

УДК 616.36-099-008.8-092:577.124:612.014.44
DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.55

Н.В. Давидова, І.М. Яремій

СТАН ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ПЕЧІНКИ ТА КРОВІ ШУРІВ ЗА УМОВ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ТЕМНОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Дослідження окремих показників вуглеводного обміну печінки та крові шурів, за умов підгострої алкогольної інтоксикації та її поєднання із темною деривацією, встановили підвищення рівня базальної глікемії в плазмі крові шурів на 32 % та 36 % відповідно вище рівня контролю, поряд із зниженням вмісту глікогену в печінці на 25 % та 13 % відповідно. Пероральне введення тваринам препарату «Віта-мелатонін» у

дозі 5 мг/кг упродовж семи діб на фоні підгострої алкогольної інтоксикації, поєднаної із темною депривацією, призвело до нормалізації рівня глюкози в крові, поряд із тенденцією до нормалізації вмісту глікогену в печінці отруєних етанолом тварин.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, мелатонін, вуглеводний обмін, глюкоза, глікоген, печінка.

Вступ. Алкоголізм – одна з найсерйозніших медичних і соціально значущих проблем сьогодення. Масштаби та темпи поширення алкоголізму нині є такими, що ставлять під загрозу як фізичне, так і моральне здоров'я населення країни [4, 7].

Численними експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що токсична дія етанолу на організм реалізується як шляхом активації процесів вільнорадикального окиснення біомолекул, так і шляхом порушення в організмі ряду метаболічних процесів, зокрема вуглеводного обміну [7, 3, 6], що призводить до зміни рівня глікемії. Посилений фосфороліз глікогену в печінці, який відзначається при хронічному алкоголізмі, часто призводить до розвитку гіперглікемії на його перших етапах [4, 7]. Гіперглікемія може бути й наслідком зниження швидкості гліколізу в результаті підвищення співвідношення $\text{НАДН}^+/\text{НАД}^+$. Одним із факторів розвитку гіперглікемії вважають ураження етанолом панкреатичних островців, що викликає нестачу інсуліну і може зумовити зниження толерантності до глюкози.

Отже, для сучасної медицини пошук препаратів, що мають антиоксидантну активність та здатні корегувати метаболічні порушення, насамперед вуглеводного обміну, при алкогольній інтоксикації залишається актуальним. Упродовж останніх років велика увага приділяється вивченню біологічних ефектів мелатоніну, а також розглядаються можливості його застосування як із метою корекції порушення циркадних і сезонних біоритмів організму, так і як засобу корекції метаболічних порушень при ряді патологічних станів організму [1, 3, 5, 11]. Екзогенний мелатонін, як показано раніше [8], виявляє виражений гіпоглікемічний та антиоксидантний ефект, зокрема при експериментальному алоксановому діабеті в шурів як за умов природного та штучного рівнодення, так і за умов зміненого фотоперіоду, що дозволяє розглядати його як потенційний засіб корекції при патологічних станах, що супроводжуються порушеннями оксидантно-антиокси-

дантної рівноваги та метаболізму, зокрема обміну вуглеводів.

Враховуючи, що світловий режим є одним із найпотужніших синхронізаторів добових біологічних ритмів, а його порушення викликає стан десинхронізації [1, 3, 8, 9, 10], за якого відзначається порушення функціонування органів та систем організму, що супроводжується змінами метаболізму, зокрема вуглеводів, а також змінами метаболізму різноманітних ендокринних та екзотоксинів, доцільно було вивчити вплив мелатоніну на показники вуглеводного обміну в шурів при підгострій інтоксикації етанолом за умов зміненого фотоперіоду, зокрема темної депривації, яка супроводжується зниженням утворення в епіфізі ендогенного мелатоніну.

Мета дослідження. Встановити вплив екзогенного мелатоніну на вміст глюкози в плазмі крові та вміст глікогену в печінці шурів за умов одночасної підгострої алкогольної інтоксикації та темної депривації.

Матеріал і методи. Досліди проводили на 16 білих щурах-самцях масою 180-230 г, яких утримували за стандартних умов виварію. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Тварин розподілено на групи: **1-ша група** – контроль (інтактні тварини); **2-га група** – тварини, яким викликали підгостру алкогольну інтоксикацію шляхом внутрішньошлункового введення 40% етанолу в дозі семи мл/кг маси впродовж 7 діб [4]; **3-тя група** – тварини, яким моделювали підгостру алкогольну інтоксикацію на фоні темної депривації, яку викликали шляхом утримання тварин за умов постійного штучного освітлення лампами денного світла інтенсивністю 1500 люкс (24С:0Т); **4-та група** – тварини, яким упродовж моделювання алкогольної інтоксикації та темної депривації, внутрішньошлун-

ково вводили препарат "Віта-мелатонін" (Київський вітамінний завод) у дозі 5 мг/кг маси. Тварини 1-ї та 2-ї групи знаходилися за умов природного освітлення (12С:12Т) у період осіннього рівнодення.

Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. У плазмі крові щурів визначали вміст глюкози за глюкозооксидазним методом з використанням тест-набору для клінічної діагностики НПП «Філісит-Діагностика». У печінці щурів визначали вміст глікогену за раніше описаним методом [5]. Результати оброблені статистично за допомогою програми STATISTICA 10 з використанням непараметричних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень (М), похибки середніх значень (m), U-критерію Уїлксона. Вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з отриманими результатами (табл.) за умов підгострої алкогольної інтоксикації, а також за умов підгострої алкогольної інтоксикації, проведеної на фоні темної депривації впродовж семи днів, в організмі щурів відбуваються зміни метаболізму вуглеводів, що супроводжуються зростанням рівня глікемії на фоні зниження в печінці вмісту глікогену. Так, у плазмі крові алкогольно-інтоксикованих щурів вміст глюкози зріс на 32 % порівняно з показниками інтактних тварин. Вміст глікогену в печінці тварин даної групи виявився на 25 % нижчим, ніж у інтактних щурів. Гіперглікемія у щурів із підгострою алкогольною інтоксикацією, найімовірніше є наслідком посилення глікогенолізу в печінці внаслідок отруєння щурів етанолом, що призводить до стимулювання ендокринної діяльності наднирникових залоз, викиду адреналіну й активації ферментів катаболізму глюкози, насамперед активації глікогенфосфорилази печінки [6]. Окрім того, показано [2], що при напівпримусовій хронічній алкогольній інтоксикації у щурів відбувається посилення глюконеогенезу, що також сприяє розвитку в щурів гіперглікемії.

У групі тварин, яким одночасно викликали підгостру алкогольну інтоксикацію на фоні темної депривації впродовж тижня, вміст глюкози був підвищеним на 36 %, а глікогену – зниженим на 13 % порівняно з показниками інтактного контролю.

У групі щурів, яким на фоні підгострої інтоксикації етанолом та одночасної тижневої темної депривації щоденно вводили мелатонін у дозі 5 мг/кг, вміст глікогену збільшився несуттєво порівняно з нелікованими тваринами, але вірогідно не відрізнявся від їх рівня. Натомість, вміст глюкози в плазмі крові тварин, яким для корекції підгострої алкогольної інтоксикації на фоні темної депривації вводили мелатонін, знизився і вірогідно не відрізнявся від показників інтактних щурів.

Раніше було показано [5], що в щурів, які впродовж тижня перебували за умов постійного освітлення, рівень базальної глікемії не відрізнявся від показників контрольних тварин, що утримувалися в умовах рівнодення, а введення мелатоніну щурам, що утримувалися за умов семиденного постійного освітлення призводило до зниження рівня базальної глікемії (більш виражений гіпоглікемізуювальний ефект відзначався при введенні дози 10 мг/кг порівняно з дозою 5 мг/кг). Щодо показника вмісту глікогену в печінці, то при перебуванні щурів впродовж тижня при постійному освітленні та застосуванні мелатоніну як у дозі 5 мг/кг, так і в дозі 10 мг/кг він не відрізнявся вірогідно від показника інтактних щурів, які перебували при аналогічних умовах освітлення. Проте уведення вищезгаданих доз мелатоніну за умов тижневої темної депривації супроводжувалося зниженням активності глюкозо-6-фосфатази – ферменту, який є термінальним як при фосфоролізі глікогену, так і в процесі глюконеогенезу в печінці [5].

З огляду на вищезазначене можна припустити, що нормалізація вмісту глюкози в плазмі крові щурів, які впродовж тижня отримували мелатонін на фоні підгострої алкогольної інтоксикації та темної депривації при зниженому, порівняно з контрольними щурами, вмісті глікогену в печінці може бути зумовлена зниженням активності глюкозо-6-фосфатази, а також імовірним, посиленням утилізації глюкози в клітинах внаслідок збільшення продукції інсуліну бета-клітинами острівців Лангенгарса та активації транспортерів глюкози, зокрема ГЛЮТ-4 [5, 8, 11]. Таким чином, екзогенний мелатонін можна розглядати як потенційний засіб корекції вуглеводного обміну при підгострій алкогольній інтоксикації за умов темної депривації.

Таблиця

Показники вуглеводного обміну печінки та крові щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації, темної депривації та введення препарату «Віта-мелатонін» (M±m; n=4)

Умови досліджу	Глюкоза плазми крові, ммоль/л	Глікоген печінки, мг%
Контроль	6,14±0,509	3049,8±192,37
Етанол	8,13±0,393*	2286,6±244,53*
Етанол + світло	8,33±0,386*	2669,7±265,84
Етанол + світло + мелатонін	6,35±0,433	2679,0±206,17

Примітка. * — вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ($p \leq 0,05$)

Висновок

Уведення «Віта-мелатоніну» впродовж семи діб у дозі 5 мг/кг при підгострій алкогольної інтоксикації на фоні темної депривації сприяє нормалізації рівня глікемії в крові щурів, поряд із тенденцією до нормалізації вмісту глікогену в печінці отруєних тварин.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення стану ліпідного обміну крові та печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації на фоні темної депривації та введення мелатоніну.

Література

1. Анисимов В.Н. Мелатонин, роль в организме, применение в клинике/ В.Н. Анисимов. – СПб.: Система, 2007. – 40 с.
2. Гидравнович Л.Г. Глюконеогенез в печени крыс при полупринудительной хронической алкогольной интоксикации / Л.Г. Гидравнович, О.А. Ходос, В.И. Гидравнович: материалы 69-й науч. сес. сотр. ун-та [«Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации»] (29-30 янв. 2014 г.). – Витебск: ВГМУ, 2014. – С. 206-208.
3. Давидова Н.В. Вплив препарату " Віта-мелатонін" на стан окремих показників оксидантно-антиоксидантної системи печінки щурів за умов підгострої алкогольної інтоксикації / Н.В. Давидова, Н.П. Григор'єва// Вісн. пробл. біол. і мед. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 62-65.
4. Єщенко А.В. Алкоголь у підлітковому віці – медична й соціальна проблема / А.В. Єщенко // Мед.-соц. пробл. семьи. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 25-29.
5. Кушнір О.Ю. Вплив мелатоніну на показники вуглеводного обміну в щурів з алоксановим діабетом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед наук: спец. 03.00.04 «Біохімія» / О.Ю. Кушнір. – Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова. – К., 2010. – 21 с.
6. Лелевич С.В. Метаболизм глюкозы в печени крыс и его гормональная регуляция при острой алкогольной интоксикации / С.В. Лелевич, А.Н. Бородинский // Ж. Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 1 (17). – С. 125-128.
7. Разводовский Ю.Е. Алкогольные поражения печени / Ю.Е. Разводовский // Мед. новости. – 2003. – № 7. – С. 66-70.
8. Kushnir A. Hypoglycemic and antioxidant action of melatonin in alloxan diabetic rats / A. Kushnir, I. Meshchysheh, I. Yaremii // Annales Universitatis Marie Curie Skladovska. – 2010. – Vol. 23 (3,31). – P. 227-230.
9. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes / B. Marcheua, K.M. Ramsey, E.D. Buhr [et al.] // J. Nature. – 2010. – Vol. 466 (7306). – P. 627-631.
10. Consequences of exposure to light at night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats / J. Qian, G.D. Block, C.S. Colwell [et.al.] // Diabetes. – 2013. – Vol. 62 (10). – P. 3469-3478.
11. Thomas A.P. Administration of melatonin and metformin prevents deleterious effects of circadian disruption and obesity in male rats / A.P. Thomas, J. Hoang, K. Vongbunyang // Endocrinology. – 2016. – P.182-186.

СОСТОЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, ТЕМНОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ И ВВЕДЕНИИ МЕЛАТОНИНА

Н.В. Давыдова, И.Н. Яремий

Резюме. Исследование отдельных показателей углеводного обмена печени и крови крыс в условиях подострой алкогольной интоксикации и ее сочетания с темновой депривацией показали повышение уровня базальной гликемии в плазме крови крыс на 32 % и 36 % соответственно выше уровня контроля, на фоне снижения содержания гликогена в печени на 25 % и 13 % соответственно. Пероральное введение животным препарата «Вита-мелатонин» в дозе 5 мг/кг в течении семи дней на фоне подострой алкогольной интоксикации в сочетании с темновой депривацией привело к нормализации уровня глюкозы в крови вместе с тенденцией к нормализации содержания гликогена в печени крыс.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, мелатонин, углеводный обмен, глюкоза, гликоген, печень.

THE STATE OF CERTAIN PARAMETERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN THE RATS' LIVER AND BLOOD UNDER CONDITIONS OF SUBACUTE ALCOHOL INTOXICATION, DARKNESS DEPRIVATION AND MELATONIN ADMINISTRATION

N.V. Davydova, I.M. Yaremii

Abstract. The study of parameters of carbohydrate metabolism of the rats liver and blood under condition of subacute alcohol intoxication and its combination with darkness deprivation revealed an increase in basal glucose level in the blood by 32 % and 36 % respectively above the control level along with the reduction of glycogen in the liver (by 25 % and 13 % respectively). Oral administration of the "Vita-melatonin" at a dose of 5 mg/kg against the background of subacute alcohol intoxication and darkness deprivation prevented the rise of blood glucose level along with the tendency to normalization of the liver glycogen.

Key words: alcohol intoxication, melatonin, carbohydrate metabolism, glucose, glycogen, liver.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 47-49

Надійшла до редакції 10.05.2017 року