



УДК 577.151.121:092.9

М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота

ВСМОКТУВАННЯ І ТРАНЗИТ МЕТИЛОВОГО СПИРТУ В ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ БІЛИХ МИШЕЙ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, Одеса

Токсичність метилового спирту зумовлена утворенням токсичних метаболітів, і перш за все, формальдегіду [1; 2]. У подальшому деяка кількість під впливом альдегіддегідрогенази перетворюється в мурашину кислоту і цей процес протікає достатньо швидко, тимчасом як сама кислота метаболізується повільно. Вирішальне значення у розвитку токсичного ефекту метилового спирту відіграє той факт, що в його метаболізмі бере участь фолієва кислота — один із кофакторів ферментної системи. Кінцеве перетворення метанолу до CO_2 і H_2O завершується в лимоннокислому циклі [3; 4].

Метанол і його метаболіти є сильними нервово-судинними отрутами, які порушують окиснювальне фосфорилування у системі цитохромоксидази, спричиняючи тим самим дефіцит АТФ, особливо у тканинах головного мозку і сітківки ока. Все це призводить до гальмування обміну біологічно активних речовин і викликає демієлінізацію й атрофію зорового нерва [5–7].

Для метанолу відмічено два шляхи транспорту у шлунково-кишковому тракті (ШКТ):

1) проникнення (всмоктування, абсорбція) з порожнини ки-

шечнику і шлунка в кров (парацелюлярний шлях);

2) транспорт (транзит) вздовж ШКТ (шлунок — пряма кишка).

В обох випадках в основі процесу лежить фізичний механізм (проста дифузія), тому можливо припустити, що існує і третій шлях транспорту метанолу в ШКТ, тобто реабсорбція. Теоретично таке явище може спостерігатися у тому випадку, коли концентрація метанолу в плазмі крові перевищуватиме таку у відповідних ділянках ШКТ, наприклад, в умовах патології та зменшення здатності організмів до елімінації. Тому цікавим і необхідним було довести можливість реабсорбції метанолу в ШКТ білих мишей у системі ШКТ — кров і визначити його зв'язок із процесом абсорбції та транзиту. Підтвердження такого явища сприяє розумінню невідомих властивостей метанолу щодо його токсичної дії.

Матеріали та методи дослідження

^{14}C -Метанол (4,3 Кі/моль) вводили мишам-самцям (22–24 г) внутрішньовенно (у хвостову вену) й інтрагастрально в розчині 0,9 % NaCl в дозі 20 ммоль/кг за проміжки часу

(0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4 і 6 год) до взяття біологічного матеріалу (плазма крові, ділянки ШКТ). Тварин утримували в умовах вільного доступу до води із добовою депривацією їжі. Для відбору біологічного матеріалу тварин попередньо наркотизували і декапітували. Кров збирали в оброблені розчином гепарину центрифужні пробірки. Вміст радіоактивного матеріалу в плазмі крові (4 тис. об/хв, 15 хв) визначали в аліквоті (0,2 cm^3) у сцинтиляційних флаконах, до яких додавали 0,5–1 cm^3 тритону X-100 та 10 cm^3 толуольно-спиртового сцинтилятора. Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) розраховували після попереднього розчинення в 1 cm^3 мурашиної кислоти на водяній бані (об'єм відібраної аліквоти 0,2 cm^3). Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Отримані дані було оброблено за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Тварин утримували згідно з «Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин».



Результати дослідження та їх обговорення

При внутрішньовенному введенні ^{14}C -метанолу його максимальна концентрація досягається в інтервалі 15–30 хв, а при інтрагастральному введенні — через 30 хв досліджу, але вона є вірогідно нижчою (рис. 1). В наступні терміни експозиції спостерігається деяке зниження концентрації ^{14}C -метанолу, що свідчить про його високу швидкість розподілу в органах і тканинах тварин та досягнення стаціонарного рівня (4–6 год). При пероральному введенні зареєстровано два піки концентрацій в крові експериментальних тварин (0,5 і 4 год досліджу). Наші дані підтверджують результати [8], в яких визначалася концентрація надходження метанолу в кров щурів при введенні їм дози вихідної сполуки, що становила LD_{50} .

Надходження метанолу в кров після інтрагастрального введення супроводжується його транспортом (транзитом) вздовж ШКТ (рис. 2). Так, у шлунку високий вміст ^{14}C -метанолу відмічено через 5 хв досліджу, з часом він знижується до стаціонарного рівня. Рівномірність концентрацій у тонкій киш-

ці з максимумом через 30 хв свідчить про постійну швидкість надходження спирту у цей відділ кишечника. Для товстого кишечника та прямої кишки через 1 год спостерігається вірогідне підвищення концентрації радіоактивного матеріалу, що дозволяє припустити високу швидкість надходження продуктів його метаболізму до цих відділів ШКТ.

Відомо [9], що метанол і продукти його окиснення, які всмокталися, ще протягом кількох днів виділяються слизовою оболонкою шлунка і знову всмоктуються в кишечнику. Тому в профілактичних цілях рекомендовано [10; 11] повторне або безперервне промивання шлунка. Що стосується нагромадження метанолу в порожнині товстої кишки, то як і у випадку етанолу, не виключено, що воно відбувається внаслідок кишкової мікробної ферментації [12].

Метаболізм метанолу в організмі, а також розподіл його і метаболітів у окремих відділах кишечника призводять до перевищення концентрацій у циркулюючій крові щодо вмісту в ШКТ. Згідно з законом Фіка, наявність високої концентрації в одному відсіку (плазма крові) сприяє появі та її вирівнюванню в іншо-

му, наприклад, у ШКТ. З метою перевірки цього припущення ми створили високі концентрації метанолу в крові на фоні відсутності його у ШКТ (внутрішньовенне введення).

За вмістом метанолу в різних відділах ШКТ при його внутрішньовенному введенні (рис. 3) їх можна розташувати так: шлунок > тонкий кишечник > товста кишка > пряма кишка. Порівняння концентрації сполуки у плазмі крові та шлунку в певні відрізки часу досліджу підтверджує наявність процесу реабсорбції (кров \rightarrow ШКТ). Максимальна концентрація у шлунку досягається через 15 хв досліджу, а в тонкому кишечнику — через 30 хв досліджу, що свідчить про достатню швидкість транспорту метанолу до місця його всмоктування. Підвищення концентрації метанолу та його метаболітів у товстій та прямій кишках відбувається через 1 год і спостерігається впродовж 6 год досліджу, що не виключає їх нагромадження в порожнині нижніх відділів кишечника.

Наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні ^{14}C -метанолу мишам може бути опосередкована також

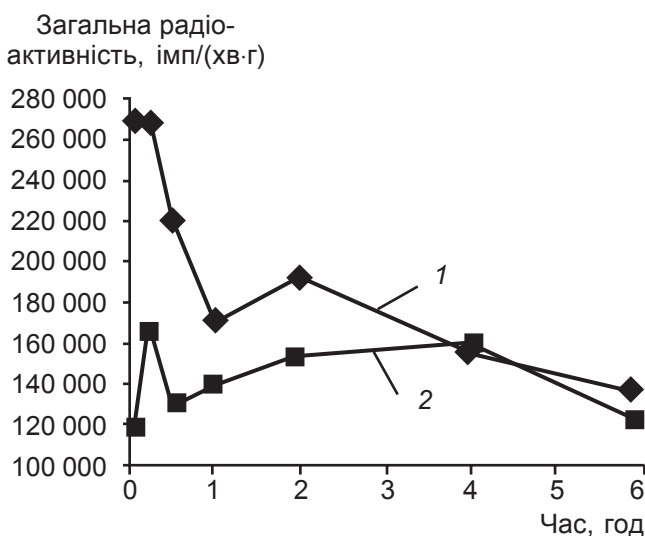


Рис. 1. Вміст загального радіоактивного матеріалу (з розрахунку на 1 мл плазми крові) при внутрішньовенному (1) та пероральному (2) введенні ^{14}C -метанолу в дозі 10 ммоль/кг

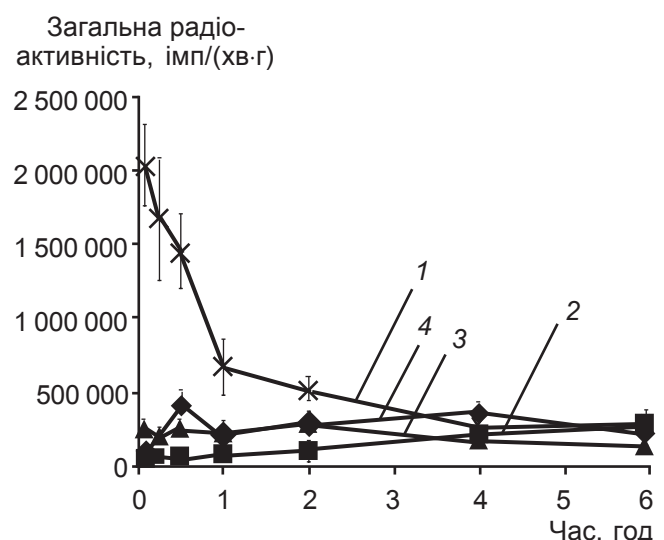


Рис. 2. Вміст загального радіоактивного матеріалу у шлунково-кишковому тракті при інтрагастральному введенні ^{14}C -метанолу в дозі 10 ммоль/кг: 1 — шлунок; 2 — тонка кишка; 3 — товста кишка; 4 — пряма кишка



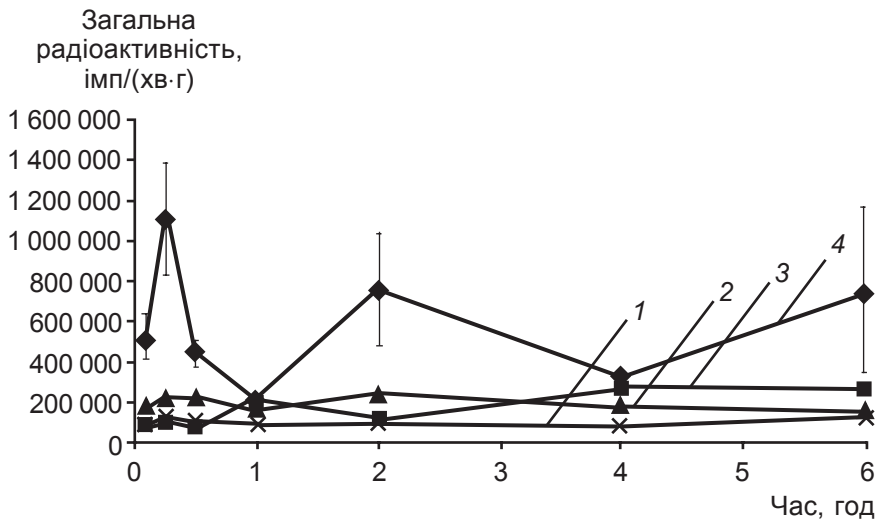


Рис. 3. Вміст загального радіоактивного матеріалу у шлунково-кишковому тракті при внутрішньовенному введенні ^{14}C -метанолу в дозі 10 ммоль/кг: 1 — шлунок; 2 — тонка кишка; 3 — товста кишка; 4 — пряма кишка

і кишково-печінковою циркуляцією. Раніше нами [13] було доведено, що для деяких ксенобіотиків це є характерним процесом і, незважаючи на те, що практично всі наукові публікації визнають відсутність потрапляння метанолу та його метаболітів у жовч, тому що їх екскреція відбувається ренальним шляхом і з повітрям, що видихається, ми не виключаємо таку можливість в організмі мишей.

Зареєстровані показники радіоактивного матеріалу (див. рис. 3) можуть також частково зумовлюватися його наявністю у кровоносних судинах, що оточують окремі відділи та сегменти ШКТ. Тим же часом, їх концентрація навіть у загальному кровотоці (див. рис. 1) свідчить про неможливість досягнення їх кількості у ШКТ залишками в капілярах. На жаль, на відміну від класичного вимірювання всмоктування сполук у системі ШКТ — кров їх реабсорбція не може надійно бути доведеною у дослідях на цілісному організмі, бо невідомо, в якому із шарів ШКТ нагромаджуються речовини і чи досягають вони безпосередньо порожнини.

Отримані результати свідчать про те, що хімічні сполуки, молекулярна маса яких мен-

ше 190, здатні до міжклітинного транспорту, і це сприяє не тільки процесу всмоктування, але й реабсорбції, тобто поверненню у відповідні тканини ШКТ. Останнє в нормі може відбуватися тільки у тому разі, якщо порушується процес елімінації сполуки або її метаболітів із крові, що призводить до зміни їх градієнта концентрації у системі ШКТ — кров.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kavet S. The toxicity of inhaled methanol vapors / S. Kavet, K. M. Nauss // *Crit. Rev. Toxicol.* — 1990. — Vol. 21. — P. 21-50.
2. Lack of a role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey / K. E. McMartin, G. Martin-Amat, P. E. Noker, T. R. Tephly // *Biochem. Pharmacol.* — 1979. — Vol. 28. — P. 645-649.
3. Liesivuori J. Methanol and formic acid toxicity: Biochemical mechanisms / J. Liesivuori, H. Savolainen // *Pharmacol. Toxicol.* — 1991. — N 69. — P. 157-163.
4. Tephly T. R. Methanol metabolism and toxicity / T. R. Tephly, K. E. McMartin // *Aspartame. Physiology and Biochemistry*; eds. L. D. Stegink, L. J. Jr. Filer. — N. Y.: Marcel Dekker, 1984. — P. 111-140.
5. Methanol poisoning: ocular toxicity produced by formate / G. Martin-Amat, K. E. McMartin, S. S. Hayreh [et al.] // *Toxicol App Pharmacol.* — 1978. — Vol. 45. — P. 201-208.
6. Methyl alcohol poisoning II. Development of a model for ocular toxicity

in methyl alcohol poisoning using the rhesus monkey / G. Martin-Amat, T. R. Tephly, K. E. McMartin [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 95. — P. 1847-1850.

7. Morton Grant W. Toxicology of the eye / W. Morton Grant. — Third. ed. — Springfield: Charles C. Thomas, 1986.

8. Nelson B. K. Teratological assessment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats / B. K. Nelson // *Fundam. Appl. Toxicol.* — 1985. — N 5. — P. 727-736.

9. A biologically based dynamic model for prediction the disposition of methanol and its metabolites in animals and humans / M. Bouchard, R. C. Brunet, P.-O. Droz, G. Carrier // *Tox. Sci.* — 2001. — Vol. 64. — P. 169-184.

10. Jacobsen D. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, Clinical Course, Diagnosis and treatment / D. Jacobsen, K. E. McMartin // *Medical Toxicology.* — 1986. — N 1. — P. 309-334.

11. Wenzl J. E. Methanol poisoning in an infant: successful treatment with peritoneal dialysis / J. E. Wenzl, S. D. Mills, J. T. McCall // *Am. J. Dis. Child.* — 1968. — Vol. 116. — P. 445-447.

12. Seitz H. The role of gastrointestinal factor in alcohol metabolism / H. Seitz, G. Posche // *Alcohol. Alcoholism.* — 1997. — Vol. 32, N 5. — P. 543-549.

13. Богатский А. В. Внутривенная циркуляция ^{14}C -феназепам и его метаболитов в организме белых крыс / А. В. Богатский, Н. Я. Головенко, В. Г. Зиньковский // *Химико-фармакологический журнал.* — 1980. — № 4. — С. 15-21.

