичный иммунный дефицит с последующим присоединением на этом фоне соматической патологии являются ведущими при развитии резистентности к проводимой фармакотерапии заболевания [4,5,6]. В связи с этим очевидна целесообразность дальнейшего изучения метаболических нарушений при кратковременной и хронической интоксикации этанолом и разработки новых методов их фармакологической коррекции.

Целью настоящего исследования стало изучение метаболических изменений при хронической интоксикации этанолом и разработка методов фармакологической коррекции нарушений.

Материал и методы исследования. Исследования проведены на 70 здоровых половозрелых крысах-самцах Вистар массой 150-200 г. Все исследования проводили в одно и то же время суток с 8 до 12 ч, содержание и эвтаназию животных проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и в соответствии с «Правилами лабораторной практики» (приказ МЗСР РФ № 708н от 23.08.10 г.). Кратковременную алкогольную интоксикацию моделировали принудительным внутрижелудочным введением 20% раствора этанола в дозе 3 мл/кг через 24 часа в течение 5 дней. При хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) этанол вводили в течение 30 или 60 дней (ХАИ-30, ХАИ-60). Экспериментальных животных разделили на 6 групп по 11-12 особей в каждой: 1-я группа (контрольная); 2-я получала этанол в течение 5 дней через 24 часа; 3-я группа – ХАИ-30; 4-я группа – ХАИ-60; 5-я группа – ХАИ-30 и введение Лонгидазы (100 МЕ,

Конопля Александр Иванович (Kopplya Aleksandr Ivanovich), доктор мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой биологической химии Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация, kopplya51@mail.ru

Локтионов Алексей Леонидович (Loktionov Alexey Leonidovich), доктор мед. наук, доц. кафедры хирургических болезней №2 Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация, ala-loc@yandex.ru

Дудка Валентин Викторович (Dudka Valentin Viktorovich), ассистент кафедры фармакологии Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация, dudkaviktor@rambler.ru

Долгарева Светлана Анатольевна (Dolgarova Svetlana Anatolevna), доктор мед. наук, проф. кафедры биологической химии Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация, ala-loc@yandex.ru

Сорокин Александр Владимирович (Sorokin Aleksandr Vladimirovich), студент 6 курса лечебного факультета Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация, vfts@mail.ru

Бушмина Ольга Николаевна (Bushmina O.N.), ассистент кафедры биологической химии Курского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация, bushminaon@kursksmu.net

через 48 часов, №10), Мексикора (50 мг/кг внутривентриально, через 24 часа, №10) и Эссенциале форте Н (5 мг в пересчете на фосфатидилхолин, растворенных в 1 мл оливкового масла, внутривентриально, через 24 часа, №30); 6-я группа – ХАИ-60 и введение препаратов. Забой крыс осуществляли через 24 часа после последнего введения этанола и препаратов.

Для оценки функционального состояния гепатоцитов в плазме крови определяли активность аспартат- и аланинаминотрансфераз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), содержание билирубина и протромбиновый индекс (ПТИ). Концентрацию фибриногена исследовали методом Рутберг. Величины всех перечисленных показателей определяли унифицированными методами с использованием стандартных наборов реактивов. Индикаторами синдрома цитолиза являлась активность АСТ и АЛТ; токсического поражения печени – коэффициенты соотношений ферментов АСТ/АЛТ (де Ритиса) и ГГТ/АСТ; внутриклеточного холестаза – активность ЩФ, ГГТ и концентрация билирубина; недостаточности синтетических процессов – концентрация фибриногена и ПТИ. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в плазме крови ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) [7]. Кроме этого, определяли активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [8]. Общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы крови определяли методом, основанным на степени ингибирования аскорбат- и ферроиндуцированного окисления твина-80 до МДА. Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (SM_{NO}) исследовали спектрофотометрически с помощью реактива Грисса. Функционально-метаболическую активность полиморфно-ядерных лейкоцитов крови оценивали по фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ), индексу активности фагоцитоза (ИАФ) [9]. Активность кислород-зависимых систем нейтрофилов оценивали по реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-ст. н/з), (НСТ-ст. о/з), с расчетом функционального резерва [10]. Подсчет общего количества эритроцитов и содержания гемоглобина проводили по общепринятым методикам. Кроме этого, определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) [11] и сорбционную емкость их гликокаликса (СЕГ) [12]. О метаболическом состоянии эритроцитов судили по внутриклеточной концентрации МДА, АГП и активности СОД.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем вычисления средних арифметических, стандартных ошибок и ошибок средних. Существенность различий средних вели-

чин оценивали по критерию Стьюдента [13]. Степень расстройств для лабораторных показателей рассчитывали по формуле [14]:

$$\left(\frac{\text{показатель экспериментального животного}}{\text{показатель здорового животного}} - 1 \right) \times 100\%$$

Примечание: в интервале от 1 до 33% полученная величина соответствует первой степени лабораторных расстройств, от 34 до 66% – второй, более 66% – третьей.

Результаты и обсуждение. У животных с 5-кратным введением этанола выявлено только увеличение активности АСТ и коэффициента де Ритиса за счет повышения АСТ. У крыс с ОДП на фоне 5-дневной алкогольной интоксикации наблюдалось повышение концентрации билирубина, активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и коэффициента ГГТ/АСТ, снижение уровня фибриногена, коэффициента де Ритиса при повышении ПТИ (табл. 1).

Введение этанола в течение 30 дней по сравнению с 5-дневной интоксикацией вызывало изменение почти всех исследованных показателей (за исключением ЩФ и соотношения ГГТ/АСТ) функциональной активности гепатоцитов: повысились ПТИ, активность АСТ, АЛТ, ГГТ и содержание билирубина, снизилась концентрация фибриногена и соотношение АСТ/АЛТ. 60-дневная интоксикация этанолом по сравнению с ХАИ-30 более существенно повышала активность АСТ, ЩФ, ГГТ, коэффициенты де Ритиса и ГГТ/АСТ, содержание билирубина, фибриногена и снижала ПТИ. У крыс с ОДП на фоне ХАИ-60 по сравнению с аналогичным временным введением этанола повышались активность АЛТ, ЩФ, коэффициенты ферментативной активности, но снижалось содержание фибриногена (табл. 1).

Введение сочетания препаратов в составе иммуномодулятора Лонгидазы, антиоксиданта Мексикора и мембранопротектора Эссенциале форте Н экспериментальным животным с ХАИ-30 нормализовало все исследованные показатели функциональной активности гепатоцитов. Введение тех же препаратов в условиях ХАИ-60 нормализовало полностью ПТИ и активность АЛТ, частично, не до уровня показателей здоровых животных, активность АЛТ, ГГТ и содержание билирубина, не влияя на соотношения ферментов и активность ЩФ (табл. 1).

При изучении уровня стабильных метаболитов оксида азота, состояния ПОЛ и факторов антиоксидантной защиты при алкогольной интоксикации было установлено, что у животных с 5-кратным введением этанола отмечается только увеличение содержания АГП. 30-дневное принудительное поступление этанола выявило повышение МДА, АГП, активности каталазы, снижение СОД и уровня SM_{NO} . Введение этанола в течение 60 суток по сравнению с ХАИ-30 повышало содер-

Таблица 1

Функциональная активность гепатоцитов, состояние перекисного окисления липидов, факторов антиоксидантной защиты, уровень стабильных метаболитов оксида азота на фоне кратковременной и длительной интоксикации этанолом; коррекция нарушений ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6
		Контроль	Интоксикация этанолом				
			5 дней	30 дней	60 дней	30 дней + Лонгидаза + Мексикор + Эссенциале форте Н	60 дней + Лонгидаза + Мексикор + Эссенциале форте Н
АСТ	Е/ч•л	21,3±1,56	26,1±2,13 ^{*1}	36,4±2,8 ^{*1,2}	45,6±3,3 ^{*1-3}	22,5±2,7 ^{*3}	30,4±2,17 ^{*1,4}
АЛТ	Е/ч•л	20,1±2,38	19,6±1,4	41,1±3,49 ^{*1,2}	39,14±3,9 ^{*1,2}	20,7±1,8 ^{*3}	25,7±2,2 ^{*4}
Коэффициент де Ритиса, АСТ/АЛТ		1,06±0,02	1,33±0,05 ^{*1}	0,89±0,03 ^{*1,2}	1,16±0,05 ^{*1-3}	1,09±0,04 ^{*3}	1,18±0,05 ^{*1}
ЩФ	Е/ч•л	249,2±18,8	261,4±12,5	232,2±26,1	328,6±12,9 ^{*1-3}	236,0±30,7	336,6±39,8 ^{*1}
ГГТ	Е/ч•л	4,8±0,22	5,12±1,04	7,63±1,01 ^{*1,2}	20,2±3,6 ^{*1-3}	5,6±1,1 ^{*3}	12,8±1,42 ^{*1,4}
ГГТ/АСТ		0,23±0,01	0,2±0,02	0,21±0,01	0,44±0,02 ^{*1-3}	0,25±0,02 ^{*3}	0,42±0,03 ^{*1}
Билирубин	мкмоль/л	5,74±1,18	4,91±0,93	8,03±1,09 ^{*1,2}	14,47±1,15 ^{*1-3}	6,51±1,1 ^{*3}	8,81±1,03 ^{*1,4}
ПТИ	%	60,1±1,63	62,7±2,41	72,5±0,96 ^{*1,2}	67,9±1,55 ^{*1-3}	59,2±3,48 ^{*3}	58,0±3,66 ^{*4}
Фибриноген	г/л	3,12±0,09	3,4±0,21	2,34±0,25 ^{*1,2}	3,03±0,28 ^{*3}	3,16±0,24 ^{*3}	3,08±0,26
МДА	мкмоль/л	2,15±0,32	2,56±0,14	3,37±0,18 ^{*1,2}	5,12±0,28 ^{*1-3}	2,7±0,28 ^{*3}	2,24±0,17 ^{*4}
АГП	усл. ед.	0,21±0,05	0,34±0,03 ^{*1}	0,48±0,04 ^{*1,2}	0,64±0,08 ^{*1-3}	0,33±0,07 ^{*1,3}	0,42±0,03 ^{*1,4}
ОАА	%	40,33±1,12	38,4±2,1	41,1±0,65	38,43±0,63	44,8±1,03 ^{*1,3}	42,7±1,12 ^{*4}
СОД	усл. ед./мл	9,03±0,51	10,1±0,47	8,16±0,41 ^{*1,2}	7,8±0,25 ^{*1,2}	9,12±0,29 ^{*3}	8,9±0,82 ^{*4}
Каталаза	мкат/л	11,31±0,62	12,6±1,71	13,45±0,59 ^{*1}	10,74±0,47 ^{*2,3}	11,3 ±0,45 ^{*3}	12,7±0,8 ^{*4}
СМ _{NO}	мкмоль/л	6,84±0,29	6,39±0,31	3,19±0,16 ^{*1,2}	3,8±0,3 ^{*1-3}	4,48±0,29 ^{*1,3}	4,7±0,65 ^{*1,4}

Примечание: на этой и последующих таблицах звездочкой отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p=0,05$); цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы даны эти различия.

жание МДА, АГП, СМ_{NO} и снижало активность каталазы (табл. 1).

Лонгидаза, Мексикор и Эссенциале форте Н при ХАИ-30 нормализовали содержание МДА, активность ферментов антиоксидантной защиты, корректировали уровень АГП и СМ_{NO} и компенсаторно выше значения контрольных животных повышали ОАА. В условиях ХАИ-60 введение препаратов нормализовало ОАА, концентрацию МДА, активность СОД и каталазы и корректировало уровень АГП и СМ_{NO} (табл. 1).

При оценке показателей метаболизма эритроцитов установлено, что при 5-дневном введении этанола наблюдается снижение их общего количества, активности СОД и сорбционных показателей. При ХАИ-30 и ХАИ-60 выявлено снижение количества эритроцитов, повышение ПОЛ, сниже-

ние факторов антиоксидантной защиты, при этом более выраженные изменения отмечались при 60-суточном поступлении этанола. Принципиальным стало то, что установлено разнонаправленное изменение сорбционных свойств эритроцитов: при ХАИ-30 повышено СЭЭ и СЕГ, а при ХАИ-60 эти показатели наоборот снижены (табл. 2).

Введение Лонгидазы, Мексикора и Эссенциале форте Н при ХАИ-30 приводило к норме количество эритроцитов, концентрацию АГП, активность каталазы и СЭЭ, а также активность СОД и СЭГ. То же сочетание препаратов при ХАИ-60 нормализует количество эритроцитов, активность каталазы и СЭГ, корректирует концентрацию АГП, активность СОД и СЭЭ, не влияя на повышенный уровень МДА (табл. 2).

При оценке показателей функциональной ак-

тивности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови по сравнению с контролем в ответ на 5-дневное введение этанола отмечалось снижение ФП, ФЧ, ИАФ, но активация кислородзависимого метаболизма клеток (повышение НСТ-спонтанного и стимулированных опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (НСТ-ст. н/з), (НСТ-ст. о/з), снижение функциональных резервов гранулоцитов (КАн, КАо, КО). При 30- и 60-дневном введении этанола у экспериментальных животных также наблюдалось снижение показателей фагоцитоза (ФП, ФЧ и ИАФ), повышение кислородзависимого метаболизма полиморфноядерных лейкоцитов в НСТ-тестах спонтанном и стимулированном неопсонизированным зимозаном (НСТ-ст. н/з) и сохраненной на нормальном уровне стимулированной активности нейтрофилов при постановке НСТ теста с опсонизированным зимозаном (НСТ-ст. о/з). Уменьшение разницы между показателями НСТ-ст. о/з, НСТ-ст. н/з и НСТ-сп., закономерно привело к снижению коэффициентов клеточной активности (КАн, КАо и КО) (табл. 2).

Введение Лонгидазы, Мексикора и Эссенциале форте Н в условиях ХАИ-30 нормализовало ФЧ, НСТ-ст. н/з и КО, корректирует, но не до уровня нормы остальные показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов крови. При ХАИ-60 введение препаратов нормализует КО, корректирует ФЧ, ИАФ, НСТ-сп. И КАо, не влияя на измененные введением в течение 60 дней этанола ФП, НСТ-ст. н/з и КАн (табл. 2).

При количественном сопоставлении числа нарушенных показателей в различных условиях опыта с делением глубины нарушений по степеням установлено, что при введении этанола в течение 5 дней нарушенными из 31 исследованного лабораторного показателя оказались 16 (51,6%), из которых 2-3 степени только 3 (9,7%). Этанольная интоксикация в течение 30 или 60 дней соответственно приводит к нарушению 26 (83,9%) лабораторных показателей со значительным увеличением нарушений суммы 2-3 степени, соответственно 13 (41,9%) и 14 (45,2%), что требует обязательной фармакологической коррекции [14]. При 60-дневной интоксикации значительно увеличилось число нарушенных показателей 3 степени по сравнению с 30-дневным введением этанола: соответственно 9 (29%) и 4 (12,9%). Коррекция метаболических нарушений применением сочетания Лонгидазы, Мексикора и Эссенциале форте Н при ХАИ-30 снижает число нарушенных показателей с 26 до 11, при этом изменений 2 степени осталось только 3 (9,7%). В меньшей мере оказалась эффективным то же сочетание препаратов при ХАИ-60, т.к. измененными остались 19 показателей, а из них 2-3 степени 11 (35,5%)

Полученные нами данные позволяют заклю-

чить, что у животных на фоне алкогольной интоксикации наблюдается развитие основных биохимических синдромов поражения печени: цитолитического, внутриклеточного холестаза, токсического поражения по воспалительному типу и недостаточности синтетических процессов, причем выраженность этих синдромов нарастает в зависимости от времени интоксикации этанолом (от 5 до 60 суток).

Активация свободно-радикального окисления как фактор патогенеза многих заболеваний в настоящее время не подвергается сомнению [5,15], что подтверждено в настоящей работе, т. к. принудительное введение этанола экспериментальным животным проявляется повышением продуктов ПОЛ и снижением активности ферментов антиоксидантной системы в сыворотке крови и эритроцитах, повышением кислородзависимой активностью нейтрофилов периферической крови. Выраженность изменений показателей также возрастает по мере временной интоксикации этанолом.

Патогенетический механизм окислительного стресса характеризуется снижением уровня АТФ, повышением содержания гипоксантина, превращением ксантиндегидрогеназы в образующую прооксиданты ксантинооксидазу. В условиях снижения количества эритроцитов, гемоглобина, что также имеет место в наших исследованиях, гипоксии при восстановлении кровотока происходит приток молекулярного кислорода и кальция, что ускоряет взрыв кислородпроизводных свободных радикалов, возникающих в результате действия ксантинооксидазы и других оксидантных ферментов, в том числе и индуцибельной синтазы оксида азота. Оксид азота необратимо инактивируется реакцией с гемоглобином (оксигенированной и деоксигенированной формами) в просвете кровеносного сосуда, супероксидным радикалом в стенке кровеносного сосуда или кислородом в свободном растворе. Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации оксида азота в организме [16,17]. Исходя из этого, выявленное нами снижение может свидетельствовать о некомпенсированном расходе оксида азота, что способно вызывать вазоконстрикцию и тромбоз, которые могут дополнительно возникать вследствие выявленном нами повышении ПТИ при воздействия этанола.

Известно, что длительная интоксикация этанолом вызывает развитие иммунодефицита как в отношении адаптивных, так и врожденных механизмов иммунитета [4,5,6]. Кроме этого, при повышении процессов ПОЛ и токсических поражениях печени изменяются структурно-функциональные свойства эритроцитов с нарушением, в том числе, и их сорбционной способности, что усугубляет

Таблица 2

Функционально-метаболическая активность эритроцитов и полиморфноядерных лейкоцитов крови на фоне кратковременной и длительной интоксикации этанолом; коррекция нарушений ($M \pm m$)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5	6
		Контроль	Интоксикация этанолом				
			5 дней	30 дней	60 дней	30 дней + Лонгидаза + Мексикор + Эссенциале форте Н	60 дней + Лонгидаза + Мексикор + Эссенциале форте Н
Количество эритроцитов	10^{12} /л	5,09±0,08	3,91±0,58 ^{*1}	4,24±0,12 ^{*1,2}	4,29±0,19 ^{*1,2}	5,23±0,14 ^{*3}	5,03±0,07 ^{*4}
Hb	г/л	13,5±0,35	14,42±0,72	14,3±0,42	14,63±1,0	13,2±0,67	14,1±0,41
МДА	мкмоль/л	0,37±0,06	0,41±0,05	0,43±0,03	0,57±0,05 ^{*1-3}	0,4±0,05	0,6±0,04 ^{*1}
АГП	усл. ед.	0,13±0,01	0,12±0,02	0,21±0,02 ^{*1,2}	0,37±0,03 ^{*1-3}	0,12±0,02 ^{*3}	0,22±0,03 ^{*1,4}
СОД	усл. ед./мл	30,1±1,37	25,6±1,02 ^{*1}	19,1±1,16 ^{*1,2}	14,7±2,3 ^{*1-3}	24,0±0,36 ^{*1,3}	20,3±2,3 ^{*1,4}
Каталаза	мкат/л	10,2±0,62	9,6±0,7	8,5±0,39 ^{*1,2}	7,04±0,27 ^{*1-3}	11,2 ±0,35 ^{*3}	12,0±0,67 ^{*4}
СЕЭ	%	52,51±0,55	44,37±2,26 ^{*1}	55,6±1,51 ^{*1,2}	28,02±3,05 ^{*1-3}	53,5±1,2	42,2±2,3 ^{*1,4}
СЕГ	10^{12} г/эр	2,78±0,03	2,3±0,04 ^{*1}	3,7±0,1 ^{*1,2}	3,35±0,14 ^{*1-3}	3,3 ±0,12 ^{*1,3}	2,8±0,12 ^{*4}
ФП	%	77,2±1,61	54,4±2,67 ^{*1}	58,0±3,54 ^{*1}	58,57±3,0 ^{*1}	70,1±3,1 ^{*1,3}	60,5±4,1 ^{*1}
ФЧ	абс.	2,82±0,1	2,24±0,05 ^{*1}	2,32±0,07 ^{*1}	2,47±0,09 ^{*1}	2,71±0,06 ^{*3}	2,63±0,05 ^{*1,4}
ИАФ		2,17±0,09	1,22±0,04 ^{*1}	1,35±0,04 ^{*1,2}	1,46±0,07 ^{*1}	1,9±0,05 ^{*1,3}	1,59±0,02 ^{*1,4}
НСТ-сп.	mOD	0,81±0,02	1,28±0,05 ^{*1}	1,5±0,03 ^{*1,2}	1,65±0,04 ^{*1-3}	1,08±0,07 ^{*1,3}	1,52±0,04 ^{*1,4}
НСТ-ст. н/з	mOD	1,29±0,02	1,38±0,05 ^{*1}	1,38±0,04 ^{*1}	1,49±0,09 ^{*1}	1,27±0,04 ^{*3}	1,38±0,03 ^{*1}
НСТ-ст. о/з	mOD	1,56±0,03	1,72±0,04 ^{*1}	1,52±0,08 ^{*2}	1,6±0,05 ^{*2}	1,54±0,06	1,59±0,07
КАн	-	1,59±0,05	1,08±0,05 ^{*1}	0,92±0,06 ^{*1,2}	0,9±0,04 ^{*1,2}	1,18±0,03 ^{*1,3}	0,91±0,03 ^{*1}
КАо	-	1,93±0,06	1,34±0,03 ^{*1}	1,01±0,05 ^{*1,2}	0,97±0,02 ^{*2}	1,43±0,04 ^{*1,3}	1,05±0,02 ^{*1,4}
КО	-	1,21±0,04	1,25±0,03	1,1±0,04 ^{*1,2}	1,07±0,06 ^{*1,2}	1,21±0,02 ^{*3}	1,15±0,03

развитие метаболической иммуносупрессии [18,19, 20], что выявлено нами и при хронической интоксикации этанолом.

С учетом выявленных нарушений при хронической интоксикации этанолом (мембраноповреждающие эффекты, окислительный стресс, развитие вторичной метаболической иммуносупрессии) для коррекции повреждений применялось сочетание иммуномодулятора, антиоксиданта и мембранопротектора, которое оказывала выраженные корригирующие эффекты на функциональную активность гепатоцитов, окислительные показатели, структуру и функцию эритроцитов и полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови. Полученные результаты позволяют утверждать, что эффективность комбинации обусловлена удачным сочетанием фармакологических эффектов каждого отдельно взятого препарата, входившего в ее состав.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что как кратковременное (5 суток), так и длительное введение этанола экспериментальным животным приводит к метаболическим нарушениям, но если при кратковременном поступлении этанола изменения носят реактивный характер, то при 30-дневной, в большей степени 60-дневной интоксикации этанолом возникают выраженные нарушения: токсическое поражение печени, «окислительный стресс», дисбаланс функционально-метаболической активности эритроцитов и нейтрофилов периферической крови. Применение сочетания иммуномодулятора (Лонгидаза), антиоксиданта (Мексикор) и мембранопротектора (Эссенциале форте Н) корригирует полностью метаболические нарушения при 30-дневной интоксикации этанолом и частично при 60-дневном его введении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антофриева Д.А. Риск развития осложнений при остром алкоголь-ассоциированном панкреатите. *Новости хирургии*. 2012; 20(4): 38-41.
 2. Летуновский А.В. Метаболические изменения в печени при экспериментальном алкогольном панкреатите и их коррекция. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 6 (129): 90-4.
 3. Халютин Д.А., Ховпачев А.А., Гребенюк А.Н., Рейнюк В.Л., Антушевич А.Е., Колобов А.А. Терапевтический эффект нейропептидов и гепатопротектора молискан при острых отравлениях этанолом. *Токсикологический вестник*. 2015; (2): 10-7
 4. Бровкина И.Л., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П., Павлова М.В. Иммуно-метаболические нарушения в условиях экспериментальной этанольной интоксикации. *Вестн. новых мед. технол.* 2007; XIV(2): 9-11.
 5. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В. Острый панкреатит как клинико-иммунологическая проблема (обзор литературы). *Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармако-*

генетика, 2013; 17(11): 3-17.
 6. Мхитаров В.А., Диатропов М.Е., Симонова Е.Ю. Влияние длительного потребления алкоголя на иммунную систему самцов крыс Вистар предпочитающих и не предпочитающих алкоголь. *Медицинская иммунология*. 2015; 117: 35.
 7. Стальная Н.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Ореховича В.Н., ред. *Современные методы в биохимии*. М.; 1977: 66-8.
 8. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.И. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; (2): 88-91.
 9. Медведев А. Н., Чаленко В. В. Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза. *Лаб. дело*. 1991; (2): 19-20.
 10. Щербakov В.И. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам. *Лаб. дело*. 1989; (1): 30-3.
 11. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной

интоксикации. *Лабораторное дело*. 1988; 9: 22-4.
 12. Семко Г.А. Структурно-функциональные изменения мембран и внешних примембранных слоев эритроцитов при гиперэпидермопозе. *Украинский биохимический журнал*. 1998; 70(3): 113-8. (in Russian)
 13. Лакин Г.Ф. *Биометрия*. М.; 1980.
 14. Земсков А.М., Земсков В.М., Новикова Л.А. Избранные проблемы иммунологии. Воронеж: Изд-во Воронежского государственного университета; 1997.
 15. Надеев А.Д., Зинченко В.П., Авдонин П.В., Гончаров Н.В. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода. *Токсикологический вестник*. 2014; 2 (125): 22-7.
 16. Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. *Успехи физиол. наук*. 2013; 44(4): 88-102.
 17. Свиридова С.П., Сытов А.В., Кашия Ш.Р., Сотников А.В. Роль оксида азота в патогенезе сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности. *Методы*

коррекции. *Вестник интенсивной терапии*. 2014; (2): 8-17.
 18. Гаврилюк В.П., Назаренко П.М., Конопля А.И. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. Курск, 2007; 3: 29-36.
 19. Гаврилюк В.П., Белоконова О.П., Конопля А.И., Быстрова Н.А. Эффективность различных лекарственных форм «Фосфоглива» в коррекции структурно-функциональных нарушений мембраны эритроцитов при остром токсическом поражении печени. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2011; 10(2): 269-73.
 20. Белоконова О.Н., Конопля А.И., Покровский М.В., Гаврилюк В.П., Долгарева С.А. Нарушения белково-липидного спектра мембраны эритроцитов при экспериментальной острой лекарственной гепатопатии, коррекция различными формами препарата «Фосфоглив». *Фундаментальные исследования*. 2011; 11: 481-84.

REFERENCES:

1. Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A. Risk of development of complications at acute alcohol – the associated pancreatitis. *Novosti khirurgii*. 2012; 20(4): 38-41 (in Russian)
 2. Letunovskiy A.V. Metabolic changes in a liver at experimental alcoholic pancreatitis and their correction. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2011; 6 (129): 90-91 (in Russian)
 3. Khalutyn D.A., Khovpachev A.A., Grebenyuk A.N., Reinyuk V.L., Antushevich A.E., Kolobov A.A. Therapeutic effect of neuropeptides and hepatoprotector molixan at acute poisonings with ethanol. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2015; (2): 10-7 (in Russian)
 4. Brovkina I.L., Bystrova N.A., Gavrilyuk V.P., Pavlova M.V. Immunometabolic disturbances in the conditions of an experimental ethanol intoxication. *Vestn. novykh med. технол.* 2007; XIV(2): 9-11 (in Russian)
 5. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Evsegneeveva I.V. Acute pancreatitis as clinic and immunologic problem (review of literature). *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy. Immunofarmakogenetika*, 2013; 17(11):

3-(in Russian)
 6. Mkhitarov V.A., Diatroptov M.E., Simonova E.Yu. Influence of long consumption of alcohol on immune system of males of rats Wistar preferring and not preferring alcohol. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 117: (in Russian)
 7. Stal'naya N.D., Garishvili T.G. Method of definition of a low-new dialdehyde by means of tiobarbiturovy acid. V kn.: Orekhovicha V.N., red. *Sovremennye metody v biokhimii*. M.; 1977: 66-68 (in Russian)
 8. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.I. The simple and sensitive method of definition of a superoksidismutaza based on reaction of oxidation of Quercetinum. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1990; (2): 88-91 (in Russian)
 9. Medvedev A. N., Chalenko V. V. Way of research of an absorption phase of a phagocytosis. *Lab. дело*. 1991; (2): 19-20 (in Russian)
 10. Shcherbakov V.I. Application of NBT test for an assessment of sensitivity of neutrophils to stimulators. *Lab. дело*. 1989; (1): 30-3 (in Russian)
 11. Togaybaev A.A., Kurguzkin A.V.,

Rikun I.V. Way of diagnosis of endogenic intoxication. *Laboratomoie delo*. 1988; 9: 22-24 (in Russian)
 12. Semko G.A. Structural and functional changes of membranes and of external layers of membranes of the erythrocytes at a giperepidemopoeza. *Ukrainskiy biokhimiicheskiy zhurnal*. 1998; 70(3): 113-118 (in Russian)
 13. Lakin G.F. *Biometry*. M.; 19(in Russian)
 14. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Novikova L.A. Chosen problems of an immunology. *Voronezh: Izd-vo Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*; 19(in Russian)
 15. Nadeev A.D., Zinchenko V.P., Avdonin P.V., Goncharov N.V. Toxic and alarm properties of active forms of oxygen. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2014; 2 (125): 22-27 (in Russian)
 16. Gaynullina D.K., Kiryukhina O.O., Tarasova O.S. Nitrogen oxide in an endothelium of vessels: regulation of production and mechanisms of action. *Uspeski fiziol. nauk*. 2013; 44(4): 88-102 (in Russian)
 17. Sviridova S.P., Sytov A.V., Kashiya Sh.R., Sotnikov A.V. Role of an oxide of

nitrogen in a pathogenesis a sepsis – the induced multiorgan failure. *Correction methods. Vestnik intensivnoy terapii*. 2014; (2): 8-17 (in Russian)
 18. Gavrilyuk V.P., Nazarenko P.M., Konoplya A.I. Structural and functional disturbances of erythrocytes and their correction at patients with the mild and serious course of acute pancreatitis. *Kurskiy nauch.-prakt. vestr. «Chelovek i ego zdorov'e»*. Kursk, 2007; 3: 29-36 (in Russian)
 19. Gavrilyuk V.P., Belokonova O.P., Konoplya A.I., Bystrova N.A. Efficiency of various dosage forms «Fosfogliv» in correction of structural and functional disturbances of a membrane of erythrocytes at an acute toxic lesion of a liver. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskiykh sistemakh*. 2011; 10(2): 269-73 (in Russian)
 20. Belokonova O.N., Konoplya A.I., Pokrovskiy M.V., Gavrilyuk V.P., Dolgareva S.A. Disturbances of an albuminous and lipide range of a membrane of erythrocytes at an experimental acute medicinal hepatopathy, correction by various forms of the preparation «Fosfogliv». *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 11: 481-84 (in Russian).

A.I. Konoplya, A.L. Loktionov, V.V. Dudka, S.A. Dolgareva, A.V. Sorokin, O.N. Bushmina

CHRONIC INTOXICATION WITH ETHANOL: METABOLIC CHANGES, CORRECTION OF DISTURBANCES

Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russian Federation

In experimental animals with 30-day and to a greater extent 60-day ethanol intoxication, the development of toxic lesion of the liver, «oxidative stress», disturbances of functional and metabolic activity of erythrocytes and neutrophils in peripheral blood was established. The application of a combination of immune modulator (longidaza), antioxidant (mexicor) and membrane protector (essentiale forte H) completely corrects metabolic disturbances at 30-day ethanol intoxication and partially at 60-day ethanol intoxication.

Keywords: ethanol intoxication, correction of metabolic disturbances.

Материал поступил в редакцию 25.06.2015 г.