

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**



Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Башкирский государственный аграрный университет»

**Кафедра морфологии,
патологии, фармации и
незаразных болезней**

Б1.В.05 – Лекарственная токсикология

Методическое указание к практическому занятию № 1

Отравление алкоголями и его суррогатами

Специальность 36.05.01 Ветеринария

**Специализация
Ветеринарная фармация**

**Квалификация выпускника
Ветеринарный врач**

Уфа 2024

Рекомендовано к изданию методической комиссией факультета биотехнологий и ветеринарной медицины (протокол № 8 от « 21 » марта 2024г.)

**Составители: д-р биол. наук, доцент И.В. Чудов
ассистент А.Р. Шарипов**

Ответственный за выпуск: зав. кафедрой, морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней д.в.н., профессор Сковородин Е.Н

г. Уфа, ФГБОУ ВО БГАУ, Кафедра морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней

Токсикология спирта этилового

Этиловый спирт (этанол, этиловый алкоголь) является веществом, угнетающим центральную нервную систему. Это бесцветная летучая жидкость с резким запахом и жгучим вкусом.

Этанол – хороший растворитель и консервант, поэтому его используют для приготовления настоек и экстрактов.

В организме содержатся небольшие количества эндогенного алкоголя; в крови его концентрация колеблется от 0,004 до 0,01%.

В медицинской практике его используют для получения местного, резорбтивного и, отчасти, рефлекторного эффектов.

При местном применении этанол обладает антисептическими свойствами, вызывая денатурацию белков цитоплазмы микробных клеток. Поэтому его используют для обработки рук хирурга перед операцией, обеззараживания кожи операционного поля, стерилизации инструментов.

При местном же применении проявляется раздражающее действие алкоголя, что используют для обтираний и компрессов. При приеме внутрь происходит раздражение слизистых оболочек желудка, что может рефлекторно вызвать рвоту.

При приеме внутрь реализуется резорбтивное действие этанола. Он хорошо всасывается из ЖКТ. Начинается его всасывание в полости рта и пищеводе, около 20% всасывается в желудке и 80% в двенадцатиперстной кишке.

Фармакодинамика спирта этилового: Быстрота всасывания зависит от крепости: быстрее всасываются слабые (10%) растворы, более крепкие (около 40%) всасываются медленнее из-за дубящего действия спирта на слизистую, местного сужения сосудов и нарушения эвакуации. Если желудок до приема спирта был наполнен пищей (особенно обволакивающей слизистую: картофель, масло, сметана, каши) всасывание значительно замедляется.

Из крови этанол очень быстро путем пассивной диффузии проникает во все ткани и жидкие среды организма. При уменьшении концентрации в крови он диффундирует из тканей обратно в кровь. Из сосудов легких этанол проникает в альвеолы и выдыхаемый воздух. Соотношение концентрации алкоголя в крови и альвеолярном воздухе является постоянным и составляет около 2100:1.

Этанол обладает выраженной органотропностью: в мозге его концентрация превосходит содержание в крови (мозг насыщен алкоголем даже в фазе его элиминации), этанол концентрируется также в секрете простаты, в яичках и сперме, оказывая токсическое влияние на половые клетки. Он прекрасно проникает через плаценту, выводится с молоком.

Резорбтивное действие этанола проявляется в угнетении центральной нервной системы, выраженность которого зависит от концентрации, дозы этанола. При использовании небольших доз возникает стадия возбуждения, являющаяся следствием ослабления процессов торможения. Она длится долго и характеризуется нарушением психомоторных реакций, развитием эйфории, снижением самоконтроля и работоспособности. Уже после приема небольших доз алкоголя происходит угнетение сосудодвигательного центра, приводящее к расширению сосудов кожи.

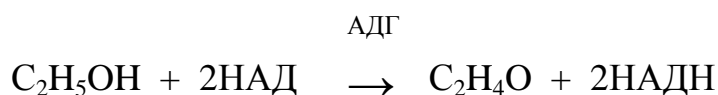
Этанол обладает умеренной анальгезирующей способностью, уменьшает остроту восприятия стрессорных факторов, снижает чувство страха. Он обладает высокой калорийностью: при сгорании в организме 100 г этанола выделяется 710 Ккал. Это, вместе с отмеченными резорбтивными эффектами, служит причиной включения его в некоторые противошоковые жидкости.

Назначение этанола с целью повышения устойчивости к холоду не может быть оправдан: под влиянием алкоголя возрастает теплопродукция, но одновременно возрастает теплоотдача. Расширение кожных сосудов создает ложное ощущение тепла, но растет его потеря за счет радиации и, потоотделения.

Этанол угнетает секрецию антидиуретического гормона и окситоцина, вызывая увеличение диуреза и снижение сокращений беременной матки. Последнее иногда используют для прекращения преждевременных родов. Прекращение родовой деятельности – возникает у 80% животных. При отсутствии этого эффекта этанол, проникший через плаценту, у родившегося недоношенного плода может вызвать угнетение центральной нервной системы. Элиминация этанола осуществляется путем экскреции в неизменном виде и путем биотрансформации. В неизменном виде он удаляется легкими, почками и молочной железой (в небольшом количестве) и потовыми железами. Биотрансформация в основном протекает в печени и отчасти в других тканях.

Обнаружено три основных варианта начального этапа биотрансформации этанола.

1. Окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью специфического фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) в присутствии НАД до ацетальдегида:

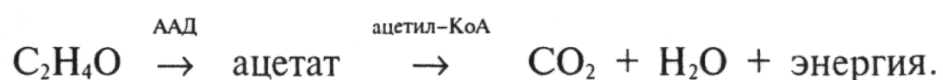


Этот путь играет решающую роль у здоровых людей, так как он метаболизирует 70–80% принятого этанола.

2. Окисление с помощью неспецифической окисляющей системы микросом печени с участием цитохрома Р-450.

3. Окисление с помощью каталазы, оксидаз и пероксидаз тканей. По этому пути обычно биотрансформируется до 15% алкоголя, но у больных алкоголизмом людей его роль возрастает.

Завершающим этапом биотрансформации ацетальдегида является его превращение под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы (ААД) в ацетат, который при участии ацетил-КоА окисляется до углекислоты и воды:



Этанол подвергается метаболизму с постоянной скоростью, не зависящей от его концентрации в крови, но пропорционально массе тела и, вероятно, массе печени.

В течение часа у человека со средней массой тела метаболизируется около 10 г абсолютного алкоголя.

ОТРАВЛЕНИЕ ЭТАНОЛОМ

При острой интоксикации этанолом изменение функций центральной нервной системы и других органов животного является следствием воздействия на организм не столько самого алкоголя, сколько его основного метаболита — ацетальдегида. Ацетальдегид увеличивает освобождение из адренергических окончаний катехоламинов, которые повышают тонус резистивных сосудов (артерий мышечного типа, артериол), вызывают тахикардию, повышают потребность миокарда и других тканей в кислороде. Показано, что ацетальдегид способен конденсироваться с некоторыми катехоламинами, в частности с дофамином, с образованием тетрагидроизохинолинов (ТГИХ). Один из ТГИХ — сальсолинол, вызывает галлюцинации, приводит к абстиненции. Конденсация ацетальдегида с серотонином приводит к образованию гармалина — ингибитора МАО, тоже являющегося сильным галлюциногеном. Интенсивное окисление этанола ведет к накоплению НАДН, НАДФН, которые могут изменить обмен катехоламинов с образованием ТГИХ, накапливающихся в нейронах мозга и действующих по типу ложных медиаторов, заменяющих катехоламины. ТГИХ способствуют высвобождению эндорфинов и сами могут активировать опиатные рецепторы, оказывая влияние на психику. Ацетальдегид тормозит окислительно-восстановительные реакции, угнетая этим окисление других веществ. В плазме крови накапливаются жирные кислоты, глицерин, пирувиноградная кислота. Все это способствует накоплению кислых метаболитов, развитию метаболического ацидоза, отека легких. Часто отмечают

гипокальциемию и гипогликемию, которые могут стать причиной судорог. Этанол оказывает капилляротоксический эффект, повышает агрегацию тромбоцитов. Ацетальдегид угнетает сократительную функцию миокарда.

Лечение острого отравления начинают с удаления этанола из желудка. При сохранении сознания назначают рвотные (сироп рвотного корня, раствор поваренной соли, апоморфин). При отсутствии сознания промывают желудок с последующим назначением активированного угля и солевого слабительного. Слабительное не только ускоряет выведение этанола, но и препятствует его всасыванию. Для купирования ацидоза вводят натрия гидрокарбонат; для устранения гипогликемии — растворы глюкозы или фруктозы. При нарушении дыхания назначают ИВЛ с дополнением кислорода. Назначение аналептиков не считается оправданным из-за большого числа осложнений. Для поддержания функции сердечно-сосудистой системы назначают сердечные гликозиды, плазмозаменители. Если функция почек сохранена и нет признаков сердечной недостаточности и отека легких, может быть применен форсированный диурез. Применение фуросемида и маннита полезно также с целью уменьшения гидратации мозга. Проводят активную витаминизацию препаратами витаминов группы В (В₁, В₅, В₆, В₁₂), С и Е. Обязательно назначают обильное питье или вливание жидкостей. При повторных приемах этанола может развиваться физическая и психическая зависимость — алкоголизм, вариант наркомании.

Возникновение алкоголизма связано с изменением активности нейромедиаторных систем, особенно серотонинергической (в гипоталамусе снижается содержание серотонина). Адренергическая система принимает активное участие в формировании влечения к алкоголю на всех его стадиях. С помощью этой системы возникает эйфория, а также потребность к употреблению больших доз этанола. Снижается активность фермента холинэстеразы, осуществляющей разрушение ацетилхолина. При употреблении алкоголя происходит быстрая перестройка дофаминергической системы на более высокий уровень функционирования. При прекращении

приема алкоголя повышение активности дофаминергической системы проявляется вегетативными расстройствами, участвуя в формировании абстинентного синдрома.

При алкоголизме возникает диспропорция нейропептидов в таламусе и стриатуме. Дефицит метэнкефалина приводит к появлению симптомов дискомфорта. Прием этанола устраняет диспропорцию нейропептидов за счет увеличения содержания метэнкефалина, но при хроническом употреблении этанола он теряет коррегирующие свойства.

Как и в генезе острого алкогольного отравления, в возникновении алкоголизма большую роль играет ацетальдегид. Он вступает в реакции конденсации с биогенными аминами — катехоламинами и серотонином, образуя тетрагидроизохинолины (ТГИХ) и тетрагидробетакарболины (ТБК) соответственно.

ТГИХ и ТБК способны вступать во взаимодействие с опиатными рецепторами, вызывая эйфорию и галлюцинации, являясь одной из причин возникновения зависимости к этанолу. Происходит ингибирование ортометилтрансферазы и моноаминоксидазы мозга, блокада захвата дофамина и норадреналина нервной тканью. Отмечается также снижение числа р-адренорецепторов. В результате изменения активности моноаминов в мозговой ткани может возникнуть дисфункция центральной нервной системы, наиболее тяжелой формой которой является белая горячка (спутанность сознания, бред, галлюцинации, бессонница), деградация личности.

В формировании абстинентного состояния на фоне отмены приема алкоголя большое значение имеет сочетание функциональной слабости ГАМК-ергической системы, что подтверждается снятием симптомов абстиненции ГАМК-позитивными препаратами: фенибутом, пирацетамом, с повышенной активностью глутаматергической системы.

Постоянное употребление алкоголя приводит к нарушению функции многих внутренних органов и тканей. Вследствие влияния на фосфолипиды

клеточных мембран возрастает процент насыщенных жирных кислот при одновременном уменьшении ненасыщенных, особенно фосфатидиевой и арахидоновой кислот (источники простагландинов). Из-за снижения числа протекторных простагландинов, отвечающих за синтез муцина слизистой оболочкой, и прямого раздражающего действия этанола на слизистую желудка развивается гастрит. Кроме того, 15–20% растворы этанола резко стимулируют секрецию HCl, повышают высвобождение гистамина и гастрина. Нарушение активности многих ферментных систем желудка и кишечника приводит к ухудшению пищеварения, усвоению витаминов (особенно фолиевой кислоты, тиамина, цианокобаламина, токоферола). Под влиянием алкоголя страдает функция поджелудочной железы, вначале эндокринная (скрытый диабет), в дальнейшем часто развивается калькулезный панкреатит. У алкоголиков нередко встречается хронический панкреатит. Неблагоприятное действие этанол оказывает на печень. Нарушаются процессы окисления, в том числе и восстановленного никотинамидадениндинуклеотида, в результате чего происходит его накопление. Это направляет утилизацию ацетил-КоА на синтез жирных кислот, а не холестерина (являющегося предшественником глюкокортикоидов и половых гормонов) и не в цикл трикарбоновых кислот. Жирные кислоты накапливаются в гепатоцитах и стеатоз обнаруживают у 60-80% алкоголиков. Со стеатоза гепатоцитов начинается повреждение печени, затем развивается алкогольный гепатит (у 30-50% алкоголиков), приводящий, часто в сочетании с вирусной инфекцией (вирусы гепатита), у многих больных к циррозу печени. Острый алкогольный гепатит плохо поддается лечению и летальность от него составляет 5—20%. Из-за ограничения синтеза холестерина уменьшается синтез половых гормонов и глюкокортикоидов, что отрицательно сказывается на жизнедеятельности организма.

Особенно страдает головной мозг. Уже через 10 дней приема этанола у экспериментальных животных отмечают массовую гибель нейронов. Для алкоголиков характерно нарушение структуры сна: удлинение периода

засыпания, уменьшение фазы медленноволнового сна, уменьшение общей продолжительности сна. Длительный прием этанола снижает остроту зрения и нарушает координацию движения. Удлиняется время реакции на зрительные и слуховые раздражители. У больных с повышенной судорожной готовностью этанол может спровоцировать судороги. Нередко развивается алкогольный амнестический синдром (корсаковский синдром) — необратимые нарушения краткосрочной памяти при отсутствии поражения сенсорной сферы или алкогольная энцефалопатия (синдром Вернике) — неврологическое заболевание, сопровождающееся атаксией, офтальмоплегией, нистагмом и спутанностью сознания. Оба заболевания иногда объединяются под названием «синдром Вернике-Корсакова». На ранней стадии этого заболевания быстрый эффект оказывают большие дозы парентерально вводимого тиамин, который способствует предупреждению прогрессирования болезни.

При алкоголизме поражаются сосуды, нарушается кровоснабжение органов, особенно сердца. Капилляротоксический эффект сопровождается повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, нарушением микроциркуляции, особенно в тех органах, где создаются наибольшие концентрации этанола (мозг, миокард). Этанол оказывает и прямое токсическое действие на сердце, снижая активность дегидрогеназ, цитохромоксидазы, количество АТФ, КФ, гликогена; вызывая торможение реакций гликолитической цепи до блока, что напоминает авитаминоз В₁, активности АТФазы, способности саркоплазматического ретикулума и митохондрий связывать кальций.

Этанол поражает почки, эндокринные железы, особенно половые. Он нарушает и функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. В результате уменьшается синтез тестостерона, увеличивается секреция пролактина; происходит ускоренное превращение тестостерона в эстерон. Пролактин тормозит секрецию гонадотропинов. Все это приводит к

гипогонадизму, фиминизации мужского организма, импотенции, бесплодию. Этанол может провоцировать застойные явления в предстательной железе. Употребление этанола до, во время зачатия или в период беременности может нарушить нормальное развитие плода, привести к рождению психически и физически неполноценного потомства с врожденными пороками развития. Тератогенное действие отмечают даже при использовании небольших количеств алкоголя (от 1 до 3 г в день).

Пренатальное действие этанола резко увеличивает гибель потомства, уменьшает массу плода, мозга. Отмечаются множественные пороки развития: микрофтальмия, косоглазие, аномалии грудной клетки, пороки развития сердца, генитально-анальные нарушения и пр.

При приеме алкоголя не следует применять лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему (барбитураты, нейролептики и др.), они усиливают действие друг друга, что может привести к развитию тяжелых осложнений.

Алкоголь этиловый (этанол). Имеет много общего с наркотическими средствами: тормозит функции любых живых систем, вызывая в них в слабых концентрациях обратимую денатурацию белков («клеточный» наркоз); у высокоорганизованных животных и человека угнетающе действует прежде всего на центральную нервную систему. Наиболее чувствительный ее отдел — кора головного мозга (нервный наркоз). Эта избирательность действия в определенной степени обусловлена особенностями распределения алкоголя в организме. Так, если при установлении динамического равновесия после приема внутрь (примерно через 1—1,5 ч) концентрацию его в крови принять за 1, то в моче она составит 1,35, в печени — 1,45, в спинном мозге — 1,5, в головном — 1,75.

При острой интоксикации этанолом изменение функций центральной нервной системы и других органов является следствием воздействия на организм не столько самого алкоголя, сколько его основного метаболита — ацетальдегида.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Рабинович М.И. Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии : учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. 111201 «Ветеринария»/ М. И. Рабинович. - М.: КолосС, 2006. - 248 с.;
2. Исмагилова А.Ф., Чудов И.В. Ветеринарная фармация: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. 111201 «Ветеринария» /А.Ф. Исмагилова, И.В. Чудов. –Уфа: БашГАУ, 2008. -368 с.;
3. Рабинович М.И. Фармакотоксикологическая характеристика ряда энтеросорбентов и их применение в животноводстве и птицеводстве : учеб. пособие для студ. вузов по спец. 111201 «Ветеринария» /М. И. Рабинович, А. М. Гертман; МСХ РФ, Уральская гос. академия вет. медицины. - Троицк: Уральская ГАВМ, 2006. - 120 с.;
4. Святковский А. В. Коррекция побочных эффектов фармакотерапии в клинической ветеринарной практике: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. «Ветеринария»/ А. В. Святковский . - СПб.; М.; Краснодар: Лань, 2008. - 255 с.;
5. Рабинович М.И. Ветеринарная токсикология: учеб. пособие для студ. вузов, обуч. по спец. «Ветеринария»/ М.И. Рабинович. –М.: Колос, 2008. -516 с.;
6. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник.- 10-е изд., перераб. и доп. –М.: Медицина, 2009. –752 с.