

Н.Я. Головенко, академик АМН Украины, В.Б. Ларионов, к.б.н., Н.В. Овчаренко, к.б.н., И.Ю. Борисюк, к.б.н., Е.Б. Лихота

ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛОВОГО И МЕТИЛОВОГО СПИРТОВ В ОРГАНИЗМЕ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

*Физико-химический институт им. А.В. Богатского
НАН Украины, Одесса*

Метиловый спирт широко применяется в промышленности в качестве растворителя лаков, красок, как исходное вещество для получения диметилсульфата, хлористого метила, формальдегида, фармацевтических препаратов, органических красителей. Обладая антидетонационными свойствами, используется в качестве антифриза для охлаждения радиаторов двигателя. Метиловый спирт может также содержаться в этаноле при денатурировании последнего, а также в некоторых суррогатах алкогольных напитков и косметических средств [1].

Метиловый спирт может поступать в организм через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), с вдыхаемым воздухом, содержащим пары спирта, а также в незначительном количестве через кожу. Фармакокинетические процессы в организме человека и экспериментальных животных при поступлении метанола внутрь, а также их соответствующие параметры изучены в достаточной степени. Спирт в значительном количестве всасывается из места введения и достигает пика концентрации в крови в течение 30-90 мин. Физико-химические свойства метанола определяют его характер распределения между органами и тканями. Наибольшее количество его накапливается в печени, затем в почках, меньше всего в мышцах, жировой ткани и головном мозге [2, 3].

Метанол метаболизирует в печени в основном до формальдегида с последующим окислением до муравьиной кислоты и двуокиси углерода [3]. Некоторое количество спирта выделяется с выдыхаемым воздухом и с мочой.

Токсичность метилового спирта зависит от обстоятельств отравления и индивидуальной восприимчивости. Он поражает преимущественно нервную и сосудистую системы. Типичными для отравления метанолом являются поражения зрительного нерва и сетчатки глаза. Предполагается [4], что метаболиты метилового спирта — формальдегид и муравьиная кислота, ответственны за его токсичность.

Учитывая, что этиловый спирт ингибирует превращение метилового спирта в формальдегид, а также принимая во внимание, что этанол имеет значительно большее сродство к алкогольдегидрогеназе (20:1), его используют в качестве антидота при лечении отравлений метанолом. Это объясняется тем, что этанол уменьшает скорость окисления метилового спирта почти на 50 %, а, следовательно, понижает его токсичность [5].

В литературе отсутствуют данные о взаимодействии метанола и этанола в фармакокинетических (токсикокинетических) исследованиях, что осложняет слежение и прогнозирование токсичности на уровне их массопереноса (концентрации). Последнее осуществляется механизмами диффузии спиртов межклеточным и чрезклеточным путями. Целью настоящего исследования является изучение влияния этанола на фармакокинетические показатели метанола при их совместном пероральном введении.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на белых нелинейных мышах массой 20-24 г, содержащихся в условиях свободного доступа к воде и пище.

¹⁴C-Метанол, ¹⁴C-этанол (в дозе 10, 20, 40 мМоль/кг), а также эквимольная смесь (¹⁴C-метанол совместно с немеченым этанолом, по 20 мМоль/кг) вводили животным перорально (в 0,9 % NaCl) за определенные промежутки времени до отбора биоматериала (0,083; 0,25; 0,5; 1; 2; 4 и 6 часов). По прошествии указанного времени животных декапитировали под эфирным наркозом, собирали кровь в предварительно гепаринизированные пробирки, отделяли форменные элементы центрифугированием (15 мин, 4 тыс. об./мин), к аликвоте плазмы крови (0,2 см³) добавляли 0,2-0,4 см³ Тритон X-100, 10 см³ и определяли общее содержание радиоактивных продуктов на жидкостном сцинтилляционном фотометре Canberra PACKARD TRI-CARB 2700. Аналогично определяли содержание общих радиоактивных продуктов в печени и головном мозге (после предварительной гомогенизации в 0,9 % NaCl (1:4, масса/объем), 0,2-0,4 см³ пробы), а также в определенных отделах ЖКТ (желудок, тонкий и толстый кишечник, прямая кишка, после предварительного гидролиза в концентрированной муравьиной кислоте (1-3 см³), аликвота 0,2-0,4 см³). Полученные данные обработаны статистически с помощью статистического пакета MS Excel.

Результаты и их обсуждение

При интрагастральном введении белым мышам ¹⁴C-метанол быстро поступает во внутреннюю среду организма (уже через 5 мин после введения в органы и тканях отмечается содержание радиоактивного материала), и неравномерно распределяется в органах и тканях (рис. 1). Так, в головном мозге животных уровень радиоактивных продуктов наиболее низкий и в наименьшей степени подвержен колебаниям, тогда как в плазме крови и печени концентрации метанола и его метаболитов практически сопоставимы. Следует отметить различие во времени достижения максимальной концентрации радиоактивности в органах и тканях. Так, в головном мозге и печени статистически достоверный максимум концентрации регистрируется к 0,5-1 ч после интрагастрального введения, тогда как в плазме крови он приходится на 0,5 ч, что обусловлено транзитом

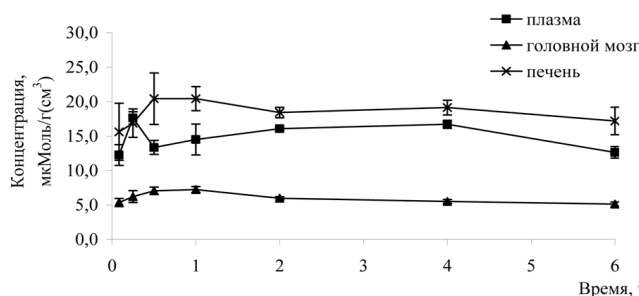


Рис. 1. Концентрация радиоактивных продуктов в головном мозге, печени (мкмоль/г) и плазме крови (мкмоль/см³) белых мышей при интрагастральном введении ^{14}C -метанола (20 мМоль/кг, 4,3 Кю/моль)

ной функцией крови, опосредующей перенос вещества, всосавшегося в ЖКТ, к внутренним органам и тканям. Различие в скорости достижения максимальной концентрации, однако, мало изменяет фармакокинетический профиль метанола в этих органах — участок концентрационной кривой от ~2 ч до окончания эксперимента (6 ч) не демонстрирует значительного уменьшения содержания радиоактивных продуктов. Вероятно, это связано с быстрым метаболизмом метанола до формальдегида и муравьиной кислоты, включающихся в метаболизм эндогенных веществ и, в результате этого, медленнее выводящихся из организма.

Характеристики основных процессов массопереноса метанола в организме белых мышей были изучены при его внутривенном [6] введении. Наряду с высокой скоростью его поступления в организм наблюдается несколько замедленный процесс элиминации (параметр β -фазы составляет $0,088 \pm 0,005$ и $0,066 \pm 0,004 \text{ ч}^{-1}$ для плазмы крови и головного мозга, соответственно), что приводит к относительно высокой величине времени полуэлиминации ($7,8 \pm 0,4 \text{ ч}$ и $10,4 \pm 0,6 \text{ ч}$ для плазмы крови и головного мозга, соответственно).

Низкая растворимость метанола в липидах и образование более гидрофильных метаболитов обуславливают невысокое значение величин кинетического и стационарного объемов распределения, а также объема периферической камеры благодаря накоплению этих веществ прежде всего в межклеточной жидкости, что ограничивает их объем распределения [6].

Величина среднего времени удержания (MRT), рассчитанная

немодельным методом (метод статистических моментов), которая остается практически неизменной как при внутривенном, так и при интрагастральном введениях метанола (для плазмы крови $11,4 \pm 1,7 \text{ ч}$ при внутривенном и $11,7 \pm 1,8 \text{ ч}$ при интрагастральном введениях, а для головного мозга $15,1 \pm 2,6 \text{ ч}$ и $15,35 \pm 2,2 \text{ ч}$, соответственно), указывает на большую скорость поступления метанола из ЖКТ во внутреннюю среду организма [6].

При сопоставлении некоторых фармакокинетических характеристик метанола с его ближайшим гомологом — этанолом заметны некоторые характерные отличия [7]. Распределение этанола между органами и плазмой крови значительно выше (для головного мозга $0,77 \pm 0,10$, печени $2,31 \pm 0,29$, по сравнению с метанолом $0,32 \pm 0,03$ и $1,14 \pm 0,11$ соответственно). При близких показателях времени полураспределения ($t_{\alpha/2}$ $0,107 \pm 0,001 \text{ ч}$ для плазмы крови и $0,402 \pm 0,030 \text{ ч}$ для головного мозга в случае метанола и $0,56 \pm 0,03 \text{ ч}$ для плазмы крови и $0,34 \pm 0,02 \text{ ч}$ для головного мозга при введении этанола), демонстрирующих статистически недостоверное отличие скорости всасывания этих веществ из ЖКТ и распределения в органах и тканях, значительно отличаются показатели времени полувыведения этих соединений ($t_{\beta/2}$ $7,8 \text{ ч}$ для плазмы крови и $10,4 \text{ ч}$ для головного мозга при введении метанола [6, 7] и $4,6 \pm 0,15 \text{ ч}$ для плазмы крови и $2,8 \pm 0,6 \text{ ч}$ для головного мозга при введении этанола) [8], что является следствием большей скорости биотрансформации этанола (по сравнению с метанолом) благодаря наличию специфической для этанола алкогольдегидрогеназной системы, в

то время как для метанола главным путем окисления является механизм сопряженного перекисного окисления, включающий каталазу и систему генерации перекиси водорода [9]. Различие конвертирующих ферментных систем также приводит к изменению скорости элиминации и распределения метанола и этанола в организме — показатели констант межкамерного обмена (например, при введении метанола k_{13} составляет $0,134 \pm 0,023 \text{ ч}^{-1}$ и $0,091 \pm 0,016 \text{ ч}^{-1}$ для плазмы крови и головного мозга соответственно [6], тогда как в случае этанола $0,39 \pm 0,05 \text{ ч}^{-1}$ и $0,55 \pm 0,19 \text{ ч}^{-1}$ для плазмы крови и головного мозга [7, 8]). Более высокая скорость переноса метанола из периферической камеры в центральную, k_{21} для метанола составляет

$4,3 \pm 0,7 \text{ ч}^{-1}$ (плазма крови) и $1,3 \pm 0,2 \text{ ч}^{-1}$ (головной мозг) для этанола $0,46 \pm 0,05 \text{ ч}^{-1}$ и $0,96 \pm 0,26 \text{ ч}^{-1}$, соответственно, обусловленная меньшей растворимостью в липидах, что и приводит к уменьшению общего клиренса $\text{Cl}_{\text{общ.}}$ $74 \pm 25 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ (метанол) и $228 \pm 58 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ (этанол) для плазмы крови и $189 \pm 64 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ и $349 \pm 29 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ для головного мозга.

Таким образом, значительное отличие фармакокинетических показателей метанола и этанола является следствием не столько их гомологического различия, сколько обусловлено наличием специфических биотрансформационных ферментных систем, ответственных за их метаболизм, вследствие чего введение этанола совместно с метанолом может в значительной степени изменять токсикокинетику последнего [5].

Действительно, сочетанное интрагастральное введение ^{14}C -метанола и этанола (по 20 мМоль/кг) влияет на фармакокинетический профиль метанола в органах и тканях белых мышей (рис. 2). Заметно, что содержание радиоактивных продуктов в печени и плазме крови остается на одинаковом уровне в течение всего времени эксперимента. При этом максимальная концентрация не превышает 12–15 мкмоль/г(см³) (для головного мозга ниже 5 мкмоль/г), тогда как при интрагастральном введении метанола в указанных органах отмечается почти в 2 раза более высокая концентрация (рис. 1). Наряду с уменьшением средней концент-

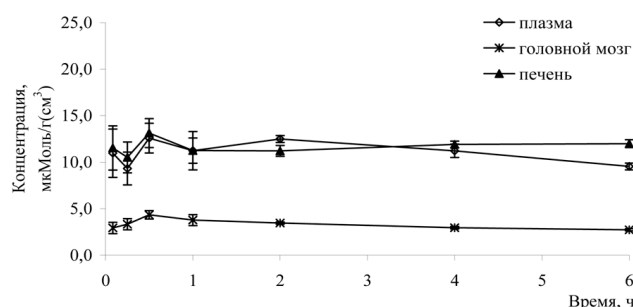


Рис. 2. Концентрация радиоактивных продуктов в головном мозге, печени (мкМоль/г) и плазме крови (мкМоль/см³) белых мышей при интрагастральном совместном введении ¹⁴С-метанола (20 мМоль/кг, 4,3 Кю/моль) и этанола (20 мМоль/кг)

рации радиоактивных продуктов в органах и тканях в течение эксперимента также отмечается некоторое изменение фармакокинетического профиля, в частности, смещение времени достижения максимальной концентрации в органах и тканях к ~0,5 часам после интрагастрального введения, что является следствием уменьшения метаболизма и образования активных метаболитов (формальдегид),

задерживающихся в организме.

Сравнение фармакокинетических параметров метанола при его самостоятельном введении или совместно с этанолом также демонстрирует определенные отличия (табл. 1). Так, изменение комплексных параметров α -фазы, отражающее процесс распределения вещества в организме, влияет на величину времени полураспределения ($t_{\alpha}^{1/2}$, 2,32±

0,12 ч для интрагастрального введения метанола и 0,27±0,01 ч для совместного введения метанола и этанола по данным в плазме крови и 0,33±0,02 ч и 0,83±0,05 ч по данным в головном мозге, соответственно). В свою очередь, все это значительно ускоряет распределение метанола в организме (для головного мозга отмечается некоторое увеличение данного показателя, объясняемое, по-видимому, существенным вкладом процессов диффузии метанола в головной мозг и распределения между ним и плазмой крови). Уменьшение параметра фазы элиминации (β , 0,140±0,004 ч⁻¹ для метанола и 0,081±0,003 ч⁻¹ для метанола с этанолом по данным плазмы крови) отражает конкурентность процессов элиминации метанола и этанола, реализующих метаболизм этих субстратов определенными ферментными системами. В свою очередь, недостоверное отличие параметра β -фазы в головном мозге (0,037±0,004 ч⁻¹ и 0,040±0,001 ч⁻¹ соответ-

Таблица 1

Фармакокинетические параметры метанола при интрагастральном введении (20 мМоль/кг)

Фармакокинетический параметр	Метанол		Метанол + этанол	
	плазма крови	головной мозг	плазма крови	головной мозг
Предэкспоненциальный коэффициент, A	10,4±1,4	3,94±0,32	5,96±0,63	1,26±0,17
Комплексный параметр α фазы, α	0,29±0,02	2,13±0,13	2,59±0,06	0,84±0,05
Предэкспоненциальный коэффициент, B	29,2±2,4	6,40±0,07	15,5±1,8	3,46±0,05
Комплексный параметр β фазы, β	0,140±0,004	0,037±0,004	0,081±0,003	0,040±0,001
Константа скорости переноса из периферической камеры в центральную k_{21} , ч ⁻¹	0,26±0,03	1,33±0,19	1,93±0,32	0,36±0,09
Константа элиминации из центральной камеры, k_{13} , ч ⁻¹	0,16±0,02	0,06±0,01	0,11±0,02	0,054±0,009
Константа скорости переноса из центральной камеры в периферическую, k_{12} , ч ⁻¹	1,05±0,19	1,56±0,43	1,3±0,3	1,29±0,29
Кинетический объем распределения, V_c , см ³ /кг	505±82	1935±174	938±155	4221±594
Объем распределения периферической камеры, V_β , см ³ /кг	586±101	3091±472	1267±217	5664±877
Общий клиренс $C_{\text{общ}}$, см ³ /ч*кг	82±23	114±41	103±35	227±72
Период полураспределения, $t_{\alpha}^{1/2}$, ч	2,32±0,12	0,33±0,02	0,27±0,01	0,83±0,05
Период полуэлиминации, $t_{\beta}^{1/2}$, ч	4,96±0,14	19±2	8,51±0,31	17,3±0,4
Площадь под кривой, AUC _{заг.} , мкМоль/см ³ *ч	182±13	174±22	184±11	87±4
Площадь под кривой, AUMC _{общ.} , мкМоль*/см ³ *ч ²	1462±105	4673±584	2336±126	2162±106
Среднее время удержания, MRT, ч	8,04±0,83	27±5	13±1	24,8±1,7

ственно), а также α -фазы, также подтверждает предположение об определенном вкладе процесса диффузии метанола между головным мозгом и плазмой крови в случае его распределения, поскольку на терминальном участке кривой при более быстром достижении равновесия массопереноса вещества между отсеками диффузионные процессы играют меньшую роль.

Из характеристик центральной и периферической камер в наибольшей степени отмечается изменение константы переноса радиоактивного материала из периферической камеры в центральную (k_{21} , значительное увеличение с $0,26 \pm 0,03 \text{ ч}^{-1}$ до $1,93 \pm 0,32 \text{ ч}^{-1}$ в случае плазмы крови и некоторое уменьшение с $1,33 \pm 0,19 \text{ ч}^{-1}$ до $0,63 \pm 0,09 \text{ ч}^{-1}$ для головного мозга, что в первом случае обусловлено увеличением скорости обмена между плазмой крови и межклеточной жидкостью, а во втором — является следствием замедления диффузии метанола между головным мозгом и плазмой крови) и значительное увеличение показателей объемов распределения метанола (в частности, периферического объема распределения, отражающего степень поступления метанола в периферический отсек), отражающее, вероятно, изменение под влиянием метанола проницаемости липидных

бислоев для метанола и увеличение его способности диффундировать через гидрофобные области клеточных мембран.

Вместе с тем, совместное введение этанола значительно увеличивает общий клиренс метанола ($Cl_{\text{общ}}$, $82 \pm 23 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ для метанола и $103 \pm 35 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ при его совместном введении с этанолом для плазмы крови, $114 \pm 41 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ и $227 \pm 72 \text{ см}^3/\text{ч} \cdot \text{кг}$ для головного мозга аналогично), способствуя более быстрому освобождению организма от метанола и его метаболитов, что на фармакокинетическом уровне частично опосредует детоксикационное и протективное действие этанола.

Присутствие этанола также влияет на всасывание метанола в ЖКТ, что отражается на его содержании в разных отделах кишечника в течение эксперимента (рис. 3). Так, при введении метанола наибольшее количество радиоактивного материала регистрируется в желудке (рис. 3, А), при этом в течение первого часа после введения содержание метанола в желудке быстро уменьшается вследствие поступления в тонкий кишечник и всасывания в кровь, тогда как в последующие часы уменьшение концентрации радиоактивного материала происходит менее интенсивно. В противоположность этому, содержание радиоактивного материала в кишечнике в

течение всего времени эксперимента остается на практически постоянном уровне, незначительно повышаясь в дистальных отделах кишечника (толстый кишечник, прямая кишка) к окончанию времени эксперимента, что, вероятно, обусловлено перемещением частично неабсорбированного радиоактивного материала. В целом, можно предположить, что процесс всасывания в желудке следует считать преобладающим, поскольку, не наблюдается максимума содержания радиоактивных продуктов и его смещения в разных отделах кишечника (в случае перемещения ^{14}C -материала из желудка в тонкий кишечник и далее). Регистрация радиоактивного материала в отделах кишечника, концентрация которого остается практически постоянной, может быть следствием поступления в них радиоактивных веществ из крови.

Совместное применение ^{14}C -метанола и этанола (рис. 3, Б) приводит не только к замедлению всасывания метанола из желудка, но и к уменьшению общего содержания радиоактивных продуктов во всех отделах кишечника. Так, в желудке значительное уменьшение содержания ^{14}C -метанола регистрируется в течение $\sim 0,5 \text{ ч}$ после интрагастрального введения, в дальнейшем же уменьшение его содержания происходит не так интенсивно, тогда как в кишечнике к окончанию эксперимента наблюдается незначительное увеличение содержания радиоактивного материала (в частности, в толстом кишечнике), обусловленное как эвакуацией содержимого кишечника, так и, вероятно, частичной секрецией продуктов метаболизма в просвет кишечника из крови. Вместе с тем, следует обратить внимание на значительное уменьшение общего содержания радиоактивного материала в ЖКТ при совместном введении ^{14}C -метанола с этанолом.

Рассмотрение фармакокинетических характеристик метанола и этанола, а также их изменение при совместном интрагастральном введении метанола с этанолом позволяет заключить, что наблюдаемые различия являются следствием не только присутствия специфических ферментных систем (направленных, преимущественно, на дезактивацию и утилизацию этилового спирта), но и обусловлены также определенными

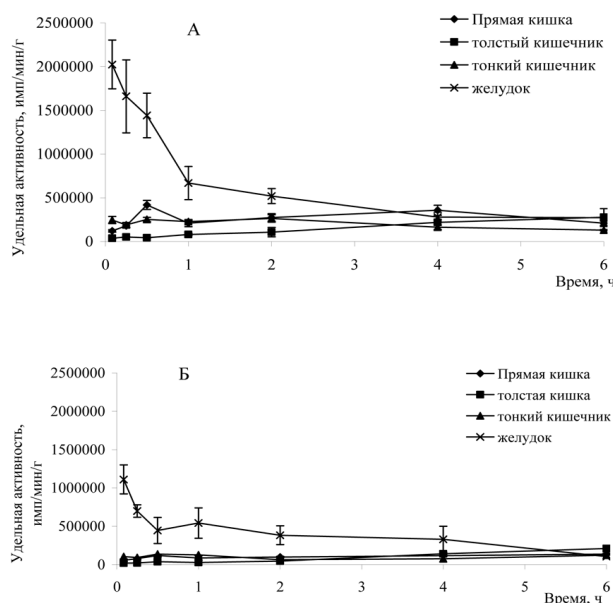


Рис. 3. Изменение содержания общего радиоактивного материала в ЖКТ мышей после интрагастрального введения ^{14}C -метанола (20 мМоль/кг) отдельно (**А**) и совместно с этанолом (**Б**)

ми различиями в физико-химических свойствах этих веществ. Являясь ближайшими гомологами, метанол и этанол в разной степени способны проникать через клеточные мембраны [10], что является необходимым процессом при поступлении веществ из ЖКТ в кровь. Поскольку при пассивной диффузии молекула вещества способна проникать как межклеточным (через пространство между клетками), так и чрезклеточным (через клеточные липидные мембраны) путем, наибольшая степень всасывания будет отмечаться для тех соединений, которые используют наиболее короткий (чрезклеточный) путь проникновения. Как было показано при исследовании

способности диффузии через искусственные липидные бислои [10], этанол в гораздо большей степени способен диффундировать через мембраны, чем метанол. Предполагается, что это различие обусловлено гидрофобной природой углеводородной цепи этанола, уменьшающей его полярность. В противоположность ему метанол не только является более полярным, но и диффундирует через липидные мембраны в виде кластера с несколькими молекулами воды, что значительно увеличивает объем диффундирующих частиц и замедляет проникновение. Таким образом, легко всасывающийся из ЖКТ этанол преимущественно диффун-

дирует чрезклеточно (поскольку наряду с растворимостью в воде этанол в большей степени способен проникать через липидные мембраны), тогда как метанол, не смотря на малый размер молекулы, использует межклеточный путь проникновения.

Учитывая вышеизложенное можно заключить, что способность к более легкой диффузии этанола через липидные мембраны (более высокая скорость абсорбции из ЖКТ, чем в случае метанола) наряду с оккупацией специфических для него ферментных метаболических систем (алкогольдегидрогеназа) обуславливают изменение фармакокинетического профиля метанола и уменьшение его токсического действия при их совме-

ЛИТЕРАТУРА

1. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. — Москва: Медицина, 1975. — 370 с.
2. Kavet S., Nauss K.M. The toxicity of inhaled methanol vapors. // Crit.Rev.Toxicol. — 1990. — №21. — P. 21-50.
3. Pollack J., Brouwer K., Kawagoe I. Toxicokinetics of intravenous methanol in the female rat // Fundam. Appl. Toxicol. — 1993. — № 21. — P. 105-110.
4. Noker P., Eclls J., Tephly T. Methanol toxicity: treatment with folic acid and 5-formyltetrahydrofolic acid // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1980. — № 4. — P. 378-383.
5. Makar A., Tephley T.R., Mannering J. Methanol metabolism in the monkey // Mol.Pharmacol. — 1968. — № 4. — P.471-483.
6. Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Цепенко Ж.М. Кінетика масопереносу метанолу та його метаболітів в організмі мишей за умов перорального та внутрішньовенного введення // Актуальн. вопр. трансп. мед.- 2007.- №3 (9). — С. 103-108.
7. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю., Ларіонов В.Б., Ліхота О.Б. Особливості фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей.// Мед.хім.- 2007.-№2.-С.60-65.
8. Ларіонов В.Б. Співвідношення концентрацій етанолу у головному мозку та плазмі крові при його внутрішньовенному та інтрагастральному введенні мишам //Досягн. біол. мед.- 2007. — №2 (10). — С.42-46.
9. Tampier L. Methanol oxidation by rat brain homogenates // Pharmacol. Res. Commun. — 1978. — №9, V.10. — P. 823-829.
10. M.Patra., E.Salonon, E.Terama et al. Under the influence of alcohol: the effect of ethanol and methanol on lipid bilayers // Biophys.J.- 2006. — №2, V.90 — P. 1121-1135.

*М.Я. Головенко, В.Б. Ларіонов, Н.В. Овчаренко,
І.Ю. Борисюк, Е.Б. Ліхота*

ТОКСИКОКІНЕТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЕТИЛОВОГО ТА МЕТИЛОВОГО СПИРТІВ В ОРГАНІЗМІ БІЛИХ МИШЕЙ

Метою даної роботи було вивчення впливу етанолу на токсикокінетичні показники метанолу при їх сумісному пероральному введенні.

¹⁴C-Метанол та його суміш з етанолом (по 20 мМоль/кг) вводили перорально мишам, вміст радіоактивного матеріалу в органах та тканинах визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Встановлено, що при сумісному введенні етанол змінює фармакокінетичний профіль метанолу, зменшуючи максимальну концентрацію в органах та тканинах, час напіврозподілу та збільшуючи загальний кліренс. Також реєструється зменшення кількості радіоактивного матеріалу у шлунку та незначний вміст у дистальних відділах кишечника. Вважають, що вказані зміни обумовлені як різною проникністю біологічних мембран для цих спиртів, так й наявністю специфічних ферментних систем, що метаболізують етанол.

*N.Ya. Golovenko, V.B. Larionov, N.V. Ovcharenko,
I.Yu. Borisyuk, E.B. Lihota*

TOXICOKINETIC INTERACTION OF ETHANOL AND METHANOL IN ORGANISM OF WHITE MICE

The aim of this work was studying of ethanol influence on methanol toxicokinetic parameters after their concomitant oral administration.

¹⁴C-Methanol and its mixture with ethanol (20 mMole/kg each) was administered per os to white mice and the radioactivity quantity was determined in organs and tissues using the liquid scintillation photometry.

It was found that after concomitant administration ethanol changes methanol pharmacokinetic profile by reducing its maximal concentration in organs and tissues, half-distribution time and increasing general clearance. Also the reducing of radioactivity quantity in stomach and negligible content of radioactive material in distal parts of intestine was noted. The meant changes are due to both difference in biological membranes permeability for these alcohols and presence of specific enzyme systems, converting methanol.