

DOI: [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2022.1\(50\).259843](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2022.1(50).259843)

УДК 796.012.12–612.82:59085:[616–085]

О. А. Макаренко, д.б., н., завідувач кафедри

Л. І. Карабджак, магістр

В. В. Кіка, аспірант

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,
кафедра фізіології людини та тварин, вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082,
Україна, e-mail: makolga29@gmail.com

ВИТРИВАЛІСТЬ ТА ПОКАЗНИКИ ІНТОКСИКАЦІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ

Хронічна алкогольна інтоксикація не мала суттєвого впливу на показники витривалості самців щурів і, навпаки, призвела до зниження витривалості самок. Хронічне вживання алкоголю стимулювало накопичення в головному мозку щурів токсинів – уреазі та аміаку, малонового діальдегіду, сприяло розвитку запальних процесів, про що свідчить підвищення активності кислотофосфатази, на фоні послаблення неспецифічної резистентності (активність лізоциму та каталази).

Ключові слова: витривалість; алкогольна інтоксикація; головний мозок; запалення; антиоксидантно-прооксидантний стан.

Зловживання алкоголем та його наслідки знаходиться у сфері інтересів дослідників уже багато років. Такий інтерес обумовлений поширеністю проблеми та наслідками зловживанням алкоголем для організму. За останні роки алкоголізм характеризується високою поширеністю з залученням все більшої кількості молоді [1, 2].

Алкоголь негативно впливає на стан центральної нервової системи та головного мозку. Після вживання алкоголю відбувається збудження нервової системи шляхом пригнічення механізмів регуляції та гальмування. При постійному прийомі алкоголю це може призвести до порушень в роботі центральної нервової системи на системному рівні. Депресія у осіб з алкогольною залежністю добре відомий клінічний прояв [2, 3]. Етіологія цих процесів не з'ясована, проте відомо, що депресивні симптоми, які викликані алкоголем, можуть бути різноманітними [3, 5].

Дослідження токсичного впливу алкоголю на конкретні органи та тканини на практиці є дуже важливим для аналізу спричинених алкоголем метаболічних відхилень, а також для пошуку методів профілактики та корекції.

Виходячи з цього, метою роботи було дослідження впливу хронічної алкогольної інтоксикації на витривалість щурів, а також визначення показників запалення, інтоксикації та неспецифічної резистентності у головного мозку лабораторних щурів.

Матеріали та методи дослідження

Експеримент проводили на двомісячних щурах в віварії ОНУ. Тварин поділили на чотири групи (по сім тварин в кожній групі): дві інтактні групи (самці і самки) та дві дослідні групи (самці і самки). Спирт додавали в питну воду, починаючи з 5% збільшуючи концентрацію до 15%.

Для оцінки витривалості щурів використовували тест поведінкового відчаю за методом Порсолта в модифікації Каркіщенко і ін. (2011). В умовах вимушеного плавання негативну плавучість щурів забезпечували за допомогою тягарців, які складали 10% від маси їх тіла [4, 11]. Фіксували час, коли тварина здатна досягати поверхні води (час стомлення), отримане значення – це показник витривалості [8, 11]. Дослідження проводили на щурах кожної групи один раз в тиждень протягом одинадцяти тижнів.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [8]. Щурів через 108 днів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом. У головному мозку визначали показники запалення (активність еластази, кислій фосфатази), інтоксикації (активність уреаз, та вміст малонового діальдегіду (МДА)), неспецифічної резистентності (активність лізоциму та каталази) [6].

Результати дослідження та їх обговорення

На рисунках 1 та 2 показано витривалість щурів за результатами плавального тесту. Протягом перших двох тижнів витривалість самок була вище на 27,6% за самців. Протягом наступних тижнів дослідження спостерігали поступове збільшення витривалості самців інтактної групи на 50% в порівнянні з початковим показником, що свідчить про нормальний фізіологічний розвиток та адаптацію до фізичних навантажень у самців (рис. 1).

Поступове збільшення витривалості спостерігаємо також у самок інтактної групи – на 94,4% (11 неділя дослідження) в порівнянні з початковим рівнем цього показнику (рис. 2) За 11 тижнів проведення тесту самки інтактної групи були витривалішими за самців інтактної групи в 1,75 рази.

Отримані результати дослідження свідчать про те, що самки в порівнянні з самцями мають більші показники витривалості при фізичних навантаженнях. Наші результати узгоджуються з інших дослідженнями, які вказують на індивідуальні особливості тварин, пов'язані зі статтю і віком. Тренування впливає на рухову активність щурів, які при повторному тестуванні здатні формувати стратегію поведінки, адаптуватися до навантажень в стресових умовах [4, 8].

Хронічна алкогольна інтоксикація не вплинула на показники витривалості самців алкогольної групи, витривалість яких збільшилась на 56,2% за 11 тижнів (рис. 1).

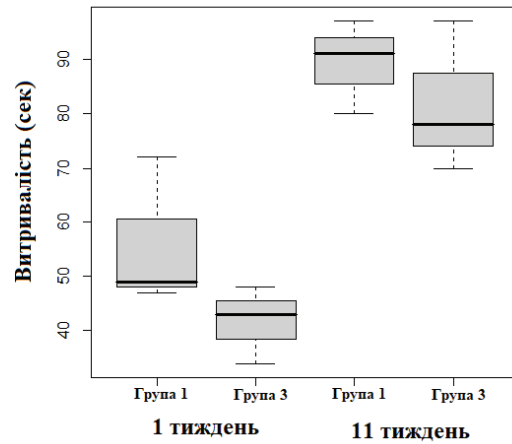


Рис 1. Витривалість самців інтактної (група 1) та дослідної (група 3) груп.

Хронічна алкогольна інтоксикація призвела до змін психо-емоційного статусу самок алкогольної групи. Це проявлялось в поведінці тварин при проходженні тесту: спостерігали завмирання тварин, гальмування рухів, що може свідчити про наявність тривожного стану у самиць. Така зміна поведінки при проходженні тесту призвела до зниження показника витривалості у самок алкогольної групи на 63,3% наприкінці експерименту. А різниця між показником у інтактній і алкогольній групі самок наприкінці експерименту склала 41,0% (рис. 2).

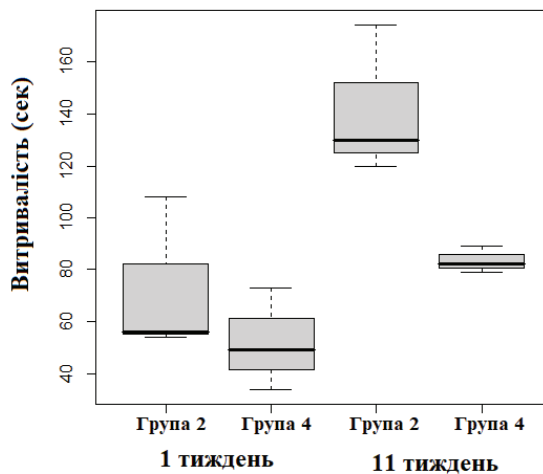


Рис 2. Витривалість самок інтактної (група 2) та дослідної (група 4) груп.

Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що при фізичних навантаженнях у інтактних самок відбувається формування більш вираженої витривалості (в 1,75 разів) ніж у самців. Хронічна алкогольна інтоксикація призводила до зниження витривалості самок і не впливала на цей показник у самців.

У таблиці 1 наведено результати визначення показників інтоксикації та запалення у головному мозку тварин. Запалення головного мозку щурів визначали за активністю еластази та кислій фосфатази (табл. 1). За результатами дослідження статистично значущих відмінностей в активності еластази у самців інтактною та дослідною групами не виявлено. Показники активності еластази самок інтактною та дослідною груп також статистично не відрізнялися.

Кисла фосфатаза – це лізосомальний фермент, збільшення якого може свідчити про руйнування лізосом та розвиток запалення. Активність кислій фосфатази в мозку щурів суттєво збільшувалась при хронічній алкогольній інтоксикації (табл. 1). В самців алкогольної групи активність цього ферменту збільшилась на 21,9%, а у самок на 31,3% в порівнянні з контрольною групою.

Стан антиоксидантно-прооксидантної системи оцінювали за двома показниками – активністю каталази та концентрацією МДА (табл. 1).

Таблиця 1

**Біохімічні показники головного мозку щурів
при хронічній алкогольній інтоксикації**

Показники	Самці		Самки	
	Група 1, контроль	Група 3, дослід	Група 2, контроль	Група 4, дослід
Активність еластази, мк-кат/кг	48,2 ± 1,8	48,5 ± 1,7 p > 0,8	52,5 ± 3,8	51,3 ± 2,6 p > 0,8
Активність каталази, мкат/кг	1,62 ± 0,07	1,08 ± 0,05 p < 0,001	1,91 ± 0,12	1,30 ± 0,09 p < 0,001
Активність кислій фос- фатази, мккат/кг	7,80 ± 0,38	9,51 ± 0,30 p < 0,002	8,91 ± 0,21	11,17 ± 0,91 p < 0,02
Концентрація МДА, ммоль/кг	25,3 ± 0,5	42,7 ± 1,6 p < 0,001	17,5 ± 1,3	30,2 ± 2,6 p < 0,001
Активність лізоциму, од/кг	22 ± 1,2	10 ± 1,9 p < 0,001	29 ± 2,1	15 ± 1,3 p < 0,001
Активність уреазы, мккат/кг	0,018 ± 0,002	0,045 ± 0,004 p < 0,001	0,042 ± 0,005	0,088 ± 0,009 p < 0,001

Примітка. p – вірогідність по відношенню до показнику в інтактній групі

Каталаза – це фермент, який руйнує перекис водню. За результатами дослідження відмічали зниження активності каталази, що свідчило про виснаження антиоксидантного захисту. В самців алкогольної групи активність каталази в мозку зменшувалась на 33,3%, у самок на 31,9%.

Послаблення антиоксидантного захисту призводило до інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Концентрація МДА (табл. 1) збільшувалась при алкогольній інтоксикації у самців на 68,7%, у самок на 72,5%. За результатами дослідження заключаємо про виснаження ферменту антиоксидантного захисту та активацію ПОЛ у мозку самців та самиць алкогольної групи.

До показників неспецифічної резистентності в головному мозку щурів можна віднести лізоцим та уреазу (табл. 1). Показники лізоциму при хронічній алкогольній інтоксикації зменшувались у самців на 54,5%, у самок – на 48,3%. Активність уреазу, продуктом діяльності якої є аміак, в мозку щурів при хронічній алкогольній інтоксикації суттєво збільшувалась у самців у 2,5 рази, у самок – у 2 рази.

Збільшення активності уреазу при хронічній алкогольній інтоксикації може призводити до більш повільного формування рефлексів, порушення рухів, що і спостерігалось під час проведення плавального тесту.

За результатами проведених біохімічних досліджень мозку щурів відмічаємо накопичення МДА, уреазу, аміаку, які є токсичними продуктами, також відбувається підвищення рівня маркеру запалення (кислої фосфатази), пригнічення активності ферменту антиоксидантного захисту (каталаза) та показнику неспецифічної резистентності (лізоциму).

Порівнюючи досліджувані показники мозку у самців та самок виявили суттєву розбіжність тільки за активністю кислої фосфатази. Активність ферменту більш значно підвищилась у самок (на 9,4% більше за самців) алкогольної групи. Розбіжності по інших параметрах в залежності від статі не спостерігали. Інші дослідження підтверджують більш згубний вплив алкогольної інтоксикації саме на самиць. Це може бути пов'язано з більшим рівнем запалення, а також з унікальною сигнатурою цитокінів в порівнянні з чоловіками [7, 10].

Висновки

1. Хронічна алкогольна інтоксикація суттєво не вплинула на витривалість самців, витривалість самок знизилась на 63,3%. Адаптація до фізичних навантажень у інтактних самок були 1,75 рази більше, ніж у самців.

2. Активність еластази не змінилась у всіх досліджуваних групах. Активність кислої фосфатази при хронічній алкогольній інтоксикації збільшилась у самців на 21,9%, а у самок на 31,3%.

3. Активність каталази в алкогольних групах зменшилась в головному мозку самців на 33,3% та у самок на 31,9%, а вмісту МДА в головному мозку збільшилось у самців та у самок на 68,7 та 72,5% відповідно.

4. Хронічне введення етанолу призводило до зменшення активності лізоциму в мозку самців на 54,5% і самок на 48,2%, а також суттєвого збільшення активності уреазу у самців на 150,0% та у самок на 109,5%.

Список використаної літератури

1. Гапонов К. Д. Алкогольна залежність в умовах соціального стресу: епідеміологічні, клінічні і лікувальні аспекти / К. Д. Гапонов // Укр. вісн. психоневр. – 2016. – Т. 24, Вип. 4. – С. 54–60.
2. Дереча Л. М. Алкоголь та його дія на організм: огляд літератури / Л. М. Дереча // Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2007. – Вип. 6, № 788. – С. 7–16.
3. Животовська Л. В. Клініка, неврологічні та соматичні ускладнення внаслідок вживання алкоголю / Л. В. Животовська, А. М. Скрипніков, І. М. Скрипник. – Полтава: ТОВ «АСМІ», 2015. – 131 с.
4. Зайцева М. С. Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины её вариабельности / М. С. Зайцева, Д. Г. Иванов, Н. В. Александровская // Биомедицина. – 2015. – № 4. – С. 30–42.
5. Козак Л. П. Біохімічні особливості алкоголізації щурів за умов дії інтервального гіпоксичного тренування / Л. П. Козак // Експерим. клініч. фізіологія і біохімія. – 2002. – № 2. – С. 35–38.
6. Шнайдер С. А. Экспериментальная стоматология. Часть I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний / С. А. Шнайдер, А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – 168 с.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – № 123. – 51 p.
8. Jauhar S. Alcohol and cognitive impairment / S. Jauhar, E. Marshall, I. Smith // Advances in psychiatric treatment. – 2014. – Vol. 20. – P. 304–313.
9. Logrip M. L. Sex differences in responses of the basolateral-central amygdala circuit to alcohol, corticosterone and their interaction / M. L. Logrip, C. Oleata, M. Roberto // Neuropharmacology. – 2017. – Vol. 114. – P. 123–134. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.11.021
10. Logrip M. L. Sexual dimorphism in the neural impact of stress and alcohol / M. L. Logrip, V. Milivojevic, M. L. Bertholomey, M. M. Torregrossa // Alcohol. – 2018. – Nov; 72. – P. 49–59. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.02.002
11. Porsolt R. D. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet et al. // Europ. J. Pharmacol. – 1978. – Vol. 47. – P. 379–391.

Стаття надійшла до редакції 24.12.2021

О. А. Макаренко, Л. І. Карабджак, В. В. Кіка

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра фізіології людини та тварин, вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна, e-mail: makolga29@gmail.com

ВИТРИВАЛІСТЬ ТА ПОКАЗНИКИ ІНТОКСИКАЦІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ВВЕДЕННЯ ЕТАНОЛУ

Резюме

Актуальність. Одним з актуальних і не до кінця вирішених завдань сучасної медицини є розкриття характеру впливу хронічної алкогольної інтоксикації на функціональні показники життєдіяльності. Важливим являється аналіз спричинених метаболічних відхилень, патологічних для етанолу, а також пошук ефективних способів попередження і корекції дії алкоголю.

Мета. Дослідження впливу хронічного введення етанолу на витривалість щурів, а також визначення показників запалення, інтоксикації та неспецифічної резистентності у головного мозку лабораторних щурів.

Матеріали та методи. Експеримент проводили на двомісячних щурах обох статей. Алкогольну інтоксикацію відтворювали шляхом введення в питну воду етанолу, починаючи з 5% і, поступово збільшували до 15%. Інтактні групи самців і самок отримували звичайну воду. Витривалість щурів оцінювали один

раз у тиждень за тестом поведінкового відчаю Porsolta, в якому щурам надавали негативну плавучість за допомогою обважнення тягарцем. Показником витривалості був час стомлення щурів. У головному мозку визначали показники запалення (активність еластази, кислотої фосфатази), інтоксикації (активність уреаз та вміст малонового діальдегіду), неспецифічної резистентності (активність лізоциму та каталази).

Основні результати. Фізичні навантаження у щурів сприяли формуванню більш вираженої витривалості самок ніж самців. Хронічне введення етанолу істотно не впливало на витривалість самців і призводило до зменшення витривалості самок. Хронічне введення етанолу щурам призводило до накопичення токсичних продуктів (уреаз, аміаку, продуктів перекисного окиснення ліпідів), стимулювало інтенсифікацію запалення (підвищення активності кислотої фосфатази) на тлі пригнічення неспецифічної резистентності (зниження активності каталази та лізоциму) в головному мозку щурів.

Висновки. Вживання алкоголю не зробило істотного впливу на витривалість самців, але знизило витривалість самок. Дослідження головного мозку щурів показали накопичення токсичних продуктів, інтенсифікацію запалення на тлі пригнічення неспецифічної резистентності під впливом етанолу.

Ключові слова: витривалість; алкогольна інтоксикація; головний мозок; запалення; антиоксидантно-прооксидантний стан.

O. A. Makarenko., L. I. Karabadzhak, V. V. Kika

Odesa National Mechnykov University, Department of Human and Animal Physiology, 2 Dvorianska Str., Odessa, Ukraine, 65082, e-mail: makolga29@gmail.com

ENDURANCE AND INDICATORS OF INTOXICATION OF THE BRAIN OF RATS AFTER CHRONIC ADMINISTRATION OF ETANOL

Abstract

Introduction. One of the current important and unsolved problems of modern medicine is revealing the nature of the impact of chronic alcohol intoxication on functional indicators of life. It is important to analyze the metabolic shifts caused by ethanol, as well as to find effective ways to prevent and correct the effects of alcohol.

Aims. Research the effect of chronic ethanol consumption on endurance of rats, and determination of indicators of inflammation, intoxication and nonspecific resistance in the brain of laboratory rats.

Materials and Methods. The experiment was performed on 2-month-old male and female rats. Alcohol intoxication was reproduced by introducing ethanol into drinking water, starting with 5% and gradually increasing to 15%. Intact groups of males and females received water. Endurance of rats was assessed once a week by the Porsolta Behavioral Despair Test, in which rats were given negative buoyancy by additional weight. The time of endurance of rats served as an indicator of fatigue. The duration of the experiment constituted 108 days. Inflammation (elastase, acid phosphatase activity), intoxication (urease activity and malonic dialdehyde activity), nonspecific resistance (lysozyme and catalase activity) were determined in the brain.

Main results. It was found that the exercise stress contributes to the formation of more pronounced endurance of females than males. Chronic administration of ethanol did not significantly affect the endurance of males during the swimming test, and led to a decrease in endurance of females. Biochemical studies showed that prolonged administration of ethanol to male and female rats leads to the accumulation of toxic products (urease, ammonia, lipid peroxidation products), stimulates the intensification of inflammation (increased activity of acid phosphatase) against the suppression of nonspecific resistance (decrease of catalase and lysozyme activity) in the brain of rats under chronic alcohol intoxication.

Conclusions. Alcohol consumption did not significantly affect the endurance of males, but reduced the endurance of females. The survey of the brain of rats showed the accumulation of toxic products, the intensification of inflammation against the background of the suppression of nonspecific resistance under the influence of ethanol.

Key words: endurance; alcohol intoxication; brain; inflammation; antioxidant-prooxidant state.

References

1. Haponov K. D. (2016) «Alcohol dependence in conditions of social stress: epidemiological, clinical and therapeutic aspects» [Alkoholna zalezhnist v umovakh sotsialnoho stresu: epidemiolohichni, klinichni i likuvalni aspekty], *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohii*, 24, 4, pp 54–60.
2. Derecha L. M. (2007) «Alcohol and its effect on the body: a review of the literature» [Alkohol ta yoho diia na orhanizm: ohliad literatury], *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V.N. Karazina. Seriya: Biolohiia*, 6, 788, pp 7–16.
3. Zhyvotovska L. V., Skrypnyk A. M., Skrypnyk I. M. (2015) *Clinic, neurological and somatic complications due to alcohol consumption* [Klinika, nevrolohichni ta somatychni uskladnennia vnaslidok vzhivannia alkoholiu], Poltava, TOV «ASMI», 131 p.
4. Zaitseva M. S., Yvanov D. H., Aleksandrovskaia N. V. (2015) «Performance of rats in the test «Forced swimming with a load» and the reasons for its variability» [Rabotosposobnost kryis v teste «Vynuzhdennoe plavanie s gruzom» i prichiny eYo variabelnosti], *Byomedytyna*, 4, pp 30–42.
5. Kozak L. P. (2002) «Biochemical features of alcoholization of rats under the conditions of interval hypoxic training» [Biokhimichni osoblyvosti alkoholizatsii shchuriv za umov dii intervalnoho hipoksichnoho trenuvannia], *Ekspyrymentalna ta klinichna fiziolohiia i biokhimiia*, 2, pp 35–38.
6. Shnaider S. A., Levytskyi A. P. (2017) *Experimental dentistry. Part I. Experimental models of dental diseases* [Ekspyrymentalna stomatologiya. Chast I. Ekspyrymentalnye modeli stomatologicheskikh zabolevaniy], Odessa, KP OHT, 168 p.
7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986), Strasburg. Council of Europe, 123, 51 p.
8. Logrip M. L., Oleata C., Roberto M. (2017) Sex differences in responses of the basolateral-central amygdala circuit to alcohol, corticosterone and their interaction, *Neuropharmacology*. 114, P. 123–134. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.11.021
9. Jauhar S., Marshall E., Smith I. (2014) «Alcohol and cognitive impairment», *Advances in psychiatric treatment*, 20, pp 304–313.
10. Logrip M. L., Milivojevic, M. L., Bertholomey, M. M. (2018) «Torregrossa Sexual dimorphism in the neural impact of stress and alcohol», *Alcohol*, Nov; 72, pp 49–59. Published online 2018 Feb 23. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.02.002.
11. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N. et al (1978) «Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment», *Europ. J. Pharmacol*, 47, pp 379–391.