

Т. А. Карацуба, Г. М. Шаяхметова,
Л. Б. Бондаренко, В. М. Коваленко

Оптимізація підходів до оцінки ефективності пероральних детоксикантів на моделі гострої інтоксикації етанолом

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: модель, гостра інтоксикація етанолом, щури

Інтоксикація, що потребує симптоматичної терапії, досить часто зустрічається в клінічній практиці та проявляється при різноманітних за етіологією та патогенезом невідкладних станах. Токсини проникають у клітини через дефекти біологічних мембран, викликають порушення внутрішньоклітинного обміну, цитоліз, що призводить до появи автоантігенів, порушення розподілу та дисемінації цитолокалізованих речовин, утворення патологічних метаболітів й їхньої гіперконцентрації. Тому пошук нових детоксикантів сьогодні є досить актуальною проблемою.

Пришвидшення та здешевлення надходження до медичних закладів нових детоксикуючих засобів безпосередньо залежить від належного проведення доклінічних досліджень їхньої специфічної активності за рахунок використання нових експериментальних підходів і моделей.

Більшість наявних натеper моделей гострої інтоксикації спирається частіше за все на оцінку біохімічних параметрів стану організму, які змінюються зазвичай лише через тривалий проміжок часу після введення токсичного агента [1]. Тому втрачається можливість вивчення детоксикуючого агента в первинний період

розвитку інтоксикації, коли існує максимальна можливість щодо уникнення тяжких наслідків.

Крім того, біохімічні параметри є дуже лабільними та залежать від низки побічних факторів, що безпосередньо можуть бути жодним чином не пов'язаними з розвитком саме гострої інтоксикації [2]. Нерідко, не зважаючи на наявні клінічні ознаки інтоксикації, значних вірогідних змін досліджуваних біохімічних показників не відзначається [3].

Наразі ведеться активний пошук швидких неінвазивних методів оцінки детоксикуючої активності лікарських засобів. Накопичені експериментальні дані свідчать про наявність особливої чутливості саме центральної нервової системи до токсичного впливу багатьох речовин, зокрема, етанолу [1, 4–6]. Широкий діапазон дозових рівнів етанолового навантаження викликає різні неврологічні зміни, які наочно, швидко та легко діагностуються в експериментальних тварин неінвазивними методами та без залучення складного обладнання, що дуже важливо для швидкої, вірогідної оцінки ефективності детоксикуючих фармакологічних засобів [1]. Наприклад, в експериментах на мишах була виявлена залежність змін неврологічного статусу та поведінки від дози етанолу та часу експозиції [5]. Одночасно нами було виявлено, що в більшості досліджень

ефективності детоксикантів використовуються експериментальні моделі гострого отруєння етанолом, які не враховують неможливість перорального введення речовин внаслідок досить швидкого переходу тварин до коматозного стану [1].

Мета дослідження – оптимізувати підходи до оцінки ефективності пероральних детоксикантів на моделі гострої інтоксикації етанолом в експериментальних тварин (щурів).

Матеріали та методи. Усі процедури дослідження відповідають вимогам національних регуляторних органів [7].

Дослідження проводили на білих щурах-самцях масою 180–200 г. Для експерименту було відібрано 20 тварин. Їх розподіляли на 2 групи по 10 тварин у кожній.

Щурів утримували в стандартних умовах віварію за температури 20–24 °C і відносної вологості 30–70 %, з вільним доступом до корму та води.

Протокол досліджень був розглянутий і схвалений Комітетом з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». Усі процедури, пов'язані з гуманним поводженням з тваринами та їхнім використанням в експериментах, були дотримані.

Для моделювання гострої інтоксикації тваринам дослідної групи перорально вводили 40 % розчин спирту етилового (виробництва ПрАТ «Біолік», Україна) у дозі 8,0 г/кг маси тіла в перерахунку на 96 % етиловий спирт (1 LD₅₀) у два прийоми з проміжком 15 хв. Індивідуальні дози етанолу були розраховані в міліграмах на 1 кг маси тіла кожної тварини на день уведення. Тварини другої групи, які були інтактним контролем, одержували воду для ін'єкцій у дозі 5,00 мл/кг у тому самому режимі, що й дослідні тварини.

Враховуючи сильну токсичну відповідь, у процесі виконання експерименту тварин з дослідної групи, які впродовж 30 хв після введення етанолу впадали в стан глибокої коми, виводили з експерименту, що зумовлено неможливістю подальшого введення таким щурам запланованих до тестування детоксикаційних лікарських засобів через ризик їхньої аспірації в дихальні шляхи. Такі тварини замінювались іншими, та їм присвоювались аналогічні номери.

Період спостереження за експериментальними тваринами становив 4 дні. У день експозиції препаратів неврологічний статус і загибель щурів реєстрували протягом 7 год безперервно після введення етилового спирту. У наступні 2 дні після введення за тваринами спостерігали 4 рази на день. Загибель тварин реєстрували негайно після того, як вона була встановлена. Оцінювали тривалість життя, неврологічний статус, показники емоційно-рухової активності.

Досліджували також біохімічні показники сироватки крові з метою порівняння чутливості всіх параметрів, що визначали для моніторингу гострої інтоксикації.

Оцінку неврологічного статусу дослідних щурів (табл. 1) проводили *ex tempore* після введення 40 % етилового спирту в дозі 1 LD₅₀ шляхом визначення ступеня пригнічення функціонування центральної нервової системи (ЦНС) [1, 6].

На третій день експерименту досліджували рухові та поведінкові реакції, що характеризують стан ЦНС щурів обох експериментальних груп (табл. 2) за допомогою автоматизованого обладнання «Activity Cage» (Ugo Basile, Італія) в умовах природного освітлення в проміжку між 10:00 і 11:00 год [8].

Ознаки неврологічного статусу, що підлягали оцінці

Неврологічний статус	Ознака
Фізіологічна норма	Інтактні тварини
Оглушення	Зниження рухової активності, розташування на боці чи животі, атаксія, виражений рефлекс згинання кінцівок
Сопор	Гіпотонія м'язів, відмічається рухливість при подразненні тіла, корнеальний, глотковий, зіничний рефлекс збережено
Кома 1 (поверхнева)	Розташування на боці чи на животі, відсутність рухової активності, зниження тону м'язів (атонія) і больова реакція на стискання кінцівок, збереження корнеального рефлексу та зниження глоткового рефлексу
Кома 2 (глибока)	Відсутність корнеального, глоткового рефлексу, больової чутливості, рефлексу згинання кінцівок*
Кома 3 (термінальна)	Відсутність корнеального, глоткового рефлексу, больової чутливості, рефлексу згинання кінцівок, реакції зіниць на світло**, апное

Примітка. *Моніторинг неврологічного статусу тварин дослідних груп проводили через кожні 15 хв, **дослідження проводили за допомогою дзеркального ручного офтальмоскопа ОРЗ-01.

Показники поведінки тварин, що характеризують стан центральної нервової системи

Показник	Засіб або спосіб оцінювання
Латентний період, с	Секундомір
Горизонтальна активність, у. о.	«Activity Cage» (Ugo Basile, Італія)
Вертикальна активність, у. о.	«Activity Cage» (Ugo Basile, Італія)
Грумінг (кількість умивань)	Візуально
Уринація	Візуально
Дефекація (кількість болюсів)	Візуально

Кров була зібрана на четвертий день дослідження в щурів усіх експериментальних груп після голодування протягом ночі.

Біохімічні показники сироватки венозної крові досліджували за допо-

могою автоматичного біохімічного аналізатора Prestige 24i, Японія. Використовували реактиви виробництва Futura, Італія (табл. 3).

Статистичну обробку даних проводили за програмами MS Excel і

Біохімічні показники, методи, обладнання та одиниці вимірювання

Показник	Тест-система	Одиниця вимірювання
Аланінамінотрансфераза	Futura System Group ALT GPT	МО/л
Аспартатамінотрансфераза	Futura System Group AST GOT	МО/л
Лужна фосфатаза	Futura System Group ALKALINE POSPATASE	МО/л
Лактатдегідрогеназа	Futura System Group LDH-P	МО/л
Гамма-глутамілтрансфераза	Futura System Group GGT	МО/л
Білірубін загальний	Futura System Group GGT	мкмоль/л

STATISTICA v. 10 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, US). Нормальність розподілу безперервних змінних перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Безперервні змінні з нормальним розподілом подавали як середнє значення \pm похибка середнього ($M \pm m$) та порівнювали з використанням t-критерію Стюдента. Змінні з ненормальним розподілом представляли як медіану (Me) і міжквартильний діапазон (IQR) та порівнювали за U-критерієм Манна-Уїтні. Зміни вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати оцінки неврологічного стану контрольних і дослідних тварин наведено в таблицях 4–6.

У групі тварин, яким одноразово введено 40 % етиловий спирт у дозі 8,0 г/кг (1 LD₅₀), протягом першого дня дослідження загинуло 3 щури з 10. Надалі загибель не реєстрували.

У дослідних тварин, в яких моделювали гостру алкогольну інтоксикацію, через (42,90 \pm 3,25) хв реєстрували поверхневу кому, а через (84,80 \pm 7,53) хв усі щури даної групи впадали в стан глибокої коми.

На другий день спостереження 1 щур з дослідної групи тварин, яким вводили етанол, був у стані поверхневої коми. Усі інші тварини дослідної групи були в стані оглушення.

На третій день дослідження 1 щур, який отримував розчин етанолу, знаходився в стані оглушення. Інші щури дослідної групи знаходились у стані фізіологічної норми, активно споживали корм і воду.

У тварин контрольної групи жодних змін неврологічного статусу відзначено не було.

На третій день експерименту досліджували рухові та поведінкові реакції, що характеризують стан ЦНС щурів обох експериментальних груп (табл. 7) за допомогою автоматизованого обладнання «Activity Cage» (Ugo Basile, Італія). Метод дослідження стану ЦНС у тесті «Відкрите поле» дозволяє виявити вплив тест-зразка та референс-зразка на показники, що характеризують психоемоційну та рухову активність тварин на тлі гострої алкогольної інтоксикації.

При аналізі даних (табл. 7) дослідження рухових реакцій відмічено, що латентний період у щурів дослідної групи був на рівні тварин контрольної групи, які отримували воду. Горизонтальна та вертикальна активність дослідних тварин знижувалась у 2,56 і 2,87 рази відповідно порівняно з тваринами контрольної групи. Показник емоційного стану тварин дослідної групи не відрізнявся від такого в контролі.

На 4 день гострої алкогольної інтоксикації в сироватці крові щурів визначали активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (індикаторних ферментів цитолітичного синдрому), а також вміст загального білірубіну, активність лужної фосфатази та гамма-глутамілтрансферази (маркерів холестазу). Основні результати експерименту надано в таблиці 8.

Таблиця 4

Вживання тварин за умов гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀

Експериментальна група	Загибель/усього тварин у групі
Контроль, вода для ін'єкцій, 5,0 мл/кг	0/10
Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг	3/10

Показники неврологічного стану щурів на тлі гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀

Експериментальна група	День спостереження	Неврологічний стан/усього тварин у групі						
		фізіологічна норма	оглушення	сопор	поверхнева кома	глибока кома	термінальна кома	загибель
Контроль, вода для ін'єкцій, 5,0 мл/кг	1	10/10	–	–	–	–	–	–
Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг	1	–	10/10	10/10	10/10	10/10	3/10	3/10
Контроль, вода для ін'єкцій, 5,0 мл/кг	2	10/10	–	–	–	–	–	–
Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг	2	–	6/7	–	1/7	–	–	–
Контроль, вода для ін'єкцій, 5,0 мл/кг	3	10/10	–	–	–	–	–	–
Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг	3	6/7	1/7	–	–	–	–	–

Таблиця 6

Моніторинг розвитку коматозного стану в щурів за гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀

Експериментальна група	№ тварин з/п	Час настання коми, хв		
		поверхнева	глибока	термінальна
Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг	11	40	100	–
	12	34	111	–
	13	65	90	–
	14	50	80	–
	15	45	103	–
	16	49	90	–
	17	36	55	70
	18	30	40	107
	19	45	69	–
	20	35	110	239
M ± m		42,90 ± 3,25	84,80 ± 7,53	

Результати дослідження щодо змін неврологічного статусу, поведінки тварин у тесті «Відкрите поле» (вертикальної, горизонтальної активності) і рівня загального білірубину в сироватці крові цілком узгоджуються з даними інших авто-

рів щодо змін стану різних видів експериментальних тварин, функціонування їхньої ЦНС та основних біохімічних показників сироватки крові на різних етапах розвитку гострої та хронічної алкогольної інтоксикації [1–6, 8].

Таблиця 7

Показники поведінки щурів у тесті «Відкрите поле» на тлі гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀ [Me (25 %; 75 %)] або (M ± m)

Показник	Контроль, вода для ін'єкцій, 5,0 мл/кг	Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг
Латентний період, с	2,10 ± 0,62	1,0 (0,0; 5,0)
Горизонтальна активність, у. о.	421,50 ± 48,02	164,57 ± 55,34*
Вертикальна активність, у. о.	278,0 (162,0; 320,0)	97,0 ± 28,53*
Грумінг (кількість умивань)	3,30 ± 0,47	3,28 ± 0,99
Уринація	1,40 ± 0,48	1,43 ± 0,43
Дефекація (кількість болюсів)	3,90 ± 1,03	0 (0; 3,0)

Примітка. Тут і в табл. 8: *p < 0,05 порівняно з показниками тварин контрольної групи.

Таблиця 8

Біохімічні показники сироватки крові щурів на тлі гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀ [Me (25 %; 75 %)] або (M ± m)

Показник	Контроль, вода для ін'єкцій, 5,0 мл/кг	Спирт етиловий 40 %, 8,0 г/кг
Білірубін загальний, мкмоль/л	0 (0; 4,51)	6,41 ± 2,29*
Активність аланінамінотрансферази, МО/л	38,61 ± 4,06	62,55 ± 14,86
Активність аспартатамінотрансферази, МО/л	117,78 ± 9,99	152,99 ± 31,82
Активність лактатдегідрогенази, МО/л	955,60 ± 30,14	1112,30 ± 90,43
Активність лужної фосфатази, МО/л	339,77 ± 32,13	319,56 ± 36,15
Активність гамма-глутамілтрансферази, МО/л	0 (0; 0)	2,85 ± 1,47

Висновки

Встановлено, що за умов гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀ до 30 % тварин можуть відсіюватись внаслідок розвитку в них коматозного стану, що унеможливило оцінку ефективності пероральних детоксикантів через ризик їхньої аспірації в дихальні шляхи. Даний фактор індивідуальної чутливості необхідно брати до уваги при плануванні подібних досліджень і виключати таких тварин з експерименту.

Порівняльний аналіз усіх досліджених параметрів підтверджує високу інформативність саме показників

неврологічного статусу та рухової активності тварин за моделювання гострої інтоксикації етанолом, у той час як зміни біохімічних показників на ранньому етапі розвитку інтоксикації не є інформативними.

Оптимізація способу оцінки ефективності пероральних детоксикантів на тлі гострої інтоксикації етанолом у лабораторних тварин дозволяє вивчати різні стадії перебігу даної патології, здійснювати моніторинг стану тварин у динаміці інтоксикації, що має значення для проведення скринінгових досліджень пероральних препаратів з детоксуючою активністю.

1. Халютин Д. Л. Экспериментальная оценка эффективности применения пептидных препаратов при отравлении этиловым спиртом: дис. канд. мед. наук: фармакология, клиническая фармакология. С-Пб, 2015.
2. Клинико-биохимические показатели крови больных алкоголизмом в период абстиненции и формирования ремиссии. В. В. Востриков, В. П. Павленко, Д. А. Венков, П. Д. Шабанов. Психофармакология и биологическая наркология. 2006. Т. 6 (3). С. 1299–1304.

3. Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю. Биология алкоголизма. СПб : Лань, 1998. 272 с.
4. Neurobiological processes in alcohol addiction. A. D. Le, K. Kiiinmaa, C. L. Cunningham et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001. V. 25, Suppl. 5. (ISBRA). P. 144S–151S.
5. The protective effects of buzui on acute alcoholism in mice. Chen Chen, Da-Chao Wen, Shu-di Gao et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2016. Article ID 3539748, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3539748>.
6. Оценка неврологического статуса при острой алкогольной интоксикации в эксперименте. Е. Ю. Бонитенко, А. Н. Гребенюк, В. А. Башарин и др. *Бюллетень эксперим. биологии и мед.* 2010. Т. 149, № 3. С. 300–304.
7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. Київ: ВД «Авіцена», 2001. 527 с.
8. Калув А. В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных). Киев : Энигма, 1998. 96 с.

Т. А. Карацуба, Г. М. Шаяхметова, Л. Б. Бондаренко, В. М. Коваленко
Оптимізація підходів до оцінки ефективності пероральних детоксикантів на моделі гострої інтоксикації етанолом

Інтоксикація, що потребує симптоматичної терапії, досить часто зустрічається в клінічній практиці та проявляється при різноманітних за етіологією та патогенезом невідкладних станах. Токсини проникають у клітини через дефекти біологічних мембран, викликають порушення внутрішньоклітинного обміну, цитоліз, що призводить до появи аутоантигенів, зміни розподілу та дисемінації цитолокалізованих речовин, утворення патологічних метаболітів і їхньої гіперконцентрації. Тому пошук нових детоксикантів сьогодні є досить актуальною проблемою. Пришвидшення та здешевлення надходження нових детоксикуючих засобів до медичних закладів безпосередньо залежить від належного проведення доклінічних досліджень їхньої специфічної активності за рахунок використання нових експериментальних підходів і моделей.

Мета дослідження – оптимізувати підходи до оцінки ефективності пероральних детоксикантів на моделі гострої інтоксикації етанолом в експериментальних тварин (щурів).

Дослідження проводили на білих щурах-самцях масою 180–200 г. Для експерименту було відібрано 20 тварин. Їх розподіляли на 2 групи по 10 тварин у кожній. Для моделювання гострої інтоксикації тваринам дослідної групи перорально вводили 40 % розчин спирту етилового в дозі 8,0 г/кг маси тіла (1 LD₅₀) у 2 прийоми з проміжком 15 хв. Тварини другої групи, які були інтактним контролем, одержували воду для ін'єкцій у дозі 5,0 мл/кг у тому самому режимі, що й тварини дослідної групи. Враховуючи сильну токсичну відповідь, у процесі виконання експерименту тварин з дослідної групи, які упродовж 30 хв після введення етанолу впадали в стан глибокої коми, виводили з експерименту, що зумовлено неможливістю подальшого введення таким щурам запланованих до тестування детоксикаційних лікарських засобів через ризик їхньої аспірації в дихальні шляхи. Такі тварини замінялись іншими та їм присвоювались аналогічні номери. Період спостереження за експериментальними тваринами становив 4 дні. Загибель тварин реєстрували негайно після того, як вона була встановлена. Оцінювали тривалість життя, неврологічний статус, показники емоційно-рухової активності. Досліджували також біохімічні показники сироватки крові з метою порівняння чутливості всіх параметрів, що визначали для моніторингу гострої інтоксикації.

Встановлено, що за умов гострої інтоксикації етанолом у дозі 1 LD₅₀ до 30 % тварин можуть відсіюватись внаслідок розвитку в них коматозного стану, що унеможливає оцінку ефективності пероральних детоксикантів через ризик їхньої аспірації в дихальні шляхи.

Порівняльний аналіз усіх досліджених параметрів підтверджує високу інформативність саме показників неврологічного статусу та рухової активності тварин за моделювання гострої інтоксикації етанолом, у той час як зміни біохімічних показників на ранньому етапі розвитку інтоксикації не є інформативними.

Оптимізація способу оцінки ефективності пероральних детоксикантів на тлі гострої інтоксикації етанолом в лабораторних тварин дозволяє вивчати різні стадії перебігу даної патології, здійснювати моніторинг стану тварин у динаміці інтоксикації, що має значення для проведення скринінгових досліджень пероральних препаратів з детоксикуючою активністю.

Ключові слова: модель, гостра інтоксикація етанолом, щури

Т. А. Карацуба, А. М. Шаяхметова, Л. Б. Бондаренко, В. Н. Коваленко
Оптимизация подходов к оценке эффективности пероральных детоксикантов на модели острой интоксикации этанолом

Интоксикация, требующая симптоматической терапии, достаточно часто встречается в клинической практике и проявляется при различных по этиологии и патогенезу неотложных состояниях. Токсин проникают в клетки через дефекты биологических мембран, вызывают нарушение внутриклеточного обмена, цитоліз, что приводит к появлению аутоантигенов, нарушению распределения и диссеминации цитолокализированных веществ, образованию патологических метаболитов и их

гиперконцентрации. Поэтому поиск новых детоксикантов на сегодняшний день является достаточно актуальной проблемой. Ускорение и удешевление поступления новых детоксицирующих средств в медицинские учреждения напрямую зависит от надлежащего проведения доклинических исследований их специфической активности путем использования новых экспериментальных подходов и моделей.

Цель исследования – оптимизировать подходы к оценке эффективности пероральных детоксикантов на модели острого отравления этанолом у экспериментальных животных (крысы).

Исследования проводили на белых крысах-самцах массой 180–200 г. Для экспериментов было отобрано 20 животных. Их распределяли на 2 группы по 10 животных каждая. Для моделирования острой интоксикации животным опытной группы перорально вводили 40 % раствор этилового спирта в дозе 8,0 г/кг массы тела ($1 LD_{50}$) в два приема с промежутком 15 мин. Животные второй группы, служившие интактным контролем, получали воду для инъекций в дозе 5,0 мл/кг в том же режиме, что и опытные животные. Учитывая сильный токсический ответ в процессе выполнения эксперимента, животных опытной группы, которые в течение 30 мин после введения этанола впадали в состояние глубокой комы, выводили из эксперимента, что обусловлено невозможностью дальнейшего введения таким крысам запланированных к тестированию детоксикационных лекарственных средств из-за риска их аспирации в дыхательные пути. Такие животные заменялись другими и им присваивались аналогичные номера. Период наблюдения за экспериментальными животными составлял 4 дня. Смерть животных регистрировали немедленно после того, как она была установлена. Оценивали продолжительность жизни, неврологический статус, показатели эмоционально-двигательной активности. Исследовали также биохимические показатели сыворотки крови с целью сравнения чувствительности всех параметров, которые определяли для мониторинга острой интоксикации.

Показано, что при острой интоксикации этанолом в дозе $1 LD_{50}$ до 30 % животных может отсеиваться из-за развития у них коматозного состояния, что делает невозможной оценку эффективности пероральных детоксикантов из-за риска их аспирации в дыхательные пути. Данный фактор индивидуальной чувствительности необходимо принимать во внимание при планировании исследований и исключать таких животных из эксперимента.

Сравнительный анализ всех изученных параметров подтверждает высокую информативность именно показателей неврологического статуса и двигательной активности в тесте «Открытое поле» при воспроизведении модели острого отравления этанолом, в отличие от изменений биохимических показателей на данном этапе развития интоксикации.

Оптимизация способа оценки эффективности пероральных детоксикантов на фоне острой интоксикации этанолом у лабораторных животных позволяет изучать различные стадии течения данной патологии, осуществлять мониторинг состояния животных в динамике, что имеет большое значение для проведения скрининговых исследований подобных препаратов.

Ключевые слова: модель, острая интоксикация этанолом, крысы

T. A. Karatsuba, G. M. Shayakhmetova, L. B. Bondarenko, V. M. Kovalenko
Optimization of approaches to evaluation of oral detoxifiers effectiveness under the model of acute ethanol intoxication

Intoxications of different etiology, requiring symptomatic emergency therapy, is one of the most common pathological conditions in clinical practice. Toxins, penetrating into cells through defects in biological membranes, cause a violation of intracellular metabolism, cytolysis, which leads to the appearance of autoantigens, a violation of the distribution and dissemination of cytolocalized substances, the formation of pathological metabolites and their hyperconcentration. Therefore, the search for new detoxifiers today is quite an urgent problem. Accelerating and reducing the cost of new detoxifying agents in medical institutions directly depends on the proper conduct of their specific activity in preclinical studies through the use of new experimental approaches and optimized models.

The aim of the study was to optimize an approach to evaluation of oral detoxifiers effectiveness under the model of acute ethanol intoxication on rats.

The study was carried out on white male rats weighing 180–200 g. 20 animals were selected for the experiments. They were divided into 2 groups of 10 animals each. To simulate acute intoxication, the animals of the experimental group were orally administered 40% solution of ethyl alcohol at a dose of 8.0 g/kg of body weight ($1 LD_{50}$) in two doses with an interval of 15 minutes. Animals of the second group, which served as intact control, received water for injection at a dose of 5.0 ml/kg in the same mode as the experimental animals. Given the strong toxic response during the experiment, animals from experimental group, which fell into a deep coma within 30 minutes after ethanol administration, were taken out of the experiment, due to the impossibility of further use of the detoxification drugs planned for testing to such rats because of the risk of aspiration in respiratory tract. Such animals were replaced by others given similar numbers. The observation period for experimental animals was 4 days. The death of the animals was recorded immediately after it was established. Life expectancy, neurological status, indicators of emotional and motor activity were assessed. Serum biochemical indicators were also determined to compare the sensitivity of all determined parameters for monitoring the acute intoxication model.

It was confirmed to be highly informative an evaluation of animal's neurological status and motor activity in «Open field» test, but not serum biochemical indicators when reproducing the model of acute ethanol intoxication. It was also shown that up to 30 % of experimental animals can be weeded out due to comatose state and this should be taken into account when experiment planning.

An optimized approach proposed to evaluation of oral detoxifiers under the model of acute alcohol intoxication in laboratory animals allows to study various degrees of manifestation of this pathology due to their temporary monitoring, which is of great importance for screening studies of such drugs.

Key words: model, acute ethanol intoxication, rats

Надійшла: 21 червня 2022 р.

Прийнята до друку: 30 серпня 2022 р.

Контактна особа: Карацуба Т. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Тел.: + 38 0 63 585 83 34. Електронна пошта: artcara17@gmail.com