

ISSN 2077-4214

Українська академія наук
Вищий державний навчальний заклад України
Українська медична стоматологічна академія



**ВІСНИК
ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ
І МЕДИЦИНИ**

Випуск 4, Том 1 (124)

ISSN 2077-4214

ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ

Український
науково-практичний журнал
засновано у листопаді 1993 року
ЖУРНАЛ
виходить 1 раз на квартал

Випуск 4, Том 1 (124)

**Рекомендовано до друку
Вченою радою ВДНЗУ
«Українська медична
стоматологічна академія»
Протокол № 2 від 13.10.2015 р.**

Включений до Російського індексу цитування (РІНЦ) на базі Наукової електронної бібліотеки eLIBRARY.RU та Google Scholar на базі Наукової електронної бібліотеки CyberLeninka. Розміщений на онлайн-базі даних Index Copernicus

**Відповідно до постанови
президії ВАК України
від 11 жовтня 2000 р. №1-03/8,
від 13 грудня 2000 р. №1-01/10,
від 14.10.2009 р. №1-05/4,
від 29.09.2014 №1081
журнал пройшов перереєстрацію
і внесений до Переліку № 6 і № 7 фахових
видань, в якому можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт на
здобуття наукових ступенів доктора
і кандидата наук**

© ВДНЗУ «УМСА» (м. Полтава), 2015
Підписано до друку 15.10.2015 р.
Замовлення № 117
Тираж 200 примірників

Біологічні і медичні науки

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

ЖДАН В. М., д. мед. н.
– головний редактор (м. Полтава)
ПРОНІНА О. М., д. мед. н.
– заступник головного редактора (м. Полтава)
ЧАЙКОВСЬКИЙ Ю. Б., д. мед. н. (м. Київ)
ANDREJ KIELBASSA, Dr. med. dent. habil., Dr. h. c. (Krems, Austria)
КИКАЛИШВИЛИ Л. А., д. мед. н. (Тбіліси, Грузія)
КОЧИНА М. Л., д. біол. н. (м. Харків)
КУРСЬКИЙ М. Д., д. біол. н. (м. Київ)
ПОХОДЕНЬКО-ЧУДАКОВА И. О., д. мед. н. (Минск, Беларусь)
ШАПОШНИКОВ А. А., д. біол. н. (Белгород, Росія)

РЕДАКЦІЙНА РАДА

АВЕТИКОВ Д. С., д. мед. н. (м. Полтава)
БАБІЙЧУК Г. А., д. біол. н. (м. Харків)
БЕЗШАПОЧНИЙ С. Б., д. мед. н. (м. Полтава)
БІЛАШ С. М., д. біол. н. (м. Полтава)
БОБИРЬОВ В. М., д. мед. н. (м. Полтава)
БОНДАРЕНКО В. А., д. біол. н. (м. Харків)
ГАПОН С. В., д. біол. н. (м. Полтава)
ГАСЮК А. П., д. мед. н. (м. Полтава)
ГРОМОВА А. М., д. мед. н. (м. Полтава)
ДУБІНІН С. І., д. мед. н. (м. Полтава)
ДУДЕНКО В. Г., д. мед. н. (м. Харків)
ДУДЧЕНКО М. О., д. мед. н. (м. Полтава)
КАТЕРЕНЧУК І. П., д. мед. н. (м. Полтава)
КОСТИЛЕНКО Ю. П., д. мед. н. (м. Полтава)
ЛОБАНЬ Г. А., д. мед. н. (м. Полтава)
ЛЯХОВСЬКИЙ В. І., д. мед. н. (м. Полтава)
МІШАЛОВ В. Д., д. мед. н. (м. Київ)
МІЩЕНКО І. В., д. мед. н. (м. Полтава)
НЕПОРАДА К. С., д. мед. н. (м. Полтава)
НОВІКОВ В. М., д. мед. н. (м. Полтава)
ОЛІЙНИК І. Ю., д. мед. н. (м. Чернівці)
ОРЛОВА Л. Д., д. біол. н. (м. Полтава)
ОСТРОВСЬКА С. С., д. біол. н. (м. Дніпропетровськ)
ПОХИЛЬКО В. І., д. мед. н. (м. Полтава)
ПОПОВ О. Г., д. мед. н. (м. Одеса)
СКРИПНИК І. М., д. мед. н. (м. Полтава)
СКРИПНИКОВ А. М., д. мед. н. (м. Полтава)
СКРИПНИКОВ П. М., д. мед. н. (м. Полтава)
ТКАЧЕНКО П. І., д. мед. н. (м. Полтава)
ТОПКА Е. Г., д. мед. н. (м. Дніпропетровськ)
ЦЕБРЖИНСЬКИЙ О. І., д. біол. н. (м. Полтава)
ШКЛЯР С. П., д. мед. н. (м. Харків)
УДОД О. А., д. мед. н. (м. Красний Лиман)

ВІСНИК ПРОБЛЕМ БІОЛОГІЇ І МЕДИЦИНИ

ЗАСНОВНИКИ:

Українська академія наук (м. Київ)
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)
Порядковий номер випуску і дата його виходу в світ:
Випуск 4, Том 1 (124) від 17.11.2015 р.

Адреса редакції:

36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, УМСА
кафедра топографічної анатомії та оперативної хірургії

Свідоцтво про Державну реєстрацію:

КВ №10680 від 30.11.2005 р.

Відповідальний за випуск: **О. М. Проніна**

Технічний секретар: **Н. М. Дрига**

Комп'ютерна верстка та замовник: **А. І. Кушпільов**

Художнє оформлення та тиражування: **Ю. В. Мирон**

Інформаційна служба журналу:

м. Полтава, тел. (05322) 7-51-81, 7-24-84, (050) 668-68-51

ЗМІСТ Contents

| ЮВІЛЕЙНА ДАТА | | |
|---|----|---|
| Життя присвячене людям З нагоди 65-річчя доктора медичних наук, професора Шепітько Володимира Івановича | 9 | The Life Devoted to People Dedicated to the 65 th anniversary of associate professor Shepitko Vladimir Ivanovich. Congratulations for the hero of the anniversary |
| ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ | | |
| Боягина О. Д. Представления о симметрии и асимметрии строения и функции полушарий большого мозга человека согласно данным литературы | 10 | Boiagina O. D. Ideas concerning symmetry and asymmetry of the structure and function of human cerebral hemispheres according to the literature review |
| Дев'яткін О. Є. Фармакокінетика етанолу в світлі інтересів су- дової медицини | 15 | Devyatkin O. Ye. Pharmacokinetics of ethanol in the light of the in- terests of forensic medicine |
| Кабанова А. А., Походенько-Чудакова І. О., Плотников Ф. В. Современные представления об этиологии инфекционно-воспалительных процессов че- люстно-лицевой области. Аналитический об- зор литературы | 21 | Kabanova A. A., Pokhodenko-Chudakova I. O., Plotnikov F. V. Present-day conceptions on etiology of infec- tious-inflammatory processes of the maxillofacial area. Analytical review of the literature |
| Куц О. С. Аналіз методологічних підходів до вивчення психофізіологічних особливостей особистості у творчій діяльності | 27 | Kushch O. The analysis of methodological approaches to the study of psychophysiological features of person- ality in creative activity |
| Масуд Кіані, Янко Н., Панькевич А. І. Застосування слини в діагностиці захворю- вань – всеохоплюючий огляд | 31 | Masoud Kiani, Yanko N., Pankevych A. I. Applications of saliva in diagnostic of diseases – a comprehensive review |
| Трибрат Т. А., Шуть С. В., Третьякова Л. О. Метаболічний синдром і тиреоїдна дисфункція | 42 | Trybrat T. A., Shut' S. V., Tretyakova L. A. Metabolic syndrome and thyroid dysfunction |
| МЕДИЧНА ОСВІТА | | |
| Курочкін М. Ю. Оптимізація проведення практичних занять з лікарями інтернами педіатричних спеціаль- ностей | 45 | Kurochkin M. Yu. The optimization of practical lessons with doc- tors interns of pediatric specialties |
| ГІГІЄНА ТА ЕКОЛОГІЯ | | |
| Кучеренко В. П., Жуков В. І., Щербань М. Г., Безродна А. І., Стеценко С. О. Обґрунтування гранично допустимих концен- трацій простих олігоєфірів технічної назви «Ла- пролі» марок 2102 і 3603-2-12 у воді водойм господарсько-питного і культурно-побутового призначення | 48 | Kucherenko V. P., Zhukov V. I., Shcherban M. G., Bezrodnaya A. I. Stecenko S. A. Background maximum permissible concentra- tion simple oligoesters technical name «Lapropy» marks 2102 and 3603-2-12 in water reservoirs the drinking and cultural and community purpose |

© Дев'яткін О. Є.

УДК 615.017:615.4+61:340.6

Дев'яткін О. Є.

ФАРМАКОКІНЕТИКА ЕТАНОЛУ В СВІТЛІ ІНТЕРЕСІВ СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

sas.3060@mail.ru

Робота є фрагментом НДР «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології», № державної реєстрації 0111U004879.

Аналіз на етанол є самим розповсюдженим видом дослідження в судово-токсикологічних лабораторіях. Визначення концентрації алкоголю в крові (ВАС, blood alcohol concentration) необхідне в багатьох ситуаціях, у тому числі при дослідженні трупа, при керуванні автотранспортом у стані сп'яніння, при сексуальному насильстві, моніторингу вживання спиртних напоїв на робочому місці тощо [26,31]. Ці аналізи проводять шляхом прямого визначення концентрації етанолу, а також його метаболітів у крові, сечі та іншому біоматеріалі [5]. Проводити ретроградну екстраполяцію та визначати рівень алкоголю в організмі на певні моменти до відбирання зразків біоматеріалу можна лише правильно інтерпретуючи дані про фармакокінетику етанолу, його взаємодію з іншими лікарськими засобами й наркотичними речовинами. Це зумовило **мету** представленої **роботи** – проаналізувати сучасні літературні джерела, що стосуються фармакокінетики етанолу, акцентуючи увагу на тих моментах, які мають практичне значення для судової медицини.

Класичні уявлення про фармакокінетику етанолу (спирту етилового, або алкоголю) викладені в численних працях [1,2,9,10]. У фармакокінетиці перорально вжитого алкоголю виділяють дві фази: абсорбції (резорбції) та елімінації, рідше – три фази, додаючи до згаданих фаз дифузії (розподіл). Фаза абсорбції триває з моменту вживання алкоголю до розвитку його максимальної концентрації в плазмі крові. Всмокування етанолу починається в порожнині рота і стравоході, 20% дози всмоктується в шлунку, решта – в тонкому кишечнику [1]. У шлунку відбувається пресистемний метаболізм етанолу за участю алкогольдегідрогенази (АДГ). Активність цього ферменту у жінок удвічі менша, ніж у чоловіків, тому при вживанні однакової кількості алкоголю ВАС у жінок зростає швидше [8].

Розподіл етанолу в органах і тканинах прямо пропорційний вмісту в них води і зворотно пропорційний вмісту ліпідів, тому при встановленні дифузійної рівноваги вміст етанолу в крові вищий, ніж в інших тканинах [10]. Величину, яка характеризує відношення масових часток етанолу в усьому організмі та в крові, позначають як фактор редукції (r) Відмарка [40]. Вона є відносно сталою для кожної людини,

становить в середньому для чоловіків 0,68, для жінок – 0,55 і дозволяє розрахувати вміст алкоголю в організмі, знаючи ВАС [1]. Розподіляючись, етанол легко долає гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри [10,13].

Фаза елімінації настає після всмокування 90-98% етанолу. Вона значно триваліша за фазу резорбції і коливається в межах 24 год., хоча алкоголь може утримуватись в організмі кілька діб. Органи й тканини «віддають» етанол пропорційно до їх васкуляризації, що пояснює повільне зниження концентрації етанолу в головному та спинному мозку, простаті, тестикулах [10]. Величину, на яку знижується ВАС за одиницю часу, позначають β , а зниження ВАС за 1 год. – $\beta 60$, що є сталим для конкретної особи і знаходиться в інтервалі 0,10-0,16 г/л, хоча за великих доз алкоголю може зростати до 0,27 г/л [1,2,10]. Використовуючи фактор редукції етанолу r та фактор елімінації $\beta 60$, можна розрахувати кількість алкоголю, прийнятого на певний момент минулого часу [2].

Системна біотрансформація етанолу має характер реакції токсифікації, коли утворюються метаболіти, більш токсичні за вихідну речовину [1]. Печінковій біотрансформації піддається 90-98% дози етанолу. Основний шлях його біодеградації – окиснення цитозольною АДГ до ацетальдегіду, який далі окиснюється альдегіддегідрогеназою (АльДГ) у цитозолі і мітохондріях до оцтової кислоти, котра утилізується в циклі Кребса [4]. Обидві дегідрогенази розщеплюють етанол зі швидкістю 7-10 г/год з використанням НАД⁺. Існує генетичний поліморфізм АДГ та АльДГ, який зустрічається з різною частотою в представників окремих рас та етносів і зумовлює появу атипичних реакцій на алкоголь [11,21,35].

Другим за значенням є окиснення етанолу в ендоплазматичному ретикулумі мікросом за участю цитохрому P-450 – мікросомальна етанол-окиснювальна система (МЕОС) [4]. Цей шлях «включається», коли рівень етанолу в плазмі крові досягає 1‰ і теж веде до утворення ацетальдегіду.

Третій шлях – окиснення пероксид-каталазою системою мікросом гепатоцитів, у якому утворюється ацетальдегід, ендопероксиди та відновлюється НАДФН. Активація цього шляху пропорційна концентрації алкоголю в тканинах і в окремих випадках може сягати 50% у порівнянні зі звичайним внеском 1-10% [4,6,13,20].

З ацетальдегідом, основним метаболітом етанолу, пов'язують психотропні ефекти алкоголю, але проникнення цього метаболіту до головного мозку

незначне завдяки високій активності АльДГ гематоенцефалічного бар'єру, що означає можливість утворення ацетальдегіду при біодеградації етанолу безпосередньо в мозку [16,20]. Існує також спряження між метаболізмом етанолу і дофаміну [22].

Період напіввиведення ($T_{0.5}$) етанолу становить приблизно 1 год. при концентрації в плазмі до 100 мг/л. Елімінація етанолу при інтоксикації легкого і середнього ступеня описується правилом кінетики нульового порядку, при тяжкій інтоксикації – кінетики 1-го порядку [1,2,3,13]. Етанол та його метаболіти екскретуються з сечею, повітрям, що видихається, молоком матері-годувальниці, слиною, потом, калом [1,10].

Представлені вище класичні уявлення про особливості фармакокінетики етанолу знаходять розвиток у наукових працях, що стосуються судово-медичної оцінки алкогольного сп'яніння. Донедавна розрахунки вмісту алкоголю в крові для судово-медичних цілей здійснювали на основі спрощених припущень: лінійності фармакокінетики етанолу, постійної швидкості його елімінації в повному діапазоні часу, абсорбції та часу розвитку піку ВАС [33]. Однак спрощені й ідеалізовані припущення значно обмежують можливість ретроградної екстраполяції, що ставить питання про більш досконалі моделі алкогольної фармакокінетики [28].

Етанол є прикладом препарату, для якого застосовується фармакокінетична модель Міхаеліса-Ментена [28]. Константа Міхаеліса для АДГ знаходиться в межах ВАС 2-10 мг/100 мл. Це означає, що фермент насичений субстратом після перших кількох доз, і кінетика нульового порядку є адекватною для опису фази падіння профілю ВАС у крові для більшості судових ситуацій (ВАС більше 20 мг/100 мл). Це підтверджено на основі аналізу понад 2000 зразків крові, коли було показано, що реальна крива елімінації алкоголю відрізняється від моделі нульового порядку, запропонованої Відмарком, і відображає процес елімінації подібно до моделі Міхаеліса-Ментена та її варіантів [38]. Розрахунки за вказаною моделлю значно відрізняються від таких для моделі нульового порядку в бік вищої концентрації та більшої тривалості розрахункового часу на момент скоєння злочину.

Після пиття на порожній шлунок швидкість виведення етанолу з крові потрапляє в діапазон 10-15 мг/100 мл/год [28]. В алкоголіків, коли активність мікосомального ферменту CYP2E1 збільшується, швидкість виведення етанолу зростає до 25-35 мг/100 мл/год. На прикладі подвійного дослідження зразків крові водіїв у стані алкогольного сп'яніння доведено, що може спостерігатись надшвидка елімінація етанолу з крові як наслідок індукції CYP2E1 при зловживанні алкоголем [29]. Це дозволяє стверджувати, що, крім дози алкоголю і часу його вживання, у судово-медичній практиці слід враховувати активність ферментів, які метаболізують етанол.

Для судової медицини являє інтерес визначення вмісту алкоголю не тільки в крові, а й в повітрі, що видихається (BrAC, breath-ethanol concentration), як неінвазивний метод експертизи живих осіб. Се-

редня швидкість зникнення етанолу з крові близька до швидкості його виведення з диханням, але результати дихального тесту нижчі за відповідні концентрації у венозній крові, що потрібно враховувати у випадках, коли визначена концентрація знаходиться на межі допустимого мінімуму алкоголю [27]. Швидкість виведення етанолу з повітрям, що видихається, більша вранці, ніж ввечері, і не залежить від статі [36]. За іншими даними, середня швидкість елімінації алкоголю з видихнутим повітрям вища у жінок, ніж у чоловіків, більша у тяжко п'яних у порівнянні з тими, хто вживає алкоголь помірно, а також вища у суб'єктів похилого віку (51-69 років) у порівнянні з особами молодшого віку (19-50 років) [24].

Неоднозначність даних щодо статевих особливостей швидкості елімінації алкоголю з крові та повітря є основою для пошуку нових математичних моделей (регресивний аналіз) для описання цих процесів [14]. Швидкість елімінації β_0 , яка може бути використана для мінімуму та максимуму ретроградних розрахунків ВАС, визначена при застосуванні регресивного аналізу до експериментальних даних, становить 0,115 г/кг/год і 0,260 г/кг/год для жінок та 0,096 г/кг/год і 0,241 г/кг/год для чоловіків, що значно відрізняється від статево-неспецифічних значень. Відповідні рівні BrAC становлять 0,061 мг/л/год і 0,124 мг/л/год для жінок та 0,049 мг/л/год і 0,112 мг/л/год для чоловіків. В експерименті за участю здорових осіб, які вживали 0,5-1 г/кг етанолу за 10-20 хв. показано, що за графіками регресії для періоду від 2 год. після вживання алкоголю, розрахунок BrAC, який базується на кількості 0,05 мг/год є цілком прийнятним [18].

Алкоголь може екскретуватися шкірою, тому діагностичне значення має трансдермальне тестування алкоголю [19]. Трансдермальна концентрація алкоголю (TAC) і BrAC в цілому узгоджуються, причому TAC може бути зручнішою при тривалому неінвазивному моніторингу питної поведінки в режимі реального часу.

У судово-медичних дослідженнях з визначення алкоголю як біологічний матеріал використовують сечу, тому автори аналізують співвідношення концентрацій цієї речовини в сечі (UAC, urine-alcohol concentration) та крові [30]. Вказують, що графіки концентрації етанолу в сечі та в крові не співпадають у часі, і крива ВАС завжди починає знижуватись раніше. Протягом ранньої фази абсорбції співвідношення концентрацій у сечі і крові менше 1,0, тоді як у пізню фазу абсорбції і період розподілу – 1,0-1,2. У постабсорбційну фазу UAC завжди перевищує ВАС за їх співвідношення 1,3-1,4. UAC не залежить від розведення сечі, пов'язаного з алкогольним діурезом.

У сечі, крім етанолу, міститься його метаболіт етилглюкуронід, який може слугувати чутливим і специфічним маркером «гострого» вживання алкоголю [15]. Концентрація цього метаболіту в зразках сечі позитивно корелює з вмістом креатиніну, тому розведення сечі, про яке судять за вмістом креатиніну, є важливим для інтерпретації результатів визначення етилглюкуроніду.

Згаданий вище етилглюкуронід, як і етилові ефіри жирних кислот, можуть накопичуватись у волоссі [34]. Оскільки вони є мізерними метаболітами етанолу, процес носить тривалий характер, і перевищення певного рівня цих речовин в зразках волосся може свідчити про хронічне зловживання алкоголем у живих осіб. Зокрема, встановлено, що повна відмова від алкоголю виключена, коли концентрація етилових ефірів жирних кислот більша 0,2 нг/мг або концентрація етилглюкуроніду більша 7 пг/мг. Вміст етилових ефірів жирних кислот у проксимальних ділянках волосся може слугувати маркером ступеня вживання алкоголю не тільки в живих осіб, а й при посмертному дослідженні [23]. Це доведено вивченням зразків волосся від понад 1000 трупів осіб з відомим «алкогольним» анамнезом, коли було встановлено, що при побутовому пияцтві вміст етилових ефірів жирних кислот становить 0,302 нг/мг (0,008-14,3 нг/мг), а при алкоголізмі 1,346 нг/мг (0,010-83,7 нг/мг). Вважають, що граничний рівень даного показника 0,5-1 нг/мг при диференціюванні побутового пияцтва і алкоголізму достатній, щоб уникнути хибно-позитивних результатів.

Об'єм розподілу етанолу був встановлений у 20-30 роки XX століття, однак з тих пір середня комплекція людей значно змінилася, тому виконуються дослідження того, як залежить об'єм розподілу етанолу від індексу маси тіла [39]. Встановлено, що для обох статей об'єм розподілу зменшується із збільшенням індексу маси тіла. Це дає підстави стверджувати, що фіксовані значення об'єму розподілу 0,7 л/кг та 0,6 л/кг для чоловіків та жінок відповідно, які часто застосовуються в судово-медичних розрахунках, головним чином, придатні для використання в осіб з нормальною масою тіла, але не в людей з ожирінням.

Торкаючись вікових аспектів фармакокінетики етанолу, зазначають, що спирт етиловий може потрапляти до організму грудних дітей та новонароджених, наприклад у складі лікарських засобів, але його фармакокінетика в даному випадку вивчена недостатньо [32], що обмежує судово-медичну оцінку в такій ситуації. Серед дорослих β_60 у юнаків 18-26 років перевищує цей показник у чоловіків зрілого віку (32-48 років), коли тривалість вживання алкоголю 1-2 хв., і не відрізняється від нього, якщо тривалість вживання етанолу 1-1,5 год., причому в останньому випадку β_60 для обох груп вища, ніж в осіб віком 64-66 років [12].

Фармакокінетика етанолу значною мірою залежить від одночасно вжитої їжі [37]. Встановлено, що початковий рівень етанолу, знайдений шляхом екстраполяції за кривими ВгАС – час після вживання їжі, нижчий, ніж знайдений за аналогічними кривими в осіб натщесерце. Максимальна концентрація етанолу найвища в осіб, які вживали алкоголь натщесерце і найнижча після їжі, а біодоступність алкоголю – найбільш повна натщесерце й зменшується після вживання їжі до 66% у жінок та 71% у чоловіків.

Вживання алкогольних напоїв може відбуватися на фоні систематичного або одноразового вживання лікарських препаратів, тому важливим є зна-

ння фармакокінетичної взаємодії етанолу з іншими лікарськими засобами. Засоби, які інгібують АДГ та СУР2Е1 теоретично є сполуками, які мають демонструвати фармакокінетичну взаємодію з етанолом, хоча реально їх кількість обмежена [17]. Вважають, що «гостре» вживання етанолу порушує швидкість та повноту абсорбції і менше впливає на кліренс, а хронічне вживання алкоголю, провокуючи захворювання печінки, зменшує активність печінкових ферментів та змінює зв'язування з білками.

При взаємодії алкоголю з лікарськими речовинами може відбуватися посилення або послаблення їх метаболізму за рахунок конкуренції за АДГ та АльДГ [3]. Взаємодія алкоголю й ліків може змінювати метаболізм як етанолу, так і лікарського засобу, включаючи антибіотики, антигістамінні препарати, барбітурати, бензодіазепіни, блокатори H_2 -рецепторів, анальгетики, седативні та фітопрепарати. Зокрема, у присутності етанолу змінюється метаболізм морфіну, що веде до меншого формування його метаболітів, збільшує кінцевий час $T_{0.5}$ морфіну і посилює його кумуляцію при повторних введеннях [25]. Засоби, які посилюють основний обмін, збільшують і швидкість окиснення алкоголю, підвищуючи β_60 . До них належать тироксин, естрогени, кофеїн, етимізол, аскорбінова кислота, інсулін, адреналін. Метаболізм етанолу прискорюють фруктоза, глюкоза, фурсемід, натрію гідрокарбонат. Уповільнюють метаболізм та елімінацію етанолу речовини, які зменшують основний обмін (тіосечовина, похідні 8-оксидіноліну та пірозолону). Лікарські засоби, які впливають на тонус і моторику шлунково-кишкового тракту, змінюють час перебування алкоголю в шлунку та кишечнику і в такий спосіб модифікують його абсорбцію [1]. Зокрема, препарати, які знижують тонус пілоруса, прискорюють абсорбцію етанолу, стимулятори моторики кишечника знижують повноту абсорбції, а інгібітори – посилюють цей процес. Ненаркотичні анальгетики й H_2 -гістаміноблокатори діють на пресистемний метаболізм етанолу.

Алкоголь у крові може визначатися після введення більше, ніж 500 препаратів, які в своєму складі мають етиловий спирт, однак, при проведенні реанімаційних заходів, коли використовуються засоби, які не містять етанолу, ВАС лишається нижчим за 0,5‰ [7]. При проведенні реанімаційних заходів в осіб, які зазнали впливу сильних зовнішніх факторів (тяжке отруєння етанолом, травма, кровотеча), зростає β_60 , що веде до збільшення показників екскреції етанолу з організму, що утруднює діагностику алкогольної інтоксикації

Отже, головні положення фармакокінетики перорально введеного етанолу, які були визначені в минулому столітті, є підґрунтям для судово-медичної експертизи у випадках, пов'язаних з вживанням алкоголю. Роботи сучасних авторів зосереджені на дослідженні численних зовнішніх та внутрішніх факторів, які можуть модифікувати фармакокінетику етанолу, що спрямоване на підвищення індивідуалізації й точності діагностики.

Література

1. Афанасьев В. В. Острая интоксикация этиловым алкоголем: [оперативное руководство] / В. В. Афанасьев, Л. Т. Рубитель, А. В. Афанасьев. – СПб.: Интермедика, 2002. – 96 с.
2. Афанасьев В. В. Острые отравления токсическими спиртами: [учебно-методическое пособие] / В. В. Афанасьев, В. Д. Велюкова. – СПб.: Медицинская академия последипломного образования, 1995. – 17 с.
3. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: [спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия»] / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.
4. Биохимия: [учебник] / под ред. Е. С. Северина. – [5-е изд.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.
5. Бушуев Е. С. Определение этилового спирта в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях (справочно-информационное пособие) / Е. С. Бушуев, Р. В. Бабахани, В. Д. Исаков. – СПб.: Юридический центр Пресс, 2008. – 122 с.
6. Влияние активаторов и ингибиторов каталазы на показатели фармакокинетики этанола и активность ферментов метаболизма этанола и ацетальдегида печени и мозга крыс / Л. Р. Бардина, П. С. Пронько, В. И. Сатановская [и др.] // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56, вып. 4. – С. 499-505.
7. Галицкий Ф. А. Влияние лекарственных препаратов на концентрацию этанола в организме человека / Ф. А. Галицкий, А. В. Деркач // Проблемы экспертизы в медицине. – 2003. – Т. 3, вып. 12-4. – С. 32-34.
8. Гендерспецифические аспекты алкоголь обусловленных соматических заболеваний / В. Г. Москвичев, Б. Д. Цыганков, Р. Ю. Волохова [и др.] // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 9. – С. 57-62.
9. Зупанец И. А. Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине [Электронный ресурс] / И. А. Зупанец, Н. В. Бездетко, Л. В. Деримедведь // Провизор. – 2003. – № 4. – Режим доступа к журн.: http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N4/art_27.php?npart_code=90&art_code=3512
10. Маркизова Н. Ф. Токсикология спиртов: [учебное пособие] / Н. Ф. Маркизова, А. Н. Гребенюк, Ю. Ю. Ивницкий. – СПб.: Военно-медицинская академия, 2001. – 116 с.
11. Полиморфизм гена алкогольдегидрогеназы ADH1B в восточнославянских и ираноязычных популяциях / С. А. Боринская, Ф. Гасемианродсари, Н. Р. Кальина [и др.] // Генетика. – 2005. – Т. 41, № 11. – С. 1563-1566.
12. Скорость элиминации этанола (β_{60} , β -SLOPE) у разных возрастных групп после приема умеренной и большой доз алкоголя / Т. О. Баринская, А. В. Смирнов, Е. М. Саломатин [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – № 5. – С. 23-27.
13. Спирты: [Токсикология для врачей] / Н. Ф. Маркизова, А. Н. Гребенюк, В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2004. – 112 с.
14. A regression model applied to gender-specific ethanol elimination rates from blood and breath measurements in non-alcoholics / A. Dettling, S. Witte, G. Skopp [et al.] // Int. J. Legal. Med. – 2009. – Vol. 123, № 5. – P. 381-385.
15. Bergström J. Ethyl glucuronide concentrations in two successive urinary voids from drinking drivers: relationship to creatinine content and blood and urine ethanol concentrations / J. Bergström, A. Helander, A. W. Jones // Forensic. Sci. Int. – 2003. – Vol. 133, № 1-2. – P. 86-94.
16. Brain metabolism of ethanol and alcoholism: an update / L. Hippiatto, M. J. Sánchez, A. Polache [et al.] // Curr. Drug Metab. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 716-727.
17. Chan L. N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol) // L. N. Chan, G. D. Anderson // Clin. Pharmacokinet. – 2014. – Vol. 53, № 12. – P. 1115-1136.
18. Comparative regression analysis of concurrent elimination-phase blood and breath alcohol concentration measurements to determine hourly degradation rates / K. Jachau, S. Sauer, D. Krause [et al.] // Forensic. Sci. Int. – 2004. – Vol. 143, № 2-3. – P. 115-120.
19. Comparing the detection of transdermal and breath alcohol concentrations during periods of alcohol consumption ranging from moderate drinking to binge drinking / D. M. Dougherty, N. E. Charles, A. Acheson [et al.] // Exp. Clin. Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 373-381.
20. CYP2E1 and catalase influence ethanol sensitivity in the central nervous system / V. Vasilou, T. L. Ziegler, P. Bludeau [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. – 2006. – Vol. 16, № 1. – P. 51-58.
21. Distribution of alcohol dehydrogenase ADH1B*47His allele in Eurasia / S. Borinskaya, N. Kal'ina, A. Marusin [et al.] // American Journal Hum. Genet. – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 89-92.
22. Ethanol induces hydroxytyrosol formation in humans / C. Páez-MacB, M. Farré, M. Pujadas [et al.] // Pharmacol. Res. – 2015. – Vol. 95-96. – P. 27-33.
23. Fatty acid ethyl esters in hair as alcohol markers: estimating a reliable cut-off point by evaluation of 1,057 autopsy cases / M. Hastedt, L. Bossers, F. Krumbiegel [et al.] // Forensic. Sci. Med. Pathol. – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 184-193.
24. Fiorentino D. D. Breath alcohol elimination rate as a function of age, gender, and drinking practice / D. D. Fiorentino, H. Moskowitz // Forensic. Sci. Int. – 2013. – Vol. 233, № 1-3. – P. 278-282.
25. Huiseth G. Less glucuronidation of morphine in the presence of ethanol in vivo / G. Huiseth, J. M. Andersen, J. Mørland // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 69, № 9. – P. 1683-1687.
26. Jones A. W. Biomarkers of recent drinking, retrograde extrapolation of blood-alcohol concentration and plasma-to-blood distribution ratio in a case of driving under the influence of alcohol / A. W. Jones // J. Forensic. Leg. Med. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 213-216.
27. Jones A. W. Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study / A. W. Jones, L. Andersson // Forensic. Sci. Int. – 2003. – Vol. 132, № 1. – P. 18-25.
28. Jones A. W. Evidence-based survey of the elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework / A. W. Jones // Forensic. Sci. Int. – 2010. – Vol. 200, № 1-3. – P. 1-20.
29. Jones A. W. Ultra-rapid rate of ethanol elimination from blood in drunken drivers with extremely high blood-alcohol concentrations / A. W. Jones // Int. J. Legal. Med. – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 129-134.
30. Jones A. W. Urine as a biological specimen for forensic analysis of alcohol and variability in the urine-to-blood relationship / A. W. Jones // Toxicol. Rev. – 2006. – Vol. 25, № 1. – P. 15-35.
31. Kelly A. T. An overview of alcohol testing and interpretation in the 21st century / A. T. Kelly, A. Mozayani // J. Pharm. Pract. – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 30-36.
32. Marek E. Ethanol pharmacokinetics in neonates and infants / E. Marek, W. K. Kraft // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. – 2014. – Vol. 76. – P. 90-97.

33. Pharmacokinetics of ethyl alcohol and its importance for forensic calculations of blood alcohol levels / R. Mezenecv, J. Kyska // Soud. Lek. – 2002. – Vol. 47, № 2. – P. 29-34.
34. Pragst F. Determination of fatty acid ethyl esters (FAEE) and ethyl glucuronide (EtG) in hair: a promising way for retrospective detection of alcohol abuse during pregnancy? / F. Pragst, M. Yegles // Ther. Drug Monit. – 2008. – Vol. 30, № 2. – P. 255-263.
35. Quertemont E. Genetic polymorphism in ethanol metabolism: acetaldehyde contribution to alcohol abuse and alcoholism / E. Quertemont // Mol. Psychiatry. – 2004. – Vol. 9, № 6. – P. 570-581.
36. Sadler D. W. Intra-individual and inter-individual variation in breath alcohol pharmacokinetics: the effect of short-term variation / D. W. Sadler, J. Parker // J. Forensic. Leg. Med. – 2014. – Vol. 25. – P. 77-84.
37. Sadler D. W. Intra-individual and inter-individual variation in breath alcohol pharmacokinetics: The effect of food on absorption / D. W. Sadler, J. Fox // Sci. Justice. – 2011. – Vol. 51, № 1. – P. 3-9.
38. Simic M. The relationship between alcohol elimination rate and increasing blood alcohol concentration – calculated from two consecutive blood specimens / M. Simic, M. Tasic // Forensic Sci. Int. – 2007. – Vol. 172, № 1. – P. 28-32.
39. The influence of the body mass index (BMI) on the volume of distribution of ethanol / K. E. Maudens, L. Patteet, A. L. van Nuijs [et al.] // Forensic Sci Int. – 2014. – Vol. 243. – P. 74-78.
40. Widmark E. M. P. Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung / E. M. P. Widmark. – Berlin: Urban&Schwarzenberg, 1932. – S. 1-140.

УДК 615.017:615.4+61:340.6

ФАРМАКОКІНЕТИКА ЕТАНОЛУ В СВІТЛІ ІНТЕРЕСІВ СУДОВОЇ МЕДИЦИНИ

Дев'яткін О. Є.

Резюме. Стаття присвячена аналізу літературних джерел, що стосуються фармакокінетики етанолу з акцентуванням уваги на тих моментах, які мають практичне значення для судової медицини. Показано, що ретроградна екстраполяція і визначення рівня алкоголю в організмі на певний момент часу до відбирання зразків біоматеріалу проводиться шляхом інтерпретації даних про абсорбцію, розподіл та елімінацію етанолу, його взаємодію з лікарськими засобами та наркотичними речовинами. За цих умов підвищення індивідуалізації й точності діагностики можливе на основі урахування численних зовнішніх та внутрішніх факторів, які здатні модифікувати фармакокінетику етанолу.

Ключові слова: етанол, алкоголь, фармакокінетика, судова медицина.

УДК 615.017:615.4+61:340.6

ФАРМАКОКІНЕТИКА ЭТАНОЛА В СВЕТЕ ИНТЕРЕСОВ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

Девяткин А. Е.

Резюме. Статья посвящена анализу литературных источников, касающихся фармакокинетики этанола с акцентированием внимания на тех моментах, которые имеют практическое значение для судебной медицины. Показано, что ретроградная экстраполяция и определение уровня алкоголя в организме на определенный момент времени до взятия образцов биоматериала проводится путем интерпретации данных про абсорбцию, распределение и элиминацию этанола, его взаимодействие с другими лекарственными средствами и наркотическими веществами. В этих условиях повышение индивидуализации и точности диагностики возможно на основе учета многочисленных внешних и внутренних факторов, которые способны модифицировать фармакокинетику этанола.

Ключевые слова: этанол, алкоголь, фармакокинетика, судебная медицина.

UDC 615.017:615.4+61:340.6

PHARMACOKINETICS OF ETHANOL IN THE LIGHT OF THE INTERESTS OF FORENSIC MEDICINE

Devyatkin O. Ye.

Abstract. Determination of blood alcohol concentration (BAC) is necessary in many criminal cases. Retrograde extrapolation and determination of the level of alcohol in the body at certain points before the sampling is possible only on the background of correct interpreting the data on the pharmacokinetics of ethanol, its interaction with other medicinal drugs and narcotic substances. This led to the goal of the presented work: to analyze current published data regarding the pharmacokinetics of ethanol, focusing on the points that are of practical importance for forensic medicine.

In pharmacokinetics of orally taken alcohol, there are two phases: absorption (resorption) and elimination, according to other data – three phases, adding to the above mentioned phase of diffusion (distribution). The elimination of ethanol in mild or moderate intoxication is described by zero-order kinetics, in severe intoxication – by the 1st order kinetics. Until recently, BAC calculations for forensic purposes were carried out on the basis of simplified assumptions: linear pharmacokinetics of ethanol, constant elimination rate of ethanol in the full range of time, constant absorption rate and constant time of peak concentration in the blood, but simplified and idealized assumptions limit the possibility of retrograde extrapolation and raise the question of more advanced models of alcohol pharmacokinetics. It is shown that the real alcohol elimination curve differs from Widmark zero order kinetics and reflects the process of elimination like Michaelis-Menten model. Calculations for the specified model differ significantly from zero-order model to the side of higher concentration and longer duration the estimated time.

For forensic medicine, it is interesting to determine ethyl alcohol concentration not only in the blood but also in perspired air (breath-alcohol concentration). The average rate of ethanol disappearance from the blood is close

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

to the rate of its excretion with breath, but breath test results are lower than the corresponding BAC that is necessary to take into account when determined concentration is near the limit of minimum acceptable alcohol. Ethanol is excreted by skin and transdermal alcohol testing is suitable for prolonged non-invasive monitoring of drinking behavior. In forensic investigations, urine is often used to determine alcohol, and the ratio of BAC and urine alcohol concentration is analyzed in the scientific literature. In urine, ethylglucuronid, ethanol metabolite, can be used as specific marker of «acute» alcohol consumption. Ethylglucuronid and ethyl esters of fatty acids accumulate in the hair, and exceeding a certain level of these substances in the hair samples may indicate chronic alcohol abuse.

Pharmacokinetics of ethanol depends on gender, age, co-administered medicines and food. The interaction of alcohol and medicinal drugs can alter metabolism of ethanol as well as the drugs, including antibiotics, antihistamines, barbiturates, benzodiazepines, H₂-receptor blockers, analgesics, sedatives and herbal preparations. Medications that increase the basal metabolic rate, are able to increase the rate of alcohol oxidation. Pre-system metabolism and absorption of ethanol can be changed by the drugs that regulate the secretion and motility of the gastrointestinal tract.

Thus, the main provisions of ethanol pharmacokinetics are the basis for forensic examination in cases related to alcohol. Modern investigations are focused on numerous external and internal factors that can modify the pharmacokinetics of ethanol, which is aimed at the improvement of individualization and accuracy of diagnosis.

Keywords: ethanol, alcohol, pharmacokinetics, forensic medicine.

Рецензент – проф. Бобирьов В. М.

Стаття надійшла 25.09.2015 р.