

УДК 577.151.121 + 615.91:616.092.9

©Коллектив авторов

## **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\*, Е.В. Алиева*

НПЦ “Институт фармакологии и биохимии НАНБ”, Беларусь, Гродно 230030,  
Бульвар Ленинского Комсомола, 50; тел.: +375 (0152) 43-78-33;  
факс: +375 (0152) 43-41-61; эл. почта: office@biochem.unibel.by

Исследовали эффекты препаратов, способных модифицировать активность каталазы (аминотриазол, ацетат свинца, таурин, ди-2-этилгексилфталат) на предпочтение этанола и его фармакокинетику, а также на активность ферментов метаболизма этанола и ацетальдегида в печени и мозге крыс.

Ацетат свинца (100 мг/кг, в/бр, 7 дней), аминотриазол (1 г/кг, в/бр, 7 дней) и таурин (650 мг/кг, в/ж, 14 дней) снижали потребление этанола в условиях свободного выбора (10% этанол или вода), в то время как ди-2-этилгексилфталат (300 мг/кг, в/ж, 7 дней) не оказывал эффекта на потребление алкоголя.

Таурин, ацетат свинца и ди-2-этилгексилфталат достоверно активировали в печени АДГ, МЭОС и пероксидазную активность каталазы, аминотриазол также активировал АДГ и МЭОС, но ингибировал каталазу печени. Активности АльДГ печени и мозга, а также каталазы мозга достоверно не изменялись при указанных воздействиях.

На параметры фармакокинетики этанола (2 г/кг, в/бр) существенное влияние оказало семидневное введение ацетата свинца, ди-2-этилгексилфталата и аминотриазола, после их введения достоверно уменьшились площадь под фармакокинетической кривой и время полувыведения, одновременно увеличились константа элиминации и клиренс, что однозначно указывает на ускорение элиминации этанола. Введение таурина в течение 14 дней не привело к достоверным изменениям параметров фармакокинетики этанола у крыс.

**Ключевые слова:** этанол, фармакокинетика, каталаза, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа, микросомальная этанол-окисляющая система.

**ВВЕДЕНИЕ.** Исследования последних лет выявили взаимосвязь между активностью ферментных систем обмена этанола и уровнем алкогольной мотивации у экспериментальных животных. Это указывает на то, что феномен предпочтения этанола у животных и предрасположенность к потреблению алкоголя у людей могут быть связаны с интенсивностью его обмена в организме. Установлено, что активация этанолметаболизирующих процессов и, как следствие, возрастание скорости окисления этанола, играет определенную роль в развитии метаболической толерантности и физической зависимости от алкоголя [1, 2]. Ранее было показано, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к возрастанию активности всех систем метаболизма этанола в печени: алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальной этанол-окисляющей системы (МЭОС), каталазы [3]. При неадекватном питании, в связи с уменьшением количества АДГ (основного фермента, метаболизирующего спирты), окисление этанола при участии каталазы и МЭОС может возрастать, причем доля окисления

\* - адресат для переписки

алкоголя по пути, не связанному с АДГ, может варьировать от 10% до 50%. В последнее время всё больше внимания уделяется каталазе мозга, поскольку предполагается, что окисление этанола до ацетальдегида в ткани мозга при участии пероксидазной активности этого фермента может опосредовать некоторые центральные эффекты этанола [4]. Предполагают, что один из механизмов влечения к алкоголю связан именно с локальным уровнем ацетальдегида в мозге, возникающим при употреблении алкоголя и зависящим от активности систем метаболизма этанола и ацетальдегида печени и мозга, которые являются регуляторами уровня ацетальдегида в клетке. В связи с этим было изучено влияние введения активаторов (ацетат свинца и ди-2-этилгексилфталат) и ингибиторов (аминотриазол, таурин) каталазы на активность систем метаболизма этанола и ацетальдегида печени и мозга, а также фармакокинетику этанола после его введения в дозе 2 г/кг у крыс на фоне хронического добровольного приёма алкоголя животными.

**МЕТОДИКА.** В эксперименте использовали крыс-самцов линии Вистар массой 160-190 г. Животных содержали в индивидуальных клетках в условиях обычного рациона вивария и свободного выбора в отношении источника питья (воды или 10% раствора этанола). В течение всего эксперимента ежедневно оценивали объем потребления жидкости из двух поилок и определяли отношение количества потребленного алкоголя к общему объему потребления жидкости (коэффициент предпочтения).

Через неделю от начала эксперимента на фоне потребления 10% этанола или воды животным вводили следующие соединения: ацетат свинца (100 мг/кг, в/бр, 7 дней), аминотриазол (АТ, 1 г/кг, в/бр, 7 дней), ди-2-этилгексилфталат (300 мг/кг, в/ж, 7 дней), таурин (650 мг/кг, в/ж, 14 дней). Контрольные животные получали эквивалентное количество физраствора.

Через 24 часа после последнего введения изучаемых соединений крыс декапитировали и определяли в печени активность АДГ, альдегиддегидрогеназ (АльДГ), МЭОС и пероксидазную активность каталазы, а в мозгу - активность каталазы и АльДГ. Микросомальную фракцию печени выделяли с помощью  $\text{Ca}^{2+}$ -агрегационного метода [5]. Измельченную ткань, перфузированную 0,9% раствором NaCl печени гомогенизировали в среде, содержащей 0,25 М сахарозу, 3,8 мМ трис-гидрохлорид (pH 7,4) и 0,05 мМ трилон Б (гомогенизатор тефлон/стекло). Гомогенат центрифугировали при 9000 g 20 мин (центрифуга К-24). Полученный супернатант разводили 4 объемами 40 мМ  $\text{CaCl}_2$  и оставляли на 10 минут при  $t=4^\circ\text{C}$ , а затем центрифугировали 15 мин при 10000 g. Микросомальный осадок ресуспендировали в 1,15% KCl, содержащем 50 мМ трис-HCl (pH 7,4). Полученную фракцию проверяли на содержание примеси каталазы и использовали для определения активности МЭОС.

Очистку пероксисом проводили при центрифугировании обогащенной этими частицами  $\lambda$ -фракции в многоступенчатом градиенте концентрации сахарозы (плотность раствора от 1,12 г/см<sup>3</sup> до 2,28 г/см<sup>3</sup>) [6]. Измельченную ткань перфузированной 0,9% раствором NaCl печени гомогенизировали в 0,25 М сахарозном буфере, pH 7,4 (гомогенизатор тефлон/стекло). Ядра и большую часть митохондрий осаждали, центрифугируя гомогенат при 2400 g 10 мин. Затем частицы  $\lambda$ -фракции осаждали при 8000 g в течение 30 мин. В полученной фракции исследовали активность каталазы. Пероксидазную активность каталазы печени определяли по Handler J.A., Bradford [7], каталазную мозга – по Aebi H. [8], АДГ – по Nakajama M. и соавт. [9], МЭОС – по Lieber C.S., De Carli [10], АльДГ печени – по Tottmar S.O.C. и соавт. [11], АльДГ мозга – по Erwin V.G. и соавт. [12], содержание белка – по Lowry O.H. [13]. Статистическую обработку данных проводили, используя t-критерий Стьюдента.

Для изучения влияния ацетата свинца, АТ, ди-2-этилгексилфталата и таурина на фармакокинетику этанола у животных, получавших эти соединения в течение 5 дней, этанол вводили в дозе 2 г/кг (в/бр, 20%, по объёму) и через 30, 60, 90, 120,

180 и 240 мин из надреза кончика хвоста отбирали кровь. Затем 0,05 мл крови вносили в 1 мл 0,6 М  $\text{HClO}_4$  и центрифугировали 6 мин 12000 g 0,2 мл надосадочной жидкости переносили в стеклянные флаконы объёмом 14 мл, которые содержали 200 мг  $\text{KHCO}_3$ . Флаконы плотно закрывали и инкубировали в течение 15 мин при 65°C. 1 мл паро-газовой фазы отбирали из флаконов шприцом и подвергали газо-хроматографическому анализу на газовом хроматографе (модель 3700 с детектором ионизации пламени) [14].

Поскольку этанол при внутрибрюшинном введении очень быстро всасывается и распределяется в органах и тканях, для оценки его фармакокинетики использовалась однокамерная модель для внутривенного введения.

Рассчитывали следующие параметры фармакокинетики: AUC – площадь под кривой “концентрация-время” ( $\text{мМ} \cdot \text{ч}$ ) в координатах: концентрация препарата в крови – время после введения препарата; AUMC – площадь под кривой момента ( $\text{мМ} \cdot \text{ч}^2$ ) (суммарная площадь под кривой произведения времени на концентрацию лекарственного препарата в организме от момента его попадания в организм до полного удаления из него, обычно выражается цифровым значением); MRT (ч) – среднее время удерживания; VRT (ч) – дисперсия среднего времени удерживания;  $K_e$  ( $\text{ч}^{-1}$ ) – константа скорости элиминации;  $T_{1/2}$  (ч) – период выведения половины введенной или всосавшейся дозы препарата, соответствует времени уменьшения в 2 раза концентрации препарата в крови; V (л) – кажущийся объём распределения; Cl (л/ч) – общий клиренс, характеризует скорость элиминации препарата, равен объёму тест-ткани, освобождающейся от препарата за единицу времени.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Введение активаторов и ингибиторов каталазы не влияло на суммарный уровень потребления жидкости из обеих поилок, которое составляло в среднем от 10 до 15 мл/день. Однако доля 10% алкоголя в общем объеме потребленной жидкости, отражающая степень предпочтения этанола, менялась под действием изучаемых соединений. Так введение ацетата свинца и АТ достоверно снизило коэффициент предпочтения по сравнению с контрольной группой на 4-й день от начала введения препаратов ( $0,55 \pm 0,05$  – контроль,  $0,28 \pm 0,09$  – ацетат свинца,  $p < 0,05$ ;  $0,22 \pm 0,06$  – АТ,  $p < 0,01$ ). Введение таурина привело к снижению коэффициента предпочтения на 14-й день по сравнению с его величиной до введения препарата ( $0,37 \pm 0,09$  – контроль,  $0,09 \pm 0,04$  – таурин,  $p < 0,05$ ). Пролифератор пероксисом ди-2-этилгексилфталат существенно не влиял на коэффициент предпочтения.

В более ранних работах неоднократно исследовали эффекты препаратов, способных модифицировать активность каталазы [15]. Выявлено, что АТ, ингибитор каталазы, снижающий её активность *in vitro* и *in vivo*, влияет на время потери рефлекса выпрямления и на добровольное потребление алкоголя у крыс и мышей [16]. Грызуны, употреблявшие АТ или ацетат свинца, имели более низкую этанол-индуцированную локомоторную активность, чем контрольные животные [17].

Введение АТ и таурина существенно влияло на активность этанол-метаболизирующих систем в печени крыс (табл. 1). Так, при введении таурина достоверно повышалась активность всех ферментных систем, метаболизирующих алкоголь, по сравнению с таковой у контрольных животных. Ранее было показано, что на активность АДГ низкие дозы таурина существенно не влияли [18]. Также отмечено, что в противоположность АТ, который быстро приводит к необратимому ингибированию соединения каталаза- $\text{H}_2\text{O}_2$ , таурин не влияет непосредственно на каталазную активность [19]. Объясняют это тем, что таурин при его избытке может образовывать комплекс с гипохлорной кислотой, присутствующей как в макрофагах, так и в глиальных клетках, приводя к образованию N-хлортаурина, который, в свою очередь, снижает содержание  $\text{H}_2\text{O}_2$  в клетках. При введении препарата на фоне этанола в случае, когда концентрация этанола превышает концентрацию  $\text{H}_2\text{O}_2$ , возможна активация пероксидазной активности каталазы, что мы и наблюдали в нашем эксперименте.

## КАТАЛАЗА И ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭТАНОЛА

Таблица 1. Активность МЭОС (нмоль NADPH/мин/мг белка), АДГ с этанолом (АДГ-Э) и ацетальдегидом (АДГ-АА) в качестве субстратов (нмоль NADH/мин/мг белка, мкмоль NADH/ мин/г ткани), АльДГ (нмоль NADH/мин/мг белка) и пероксидазной активности каталазы (нмоль ацетальдегида/мин/мг белка) в печени крыс через 24 часа после 7-дневного введения ацетата свинца (100 мг/кг, в/бр), аминотриазола (1 г/кг, в/бр), ди-2-этилгексилфталата (300 мг/кг, в/ж) и таурина (650 мг/кг, в/ж, 14 дней), n=6.

Показатель	Контроль	Ацетат свинца	Аминотриазол	Ди-2-этил-гексилфталат	Таурин
<b>МЭОС</b>	4,16±0,39	15,14±3,31*	13,40±0,85***	9,43±1,06**	7,54±0,56**
<b>Каталаза (пероксидазная активность)</b>	11,03±0,57	63,16±8,9***	6,51±1,20**	75,94±7,2***	26,38±4,15*
<b>АДГ-Э на 1 мг белка</b>	5,08±0,35	10,68±1,99*	6,12±0,70	7,09±0,91	7,97±0,85*
<b>АДГ-Э на 1 г ткани</b>	0,46±0,04	0,77±0,07**	0,62±0,06*	0,69±0,08*	0,63±0,05*
<b>АДГ-АА на 1 мг белка</b>	58,42±15,85	91,77±9,38	71,95±5,36	86,40±6,99	86,36±11,81
<b>АДГ-АА на 1 г ткани</b>	5,45±1,16	7,06±0,65	7,33±0,44	8,62±0,68*	7,37±0,67
<b>АльДГ</b>	13,2±1,6	10,6±1,6	12,5±1,0	14,8±1,2	18,8±2,4

Примечание: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001 по отношению к контролю.

В ряде работ других авторов отмечалось, что при введении таурина (0,62 г/кг, 2 недели) каталазная активность в печени снижается незначительно, а в мозге снижается, как и при воздействии АТ [19]. Однако в нашем эксперименте при введении таурина активность каталазы мозга достоверно не менялась.

Аминотриазол активировал МЭОС и АДГ (рассчитанную на грамм ткани), но в то же время снижал пероксидазную активность каталазы печени, что вполне объяснимо, так как этот препарат является ингибитором каталазы.

Более ранние исследования показали, что концентрация ацетальдегида в печени и крови значительно снижается у крыс, употреблявших таурин (0,5 г/кг, *per os*), что связано с возрастанием активности АльДГ [20]. Тот же эффект оказывает и АТ [21]. Ряд авторов отмечает, что и АТ, и низкие дозы таурина значительно повышают активность АльДГ в мозге. Поскольку АльДГ мозга играет значительную роль в катаболизме катехоламинов, это может быть одним из факторов, модифицирующих этанол-индуцируемое поведение [22]. Тем не менее, мы не обнаружили достоверных изменений в активности общей NAD-зависимой АльДГ в ткани целого мозга и в печени (табл. 1). Полученные данные, однако, не отрицают возможности влияния исследованных препаратов на изоформы, внутриклеточную компартментализацию и региональное распределение АльДГ в отделах мозга и печени.

При введении ацетата свинца и ди-2-этилгексилфталата также наблюдалось повышение активности всех этанолметаболизирующих систем в печени крыс. Известно, что ди-2-этилгексилфталат является пролифератором пероксисом, повышает образование свободных радикалов в печени, влияет на структуру мембран пероксисом [23]. Возможно, именно эти процессы и способствуют активации каталазы и МЭОС в печени крыс после введения ди-2-этилгексилфталата. Относительно эффектов ацетата свинца на активность этанол-метаболизирующих систем отмечалось, в основном, его влияние на активность каталазы. Показано, что однократное введение ацетата свинца приводит к возрастанию каталазной активности в мозге [24], а хроническое – к снижению [25]. Введение ацетата свинца в нашем эксперименте достоверно не изменило активность каталазы мозга ( $1,98 \pm 0,25$  – контроль,  $1,74 \pm 0,22$  нмоль  $H_2O_2$ /мин·мкг белка), но значительно повысило активность каталазы печени (табл. 1).

Введение ацетата свинца, ди-2-этилгексилфталата и АТ оказало существенное влияние на параметры фармакокинетики этанола: после их применения достоверно уменьшились площадь под фармакокинетической кривой и время полувыведения, одновременно увеличились константа элиминации и клиренс, что однозначно указывает на ускорение элиминации этанола (табл. 2). Введение крысам таурина не вызвало достоверных изменений параметров фармакокинетики этанола после его введения в дозе 2 г/кг (табл. 2).

Таблица 2. Параметры фармакокинетики этанола в дозе 2 г/кг на фоне хронического добровольного приема алкоголя и препаратов: ацетата свинца (100 мг/кг, в/бр, 7 дней), аминотриазола (1 г/кг, в/бр, 7 дней), ди-2-этилгексилфталата (300 мг/кг, в/бр, 7 дней) и таурина (650 мг/кг, в/ж, 14 дней), n=10.

Показатель (см. методику)	Контроль	Ацетат свинца	Ди-2-этил- гексилфталат	Аминотриазол	Таурин
AUC (нМ·ч)	241,6±2,56	129,7±4,65***	160,8±9,74***	160,8±6,78***	221,0±12,04
AUMC (нМ·ч <sup>2</sup> )	1122±21,57	447,7±22,23***	449,3±40,58***	535,7±31,37***	1050±132,5
MRT (ч)	4,44±0,22	3,46±0,13**	2,85±0,19***	3,32±0,16***	4,38±0,36
VRT (ч)	20,45±2,20	12,07±0,95**	8,12±0,82***	11,22±1,08**	21,97±3,18
Ke (ч <sup>-1</sup> )	0,232±0,01	0,292±0,01**	0,364±0,02***	0,308±0,02***	0,233±0,02
T1/2 (ч)	3,08±0,15	2,51±0,19*	1,97±0,13***	2,30±0,11**	3,15±0,22
V (л)	0,175±0,008	0,216±0,016*	0,172±0,005	0,187±0,008	0,193±0,006
Cl (л/ч)	0,04±0,003	0,062±0,003***	0,062±0,004***	0,057±0,002***	0,045±0,004

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  по отношению к контролю.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ.** Ацетат свинца, ди-2-этилгексилфталат и АТ при введении в организм (вне зависимости от их влияния на каталазу) ускоряли метаболизм этанола и его элиминацию, что, вероятнее всего, связано с активацией МЭОС и АДГ в печени. В тоже время все исследуемые соединения (ацетат свинца, АТ и таурин), за исключением ди-2-этилгексилфталата, снижали коэффициент



предпочтения 10% этанола у крыс в условиях свободного выбора. Вероятнее всего, это не связано с влиянием изученных соединений на метаболизм этанола в печени, поскольку аверсивные эффекты чаще развиваются при ингибировании метаболизма ацетальдегида или этанола. Можно полагать, что снижение добровольного потребления этанола связано с центральным действием ацетата свинца, АТ и таурина. В регуляции потребления алкоголя важное место отводят балансу подкрепляющих и аверсивных эффектов этанола, которые могут реализоваться в микроотделах головного мозга и зависеть от состояния ферментных систем наработки и утилизации альдегидов [16, 25]. В свою очередь, таурин, снижая предпочтение этанола и активируя этанолметаболизирующие системы печени у крыс, не влиял на параметры фармакокинетики этанола, что может свидетельствовать об ином механизме действия таурина, отличном от таковых у вышеисследованных соединений.

### ЛИТЕРАТУРА.

1. Lieber C.S. (1983) Biochem. Soc. Trans., **16**(3), 241-247.
2. Бардина Л.Р., Сатановская В.И. (1999) Вопр. мед. химии, **45**(2), 117-122.
3. Бардина Л.Р., Сатановская В.И., Пронько П.С., Кузьмич А.Б. (1997) Укр. биохимич. журнал, **68**(1), 94-99.
4. Pastor R., Sanchis-Segura C., Aragon C.M.G. (2002) Psychopharmacol., **165**, 51-59.
5. Litterst C.Z., Mimnaugh E.G., Reagan R.Z., Gram T.E. (1975) Life Science, **17**(5), 813-818.
6. Антоненков В.Д., Сальников Д.А, Панченко Л.Ф. (1982) Вопр. мед. химии, №1, 70-77.
7. Handler J.A., Bradford B.U., Glassman E. et al. (1986) Biochem. Pharmacol., **35**(24), 4487-4492.
8. Aebi H. (1984) Methods Enzymol., **105**, 121-126.
9. Nakajama M., Kato J., Kohgo Y., Katsuki S., Takeichi N. (1993) Alcohol Alcohol., **28**(S1B), 105-108.
10. Lieber C.S., De Carli Z.M. (1970) J. Biol. Chem., **245**, 2502-2512.
11. Tottmar S.O.C., Petterson H., Kiessling K.U. (1973) Biochem. J., **135**, 577-586.
12. Erwin V.G., Deitrich R.A. (1966) J. Biol. Chem., **241**, 3533-3539.
13. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randal R.J. (1951) J. Biol. Chem., **193**, 265-275.
14. Пронько П.С., Кузьмич А.Б., Зиматкин С.М. (1993) Вопр. наркологии, **3**, 40-42.
15. Correa M., Miquel M., Sanchis-Segura C., Aragon C.M.G. (1999) Alcohol. Clin. Exp. Res., **23**, 799-805.
16. Smith B.R., Aragon C.M.G., Amit Z. (1997) Addict. Biol., **2**, 277-289.
17. Escarabajal M.D., Miquel M., Aragon C.M.G. (2000) J. Stud. Alcohol., **61**, 463-498.
18. Theofanopoulos V., Lau-Cam C.A. (1998) Adv. Exper. Med. Biol., **442**, 309-318.
19. Ward R.J., Kest W., Bruyees P., Lallemand F., De Witter P. (2001) Alcohol Alcohol., **36**(1), 39-43.
20. Watanabe A., Hobora N., Nagashima H. (1985) Experien., **41**, 1421-1422.
21. Aragon C.M.G., Pesold C.N., Amit Z. (1992) Alcohol., **9**, 207-211.
22. Tipton K.F., Houslay M.D., Turner A.J. (1977) Neurochem. Neuropharmacol., **1**, 103-138.
23. Elliot B.M., Elcombe C.R. (1987) Carcinogenesis, **8**, (9) 1213-1218.
24. Correa M., Pascual H., Sanchis-Segura C., Guerri C., Aragon C.M. (2005) Pharmacol. Biochem. Behav., **82**(3), 443-452.
25. Aragon C.M.G., Stotland L.M., Amit Z. (1991) Alcohol. Clin. Exp. Res., **15**, 165-169.

Поступила: 29. 04. 2008.

**EFFECT OF CATALASE ACTIVATORS AND INHIBITORS ON ETHANOL  
PHARMACOKINETIC PARAMETERES AND ETHANOL AND  
ALDEHYDE-METABOLIZING ENZYME ACTIVITIES IN THE RAT LIVER AND BRAIN**

*L.R. Bardina, P.S. Pronko, V.I. Satanovskaya, Ye.V. Aliyeva*

Scientific and Innovation Center "Institute of Pharmacology and Biochemistry of the NAS of Belarus",  
Lenin Komsomol Blvd., 50, Grodno, 230030 Belarus; tel: +375 (0152) 43-78-33;  
fax: +375 (0152) 43-41-61; e-mail: office@biochem.unibel.by

The effects of catalase regulators (aminotriazole, lead acetate, taurine, di-2-ethylhexylphthalate) on the preference for ethanol, its pharmacokinetics, and activities of rat liver and brain ethanol and acetaldehyde-metabolizing enzymes were studied.

Lead acetate (100 mg/kg, i.p., 7 days), aminotriazole (1 g/kg, i.p., 7 days), and taurine (650 mg/kg, i.g., 14 days) decreased ethanol consumption under conditions of free choice (10% ethanol water), whereas di-2-ethylhexylphthalate (300 mg/kg, i.g., 7 days) did not exert any effect on this parameter.

Taurine, lead acetate and di-2-ethylhexylphthalate significantly activated liver ADH, MEOS and catalase peroxidase activity. Aminotriazole also activated ADH and MEOS, but inhibited liver catalase. The activities of liver and brain ALDH as well as catalase were insignificantly changed by this treatment.

The 7-day administration of lead acetate, di-2-ethylhexylphthalate and aminotriazole administrations significantly influenced the ethanol (2g/kg, i.p.) pharmacokinetic parameters: the area under the pharmacokinetic curve and the elimination half-life time were significantly reduced, whereas the elimination constant and clearance were increased. This unequivocally indicates accelerated ethanol elimination. The 14-day ingestion of taurine insignificantly changed the parameters of ethanol pharmacokinetics in rats.

**Key words:** ethanol, pharmacokinetics, catalase, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, microsomal ethanol-oxidizing system.