

10. *Mariani E., Mangialasche F., Feliziani F.T. et al.* Effects of zinc supplementation on antioxidant enzyme activities in healthy old subjects // *Exp. Geront.* — 2008. — Vol. 43, N 5. — P. 445–451.
11. *Samman S., Roberts D.C.* The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers // *Med. J. Aust.* — 1987. — Vol. 146, N 5. — P. 246–249.
12. *Skalny A.A., Tinkov A.A., Medvedeva Y.S. et al.* Effect of short-term zinc supplementation on zinc and selenium tissue distribution and serum antioxidant enzymes // *Acta. Sci. Pol. Technol. Aliment.* — 2015 [In Press].
13. *Vincent J.B., Neggers Y.* Roles of chromium (III), vanadium, and zinc in sports nutrition NU nutrition and enhanced sports performance. — Elsevier, 2013. — 447 p. — DOI: 10.1016/B978-0-12-3964540.00063-1.
14. *Warburton D.E., Nicol C.W., Bredin S.S.* Health benefits of physical activity: the evidence // *CMAJ.* — 2006. — Vol. 174, N 6. — P. 801–809.
15. *Williams M.H.* Dietary supplements and sports performance: minerals // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* — 2005. — Vol. 2, N 1. — P. 43–49.

УДК 613.81: 615.246.2: 616.89-008.441.13: 616.152: 616.153

ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ МЕДИ, ЖЕЛЕЗА И ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ ИХ БЕЛКОВ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Наталья Александровна Терехина^{1*}, Екатерина Викторовна Жидко¹,
Георгий Анатольевич Терехин², Анастасия Георгиевна Орбиданс²

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, г. Пермь, Россия;

²Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-868

Цель. Оценить влияние сорбентов на проницаемость эритроцитарных мембран и содержание в плазме крови меди, железа и транспортирующих их белков при остром отравлении этанолом.

Методы. Исследование выполнено на 94 крысах. Моделировали острую алкогольную интоксикацию на интактных животных и на фоне предварительной алкоголизации. Острое отравление вызвали внутрижелудочным введением 40% раствора этанола в дозе 0,5 LD₅₀. Сорбенты полисорб, литовит и сапропель вводили в дозе 3000 мг/кг через 30 мин после введения этанола. Спектрофотометрически определяли проницаемость эритроцитарных мембран, содержание в плазме крови меди, железа, церулоплазмينا и трансферрина.

Результаты. При остром отравлении этанолом содержание меди и железа в плазме крови крыс и проницаемость эритроцитарных мембран статистически значимо снижались по сравнению с контролем, уровень церулоплазмينا увеличивался в 1,5 раза, а изменение содержания трансферрина не было статистически значимым. При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации оставались сниженными концентрации меди, железа и проницаемость эритроцитарных мембран, повышенным — уровень церулоплазмينا, в 2 раза снижалось содержание трансферрина. Выявлено корректирующее влияние всех сорбентов при острой интоксикации этанолом на фоне предварительной алкоголизации на содержание в плазме крови меди, железа и церулоплазмينا, а полисорба или литовита — на содержание трансферрина.

Вывод. При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации выявлено корректирующее влияние полисорба, литовита и сапропеля на содержание в плазме крови церулоплазмينا, меди, железа, трансферрина и на проницаемость эритроцитарных мембран.

Ключевые слова: медь, железо, церулоплазмин, алкогольная интоксикация, сорбенты.

THE EFFECT OF SORBENTS ON THE SERUM LEVELS OF COPPER, IRON AND THEIR TRANSPORTING PROTEINS AT ALCOHOL INTOXICATION

N.A. Terekhina¹, E.V. Zhidko¹, G.A. Terekhin², A.G. Orbidans²

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia;

²Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Aim. Evaluate the effect of sorbents on erythrocyte membrane permeability and serum levels of copper, iron and their transporting proteins at acute ethanol intoxication.

Methods. The study was performed on 94 rats. Acute alcohol intoxication was simulated on intact animals and in animals with prior artificial alcohol abuse. Acute ethanol intoxication was caused by intragastric administration of 40% ethanol at a dose of 0.5 of median lethal dose. Polysorb, Litovit, and Sapropel sorbents were administered at a dose of 3000 mg/kg 30 minutes after ethanol administration. permeability of erythrocyte membrane, serum levels of copper, iron, ceruloplasmin and transferrin were measured by spectrophotometry.

Results. Levels of copper and iron in rat serum and erythrocyte membrane permeability significantly dropped compared to the control level at acute ethanol intoxication, ceruloplasmin level raised by 1.5 times, transferrin level did not change significantly. At acute ethanol intoxication in animals with prior artificial alcohol abuse, copper and iron levels and erythrocyte membrane permeability remained low, ceruloplasmin level remained high, transferrin level was decreased for 2 times. All sorbents were able to compensate the serum levels of copper, iron and ceruloplasmin in animals with prior artificial alcohol abuse, and Litovit and Polysorb also influenced on transferrin level.

Conclusion. Compensatory effect of Polysorb, Litovit, and Sapropel on the serum levels of ceruloplasmin, copper, iron and transferrin and on erythrocyte membrane permeability was discovered at acute ethanol intoxication in animals with prior artificial alcohol abuse.

Keywords: copper, iron, ceruloplasmin, alcohol intoxication, sorbents.

Ежегодно в мире регистрируют приблизительно 80 тыс. случаев острых смертельных отравлений этиловым спиртом и его суррогатами [2, 6, 13]. При этом 98% летальных исходов наступает до оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе [1, 2, 6].

Ведущая роль в формировании цитотоксических эффектов этанола принадлежит окислительному стрессу [3, 6, 10]. Этанол повреждает биологические мембраны, в том числе мембраны эритроцитов и гепатоцитов. Ранним маркёром патологических состояний может служить изменение проницаемости эритроцитарных мембран [5]. Доказательством нарушения проницаемости мембран гепатоцитов является повышение активности ферментов в плазме крови при острой алкогольной интоксикации [7].

Установлена избирательная антиоксидантная активность сорбентов к липофильным ксенобиотикам [6, 7, 9]. Достоверное уменьшение токсичности этанола наблюдали при введении полисорба, углеродно-минерального сорбента СУМС-1, карбактина, активированного угля, сапропеля и литовита [6, 7].

Полисорб при остром отравлении этанолом имеет наиболее выраженный антиоксидантный эффект, сокращает период полувыведения этанола и восстанавливает физическую выносливость животных [6, 7]. При остром отравлении этанолом полисорб и литовит нормализуют в плазме крови активность лейцинаминопептидазы, но не оказывают влияния на содержание гликогена в печени [1, 8]. Изменение концентрации этанола в крови свидетельствует о детоксикационном эффекте полисорба [1, 6, 7].

Цель работы – оценить при остром отравлении этанолом влияние сорбентов на проницаемость эритроцитарных мембран и содержание в плазме крови меди, железа и транспортирующих их белков.

Исследование выполнено на 94 белых нелинейных крысах с массой тела 150–220 г. Животные содержались на смешанном сбалансированном по белкам, жирам и углеводам рационе вивария со свободным доступом к воде. При проведении экспериментов соблюдались положения Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

Моделировали острую алкогольную интоксикацию на интактных животных и на фоне предварительной алкоголизации. Острое отравление у интактных и предварительно алкоголизованных животных вызывали внутрижелудочным введением 40% раствора этанола в дозе 0,5 LD50. Пред-

варительную алкоголизацию крыс проводили в течение месяца путём ежедневного внутрижелудочного введения 40% раствора этилового спирта в дозе 1/3 LD50. В группах с предварительной алкоголизацией животных сорбенты начинали вводить с 15-го дня исследования.

Исследуемые сорбенты полисорб, литовит и сапропель вводили в дозе 3000 мг/кг через 30 мин после введения этанола. Забор крови производили через 24 ч после введения этанола. В качестве контроля использовали кровь 25 здоровых животных. Проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ) изучали по методу В.Н. Колмакова [5]. В плазме крови животных спектрофотометрически определяли содержание меди и железа [12], церулоплазмину [4] и трансферрина [11].

Содержание меди в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом статистически значимо снижалось в 1,6 раза ($37,4 \pm 8,5$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой животных ($60,6 \pm 5,5$ мкмоль/л, рис. 1). Содержание церулоплазмину при остром отравлении этанолом увеличивалось почти в 1,5 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$, см. рис. 1). Ранее нами было показано, что при использовании исследуемых сорбентов (полисорба, литовита, сапропеля) содержание церулоплазмину в крови при остром отравлении этанолом нормализуется [6].

При остром отравлении этанолом в плазме крови содержание железа снижалось в 4 раза ($10,6 \pm 4,2$ мкмоль/л) по сравнению с контролем ($42,4 \pm 7,6$ мкмоль/л, см. рис. 1). Содержание трансферрина в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом от контроля статистически значимо не отличалось.

При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации оставались сниженными по сравнению с контролем концентрации меди и железа, повышенным – уровень церулоплазмину (см. рис. 1). Синтезирующая функция печени при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации, очевидно, нарушается, и содержание трансферрина в плазме крови при этом статистически значимо снижалось в 2 раза по сравнению с контролем (см. рис. 1).

Выявлено корректирующее влияние полисорба, литовита и сапропеля на содержание в плазме крови меди, железа и церулоплазмину при острой интоксикации этанолом на фоне предварительной алкоголизации (см. рис. 1). Содержание трансферрина в плазме крови при этом нормализовалось только при использовании полисорба или литовита.

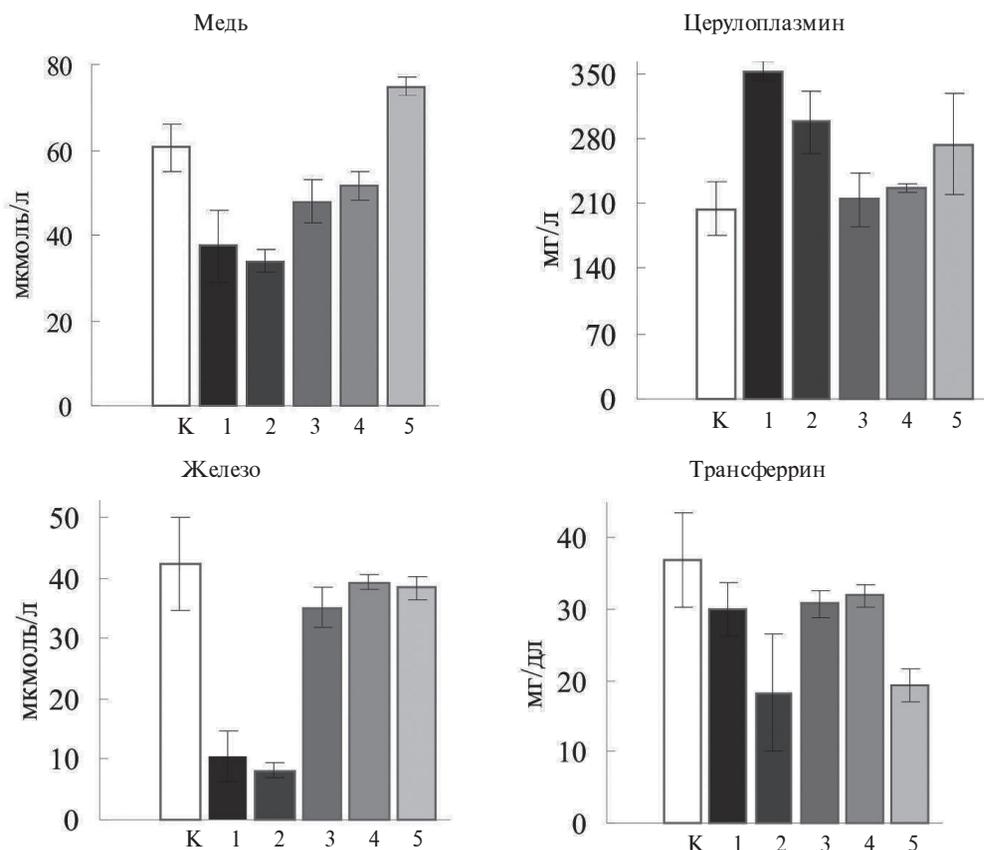


Рис. 1. Влияние сорбентов на содержание меди, железа и белков, их транспортирующих, в плазме крови крыс при острой алкогольной интоксикации: К – контроль; 1 – острое отравление этанолом; 2 – острое отравление этанолом на фоне предварительной алкоголизации; 3 – этанол + полисорб; 4 – этанол + литовит; 5 – этанол + сапрпель

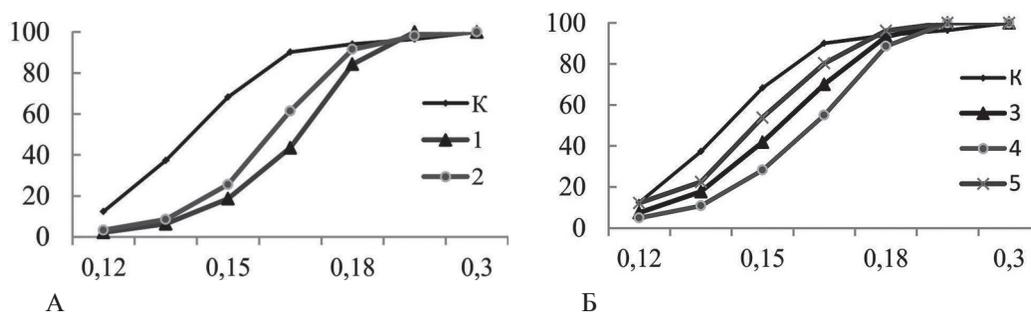


Рис. 2. Проницаемость эритроцитарных мембран при острой алкогольной интоксикации и влияние на неё сорбентов. А. Проницаемость эритроцитарных мембран при острой алкогольной интоксикации. Б. Влияние сорбентов на проницаемость эритроцитарных мембран при острой алкогольной интоксикации на фоне предварительной алкоголизации. К – контроль; 1 – острое отравление этанолом; 2 – острое отравление этанолом на фоне предварительной алкоголизации; 3 – этанол + полисорб; 4 – этанол + литовит; 5 – этанол + сапрпель. По оси абсцисс – концентрация мочевины (ммоль/л); по оси ординат – процент гемолизированных эритроцитов

При остром отравлении этанолом интактных животных и при остром отравлении на фоне предварительной алкоголизации снижалась проницаемость мембран эритроцитов (рис. 2). Установлено корригирующее влияние сорбентов на проницаемость эритроцитарных мембран при остром отравлении

этанолом на фоне предварительной алкоголизации (см. рис. 2).

Наиболее эффективным среди изученных сорбентов для нормализации проницаемости мембран эритроцитов оказался сапрпель. При внутрижелудочном введении исследуемых сорбентов интактным животным

статистически значимых изменений изученных показателей не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации выявлено корригирующее влияние полисорба, литовита и сапропеля на содержание основного антиоксиданта плазмы крови церулоплазмина, меди, железа, трансферрина и на проницаемость эритроцитарных мембран.

2. Полученные результаты обосновывают использование сорбентов при острой алкогольной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов П.А., Орбиданс А.Г., Терехин Г.А., Терехина Н.А. Влияние острой алкогольной интоксикации на содержание гликогена в печени и скелетных мышцах // Патол. физиол. и эксперим. терап. — 2010. — №2. — С. 15–17. [Akimov P.A., Orbidans A.G., Terekhin G.A., Terekhina N.A. The influence of acute alcohol intoxication on glycogen content in liver and skeletal muscle. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2010; 2: 15–17. (In Russ.)]
2. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. Острые отравления этанолом и его сурrogатами // СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 224 с. [Bonitenko Yu.Yu., Livanov G.A., Bonitenko E.Yu., Kalmanson M.L. *Ostrye otravleniya etanolom i ego surrogatami*. (Ethanol and surrogate alcohol intoxications.) Saint Petersburg: ELBI-Saint Petersburg, 2005; 224 p. (In Russ.)]
3. Высокогорский В.Е., Жукова О.Ю., Панченко Л.Ф. Роль гидроперекисей в окислительном стрессе при алкоголизации на фоне экспериментального сахарного диабета // Наркология. — 2007. — Т. 6, №12. — С. 41–45. [Vysokogorskiy V.E., Zhukova O.Yu., Panchenko L.F. The role of hydroperoxides in oxidative stress at alcohol intake and concomitant experimental diabetes mellitus. *Narkologiya*. 2007; 6 (12): 41–45. (In Russ.)]
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник в 2 т. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — Т. 2. — 463 с. [Kamyshnikov V.S. *Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika: spravochnik v 2 tomakh*. (Clinical and laboratory diagnosis: handbook in 2 vol.) Minsk: Interpresservis, 2003; 2: 463 p. (In Russ.)]
5. Колмаков В.Н., Радченко В.Г. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени // Терап. архив. — 1982. — Т. 54, №2. — С. 59–62. [Kolmakov V.N., Radchenko V.G. Value of determining erythrocyte membrane permeability in the diagnosis of chronic liver diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1982; 54 (2): 59–62. (In Russ.)]
6. Орбиданс А.Г., Терехин Г.А., Владимирский Е.В., Терехина Н.А. Экспериментальное обоснование использования энтеросорбентов при остром отравлении этанолом // Патол. физиол. и эксперим. терап. — 2009. — №4. — С. 29–30. [Orbidans A.G., Terekhin G.A., Vladimirsky E.V., Terekhina N.A. Experimental rationale for the use of enterosorbents in acute ethanol intoxication. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009; 4: 29–30. (In Russ.)]
7. Терехин Г.А., Орбиданс А.Г., Терехина Н.А. Антиоксидантная активность сорбентов при остром отравлении этанолом // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — №5. — С. 67. [Terekhin G.A., Orbidans A.G., Terekhina N.A. Antioxidant activity of sorbents in acute ethanol intoxication. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012; 5: 67. (In Russ.)]
8. Терехина Н.А., Терехин Г.А., Жидко Е.В. и др. Анализ проницаемости эритроцитарных мембран и активности ферментов холестаза при острой алкогольной интоксикации и обострении хронического панкреатита // Клин. лаб. диагностика. — 2014. — №9. — С. 132. [Terekhina N.A., Terekhin G.A., Zhidko E.V. Analysis of erythrocyte membrane permeability and cholestasis enzymes activity at acute alcohol intoxication and exacerbation of chronic pancreatitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 9: 132. (In Russ.)]
9. Терехина Н.А., Зорин М.Г., Терехин Г.А. Влияние сапропелевых грязей на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты при остром отравлении карбофосом // Патол. физиол. и эксперим. терап. — 2007. — №1. — С. 6–8. [Terekhina N.A., Zorin M.G., Terekhin G.A. Effect of sapropel muds on the parameters of oxidative stress and antioxidative defense in acute carbophos poisoning. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2007; 1: 6–8. (In Russ.)]
10. Albano E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease // *Mol. Aspects Med.* — 2008. — Vol. 29, N 1–2. — P. 9–16.
11. Dati F., Schumann G., Thomas L. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470) // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* — 1996. — Vol. 34, N 6. — P. 517–520.
12. Landers J.W., Zak B. Determination of serum copper and iron in a single small sample // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1958. — Vol. 29, N 6. — P. 590–592.
13. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A. Acute alcohol intoxication // *Eur. J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 19, N 8. — P. 561–567.