

Обособленное подразделение Институт биофизики СО РАН, адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, Академгородок, 50, стр. 50; тел.: +7 (391) 2062072; e-mail: valkrat@mail.ru

Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; Phone: +7 (391) 2280683; e-mail: kalina-chyikova@mail.ru

Galina V. Zhukova, Siberian Federal University; Address: 79, Svobodny Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660041; Phone: +7 (391) 2062072; e-mail: galchonokbio@mail.ru

Valentina A. Kratasyuk, Siberian Federal University; Address: 79, Svobodny Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660041; Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS; Address: Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660032; Phone: 50,+7(391)2062072; e-mail: valkrat@mail.ru

Author information

Lyudmila V. Stepanova, Siberian Federal University; Address: 79, Svobodny Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660041; Phone: +7 (391) 2062072; e-mail: slyudmila@mail.ru

Alexandra M. Vyshedko, Siberian Federal University; Address: 79 b, Svobodny Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660041; Phone: +7 (391) 2062069; e-mail: sever_sasha@list.ru

Oksana A. Kolenchukova, Research Institute of Medical Problems of the North, Address: 3G,

Поступила 23.04.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.

© ТЕРЕХИНА Н. А., ЖИДКО Е. В., ТЕРЕХИН Г. А., ОРБИДАНС А. Г.

УДК 616-099-02:615.917:547.262].015.4

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-69-76

ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Н. А. Терехина¹, Е. В. Жидко¹, Г. А. Терехин², А. Г. Орбиданс²

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера, Пермь 614990, Российская Федерация

²Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь 614990, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить и сравнить влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме периферической крови крыс при острой алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Исследование выполнено на 150 белых крысах. Острое отравление интактных животных вызывали внутрижелудочным введением 40 % раствора этанола в дозе 0,5 LD50. Сорбенты однократно вводили в дозе 3000 мг/кг через 30 минут после введения этанола. Моделировали острую интоксикацию этанолом и на фоне предварительной алкоголизации, которую осуществляли путем ежедневного внутрижелудочного введения 40 % раствора этанола в дозе 1/3 LD50 в течение месяца. С 15 дня исследования в течение двух недель животным с предварительной алкоголизацией вводили сорбенты в дозе 3000 мг/кг. Проведен хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы крови крыс при острой интоксикации этанолом. В эритроцитах определяли содержание восстановленного глутатиона и карбонильных производных белков, а в плазме крови — содержание церулоплазмина, трансферрина и цинка.

Результаты. При острой алкогольной интоксикации изменяются показатели хемилюминесценции эритроцитов и плазмы крови, усиливается окислительная модификация белков в эритроцитах крови, в плазме увеличивается содержание церулоплазмина, снижается уровень трансферрина и цинка. Содержание глутатиона в эритроцитах крови увеличивается при остром отравлении этанолом, но значительно снижается при острой интоксикации на фоне предварительной алкоголизации. Полисорб, литовит и сапропель способствовали нормализации показателей антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови при острой алкогольной интоксикации.

Заключение. При острой алкогольной интоксикации в эритроцитах крови усиливается окислительная модификация белков. Антиоксиданты глутатион, церулоплазмин и трансферрин являются мишенью для действия этанола. Выявлено нормализующее влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови крыс при острой алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: острая алкогольная интоксикация, глутатион, церулоплазмин, трансферрин, цинк, окислительная модификация белков, сорбенты.

Для цитирования: Терехина НА, Жидко ЕВ, Терехин ГА, Орбиданс АГ. Влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты и свободно-радикального окисления при алкогольной интоксикации. *Сибирское медицинское обозрение.* 2017;(6): 69-76. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-69-76

INFLUENCE OF SORBENTS ON INDICATORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION AND FREE RADICAL OXIDATION AT ALCOHOL INTOXICATION

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

¹ Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm 614070, Russian Federation

² Perm State Pharmaceutical Academy, Perm 614990, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate and compare the effect of sorbents on antioxidant protection indicators in erythrocytes and plasma of rats peripheral blood at acute alcohol intoxication

Material and methods. The study was performed on 150 white rats. Acute poisoning of intact animals was caused by intragastric injecting of 40% solution of ethanol at a dose of 0.5 LD50. Sorbents were injected once at a dose of 3000 mg / kg in 30 minutes after the injecting of ethanol. Acute intoxication with ethanol and against a background of preliminary alcoholization, which was carried out by daily intragastric injecting of 40 % solution of ethanol at a dose of 1/3 LD50 was modeled for a month. From the 15th day of the study for two weeks, the animals with preliminary alcoholization were injected sorbents in a dose of 3000 mg / kg. Chemiluminescent analysis of erythrocytes and blood plasma of rats with acute intoxication with ethanol was carried out. In erythrocytes, the content of reduced glutathione and carbonyl derivatives of proteins was determined, and in the blood plasma - the content of ceruloplasmin, transferrin and zinc.

Results. In acute alcohol intoxication, the chemiluminescence of erythrocytes and blood plasma indicators changes, oxidative modification of proteins in erythrocytes of blood intensifies, plasma ceruloplasmin content increases, transferrin and zinc levels decreases. The content of glutathione in blood erythrocytes increases at acute ethanol poisoning, but it significantly decreases at acute intoxication against a background of pre-alcoholization. Polisorb, lithovit and sapropel contributed to normalization of antioxidant protection indicators in erythrocytes and blood plasma in acute alcohol intoxication.

The conclusion. In acute alcohol intoxication in blood erythrocytes the oxidative modification of proteins is intensified. Antioxidants glutathione, ceruloplasmin and transferrin are the targets for the action of ethanol. The normalizing effect of sorbents on antioxidant protection in erythrocytes and blood plasma of rats at acute alcohol intoxication was revealed.

Key words: acute alcohol intoxication, glutathione, ceruloplasmin, transferrin, zinc, oxidative modification of proteins, sorbents.

Citation: Terekhina NA, Zhidko EV, Terekhin GA, Orbidans AG. Influence of sorbents on indicators of antioxidant protection and free radical oxidation at alcohol intoxication. *Siberian Medical Review*. 2017;(6): 69-76. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-69-76

Введение

В России показатель смертности от отравлений этиловым спиртом является одним из самых высоких в мире [1, 2, 3, 4]. В формировании цитотоксических эффектов этанола особое место занимает окислительный стресс [5, 6, 7, 8]. Хроническое поражение органов и систем при длительном употреблении этанола значительно отягощает течение, влияя на исход острого отравления этанолом [9,10,11]. Этанол изменяет физико-химические свойства биологических мембран, в том числе мембран эритроцитов и гепатоцитов [12, 13]. Показатели антиоксидантной защиты чувствительны к действию ксенобиотиков [14, 15]. Сорбенты обладают избирательной антиоксидантной активностью к липофильным ксенобиотикам [15, 16], оказывают корригирующее влияние на показатели антиоксидантной защиты [14, 17, 18]. Было установлено, что при острой алкогольной интоксикации полисорб обладает наиболее выраженным антиоксидантным эффектом [14]. Достоверное уменьшение токсичности этанола наблюдали при введении не только полисорба [14, 19], но и других сорбентов [16, 20].

Цель работы - оценить и сравнить влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме периферической крови крыс при острой алкогольной интоксикации.

Материал и методы

Объектом исследования явилась кровь 150 белых крыс, масса которых составляла 150-220 г. Соблюдались требования Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Животные были разделены на группы. В первую контрольную группу были включены 32 здоровые крысы. Вторую группу составили животные с острым отравлением этанолом (ООЭ). Острую интоксикацию этанолом моделировали на интактных животных и на фоне предварительной алкоголизации. Острое отравление вызывали внутрижелудочным введением 40 % раствора этанола в дозе 0,5 LD₅₀. Животным с третьей по пятую группу через 30 минут после введения этанола внутрижелудочно однократно вводили сорбенты в дозе 3000 мг/кг. При этом крысам третьей группы однократно вводили полисорб, животным четвертой группы - литовит, а животным пятой группы - сапропель. Шестую группу

составили крысы с острым отравлением этанолом на фоне предварительной алкоголизации, которую проводили в течение месяца путем ежедневного внутрижелудочного введения этанола в дозе 1/3 LD₅₀. Седьмую группу составили крысы с острым отравлением этанолом на фоне предварительной алкоголизации, которым вводили полисорб, крысам восьмой группы вводили литовит, животным девятой группы - сапропель. Животным с седьмой по девятую группу сорбенты начинали вводить с 15 дня исследования и вводили в течение двух недель в дозе 3000 мг/кг. Кровь для исследования получали через 24 часа после введения этанола. Животных выводили из эксперимента под кратковременным эфирным наркозом путем декапитации. Для предотвращения свертывания крови в пробирки добавляли гепарин в дозе 10 ед/мл. Кровь центрифугировали при 3000 оборотах в минуту в течение 10 мин. После удаления плазмы крови в пробирку с оставшейся эритроцитарной массой добавляли физиологический раствор хлорида натрия, перемешивали и центрифугировали вновь, затем удаляли надосадочную жидкость. Процедуру отмывания эритроцитов физиологическим раствором повторяли трижды. Эритроцит - удобный и доступный объект для исследования. Состояние его плазматической мембраны адекватно отражает процессы в мембранах клеток различных тканей и органов [15, 21]. Хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы крови проводили по стандартной методике [22]. В отмывтых эритроцитах периферической крови крыс спектрофотометрически определяли содержание карбонильных производных белков [23] и уровень восстановленного глутатиона [24]. В плазме крови определяли содержание церулоплазмينا [25], трансферрина [26] и цинка [27]. Обработку полученных результатов проводили с применением методов вариационной статистики. После проверки нормальности распределения изучаемых параметров в сравниваемых группах определяли средние величины (M), ошибку средних величин (m). Оценку достоверности проводили с помощью критерия Стьюдента (t). Минимальный уровень статистической значимости различий верифицировали при p<0,05. Математическую обработку результатов исследования выполняли на компьютере с примени-

ем программы Statistica 10.0 и пакета Microsoft Office 2007.

Результаты и обсуждение

При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации в плазме крови крыс снижается показатель максимальной интенсивности хемилюминесценции (I_{max}), в эритроцитах крови снижаются по сравнению с контролем светосумма (S) и светосумма после максимального значения хемилюминесценции (S_{imax}) (табл. 1).

вается по сравнению с контролем ($3,69 \pm 0,81$ мМоль/мл эритроцитов) в 5 раз как при остром отравлении этанолом ($18,85 \pm 2,73$ мМоль/мл эритроцитов), так и при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации ($17,55 \pm 5,54$ мМоль/мл эритроцитов), что свидетельствует об усилении окислительной модификации белков (рис. 1).

Не установлено статистически значимых отличий в содержании карбонильных производных окисленных белков в эритроцитах крыс при введении иссле-

Таблица 1

Хемилюминесцентный анализ эритроцитов и плазмы периферической крови крыс при остром отравлении этанолом ($M \pm m$)

Исследуемая группа	Эритроциты				Плазма			
	I_{max} (мВ)	S (мВ*сек)	S_{imax} (мВ*сек)	tg 2	I_{max} (мВ)	S (мВ*сек)	S_{imax} (мВ*сек)	tg 2
Контроль	50,75 $\pm 7,63$	252,5 $\pm 27,38$	217,88 $\pm 31,34$	-21,94 $\pm 4,78$	726,25 $\pm 57,56$	5436,88 $\pm 293,38$	4863,75 $\pm 267,75$	-163,5 $\pm 77,25$
ООЭ на фоне предварительной алкоголизации	40,25 $\pm 7,81$	162,33 $\pm 26,67^*$	133,0 $\pm 28,29^*$	-15,64 $\pm 3,8$	496,14 $\pm 82,45^*$	4298,25 $\pm 494,06$	3887,38 $\pm 431,72$	-112,29 $\pm 32,33$
ООЭ на фоне предварительной алкоголизации + полисорб	51,8 $\pm 5,84$	232,2 $\pm 36,32$	207,6 $\pm 24,3$	-20,2 $\pm 2,76$	808,6 $\pm 23,92$	5544,4 $\pm 207,12$	4887,4 $\pm 190,88$	-235,3 $\pm 21,08$
ООЭ на фоне предварительной алкоголизации + литовит	39,4 $\pm 2,48$	231,2 $\pm 5,84$	201,8 $\pm 9,04$	-13,6 $\pm 1,32$	628,6 $\pm 80,32$	4871,2 $\pm 641,36$	4360,4 $\pm 562,32$	-176,5 $\pm 25,8$
ООЭ на фоне предварительной алкоголизации + сапропель	51,0 $\pm 2,4$	288,8 $\pm 18,96$	243,4 $\pm 15,28$	-17,3 $\pm 2,44$	952,8 $\pm 24,24^*$	6216,00 $\pm 374,8$	5564,4 $\pm 291,28$	-289,0 $\pm 30,2$

Примечание: * – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

При изучении показателя хемилюминесценции tg 2, отражающего антиоксидантный потенциал, в эритроцитах и плазме крови при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации не установлено статистически значимых отличий по сравнению с контролем. Интенсификация хемилюминесценции различных биологических жидкостей свидетельствует об усилении свободнорадикального окисления, а хемилюминесцентный анализ позволяет судить о тяжести заболевания [28]. Через 24 часа после введения животным этанола в дозе $0,5 LD_{50}$ не выявлено достоверных изменений интенсивности хемилюминесценции эритроцитов и плазмы крови [14].

Введение животным этанола в сочетании с энтеросорбентами не оказало влияния на показатели хемилюминесцентного анализа крови при остром отравлении этанолом [29]. При введении полисорба, литовита или сапропеля животным при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации показатель I_{max} нормализуется в плазме крови, показатели S, S_{imax} и tg 2 не отличаются от контроля как в эритроцитах, так и в плазме крови (табл. 1).

В гемолизате эритроцитов крови крыс уровень карбонильных производных белков достоверно увеличи-

дующих сорбентов животным с острым отравлением этанолом. После введения полисорба либо литовита при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации уровень карбонильных производных белков в эритроцитах крови снижался в 2 раза, но не достигал контрольных значений (рис. 1).

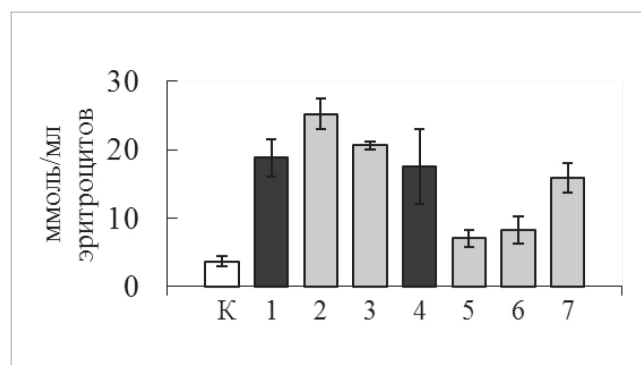


Рисунок 1. Уровень карбонильных производных окисленных белков в гемолизате эритроцитов крови крыс при остром отравлении этанолом. По оси абсцисс: К – контроль, 1 – ООЭ, 2 – ООЭ + полисорб, 3 – ООЭ + литовит, 4 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации, 5 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации + полисорб, 6 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации + литовит, 7 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации + сапропель.

Таблица 2

Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах и белков-антиоксидантов в плазме крови крыс при острой алкогольной интоксикации ($M \pm m$)

Исследуемая группа	Глутатион (мкмоль/г Hb)	Церулоплазмин (мг/л)	Трансферрин (мг/дл)
Контроль	2,47 ± 0,43	219,41 ± 14,42	46,2 ± 5,36
Острое отравление этанолом	4,38 ± 0,13*	282,48 ± 10,32*	30,08 ± 3,79*
Острое отравление этанолом + полисорб	4,29 ± 0,1*	267,8 ± 11,3	58,6 ± 4,48
Острое отравление этанолом + литовит	4,31 ± 0,1*	227,5 ± 10,3	50,2 ± 2,56
Острое отравление этанолом + сапропель	4,02 ± 0,2*	250,3 ± 13,2	53,4 ± 4,08
Острое отравление этанолом на фоне предварительной алкоголизации	1,43 ± 0,19*	294,38 ± 19,68*	22,33 ± 5,33*
Острое отравление этанолом на фоне предварительной алкоголизации + полисорб	1,57 ± 0,1*	207,6 ± 18,43	30,80 ± 1,84*
Острое отравление этанолом на фоне предварительной алкоголизации + литовит	1,81 ± 0,15	218,82 ± 12,52	32,00 ± 1,6*
Острое отравление этанолом на фоне предварительной алкоголизации + сапропель	1,99 ± 0,06	256,38 ± 18,25	19,4 ± 2,24*

Примечание: * – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контроля ($p < 0,05$).

При введении сапропеля уровень карбонильных производных белков в эритроцитах крови крыс при этом оставался повышенным.

Система глутатиона является естественной цитопротекторной системой при острых интоксикациях [30, 31] и занимает особое место в антиоксидантной защите организма. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах крови крыс при остром отравлении этанолом статистически значимо увеличилось почти в 2 раза (табл.2), что, вероятно, связано с компенсаторной активацией антиоксидантной защиты.

Введение сорбентов при этом не привело к нормализации содержания глутатиона. Известно, что в эритроцитах крови подростков в течение первых трех суток после острой алкогольной интоксикации увеличивается уровень восстановленного глутатиона [32]. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах периферической крови крыс при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации оказалось сниженным почти в 2 раза по сравнению с контролем (табл.2). Двухнедельное введение сорбентов литовита или сапропеля привело к нормализации содержания глутатиона в эритроцитах крови животных при острой интоксикации этанолом на фоне предварительной алкоголизации. Введение полисорба при этом не привело к нормализации содержания глутатиона в эритроцитах крови крыс.

Известно, что при использовании высоких доз ксенобиотика возникает истощение системы глутатиона, а при введении меньших доз наблюдается адаптивная ее активация [31]. Срыв функциональных воз-

можностей системы глутатиона может быть связан с истощением запасов этого антиоксиданта при осуществлении глутатионовой конъюгации.

Как при острой интоксикации этанолом интактных животных, так и на фоне предварительной алкоголизации содержание основного антиоксиданта плазмы крови – церулоплазмينا - увеличилось почти в 1,5 раза по сравнению с контролем (табл.2). Введение сорбентов способствовало нормализации содержания церулоплазмينا при обеих экспериментальных моделях острой алкогольной интоксикации (табл.2).

Содержание белка-антиоксиданта трансферрина в плазме крови крыс статистически значимо снижалось по сравнению с контролем в 1,5 раза при остром отравлении этанолом (табл.2), что можно объяснить нарушением синтезирующей функции печени. При острой интоксикации этанолом на фоне предварительной алкоголизации содержание трансферрина в плазме крови снижалось еще сильнее (табл.2).

Введение сорбентов полисорба, литовита либо сапропеля при остром отравлении этанолом привело к нормализации содержания трансферрина в плазме крови животных (табл.2). При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации содержание трансферрина в плазме крови при введении полисорба или литовита повышалось, но не достигало контрольных цифр. Двухнедельное введение сапропеля при этом не повлияло на содержание трансферрина в плазме крови крыс.

Содержание антиоксиданта цинка в плазме крови крыс снижалось почти в 2 раза по сравнению с кон-

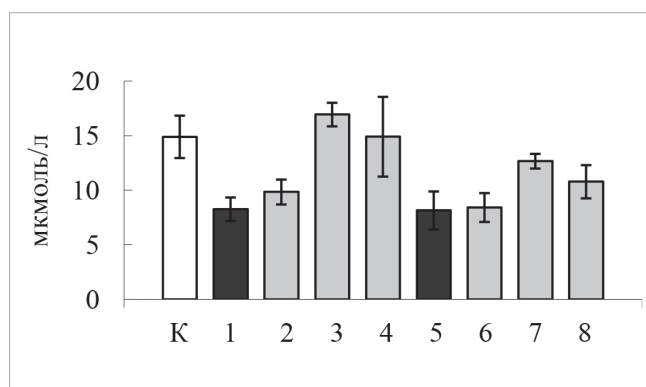


Рисунок 2. Содержание цинка в плазме крови крыс при остром отравлении этанолом. По оси абсцисс: К – контроль, 1 – ООЭ, 2 – ООЭ + полисорб, 3 – ООЭ + литовит, 4 – ООЭ + сапропель, 5 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации, 6 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации+полисорб, 7 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации+литовит, 8 – ООЭ на фоне предварительной алкоголизации+сапропель.

тролем как при остром отравлении этанолом, так и при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации (рис.2). Введение литовита, либо сапропеля нормализовало содержание цинка в плазме крови животных как при остром отравлении этанолом ($p > 0,05$), так и при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации (рис.2). Введение полисорба не привело к нормализации содержания цинка в плазме крови крыс при острой алкогольной интоксикации ($p < 0,05$).

Введение полисорба крысам при остром отравлении этанолом привело к нормализации в плазме крови содержания белков-антиоксидантов церулоплазмينا и трансферрина, а при остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации только содержания церулоплазмينا. Полисорб активно адсорбирует этанол в желудке и кишечнике, предупреждает его первичное всасывание, снижая концентрацию его в периферической крови, прерывает рециркуляцию этанола в желудочно-кишечном тракте, сокращая почти в 2 раза период его полувыведения [14]. Использование сорбентов при остром отравлении этанолом не привело к нормализации содержания глутатиона. Введение литовита либо сапропеля при этом нормализовало содержание в плазме крови церулоплазмينا, трансферрина и цинка. При остром отравлении этанолом на фоне предварительной алкоголизации литовит и сапропель нормализовали в эритроцитах крови содержание глутатиона, в плазме крови – церулоплазмина и цинка. Нормализующее влияние сапропеля [34, 35] и литовита [36] на показатели антиоксидантной защиты и минерального обмена объясняется их минеральным составом и способностью выступать в качестве энтеродонорсорбентов [37].

Заключение

При острой алкогольной интоксикации в эритроци-

тах крови усиливается окислительная модификация белков. Антиоксиданты глутатион, церулоплазмин и трансферрин являются мишенью для действия этанола. Выявлено нормализующее влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты в эритроцитах и плазме крови крыс при острой алкогольной интоксикации.

Литература

1. Лужников ЕА, Суходолова ГН. Клиническая токсикология. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.576 с.
2. Панченко ЛФ, Давыдов БВ, Теребилина НН, Баронец ВЮ, Журавлева АС. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени. *Биомедицинская химия*. 2013;(4):452-58.
3. Das SK, Mukherjee S, Vasudevan DM. Effects of long term ethanol consumption on cell death in liver. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011;26(1):84-7.
4. Metha P Mechanisms of alcohol induced liver injury in rats and treatments. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*. 2016;(2):72-84.
5. Долго-Сабуров ВБ, Петров АН, Беляев ВА. Роль окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола. *Токсикологический вестник*. 2010;(1): 6-10.
6. Albano E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008;(29):9-16.
7. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2015;(11):26087-124.
8. Zima T, Kalousová M. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2005;(11):110-15.
9. Батоцыренов БВ, Сергеев ОА, Ливанов ГА, Лодягин АН, Шикалова ИА, Шестова ГВ. Хроническая алкогольная патология как фоновый фактор в клиническом течении острых тяжелых этанолом: тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации». СПб.; 2016;(4-2):10-11.
10. Ливанов ГА, Лодягин АН, Лубсанова СВ, Коваленко АЛ, Батоцыренов БВ, Сергеев ОА, Лоладзе АТ, Андрианов АЮ. Метаболические нарушения у больных с острыми отравлениями этанолом на фоне хронического алкоголизма и пути их фармакологической коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;(4-2):64-8.
11. Сергеев ОВ, Ливанов ГА, Ту Ши Ин ПВ, Миросниченко ВН, Бучко ВМ. Хроническая алкогольная интоксикация как фактор, отягощающий течение

острых отравлений. *Скорая медицинская помощь*. 2008;(2):53-5.

12. Панченко ЛФ, Глушков ВС, Сторожок СА, Филиппович ЮД. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. *Вопросы медицинской химии*. 2001;(2):198-207.

13. Терехина НА, Терехин ГА, Жидко ЕВ, Орбиданс АГ, Горячева ОГ. Анализ проницаемости эритроцитарных мембран и активности ферментов холестаза при острой алкогольной интоксикации и обострении хронического панкреатита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014;(9):132.

14. Орбиданс АГ, Терехин ГА, Владимирский ЕВ, Терехина НА. Экспериментальное обоснование использования энтеросорбентов при остром отравлении этанолом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009;(4):29-30.

15. Терехина НА, Зорин МГ, Терехин ГА. Влияние сапропелевых грязей на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты при остром отравлении карбофосом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2007;(1):6-8.

16. Терехин ГА, Орбиданс АГ, Терехина НА. Антиоксическая активность сорбентов при остром отравлении этанолом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;(5):67.

17. Орбиданс АГ, Терехин ГА, Терехина НА. Экспериментальная оценка влияния сорбентов на активность лейцинаминопептидазы и показатели антиоксидантной защиты при остром отравлении этанолом: материалы Всероссийской научно-практической конференции биохимиков и специалистов по лабораторной медицине «Медицинская биохимия и клиническая лабораторная диагностика в аспекте модернизации системы научных исследований», Омск; 2011:218-21.

18. Терехина НА, Орбиданс АГ, Терехин ГА. Экспериментальная оценка влияния сорбентов на показатели антиоксидантной защиты при остром отравлении этанолом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009;(1):25.

19. Терехин ГА, Вишневецкий МК, Орбиданс АГ, Терехина НА. Влияние полисорба на эффективность комплексной терапии больных с острой алкогольной интоксикацией. *Эфферентная терапия*. 2015;(5):52-3.

20. Орбиданс АГ, Терехин ГА, Терехина НА. Сравнительный анализ антиоксической активности сорбентов при острых отравлениях этанолом и метанолом: материалы V международной научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье», Екатеринбург; 2012:49-51.

21. Терехина НА, Караваев ВГ. Активность антиоксидантных ферментов эритроцитов при герпети-

ческом кератите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003;(7):38-40.

22. Кузьмина ЕИ, Нелюбин АС, Щенникова МК. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. Биохимия и биофизика микроорганизмов: межвузовский сборник. Горький; 1983:179-83.

23. Дубинина ЕЕ. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Издательство Медицинская пресса; 2006: 272-73.

24. Beutler E. Red cell metabolism a manual of biochemical methods. *Grune and Stratton*, Orlando. 1990:131-34.

25. Камышников ВС. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник. Минск: Интерпрессервис; 2003.463с.

26. 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). *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1996;(6):517-520.

27. Homsher R, Zak B. Spectrophotometric investigation of sensitive complexing agents for the determination of zinc in serum. *Clinical Chemistry*. 1985;(8):1310-1313.

28. Терехина НА, Ненашева ОЮ. Хемилюминесцентный анализ биологических жидкостей больных сахарным диабетом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;(11):38.

29. Орбиданс АГ, Терехина НА, Терехин ГА. Влияние сорбентов на показатели свободнорадикального окисления при остром отравлении этанолом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;(1):58.

30. Высокогорский ВЕ, Ефременко ЕС, Быков ДЕ, Жукова ОЮ, Лопухов ГА. Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме. *Омский научный вестник*. 2011;(1):9-12.

31. Глушков СИ, Куценко СА. Система глутатиона как естественная цитопротекторная система в условиях острых интоксикаций. Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2004:67-8.

32. Щеглова ЕЛ, Высокогорский ВЕ, Долгих ВТ, Титов ДС. Показатели системы глутатиона в крови подростков, злоупотребляющих алкоголем. *Наркология*. 2015;(8):41-4.

33. Терехина НА, Жидко ЕВ, Терехин ГА, Орбиданс

АГ. Влияние сорбентов на содержание меди, железа и транспортирующих их белков при алкогольной интоксикации. *Казанский медицинский журнал*. 2015;(5):868-71.

34. Зорин МГ, Терёхин ГА, Решетников ВИ. Адсорбционные свойства и антиоксидантная активность сапропеля. *Вятский медицинский вестник*. 2007;(4):101-2.

35. Карелина ОА, Джабарова НК, Тронова ТМ, Левицкий ЕФ. Биохимические свойства грязевых отложений некоторых минерализованных озёр Сибири. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2005;(1):31-3.

36. Герасёв АД, Луканина СН, Корощенко ГА, Ефимов СВ, Панин ЛЕ, Айзман РИ. Влияние природных цеолитов на макро- и микроэлементный состав организма. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2011;(4):104-16.

37. Ефремов АВ, Антонов АР, Литвинова ТА. Системные нарушения метаболизма при остром инфаркте миокарда и методы его коррекции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2006;(2):27-8.

References

1. Luzhnikov EA, Sukhodolova GN. Clinical toxicology. Moscow: MIA; 2008. 576 p. (In Russian)

2. Panchenko LF, Davydov BV, Terebilina NN, Baronets VYu, Zhuravleva AS. Oxidative stress at the alcoholic liver disease. *Biomedical Chemistry*. 2013;(4):452-58. (In Russian)

3. Das SK, Mukherjee S, Vasudevan DM. Effects of long term ethanol consumption on cell death in liver. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011;26(1):84-7.

4. Metha P Mechanisms of alcohol induced liver injury in rats and treatments. *International Journal of Advanced Research in Biological Sciences*. 2016;(2):72-84.

5. Dolgo-Saburov VB, Petrov AN, Belyayev VA. The part played by oxidative stresses in the formation of ethanol cytotoxic effects. *Toxicological Review*. 2010;(1):6-10. (In Russian)

6. Batotsyrenov BV, Sergeev OA, Livanov GA, Lodyagin AN, Chikalova IA, Shestova GV. Chronic alcoholic pathology as a background factor in the clinical course of acute severe poisoning with ethanol: abstracts of All-Russian Scientific-Practical Conference «Problems of Drug Toxicology: from Toxicological Intensive Care to Drug Rehabilitation». SPb.; 2016;(4-2):10-11. (In Russian)

7. Livanov GA, Lodyagin AN, Lubsanova SV, Kovalenko AL, Batotsyrenov BV, Sergeev OA, Loladze AT, Andrianov AYu. Metabolic disturbances and ways of their pharmacological correction in acute poisoning with ethanol in patients with chronic alcoholism. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;(4-2):64-8. (In Russian)

8. Sergeev OV, Livanov GA, Tu Shi Ying PV, Miroshnichenko VN, Buchko VM. Chronic alcoholic intoxication as a factor aggravating the course of acute poisoning. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch*. 2008;(2):53-5. (In Russian)

9. Panchenko LF, Glushkov VS, Storozhok SA, Filippovich YuD. Changes in physico-chemical properties of biological membranes at the development of tolerance to ethanol. *Problems of Medical Chemistry*. 2001;(2):198-207. (In Russian)

10. Terekhina NA, Terekhin GA, Zhidko EV, Orbidans AG, Goryacheva OG. Analysis of the permeability of erythrocyte membranes and the activity of enzymes of cholestasis in acute alcohol intoxication and chronic pancreatitis exacerbation. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2014;(9):132. (In Russian)

11. Orbidans AG, Terekhin GA, Vladimirov EV, Terekhina NA. Experimental rationale for the use of enterosorbents in acute ethanol intoxication. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2009;(4):29-30. (In Russian)

12. Terekhina NA, Zorin MG, Terekhin GA. Effect of sapropel muds on the parameters of oxidative stress and antioxidative defense in acute carbonyl poisoning. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2007;(1):6-8. (In Russian)

13. Terekhin GA, Orbidans AG, Terekhina NA. Antitoxic activity of the sorbents in acute poisoning with ethanol. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;(5):67. (In Russian)

14. Orbidans AG, Terekhin GA, Terekhina NA. Experimental evaluation of the effect of sorbents on the activity of leucine aminopeptidase and indicators of antioxidant protection in acute ethanol intoxication: materials of All-Russian Scientific-Practical Conference of Biochemists and Specialists in Laboratory Medicine «Medical Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics in the Aspect of Modernization of the System of Scientific Research», Omsk. 2011;218-21. (In Russian)

15. Terekhina NA, Orbidans AG, Terekhin GA. Experimental evaluation of the effect of sorbents on the indices of antioxidant defense in acute ethanol intoxication. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;(1):25. (In Russian)

16. Terekhin GA, Vishnevetsky MK, Orbidans AG, Terekhina NA. Influence of polysorb on the efficiency of complex therapy of patients with acute alcohol intoxication. *Efferent Therapy*. 2015;(5):52-3. (In Russian)

17. Orbidans AG, Terekhin GA, Terekhina NA. A comparative analysis of the antitoxic activity of the sorbents in acute poisoning with ethanol and methanol: materials of V International Scientific-Practical Conference «Pharmacy and Public Health», Ekaterinburg. 2012:49-51. (In Russian)

18. Terekhina NA, Karavaev VG. The activity of anti-oxidant enzymes of red blood cells in herpetic keratitis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2003;(7):38-40. (In Russian)
19. Kuz'mina EI, Nelyubin AC, Shchennikova MK. The use of induced chemiluminescence to assess free radical reactions in biological substrates. *Biochemistry and Biophysics of Microorganisms: Interuniversity Collection, Gorky*. 1983:179–83. (In Russian)
20. Dubinina EE. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). *Physiological, Clinical and Biochemical Aspects*. SPb.: Izdatelstvo Medical Press;2006: 272-73. (In Russian)
21. Albano E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008;(29):9-16.
22. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Science*. 2015;(11):26087-124.
23. Zima T, Kalousova M. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2005;(11):110-15.
24. Beutler E Red cell metabolism a manual of biochemical methods. *Grune and Stratton*, Orlando.1990:131-34.
25. Kamyshnikov VS. Clinical-biochemical laboratory diagnosis: reference. Minsk: Interpresservis;2003:463p. (In Russian)
26. 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). *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1996;(6):517-520.
27. Homsher R, Zak B. Spectrophotometric investigation of sensitive complexing agents for the determination of zinc in serum. *Clinical Chemistry*. 1985;(8):1310-1313.
28. Terekhina NA, Nenasheva OYu. Chemiluminescence analysis of biological fluids in patients with diabetes mellitus. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004;(11):38. (In Russian)
29. Orbidans AG, Terekhina NA, Terekhin GA. The effect of sorbents on indicators of free radical oxidation in acute poisoning with ethanol. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2013;(1):58. (In Russian)
30. Vysokogorsky VE, Efremenko ES, Bykov DE, Zhukova OYu, Lopukhov GA. The metabolic disturbance of glutathione at alcoholism. *Omsk Scientific Bulletin*. 2011;(1):9-12. (In Russian)
31. Glushkov SI, Kutsenko SA. Glutathione system as a natural cytoprotective system in the context of acute intoxication. Medical-biological problems of radioprotective and chemical protection. SPb.: OOO «Izdatelstvo Foliant»;2004:67-8. (In Russian)
32. Shcheglova EL, Vysokogorskiy VE, Dolgikh VT, Titov DS. Indicators of blood glutathione system in blood of adolescents abusing alcohol. *Narcology*. 2015;(8):41-4. (In Russian)
33. Terekhina NA, Zhidko EV, Terekhin GA, Orbidans AG. The effect of sorbents on the serum levels of copper, iron and their transporting proteins at alcohol intoxication. *Kazan Medical Journal*. 2015;(5):868-71. (In Russian)
34. Zorin MG, Terekhin GA, Reshetnikov VI. Adsorption properties and antitoxic activity of sapropel. *Vyatka Medical Bulletin*. 2007;(4):101-2. (In Russian)
35. Karelina OA, Dzhabarova NK, Tronova TM, Levitsky EF. Biochemical properties of mud sediments of some saline lakes of Siberia. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2005;(1):31-3. (In Russian)
36. Gerasyov AD, Lukanina SN, Koroshchenko GA, Efimov SV, Panin LE, Aizman RI. The influence of natural zeolites on macro - and microelement composition of the organism. *Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin*. 2011;(4):104-16. (In Russian)
37. Efremov AV, Antonov AR, Litvinova TA. Systemic metabolic disorders in acute myocardial infarction and methods of its correction. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*.2006(2):27-28. (In Russian)

Сведения об авторах

Терехина Наталья Александровна, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; адрес: Российская Федерация, 614070, г. Пермь, ул. Крупской, 44; тел: +7 (342)2824636; e-mail: terekhina@list.ru

Жидко Екатерина Викторовна, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; адрес: Российская Федерация, 614070, г. Пермь, ул. Крупской, 44; тел: +7 (952)6443044; e-mail: kotya111@bk.ru

Терехин Георгий Анатольевич, Пермская государственная фармацевтическая академия; адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2; тел: +7 (912) 7896669; e-mail: terehin-ga@yandex.ru

Орбиданс Анастасия Георгиевна Пермская государственная фармацевтическая академия; адрес: Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д.; тел: +7 (919) 7029886; e-mail: orbidans.anastasia@yandex.ru

Author information

Natalya A. Terekhina, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner; Address: 44, Krupskoy Str., Perm, Russian Federation 614070; Phone: +7 (342)2824636; e-mail: terekhina@list.ru

Ekaterina V. Zhidko, Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner; Address: 44, Krupskoy Str., Perm, Russian Federation 614070; Phone: +7 (952)6443044; e-mail: kotya111@bk.ru

Georgiy A. Terekhin, Perm State Pharmaceutical Academy; Address: 2, Polevaja Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (912) 7896669; e-mail: terehin@pfa.ru

Anastasiya G. Orbidans, Perm State Pharmaceutical Academy; Address: 2, Polevaja Str., Perm, Russian Federation 614990; Phone: +7 (919) 7029886; e-mail: orbidans.anastasia@yandex.ru

Поступила 21.04.2017 г.
Принята к печати 10.10.2017 г.