

## Моделирование отравления этанолом в эксперименте

Г.А.Ковалев

Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины,  
отдел экспериментальной криомедицины  
Харьков, Украина

Представленный анализ литературы посвящен проблеме моделирования отравления этанолом в эксперименте. Были проанализированы и обобщены технологические приемы отравления лабораторных животных алкоголем. Показано, что существующие экспериментальные модели не являются универсальными. Даны практические рекомендации по выбору технологических приемов в зависимости от задач исследования.

**Ключевые слова:** алкоголь, экспериментальные модели, технологические приемы.

### ВВЕДЕНИЕ

Напитки, содержащие этиловый спирт, широко распространены и доступны практически всем слоям населения. Злоупотребление алкоголем можно отнести к одной из наиболее злободневных проблем современной медицины [1-3]. Негативные последствия злоупотребления спиртными напитками связаны как с прямыми токсическими эффектами этанола и его метаболитов, так и с вторичными нарушениями функционирования органов и систем [4-6]. По своей сути, влияние алкоголя на организм имеет многоплановый характер и реализуется на различных уровнях организации живой материи, что затрудняет прогнозирование процессов патологии и саногенеза. Таким образом, проведение фундаментальных исследований, направленных на усовершенствование существующих и разработку новых методов терапии алкогольных висцеропатий без проведения экспериментов *in vivo*, не представляется возможным. В этой связи особую актуальность приобретает модели-

рование отравления этиловым спиртом у лабораторных животных [7-9]. В настоящее время предложено большое количество экспериментальных моделей, различающихся дозой и способом введения этанола, динамикой развития и тяжестью патологических процессов, развивающихся в организме подопытных животных. Разнообразие описанных экспериментальных моделей диктует необходимость структурирования и обобщения имеющейся информации.

Целью исследования было проанализировать способы отравления этанолом в эксперименте.

Проводился анализ литературных источников научных библиотек, медицинских баз данных сети Internet (PubMed, ScienceDirect).

### БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА

Хроническое отравление этиловым спиртом способно вызывать широкий спектр патологических изменений, начиная с молекулярного уровня и заканчивая организменным, при этом влияние на системы разных уровней организации происходит в одно и то же время. Разбалансировка одной системы способна вторично приводить к нарушению функционирования других систем как своего, так и других уровней организации. Например, алкоголь-индуцированное усиление генерации активных форм кислорода приводит, с одной стороны, к «напряжению» ферментативного и неферментативного звена системы антиоксидантной защиты, что уже само по себе способно вызвать ее «функциональную» недостаточность, а с другой — может вызывать разрушение молекул антиоксидантов [10, 11]. Таким образом, возникает и развивается оксидативный стресс, который, в свою очередь, является одной из

причин изменения фосфолипидного состава мембран, следствием чего является нарушение их структурно-функциональной целостности. Повышение проницаемости мембран клеточных органелл приводит к высвобождению гидrolитических ферментов, нарушению ионного гомеостаза, снижению мембранного потенциала [12, 13]. Это влечет за собой разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях, что является критическим фактором для энергетического состояния клетки [14]. Примечательно, что развитие указанных процессов в гепатоцитах приводит к снижению их функциональной активности, в частности, влечет за собой нарушения в работе системы цитохрома P-450, роль которой (изоферменты CYP2E1 и CYP1A2) в окислении алкоголя и его наиболее токсичного метаболита — ацетальдегида — особенно важна при поступлении в организм высоких доз этилового спирта [15].

Ацетальдегид, накапливающийся в печени, а затем и в системном кровотоке, помимо прямого цитотоксического влияния, способен вступать в ковалентные связи с различными белками, в частности с ферментами (в том числе и с основными ферментами системы антиоксидантной защиты — каталазой и глутатионпероксидазой), нарушая их активность [16, 17]. Кроме того, ацетальдегид-белковые аддукты обладают иммуногенными свойствами. Известно, что их накопление в печени способно запускать иммунный механизм повреждения органа, играющий существенную роль в развитии тяжелого алкогольного гепатита с печеночной недостаточностью [18].

Таким образом, на определенном этапе может иметь место возникновение и развитие взаимосвязанных патологических процессов — формирование так называемых «порочных кругов». Что необходимо иметь в виду при выборе способа введения алкоголя в организм, особенно в условиях длительного эксперимента.

Все способы алкоголизации можно условно разделить на насильственные и ненасильственные,

которые соответственно предполагают самостоятельное потребление животными этанола или его насильственное введение (табл. 1).

## СПОСОБЫ НЕНАСИЛЬСТВЕННОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Данные способы объединяют методики, согласно которым потребление этанола имеет альтернативный или безальтернативный характер.

В условиях *альтернативного выбора* животным предлагается одновременно два источника жидкости — с алкоголем и без. Такой подход позволяет оценить у экспериментальных животных склонность к алкоголизации, которая может варьировать в зависимости от заданных условий [19, 20].

Кроме того, алкоголизация в условиях *альтернативного выбора* дает возможность изучать предпочтения в употреблении спиртного различного состава. Можно варьировать концентрацию этилового спирта, глюкозы и прочих добавок, использовать различные серийно выпускаемые спиртные напитки [38].

При этом количество этанола, потребляемого животными, согласно такому подходу, сравнительно невелико, что делает его мало пригодным для моделирования алкоголь-индуцированных висцеропатий.

В *безальтернативных условиях* раствор этанола предлагается как единственный источник жидкости. В таком случае доза потребляемого алкоголя будет более высокой. Добиться потребления большего количества этилового спирта можно путем предварительного отбора животных, склонных к употреблению алкоголя, за счет постепенного, по мере привыкания животных, повышения его концентрации или улучшения вкусовых качеств раствора [59, 19, 60]. Нередко животных полностью переводят на жидкую диету, содержащую алкоголь. Это дает возможность точно контролировать рацион, включая потребление этанола, хотя и лиша-

ТАБЛИЦА 1

Способы алкоголизации экспериментальных животных

Ненасильственная алкоголизация	Насильственная алкоголизация		
В условиях альтернативного выбора [19, 21-26]	Энтеральный путь введения алкоголя	Парентеральный путь введения алкоголя	Ингаляторно [15, 16, 36, 37-41, 42-44] Внутрибрюшинно [36, 38, 45] Внутривенно [46-48]
В безальтернативных условиях [5, 6, 13, 27-35]		Внутрижелудочно через жесткий катетер [10, 49-51] Внутрижелудочно через постоянный катетер, установленный хирургическим путем [52-58]	

ет животных обычной твердой пищи, что потенциально может иметь негативное влияние на состояние зубов и десен в условиях хронического отравления алкоголем. Кроме того, эти методики требуют использования дорогостоящих жидких диет.

## СПОСОБЫ НАСИЛЬСТВЕННОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Для осуществления насильственной алкоголизации предложены различные пути энтерального или парэнтерального введения этанола. *Энтеральный путь* может быть реализован посредством регулярного внутрижелудочного введения раствора этилового спирта через жесткий катетер. Такой способ позволяет достаточно точно дозировать количество этилового спирта и достигать высокого содержания алкоголя в крови. К недостаткам следует отнести его сложность и трудоемкость, известный риск развития осложнений (попадание этанола в дыхательные пути, травмирование пищевода), высокую стрессогенность для подопытных животных, сравнительно небольшой объем вводимой жидкости (что требует использования высоких концентраций этилового спирта и/или более частого введения). Избежать регулярных катетеризаций желудка можно путем хирургической установки постоянного мягкого катетера (микростомы). Это позволяет сохранить основные плюсы предыдущего способа и уйти от большей части его минусов. Однако, в свою очередь, такой подход чреват специфическими осложнениями, характерными для хирургического вмешательства на пищеварительном тракте.

Альтернативой вышеописанным способам могут быть способы, предполагающие *парэнтеральное введение* этилового спирта. Парэнтеральное поступление этанола возможно различными путями, однако с практической точки зрения следует остановиться на ингаляторном, внутрибрюшинном и внутривенном.

Ингаляция паров этанола может быть обеспечена в специальной камере либо в условиях интубации трахеи [38, 39, 42]. Первый вариант следует признать более щадящим и менее трудоемким, что, по-видимому, и объясняет его большую популярность.

Внутрибрюшинный путь введения достаточно прост в исполнении, позволяет очень точно дозировать количество вводимого алкоголя, быстро создавать его высокую концентрацию в крови (вплоть до концентрации, необходимой для возникновения наркотического сна). В качестве основного недостатка внутри-

брюшинных инъекций следует указать повреждающее действие раствора этилового спирта на брюшину, что сопровождается развитием воспалительного процесса и фактически делает невозможным применение указанного способа в хроническом эксперименте.

Внутривенный путь можно назвать самым быстрым и точным по дозировке способом отравления подопытных животных этанолом (эффект «на кончике иглы»). Использование постоянного венозного катетера и системы для автоматического дозированного введения делает этот способ идеальным в ситуациях, когда необходимо точно поддерживать уровень алкоголя в крови в течение определенного периода времени. К недостаткам способа нужно отнести его достаточно высокую сложность и трудоемкость, известный риск возникновения осложнений при поступлении раствора этанола непосредственно в системный кровоток. Кроме того, длительность всего эксперимента лимитирована сроком, в течение которого может использоваться венозный катетер, что не позволяет использовать этот способ в длительном эксперименте.

Сравнивая различные способы введения алкоголя в организм животных, необходимо учитывать такие характеристики, как максимальное количество и точность дозировки этанола, сложность и трудоемкость, физиологичность. Руководствуясь принципами биоэтики, предпочтительными для применения, следует признать методики, предусматривающие ненасильственную алкоголизацию, хотя они позволяют вводить относительно небольшое количество алкоголя. Это суживает область их применения, так как для скорейшего развития алкогольных висцеропатий, в частности алкогольного поражения печени, необходимы высокие дозы этанола. Исключением являются методики, при которых животные полностью переводятся на жидкую диету, содержащую этиловый спирт. Они позволяют добиться потребления алкоголя в высоких дозах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, универсальной экспериментальной модели отравления этанолом не существует. Выбор технологии отравления этиловым спиртом должен быть обусловлен целью, задачами и условиями планируемого экспериментального исследования. В «остром» эксперименте могут быть использованы практически любые способы алкоголизации. В «хроническом» — только те, которые позволят воспроиз-

вести необходимые алкоголь-индуцированные патологические изменения, не привнося специфических, значимых в данном исследовании влияний, характерных для самого способа отравления этанолом.

## ЛИТЕРАТУРА

Перечень литературных данных (60 источников) находится в редакции.

**Г.О.Ковальов. Моделювання отруєння етанолом в експерименті. Харків, Україна**

**Ключові слова:** алкоголь, експериментальні моделі, технологічні прийоми.

Наведений аналіз літератури, присвячений проблемі моделювання отруєння етанолом в експерименті. Було проаналізовано і узагальнено технологічні прийоми отруєння лабораторних тварин

алкоголем. Показано, що існуючі експериментальні моделі не є універсальними. Дані практичні рекомендації щодо вибору технологічних прийомів у залежності від задач дослідження.

**G.A.Kovaliov. Modeling of ethanol poisoning in the experiment. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** alcohol, experimental models, technological method.

The represented analysis of literature is dedicated to problem of modeling the ethanol poisoning in the experiment. Based on the data of literature the technological method of poisoning of laboratory animals by ethanol were analyzed and summarized. It is shown, that existing experimental models are not universal. Practical recommendations for the choice of technological method dependencing on the tasks of research are given.

Надійшла до редакції 11.09.2011 р.