

УДК: 577.118

Активність алкогольдегідрогенази та вміст біоелементів у тканинах печінки щурів за умов розвитку алкогольної інтоксикації
І.О.Степанець, А.Г.Кудрявцева, О.І.Харченко, В.В.Войтенко, Л.І.Остапченко

*Навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (Київ, Україна)
Stepanetsinna@bigmir.net*

В роботі показано зниження активності алкогольдегідрогенази на 28-му добу на 49% у тканинах печінки за умов розвитку алкогольної інтоксикації. Встановлено, що на 11-ту добу введення етанолу у гомогенаті печінки щурів вміст катіонів металів змінювався незначно. Більш виражені зміни біоелементів спостерігались на 28-му добу: зниження Cu^{2+} на 17%, підвищення Fe^{2+} , Ca^{2+} на 33% та 20% відповідно. Вміст Zn^{2+} та Mg^{2+} змінився незначно.

Ключові слова: *алкогольдегідрогеназа, біоелементи, печінка, алкогольна інтоксикація.*

Активность алкогольдегидрогеназы и содержание биоэлементов в тканях печени крыс в условиях развития алкогольной интоксикации
И.А.Степанец, А.Г.Кудрявцева, О.И.Харченко, В.В.Войтенко, Л.И.Остапченко

В работе показано снижение активности алкогольдегидрогеназы на 49% в тканях печени на 28-е сутки в условиях развития алкогольной интоксикации. Установлено, что на 11-е сутки введения этанола в гомогенате печени крыс содержание катионов металлов изменяется незначительно. Более выраженные изменения биоэлементов наблюдались на 28-е сутки: снижение Cu^{2+} на 17%, повышение Fe^{2+} , Ca^{2+} на 33% и 20% соответственно. Содержание Zn^{2+} и Mg^{2+} изменилось незначительно.

Ключевые слова: *алкогольдегидрогеназа, биоэлементы, печень, алкогольная интоксикация.*

The alcoholdehydrogenase activity and bioelements content in liver of rats under alcohol intoxication development
I.O.Stepanets, A.G.Kudryavtseva, O.I.Kharchenko, V.V.Voitenko, L.I.Ostapchenko

The reduction of alcohol dehydrogenase activity by 49% on the 28th day in liver under alcohol intoxication development has been shown. It has been found that metal cations content in liver homogenate 11 days after introduction of ethanol is changed slightly. More pronounced changes of bioelements have been observed on the 28th day: Cu^{2+} reduced by 17%, Fe^{2+} and Ca^{2+} increased by 33% and 20% respectively. Zn^{2+} and Mg^{2+} content changed slightly.

Key words: *alcoholdehydrogenase, bioelements, liver, alcohol intoxication.*

Вступ

Алкоголізм є одним з найпоширеніших захворювань у світі. Споживання алкоголю справляє токсичний ефект на ряд органів, негативно впливає на діяльність всіх систем організму, процеси метаболізму, водно-електролітний баланс, знижує кількість натрію, кальцію, калію, хлору в організмі. Вивчення обміну біоелементів у нормі і за алкогольної інтоксикації є актуальною проблемою, що зумовлено їх різнобічною роллю, яку вони відіграють в організмі тварин і людини. Катіони металів входять до складу металопротеїнів, вітамінів, гормонів; стимулюють і нормалізують обмін речовин, впливають на кровотворення, ріст, розмноження, апоптоз клітин, а також виконують багато інших функцій (Massey, Arteel, 2012; Хворостинка и др., 2009).

Печінка відіграє важливу роль у метаболізмі катіонів металів. Порушення обміну заліза призводить до накопичення його в даному органі і є одним з важливих факторів прогресування алкогольної хвороби печінки. Однією з основних функцій заліза та міді є участь в окисно-відновних реакціях (Березенко та ін., 2012). Мідь також є необхідним мікроелементом для нормального функціонування імунної відповіді та антиоксидантного захисту (Rahelic et al., 2006). Катіони Ca^{2+} і Mg^{2+} відіграють важливе значення у функціонування Ca^{2+} -АТФази і Mg^{2+} -АТФази плазматичних мембран,

порушення яких впливає на стан клітин печінки. Магній бере участь у таких метаболічних процесах, як гліколіз, окисне фосфорилування, електролітний, енергетичний обмін, регулювання мітохондріальних дегідрогеназ (Горленко та ін., 2010; Каладзе, Бабак, 2009). Цинк входить до складу основних ферментів метаболізму етанолу в печінці, зокрема алкогольдегідрогенази, яка відіграє ключову роль у перетворенні ацетальдегіду – першого метаболіту етанолу як за нормальних умов, так і при хронічній алкогольній інтоксикації (Aulda, Bergmanb, 2008).

Незважаючи на велику кількість експериментальних робіт, присвячених вивченню обміну катіонів металів у печінці та біохімічних показників за умов тривалої дії алкоголю, дані щодо їх вмісту та активності ферменту алкогольдегідрогенази (АДГ) в цьому органі є суперечливими, що обумовлює необхідність проведення комплексного дослідження їх ролі у реакції гепатоцитів на вплив хронічної алкогольної інтоксикації.

Тому метою нашої роботи було вивчення активності алкогольдегідрогенази та вмісту цинку, магнію, міді, кальцію і заліза у гомогенаті печінки щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації.

Об'єкти та методи дослідження

Досліди проводили на білих нелінійних щурах обох статей масою 160–200 г з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 року, Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі.

Розвиток експериментальної алкогольної інтоксикації у піддослідних тварин відтворювали за методом (Халилов, Закихорджаев, 1983) шляхом внутрішньошлункового введення 30% етилового спирту з розрахунку 2 мл на 100 г маси тварини. Контрольну групу складали щури, яким у тому ж віці внутрішньошлунково вводили воду, яку використовували для розведення етанолу. Тварини були розділені на 2 групи: 1 – контрольна група щурів; 2 – група щурів, яким вводили розчин етанолу протягом 11-ти діб. Тканини печінки отримували за стандартною методикою на 11-ту та 28-му добу. Підготовку проб тканин печінки проводили за такою схемою: брали наважку тканини 300 мг, подрібнювали хромовим медичним скальпелем, потім озолляли концентрованою азотною кислотою і кип'ятили протягом 30 хв. у мікрохвильовій системі Milestone Ethos закритого типу. У якості досліджуваних біоелементів нами було обрано Cu^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , вміст яких оцінювався з використанням атомно-емісійного спектрометра „IRIS Intrepid II XDL” (ICP AES) (Чмиленко, Саевич, 2010). Мінеральні речовини виражали у відносних одиницях, мг/кг тканини. Активність алкогольдегідрогенази визначали за кількістю утвореного $\text{НАДН}+\text{H}^+$, спектрофотометрично по збільшенню екстинції при довжині хвилі 340 нм (Skursky et al., 1979). Статистичний аналіз результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Згідно літературних даних печінка є найбільш чутливим органом щодо алкогольної інтоксикації, оскільки в ній метаболізується 75–98 % етанолу, що потрапляє в організм, в результаті чого цей орган уражується найбільше. Якщо швидкість надходження алкоголю в клітини печінки перевищує швидкість його розпаду, відбувається накопичення алкоголю, що призводить до ураження клітин печінки, розвитку запальних процесів, а з часом – до розвитку алкогольної хвороби печінки. Систематичне вживання алкоголю спричиняє насамперед розвиток алкогольного стеатозу (накопичення жиру), стеатогепатиту, фіброзу, а за умов подальшого прогресування – цирозу печінки (незворотний процес у печінці з системними проявами алкоголізму) (Bruha et al., 2012).

Перша стадія окиснення алкоголю протікає, головним чином, у печінці, тому і вміст АДГ у цьому органі є достатньо високим, даний фермент задіяний у первинних механізмах детоксикації екзогенних спиртів (Ашмарин, 2003). На тлі алкогольного ураження відбуваються серйозні порушення в печінці, пов'язані з впливом на біохімічні процеси, зокрема обмін жирів, білків, вуглеводів, гормонів, ферментів, а також мінеральний обмін (Guicciardi, Gores, 2005). Зміни метаболізму цинку, міді, магнію, заліза і кальцію можуть спричинити вплив на металовмісні білки (церулоплазмін, металотіонеїни, транскрипційні фактори, гемоглобін, кальмодулін) та металоферменти (алкогольдегідрогеназа, альдегіддегідрогеназа, каталаза, лактатдегідрогеназа, аланінамінотрансфераза, лужна фосфатаза тощо) (Скальный и др., 2001).

Нами встановлено різке зниження алкогольдегідрогенази у гомогенаті печінки щурів на більш пізніх стадіях розвитку алкогольної інтоксикації. Також показано, що в гомогенаті печінки щурів в динаміці алкогольної інтоксикації найбільших змін зазнає вміст міді, заліза, кальцію; вміст цинку, магнію змінюється незначно.

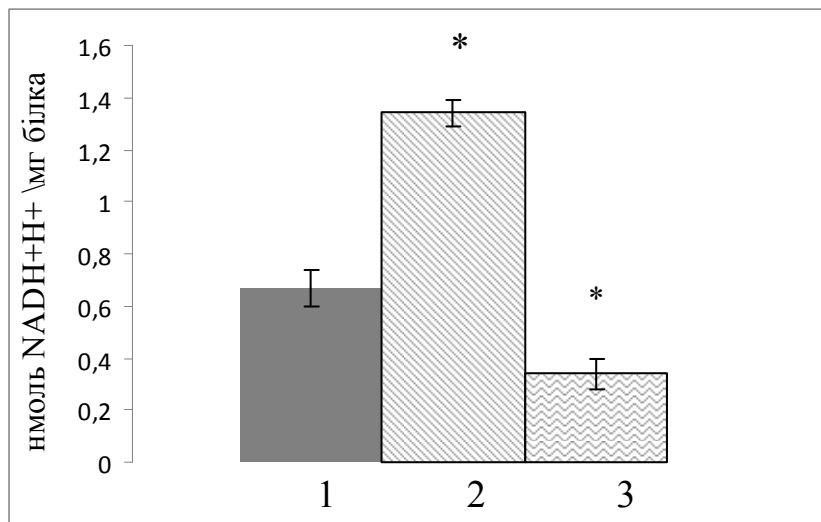


Рис. 1. Активність АДГ у гомогенаті печінки щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації (M±m, n=10). 1 – контроль; 2 – 11 доба; 3 – 28 доба; * – P≤0,05 порівняно з контролем.

Дослідження динаміки розвитку алкогольної інтоксикації у піддослідних тварин показало, що активність АДГ печінки щурів на 11-ту добу зростала у 2 рази відносно контролю, а на 28-му добу була у 2 рази нижчою за контроль (рис. 1).

Відомо, що АДГ каталізує окиснення спиртів і ацеталей до альдегідів і кетонів. Фермент зосереджений переважно у цитозольній фракції, хоча не виключається можливість його взаємодії з мембранами. Ізоформи ферменту приймають участь у процесах захисту організму від ряду ендо- і екзогенних токсичних агентів і канцерогенів. Одночасно є дані, які свідчать, що у певних процесах АДГ, навпроти, каталізує реакції синтезу певних ушкоджуючих клітину сполук (Ашмарин, 2003). Встановлена участь АДГ у синтезі й катаболізмі ряду нейромедіаторів, гормонів і інших регуляторних сполук, а також ω-гідроксисирних кислот (Gorelick D.A., 1993).

Відомо, що реакція, яку каталізує АДГ, характеризується положенням рівноваги, яка при концентраціях етанолу, близьких до фізіологічних, зміщена вліво. Це відображає детоксуючу дію АДГ по відношенню до ацетальдегіду, який постійно утворюється при багатьох метаболічних процесах. При хронічній алкогольній інтоксикації, яка пов'язана з дозами етанолу, що не викликають значного сп'яніння, рівновага реакції зміщується вправо. АДГ I і IV стають генераторами ацетальдегіду, який поступово накопичується в організмі, що, в свою чергу, призводить до зростання активності ферменту, який каталізує наступний етап метаболізму етанолу – альдегіддегідрогенази (АлДГ) (Ашмарин, 2003).

Метаболізм алкоголю, як відомо, головним чином, відбувається у печінці за участю АДГ I. Однак при хронічному вживанні етанолу й, відповідно, його високому рівні у крові важлива увага приділяється іншим шляхам у метаболізмі алкоголю. За останні три десятиліття здійснювались численні спроби ідентифікувати фермент, відповідальний за інший (не АДГ I) шлях, причому дослідження в основному зосереджувались на мікросомальній системі окислення (МЕОС) й каталазі, але вони не надавали можливості пояснити зміни у системному метаболізмі алкоголю. Нещодавно в експериментах на АДГ III-дефектних мишах було показано, що АДГ III з високою К_m, фермент еволюційно давнього походження, сприяє зменшенню гострої алкогольної інтоксикації. Хоча *in vitro* АДГ III проявляє низьку спорідненість до етанолу за рахунок її дуже високої К_m, каталітична активність була помітно збільшена при зростанні гідрофобності середовища реакції. Гідрофобна активація АДГ III також спостерігалась *in vivo* у клітинах печінки. При гострому введенні етанолу мишам у різних дозах

активність АДГ III у печінці динамічно зростала за рахунок індукції або кінетичної активації, у той час як активність АДГ I помітно знижувалась при високих дозах етанолу (3–5 г/кг).

Показано, що у хворих на алкогольну хворобу збільшується активність АДГ III печінки, у той час як активність АДГ I зменшується зі збільшенням споживання алкоголю. Крім того, активність АДГ III була підвищеною в ушкоджених клітинах зі збільшеною гідрофобністю, тоді як активність АДГ I знижувалась при важких хворобах печінки (Marschall et al., 2000).

Виходячи з вищесказаного, можна припустити, що при хронічному алкоголізмі у ролі головного ферменту метаболізму алкоголю замість АДГ I з низькою K_m починає виступати АДГ III з високою K_m , що призводить до розвитку алкогольних хвороб печінки. Адаптивно збільшений вміст АДГ III робить можливим розщеплення етанолу навіть у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки й тим самим дозволяє їм продовжувати вживати алкоголь (Haseba, 2009).

Встановлене нами зростання активності ферменту у печінці щурів при хронічній алкогольній інтоксикації на 11-ту добу можна пояснити індукцією, головним чином, АДГ I при надходженні високих доз субстрату. При тривалому введенні етанолу (28 доба) спостерігалось зниження активності АДГ, що, можливо, є наслідком переключення між різними ізоформами ферменту, зокрема між АДГ I та АДГ III. Незважаючи на можливу індукцію АДГ III, загальна активність ферменту буде знижуватись внаслідок переважання у тканинах АДГ I ізоформи ферменту.

Окрім того, показане нами зниження активності ферменту на пізніх етапах дослідження при хронічній алкогольній інтоксикації можна пояснити тим, що ацетальдегід, пошкоджуючи ряд ензимів, надмолекулярних утворень, мембран і т.п., індукує різноманітні патологічні процеси. До них відноситься, зокрема, модифікація аміно-, SH-, імідазольних груп амінокислот різних білків з утворенням ацетальдегідних аддуктів. Таким чином, ацетальдегід виступає у ролі потужного модифікатора білків, змінюючи їх просторові характеристики.

Відомо, що інгібіторами АДГ є сполуки, що зв'язують цинк або взаємодіють з SH-групами. Подібну дію показано для 8-оксихіноліну, фенантроліну, етилендіамінтетраоцтової кислоти, біпіридину, 4-метилпіразолу, меркаптоетанолу. Тому зниження активності досліджуваного ферменту, що було показано нами на 28- му добу експерименту, можливо, відбувається внаслідок зазначеної деградації клітинних структур через накопичення вмісту проміжного продукту метаболізму етанолу – ацетальдегіду, що здатен модифікувати SH-групи АДГ та зростання вмісту АФК (активні форми кисню), що також можуть окисно модифікувати функціональні групи ферменту.

Окрім цього, згідно літературних даних, накопичення ацетальдегідних аддуктів лежить в основі утворення аутоантитіл до АДГ I при тривалому споживанні етанолу. Було показано, що у дослідях на щурах невисокі, але достовірні титри аутоантитіл до АДГ виявляються після 4–6-го тижня алкоголізації. Можливо, модифікована ацетальдегідом АДГ сприймається імунною системою як гетерогенний антиген (Халилов, Закихорджаев, 1983). Таким чином, встановлене нами різке зниження активності досліджуваного ферменту на 28-й день, можливо, відбувається внаслідок утворення аутоантитіл.

Таблиця 1.

Вміст біоелементів у гомогенаті печінки щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації (мг/кг), $M \pm m$, $n=10$

Вміст катіонів металів, мг/кг тканини	Контроль	11 доба	28 доба
Cu^{2+}	$3,43 \pm 0,1$	$3,01 \pm 0,1^*$	$2,86 \pm 0,1^*$
Fe^{2+}	$49,77 \pm 0,2$	$50,97 \pm 3$	$66,37 \pm 6,5^*$
Ca^{2+}	$28,45 \pm 0,9$	$35,63 \pm 3,7^*$	$35,81 \pm 1,5^*$
Mg^{2+}	$164,31 \pm 2,0$	$178,4 \pm 0,9^*$	$157,33 \pm 5,2^*$
Zn^{2+}	$25,38 \pm 0,1$	$23,97 \pm 1,4^*$	$24,65 \pm 0,8^*$

Примітка: * – $P \leq 0,05$ порівняно з контролем (інтактні тварини).

Встановлено зниження вмісту міді в печінці на 17% при введенні етанолу на 28-му добу. Отримані результати можна пояснити тим, що хронічна дія етанолу призводить до запального процесу в печінці та постійного руйнування гепатоцитів, в результаті чого відбувається вихід у кров речовин, які містять мідь. З літературних даних відомо, що при хронічних хворобах печінки вміст міді в

сироватці підвищується (Rahelic et al., 2006; Guicciardi, Gores, 2010). Також встановлено, що дефіцит міді в організмі призводить до зниження активності мідьзалежних металоферментів, в тому числі супероксиддисмутази, яка є головним ферментом антиоксидантного захисту організму і приймає участь у першому метаболічному етапі знешкодження супероксидного аніон-радикалу. В результаті накопичення АФК у клітині посилюється перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), окисна модифікація білків, деструкція нуклеїнових кислот, що спричиняє структурні та метаболічні порушення у клітинах. АФК індуюють вивільнення цитокінів (TGF- β , TNF- α , IL-8), які беруть участь у виникненні запалення і розвитку патологічного процесу. Ймовірно дефіцит міді у печінці за дії етанолу призводить до серйозних порушень функціонального стану даного органу (Curry-McCoy et al., 2010).

Виявлено максимальне підвищення вмісту заліза на 33% при введенні етанолу на 28-му добу. Ми припускаємо, що патологічний процес у печінці, викликаний дією етанолу, спричиняє зміни метаболізму даного мікроелементу, що узгоджується з даними літератури про надлишкове накопичення заліза в цьому органі при порушенні його функціонування (Hiroyuki et al., 2010). Ймовірно, виявлене нами підвищення вмісту заліза в печінці при дії етанолу викликає поглиблені пошкодження метаболізму цього органу при збільшенні терміну дії етанолу, що може бути однією з причин розвитку алкогольної хвороби печінки. Це призводить до активації перекисного окиснення ліпідів, що спричиняє дезорганізуючу дію на клітинну мембрану, підвищує «плинність» ліпідів клітинних мембран і, в свою чергу, впливає на активність ферментів. Також, печінка є важливим органом, що приймає участь в обміні заліза, а також відіграє важливу роль в метаболізмі ліпідів. Більшість досліджень підтверджують теорію про те, що залізо відіграє важливу роль у ліпогенезі печінки, оскільки є інтегральною частиною деяких ферментів і переносників, які беруть участь у метаболізмі ліпідів. В подальшому за умов розвитку патологічного процесу активуються зірчасті клітини, що продукують синтез колагену, який призводить до фіброзу та цирозу печінки (Хворостинка и др., 2009; Дереча, 2007).

Визначення вмісту кальцію у гомогенаті печінки за умов хронічної алкогольної інтоксикації показало, що він підвищується на 20% за умов введення етанолу на 28-му добу відповідно контролю. Відомо, що кальцій є вторинним месенджером і важливим компонентом індукції апоптозу в гепатоцитах. Відомо, що при хронічній інтоксикації пошкоджуються мітохондрії, одна з найбільш важливих функцій яких є контролювання клітинного рівня Ca^{2+} з метою забезпечення передачі сигналу. Можна припустити, що підвищення рівня кальцію в гомогенаті печінки сприяє запуску мітохондріального апоптозного сигнального каскаду, ініціюючи зміну проникності мітохондрій (the mitochondrial permeability transition, MPT) з відкриттям неселективних пор внутрішньої мембрани. Це в свою чергу може призвести до набрякання мітохондрій, втрати здатності підтримувати мітохондріальний мембранний потенціал, зниження утворення АТФ і можливого вивільнення мітохондріальних білків, що беруть участь в ініціації апоптозу та/або некротичному механізмі загибелі клітин. Також даний катіон спричиняє вихід цитохрому с, що також приймає участь у розвитку апоптозу. Важливо відзначити, що порушення регуляції гомеостазу Ca^{2+} відіграє важливу роль у механізмах загибелі клітин печінки (Garcin, Tordjmann, 2012).

Нами показано незначне підвищення вмісту магнію на 9% в печінці на 11-у добу введення етанолу. Це може свідчити про активацію в подальшому адаптаційних механізмів організму, що виникають у відповідь на дію етанолу. З експериментальних даних відомо, що видалення магнію з гепатоцитів може бути пов'язаним зі зниженням вмісту АТФ (Romani, 2008; Рычкова, 2011).

У наших дослідженнях показано, що введення етанолу призводило до незначного зниження вмісту цинку в печінці на 11-у і 28-у добу, відповідно. З літературних даних відомо, що в подальшому розвиток алкогольної інтоксикації може супроводжуватися дефіцитом цинку в багатьох органах, що може бути причиною порушення функціонування багатьох ферментів, у тому числі тих, що відповідають за метаболізм етанолу, оскільки він стабілізує їх структуру за рахунок зв'язування з SH-групами (Харченко та ін., 2012). Цинк входить до складу активних центрів алкоголь- та альдегіддегідрогеназ – основних ферментів метаболізму етанолу, у зв'язку з чим при його нестачі відбувається накопичення ацетальдегіду – токсичного метаболіту, що володіє токсичною та мутагенною дією (Yamasaki et al., 2007). Відомо, що металотіонеїни є головними білками, що забезпечують гомеостаз цинку, зв'язують до семи іонів цинку і транспортують іони до апобілків з утворенням металоферментів. Метаболізм етанолу у печінці генерує АФК, які спричиняють вивільнення цинку з білків, призводячи до дисфункції їх, що в подальшому призводить до прогресування алкогольної хвороби печінки (Bolkent et al., 2006).

Отримані результати дозволяють припустити, що за умов хронічної алкогольної інтоксикації порушується обмін катіонів металів в печінці та відбувається значне зниження активності алкогольдегідрогенази. Подальше дослідження особливостей метаболізму біоелементів та активності головного ферменту метаболізму етанолу у гомогенаті печінки сприятимуть кращому розумінню біохімічних механізмів розвитку алкогольної хвороби печінки.

Висновки

Розвиток хронічної алкогольної інтоксикації супроводжувався змінами вмісту катіонів металів та активності алкогольдегідрогенази у гомогенаті печінки щурів. Визначені нами зміни можуть індукувати метаболічні порушення, пов'язані зі змінами функціональної активності компонентів внутрішньомолекулярних систем, реалізація яких залежить від вмісту досліджуваних катіонів.

Список літератури

- Ашмарин І.П. Алкогольдегідрогеназа млекопитающих – объект молекулярной медицины // Успехи биол. химии. – 2003. – Т.43. – С. 3–18. /Ashmarin I.P. Alkohol'degidrogenaza mlekopitayushchikh – obyekt molekulyarnoy meditsiny // Uspekhi biol. khimii. – 2003. – Т.43. – С. 3–18./
- Березенко В.С., Мостовенко Р.В., Дибя М.Б. Роль порушень обміну заліза в прогресуванні хронічних вірусних гепатитів // Сучасна педіатрія. – 2012. – Т.2, №42. – С. 102–105. /Berezenko V.S., Mostovenko R.V., Dyba M.B. Rol' porushen' obminu zaliza v progresuvanni khronichnykh virusnykh gepatytiv // Suchasna pediatriya. – 2012. – Т.2, №42. – С. 102–105./
- Горленко О.М., Томей А.І., Черненко І.М. Роль кальцію в гомеостазі дитини в нормі та патології // Проблеми клінічної педіатрії. – 2010. – Т.4, №10. – С. 45–51. /Gorlenko O.M., Tomey A.I., Chernenok I.M. Rol' kal'tsiyu v gomeostazi dytyny v normi ta patologii // Problemy klinichnoi pediatrii. – 2010. – Т.4, №10. – С. 45–51./
- Дереча Л.М. Алкоголь та його дія на організм: огляд літератури // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2007. – Вип.6, №788. – С. 7–16. /Derecha L.M. Alkohol' ta yogo diya na organizm: oglyad literatury // Visnyk Kharkivs'kogo natsional'nogo universytetu imeni V.N.Karazina. Seriya: biologiya. – 2007. – Vyp.6, №788. – С. 7–16./
- Каладзе Н.Н., Бабак М.Л. Физиологическая роль ионов магния в организме человека и патогенетические проявления его дефицита // Современная педиатрия. – 2009. – Т.6, №28. – С. 147–153. /Kaladze N.N., Babak M.L. Fiziologicheskaya rol' ionov magniya v organizme cheloveka i patogeneticheskiye proyavleniya yego defitsita // Sovremennaya pediatriya. – 2009. – Т.6, №28. – С. 147–153./
- Рычкова Т.И. Физиологическая роль магния: значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей // Педиатрия. – 2011. – Т.90, №2. – С. 114–120. /Rychkova T.I. Fiziologicheskaya rol' magniya: znacheniye yego defitsita pri soyedinitel'noy tkani u detey // Pediatriya. – 2011. – Т.90, №2. – С. 114–120./
- Скальный А.В., Кампов-Полевой А.Б., Воронин А.Е. Влияние цинка на активность этанолаксилирующих ферментов потомков алкоголизированных крыс // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т.2, Вып.2. – С. 21–23. /Skal'nyy A.V., Kampov-Polevoy A.B., Voronin A.Ye. Vliyaniye tsinka na aktivnost' etanolokislyayushchikh fermentov potomkov alkogolizirovannykh kryis // Mikroelementy v meditsine. – 2001. – Т.2, Вып.2. – С. 21–23./
- Халилов М.Х., Закиходжаев Ш.Я. К характеристике некоторых патохимических сдвигов в крови, тканях печени и головного мозга при экспериментальной алкогольной интоксикации // Вопросы клиники алкоголизма: Сб. науч. тр., Ташкент. – 1983. – С. 38–41. /Khalilov M.H., Zakikhordzhayev Sh.Ya. K kharakteristike nekotorykh patokhimicheskikh sdvigo v krvi, tkanyakh pecheni i golovnogo mozga pri eksperimental'noy alkogol'noy intoksikatsii // Voprosy kliniki alkogolizma: Sb. nauch. tr., Tashkent. – 1983. – С. 38–41./
- Харченко О.І., Богун Л.І., Остапченко Л.І. Уміст цинку в клітинах різних органів щурів при хронічній алкогольній інтоксикації та за умов застосування оцтовокислого цинку // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – Т.28, №3. – С. 57–60. /Kharchenko O.I., Bogun L.I., Ostapchenko L.I. Vmist tsynku v klitynakh riznykh organiv shchuriv pry khronichniy alkogol'niy intoksykatsii ta za umov zastosuvannya otstovokyslogo tsynku // Farmakologiya ta likars'ka toksykologiya. – 2012. – Т.28, №3. – С. 57–60./
- Хворостинка В.Н., Журавлева Л.В., Лакно О.В., Цивенко О.І. Патогенетическая роль микро- и макроэлементов сыворотки крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени // Современная гастроэнтерология. – 2009. – Т.46, №2. – С. 119–124. /Khvorostinka V.N., Zhuravleva L.V., Lakhno O.V., Tsivenko O.I. Patogeneticheskaya rol' mikro- i makroelementov syvorotki krovi u bol'nykh khronicheskimi gepatitami i tsirrozami pecheni // Sovremennaya gastroenterologiya. – 2009. – Т.46, №2. – С. 119–124./
- Чмиленко Ф.А., Саевич О.В. Особенности пробоподготовки образцов мягких тканей при определении металлов // Методы и объекты химического анализа. – 2010. – Т.5, №1. – С. 14–18. /Chmilenko F.A., Sayevich O.V. Osobennosti probopodgotovki obraztsov myagkikh tkaney pri opredelenii metallov // Metody i obyekty khimicheskogo analiza. – 2010. – Т.5, №1. – С. 14–18./
- Aulda D.S., Bergmanb T. The role of zinc for alcohol dehydrogenase structure and function // Cell. Mol. Life Sci. – 2008. – Vol.65. – P. 3961–3970.

- Bolkent S., Arda-Pirincci P., Bolkent S. et al. Influence of zinc sulfate intake on acute ethanol-induced liver injury in rats // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.12, №27. – P. 4345–4351.
- Bruha R., Dvorak K., Petrtyl J. Alcoholic liver disease // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vol.4, №3. – P. 81–90.
- Curry-McCoy T.V., Osna N.A., Nanji A.A., Donohue T.M. Jr. Chronic ethanol consumption results in atypical liver injury in copper/zinc superoxide dismutase deficient mice // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol.34, №2. – P. 251–261.
- Garcin I., Tordjmann T. Calcium signaling and liver regeneration // *Int. J. Hepatol.* – 2012. – Vol.4. – P. 1–6.
- Gorelick D.A. Recent developments in alcoholism: pharmacological treatment // *Recent Dev. Alcohol.* – 1993. – Vol.11. – P. 413–427.
- Guicciardi M.E., Gores G.J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury // *Gut.* – 2005. – Vol.54, №7. – P. 1024–1033.
- Haseba T. A new sight on alcohol metabolism and alcoholism-role of high Km alcohol dehydrogenase ADH3 (Class III) // *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi.* – 2009. – Vol.44, №2. – P. 78–93.
- Hiroyuki T., Tomohiko S., Yuji A. et al. A close association of abnormal iron metabolism with steatosis in the mice fed a choline-deficient diet // *Biol. Pharm. Bull.* – 2010. – Vol.33, №7. – P. 1101–1104.
- Marschall H.U., Oppermann V.C., Svensson S. Human liver class I alcohol dehydrogenase gamma isozyme: the sole cytosolic 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase of iso bile acids // *Hepatology.* – 2000. – Vol.31, №4. – P. 990–996.
- Massey V.L., Arteel G.E. Acute alcohol-induced liver injure // *Front. Physio.* – 2012. – Vol.3. – P. 1–8.
- Rahelić D., Kujundzić M., Romić Z. et al. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis // *Coll. Antropol.* – 2006. – Vol.30, №3. – P. 523–527.
- Romani A.M.P. Magnesium homeostasis and alcohol consumption // *Magnes. Res.* – 2008. – Vol.21, №4. – P. 197–204.
- Skursky L., Kowaz I., Stachova M.A. Sensitive photometric assay for alcohol dehydrogenase activity in blood // *Serum analyt. biochem.* – 1979. – Vol.99. – P. 65–71.
- Yamasaki S., Sakata-Sogawa K., Hasegawa A. et al. Zinc is a novel intracellular second messenger // *J. Cell Biol.* – 2007. – Vol.177, №4. – P. 637–645.

Представлено: С.В.Верьовка / Presented by: S.V.Veryovka

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 26.04.2012