

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

ВОЙТЕНКО ВАЛЕРІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 577.122.5:616.379-008.64:612.396.22

**УЧАСТЬ СЕРОТОНІНУ В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ
ПЕРЕДДІАБЕТИЧНОГО СТАНУ У ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ
АЛКОГОЛЬНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ**

03.00.04 – біохімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ – 2013

Дисертацією є на правах рукопису.

Роботу виконано у Науково-дослідній лабораторії «Фізико-хімічної біології» Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор
Остапченко Людмила Іванівна,
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
директор ННЦ «Інститут біології».

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор, провідний науковий співробітник
Кучмеровська Тамара Муратівна,
Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, відділ біохімії вітамінів і коензимів

доктор біологічних наук, старший науковий співробітник
Верьовка Сергій Вікторович,
ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», завідувач лабораторії біохімії

Захист дисертації відбудеться “13” січня 2013 року о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.24 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: м. Київ, просп. Академіка Глушкова, 2, корпус 12, ННЦ «Інститут біології», ауд. 434.

Поштова адреса: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, ННЦ «Інститут біології», спеціалізована вчена рада Д 26.001.24.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці ім. М. М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: м. Київ, вул. Володимирська, 58.

Автореферат розісланий “13” грудня 2013 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Т. Р. Андрійчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Алкогольна залежність, що становить загрозу здоров'ю людини є актуальною проблемою, яка постає сьогодні перед сучасним суспільством [Дереча Л.М., 2007]. Зловживання алкоголем, як відомо, викликає розвиток соматичних і психічних захворювань і прямо або побічно є однією з важливих причин смертності населення [Zaridze D., Maximovitch D., Lazarev A. et al., 2009]. Офіційна статистика свідчить, що за останні три десятиліття вживання алкоголю у промислово-розвинених країнах збільшилось у середньому в 15 разів, що призвело, до алкогольної залежності від 1 до 10% дорослого населення, зокрема, в Україні кількість людей, що страждають на алкогольну залежність наближається до 800 тис. осіб [Рингач Н.О., 2007].

Одним із основних наслідків токсичного впливу та початковими проявами розвитку алкогольної інтоксикації є порушення регуляції нервової системи [Volkow N.D. et al., 2012]. Для вищезазначеного захворювання характерний поліморфізм ураження центральної та периферичної нервової системи. Згідно даних літератури, специфічні зміни, які відбуваються в центральній нервовій системі за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації, можуть бути первинними у розвитку супутніх ускладнень, таких, як депресія чи нейроендокринні порушення [Egli M., Koob G., Edwards S., 2012]. За таких умов добре дослідженим є функціонування нейротрансмітерних систем деяких моноамінів [Fernando V. et al., 2011].

Особливості організації серотонінергічної системи мозку обумовлюють її участь в регуляції багатьох функцій організму і складних форм поведінки. При цьому значну роль відіграє серотонінергічний контроль нейроендокринних регуляцій серцево-судинної системи, водно-сольового обміну, репродукції, циркадних ритмів опосередковано через гіпоталамус і гіпофіз [Pronina T., 2003; Hemmings S., 2000]. Серотонінергічна система мозку впливає на збудливість вазомоторних та терморегулюючих центрів, бере участь в регуляції активності центральної нервової системи, загальної рухової активності, емоційної поведінки тощо.

Порушення функціонування серотонінергічної системи призводять до розвитку різних патологічних станів організму, в тому числі психічних розладів, таких як маніакально-депресивний психоз, депресія та тривожні стани, що часто асоціюється з проявами алкогольної інтоксикації. Проте на даний час не сформована чітка думка щодо участі серотонінергічної системи в цілому та серотоніну зокрема в механізмах розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

Згідно даних літератури, порушення функціонування шляху біосинтезу серотоніну призводить до розвитку цукрового діабету 2 типу [Бородин В., 2007]. В сучасній літературі немає чітких відомостей щодо можливого взаємозв'язку між хронічною алкогольною інтоксикацією та розвитком переддіабетичного стану [Ковражкина Е.А., 2012; Ismail A.M. et al., 2010; Leite N.C., Salles G.F., Araujo et al.,

2009; Cullmann M., Hilding A., Wstenson C., 2012; Soo-Jeong Kim., Dai-Jin K., 2012; Jung K.I. et al., 2011; Baliunas D.; Taylor B.; Irving H.; Roerecke M.; Patra J.; Mohapatra S.; Rehm J., 2009].

Не дивлячись на те, що механізми розвитку хронічної алкогольної інтоксикації та ускладнення, які виникають на тлі даного захворювання досліджували різні автори [Carota A, Calabrese P., 2013; Borowska-Solonynko A., Dabkowska A., Raczkowska Z., Kwietniewski W., 2012], питання виникнення переддіабетичного стану за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації вивчені недостатньо.

Описане вище стало основою для формування мети та постановки завдань досліджень дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у науково-дослідній лабораторії «Фізико-хімічної біології» навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка у рамках науково-дослідної теми “Визначення біохімічних, генетичних, імунологічних та цитологічних маркерів розвитку патологічних станів організму з метою розробки засобів направленої корекції і профілактики” (2005-2010 рр.) № 06БФ036-01 ДР 0106U005750 та “Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій” (2011-2016 рр.) № 11БФ036-01 ДР 0111U004648.

Мета і задачі дослідження. Метою досліджень було з'ясування участі серотоніну в механізмах розвитку переддіабетичного стану у щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

Для досягнення мети досліджень було поставлено такі задачі:

1. Визначити основні біохімічні показники сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.
2. Дослідити вміст серотоніну та триптофану в клітинах слизової оболонки 12-палої кишки та сироватці крові щурів в динаміці розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.
3. Проаналізувати вміст амінокислот сироватки крові щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією, які можуть конкурувати з триптофаном за проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр.
4. Дослідити вміст ключових показників шляху біосинтезу серотоніну (серотоніну, 5-гідрокситриптофану та триптофану) в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.
5. Визначити активність основних ферментів, залучених у шлях метаболізму серотоніну (триптофан-гідроксилазу, триптофан-декарбоксилазу та моноаміноксидазу активності) в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.
6. Дослідити вміст основних прогностичних показників (глюкоза, глікозильований гемоглобін, інсулін, холестерол, тригліцериди, ЛПНЩ, ЛПВЩ) виникнення цукрового діабету 2 типу в різні терміни формування хронічної алкогольної інтоксикації.

7. З'ясувати чи виникає стан інсулінорезистентності, як основний показник розвитку цукрового діабету 2 типу за хронічної алкогольної інтоксикації у щурів.

Об'єкт дослідження – процес біосинтезу серотоніну за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

Предмет дослідження – ключові компоненти шляху біосинтезу серотоніну за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

Методи дослідження – в роботі застосовано хроматографічні методи отримання серотоніну та триптофану. Активність ферментів серотонінового шляху метаболізму триптофану визначали за допомогою спектрофотометричних та спектрофлюорометричних методів аналізу. Загальні біохімічні показники оцінки розвитку цукрового діабету 2 типу аналізували за допомогою стандартних тест-наборів. Вміст окремих компонентів визначали за допомогою імуноферментного аналізу. В роботі експериментальні дані обраховано методами математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне дослідження шляху біосинтезу серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Досліджено вміст триптофану та серотоніну в головному мозку, сироватці крові та клітинах слизової оболонки 12-палої кишки щурів за умов введення 30 % розчину етанолу. Встановлено, що за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації відбувається підвищення вмісту серотоніну в сироватці крові щурів та зниження даного нейромедіатора в головному мозку експериментальних тварин порівняно з показниками контрольної групи тварин. Показано зростання вмісту триптофану та зниження вмісту серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Встановлено, що амінокислоти (валін, лейцин, ізолейцин), які конкурують з триптофаном за проходження гематоенцефалічного бар'єру, сприяють зростанню концентрації триптофану в крові, відповідно до цього зростає кількість метаболіту, що переходить у мозок.

Встановлено, що на тлі зниженого вмісту серотоніну, з'являються ключові ознаки розвитку цукрового діабету 2 типу за розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Показано зростання концентрації глюкози та глікозильованого гемоглобіну, тригліцеридів та холестеролу, ЛПНЩ та інсуліну в крові щурів та розвиток стану інсулінорезистентності за умов введення 30 % розчину етанолу.

Отримані результати свідчать про можливість участі серотонінергічної системи в розвитку переддіабетичного стану за умов виникнення хронічної алкогольної інтоксикації.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати мають фундаментальне значення для розуміння функціонування серотонінергічної системи та розширюють існуючі уявлення щодо її залучення у розвиток переддіабетичного стану на фоні виникнення хронічної алкогольної інтоксикації. Результати роботи поглиблюють існуючі уявлення про перебіг особливості біосинтезу серотоніну в умовах розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Комплексне дослідження

біохімічних показників сироватки крові та участі серотоніну в механізмах розвитку переддіабетичного стану за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації розширює існуючі уявлення про патогенез даного захворювання та може бути основою для пошуку нових перспективних протидіабетичних засобів.

Отримані результати можуть бути теоретичною основою для аргументації моніторингу ключових ознак розвитку цукрового діабету 2 типу в практичній медицині за умов споживання алкоголю.

Результати представленої роботи можуть бути впроваджені у навчальний процес для студентів біологічних факультетів університетів та студентів медичних вузів при розробці лекційного курсу з вивчення механізмів дії біологічно активних речовин.

Особистий внесок здобувача. Пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертації, проведення експериментів, опрацювання та теоретичне обґрунтування первинних результатів досліджень, а також формулювання висновків виконано дисертантом особисто. Автором самостійно проведено статистичну обробку результатів експериментів, підготовку статей.

Вибір теми дисертаційної роботи, постановка мети, планування напрямків досліджень, розробка методичних підходів та узагальнення результатів і редагування дисертаційної роботи здійснено за участі наукового керівника. Автор висловлює вдячність к.б.н. Конопельнюк В.В. за допомогу в проведенні досліджень, співучасть якої у виконанні роботи відмічена в спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації були представлені та обговорені на вітчизняних та міжнародних конференціях: Міжнародний форум "Санкт-Петербург – Гастро-2011" (Санкт-Петербург, 2011), VI Міжнародна конференція молодих науковців "Біологія: від молекули до біосфери" (Харків, 2011), 4th international scientific conference "Advanced in pharmacology and pathology of the digestive tract-2012" (Kiev, 2012), VIII Міжнародна наукова конференція "Молодь та поступ біології" (Львів, 2012), II international symposium "Molecular mechanisms of synaptic transmission regulation" (Kiev, 2012), VII міжнародна конференція молодих науковців "Біологія: від молекули до біосфери" (Харків, 2012), Междисциплинарная научная конференция «Адаптационные стратегии живых систем» (Новый свет, Крым, 2012), II наукова конференція молодих вчених «Фізіологія: від молекул до організму» (Київ, 2012), Международная междисциплинарная научная конференция «Биологически активные вещества и материалы» (Новый свет, Крым, 2013).

Публікації. За результатами роботи опубліковано 5 статей у наукових фахових періодичних виданнях, з них одна стаття у видавництві України, яке включено до міжнародних наукометричних баз та 9 тез доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень та трьох розділів результатів власних досліджень з їх обговоренням, узагальнення, висновків, списку

використаних джерел (256 посилань). Дисертаційна робота викладена на 158 сторінках і проілюстрована 34 рисунками та 2 таблицями.

Основний зміст роботи

Матеріали та методи досліджень

Дослідження на тваринах проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист тварин, які використовуються для експериментальних чи інших наукових цілей [Покровский В.И., 1997; Сторожков Г.И., 2001; Мурзін О.Б., 2004].

Дослідження проводили на білих лабораторних нелінійних щурах (самцях) масою 180-200 г у кількості 250 тварин. Тварини утримувались на стандартному раціоні віварію з вільним доступом до їжі та води.

Розвиток експериментальної хронічної алкогольної інтоксикації у піддослідних тварин відтворювали за методом [Халилова М.Х., Закихорджаева Ш.Я., 1983], з власними модифікаціями, шляхом внутрішньошлункового введення 30% розчину етилового спирту протягом 10 діб натщесерце зондом з медичної сталі з розрахунку 2 мл на 100 г маси тварини раз на добу. Контрольну групу складали щури, яким у тому ж віці внутрішньошлунково вводили чисту воду, яку використовували для розведення етанолу. Щури були розділені на 2 групи: 1 група – інтактні тварини (контроль); 2 група – щури з хронічною алкогольною інтоксикацією. За добу до проведення дослідів щури мали доступ лише до води. Проби для аналізу відбирали на 1, 3, 7 та 11 добу від початку розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

Біохімічний аналіз крові (вміст загального білірубіну, креатиніну, сечовини, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), активність γ -глутамілтранспептидази (ГГТ), аланінаміно-трансферази (АЛТ), α -аспартатамінотрансферази (АСТ), α -амілази) проводили за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора Microlab 300 (Vital Scientific, Нідерланди). Амінокислотний склад визначали на автоматичному амінокислотному аналізаторі T-339 ("Microtekno", Чехія) у літій-цитратному буфері в одноколонковому циклі.

Концентрацію глюкози визначали за допомогою глюкометра «ГЛЮКОФОТ-II» (Україна). Вміст глікозильованого гемоглобіну, холестеролу та тригліцеридів вимірювали спектрофотометрично за допомогою наборів реактивів фірми Lachema (Чехія). Вміст інсуліну визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів (Millipore).

Тест на толерантність до глюкози проводили згідно з методикою, яка запропонована у роботі [Islam M.A., 2009]. Для підтвердження розвитку стану інсулінорезистентності у дослідних тварин визначали чутливість периферичних тканин до дії інсуліну за допомогою інсуліно-глюкозотолерантного тесту [Zhang F.A., 2003], проведеного з власними модифікаціями.

Вміст серотоніну та триптофану визначали, використовуючи іонно-обмінну хроматографію [Максименко Е.Г., 2000]. Вмісту серотоніну визначали спектрофлуориметричним методом [Weissbach H.S., 1957]. Вміст триптофану визначали за методом [Gaitonde M.K., 1974]. Визначення триптофан-гідроксилазної активності (ТрГ, КФ 1.14.16.4) проводили згідно з методом [Donald M.V., Kuhn C.D., 1980]. Визначення вмісту 5-гідрокситриптофану проводили за рекомендаціями [Калниня И.Э., 1991]. Визначення триптофан-декарбоксилазної активності (ТрД КФ 4.1.1.28) проводили спектрофлуориметричним методом [Sangwan R.W., 1998]. Визначення моноаміноксидазної активності (МАО, КФ 1.4.3.4) у мозку проводили методом [Bartlet A.L. 1980].

Визначення концентрації білка проводили за методом [Bradford M.M., 1976].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики на основі 7-12 повторів ($M \pm m$, $n=7-12$) [Брандт Т.А., 1975]. Достовірність різниці показників оцінювали за допомогою t -критерію Ст'юдента. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю $P < 0,05$. Для розрахунку результатів досліджень та побудови графіків використовували пакет статистичних програм "*Origin 6.1.*" та "*Microsoft Excel 2007.*"

Результати досліджень та їх обговорення

У таблиці 1 наведено основні показники біохімічного аналізу сироватки крові щурів, за якими можна характеризувати функціональний стан організму та оцінити глибину метаболічних порушень та розвиток експериментальної алкогольної інтоксикації.

В результаті проведених досліджень нами було показано підвищення активності ГГТ на 1, 7 та 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, які свідчать про зростання активності ГГТ при довгостроковому щоденному вживанні алкоголю. Таким чином, активність ГГТ є маркером систематичного вживання алкоголю, а підвищення рівня цього ферменту може служити маркером хронічної алкогольної інтоксикації. Показано, що при розвитку хронічної алкогольної інтоксикації в сироватці крові щурів активність АЛТ та АСТ зростає і на 11 добу досягає найвищих значень (в 2,6 та 1,3 раза, відповідно, порівняно з контролем). Спостерігалось підвищення вмісту ЛПВЩ та ЛПНЩ в сироватці крові щурів на 7 та 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Такі зміни вмісту даних показників є відповіддю гепатоцитів на дію алкоголю, в результаті якої посилюється етерифікація жирних кислот.

Протягом досліджень нами також відмічено підвищення α -амілази та сечовини протягом всього періоду розвитку хронічної алкогольної інтоксикації, що підтверджує розвиток інтоксикації організму. За умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації на 11 добу спостерігалось зростання вмісту білірубину та креатиніну в 2 та 1,3 раза порівняно з контрольними показниками.

**Біохімічні показники сироватки крові щурів за умов хронічної
алкогольної інтоксикації, ($M \pm m$, $n=7-8$)**

Показник	Контроль	1 Доба	3 Доба	7 Доба	11 Доба
Білірубін загальний, мкмоль/л	1,20±0,26	1,80±0,43	2,50±0,18*	2,00±0,54	2,40±0,25*
АЛТ, од/л	27,10±5,08	55,50±10,18*	68,90±9,83*	66,20±10,43*	71,50±8,34*
АСТ, од/л	154,40±11,67	205,50±14,02*	198,30±17,62*	203,60±8,94*	209,20±10,01*
ГГТ, од/л	2,70±0,57	2,80±0,50	2,40±0,54	4,00±0,58*	4,90±0,99*
α -амілаза, од/л	513,60±87,73	755,80±65,37*	746,60±76,78*	735,60±96,50*	792,70±63,01*
Креатинін, мкмоль/л	55,60±4,01	52,40±6,33	51,80±6,27	61,10±4,56	71,10±5,94*
Сечовина, ммоль/л	4,12±0,34	6,00±0,64*	6,40±0,33*	6,30±0,86*	7,32±0,54*
ЛПВЩ, ммоль/л	0,463±0,054	0,620±0,074*	0,710±0,116*	0,703±0,023*	0,752±0,035*
ЛПНЩ, ммоль/л	0,17±0,01	0,102±0,030*	0,162±0,020	0,217±0,010*	0,221±0,020*

* - $P < 0,05$ (достовірні різниці порівняно з показниками контрольної групи)

Таким чином, в результаті досліджень нами було виявлено зміну активності та вмісту основних біохімічних показників сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Такі зміни можуть свідчити про порушення в печінці, які пов'язані з обміном жирів, білків, вуглеводів, гормонів, ферментів, а також мінеральним обміном. Нами були визначено показники вмісту катіонів металів у гомогенаті печінки щурів. Показано зниження Cu^{2+} на 12% та незначне зниження вмісту цинку в печінці на 11-ту добу експерименту. Дані зміни можуть індукувати метаболічні порушення, пов'язані зі змінами функціональної активності компонентів внутрішньомолекулярних систем, реалізація яких залежить від вмісту досліджуваних катіонів. Встановлені зміни біохімічних показників сироватки крові можуть бути додатковим доказом формування інтоксикації у дослідних тварин. Отримані результати дозволяють стверджувати, що дана модель хронічної алкогольної інтоксикації може бути використана в дослідженнях на тваринах для більш поглибленого вивчення біохімічних та молекулярних механізмів патогенезу хронічної алкогольної інтоксикації.

Оцінка процесів біосинтезу серотоніну за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації та участь даного нейромедіатора в механізмах розвитку переддіабетичного стану за цих умов була основним завданням нашого

дослідження. В роботі розглянуто ключові метаболіти та ферменти шляху біосинтезу серотоніну.

Визначення вмісту триптофану та серотоніну в 12-пк та сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації було першим етапом нашого дослідження. В ході досліджень нами показано зниження вмісту триптофану та зростання вмісту серотоніну в 12-пк щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією. Ймовірно, що зростання вмісту серотоніну є компенсаторною реакцією у відповідь на надходження етанолу, спрямованою на підтримку фізіологічної концентрації серотоніну в крові.

За умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації в сироватці крові щурів спостерігались зміни вмісту серотоніну (рис. 1, Б). Зростання вмісту серотоніну спостерігалось на 1, 3, 7 та 11 добу експерименту в 1,9, 1,5, 1,5 та 1,7 раза порівняно з контрольними показниками.

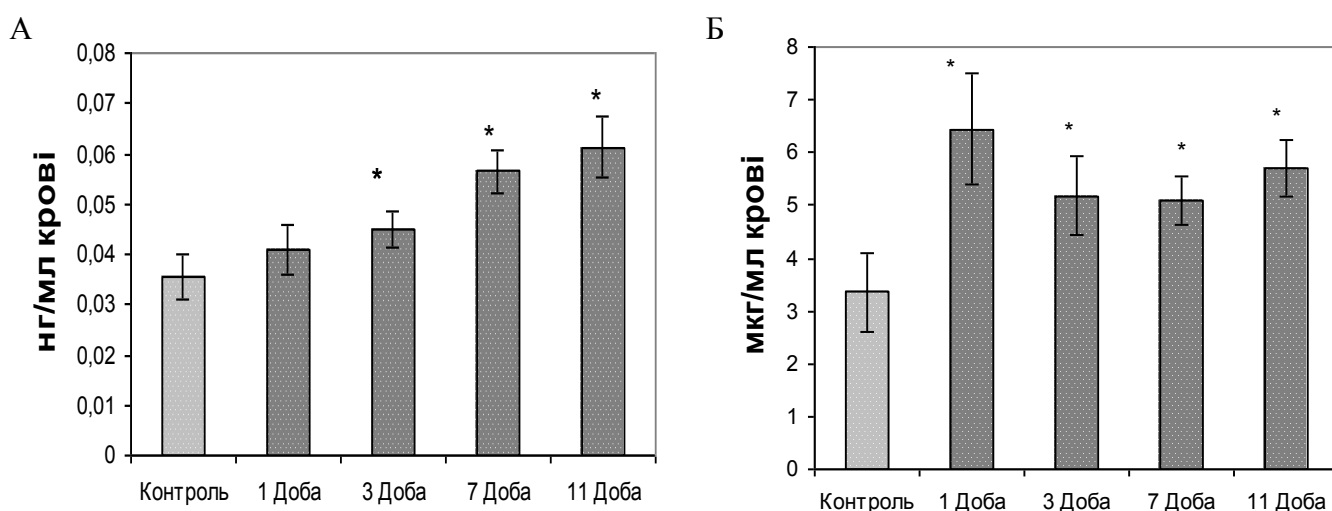


Рис. 1 Вміст триптофану (А) та серотоніну (Б) в сироватці крові щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації (n=7-8);

* - $P < 0,05$ (достовірні різниці порівняно з показниками контрольної групи)

Такі зміни можуть бути зумовлені гіперфункцією ентерохромафінних клітин шлунково-кишкового тракту та/або порушенням функціонування судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу.

Як видно з результатів, наведених на рис. 1, спостерігалось підвищення вмісту триптофану на 3, 7 та 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації в 1,3, 1,6 та 1,7 раза порівняно з контрольними показниками. Однією з причин зростання вмісту триптофану в сироватці крові щурів може бути зростання вмісту вільних жирних кислот та/або конкуренція досліджуваної амінокислоти з іншими амінокислотами за шляхи проходження гематоенцефалічного бар'єру. Триптофан з позаклітинної рідини транспортується до серотонінергічних нейронів за участі неспецифічного мембранного транспортеру, який, як припускають, залучений у

транспортування і деяких інших амінокислот (валін, лейцин, ізолейцин). Тому, вміст триптофану в нейронах та інтенсивність його транспортування залежать не тільки від вмісту триптофану, але і від співвідношення вмісту конкуруючих нейтральних амінокислот до вмісту триптофану. Виходячи з вищевикладеного, в подальших дослідженнях доцільним було визначення та аналіз вмісту даних амінокислот.

В сироватці крові щурів вміст амінокислот, які конкурують з триптофаном за проходження гематоенцефалічного бар'єру (валіну, лейцину та ізолейцину), під впливом етанолу знижувався на всіх етапах експерименту (рис. 2), що співпадало з зростанням вмісту триптофану в сироватці крові дослідних тварин (рис. 1, А). Одержані результати узгоджуються з даними інших авторів щодо зниження вмісту досліджуваних амінокислот за умов алкогольної інтоксикації.

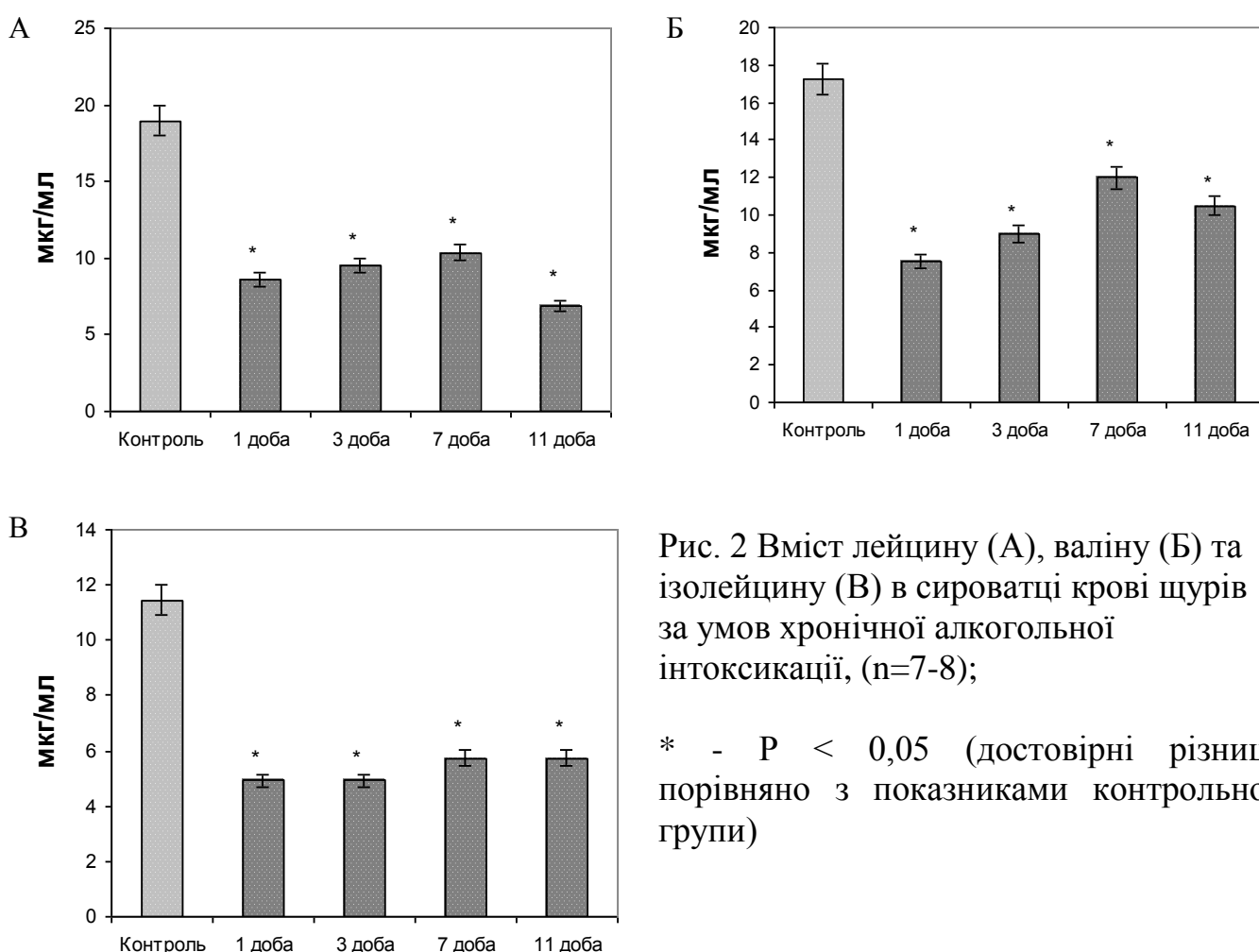


Рис. 2 Вміст лейцину (А), валіну (Б) та ізолейцину (В) в сироватці крові щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації, (n=7-8);

* - $P < 0,05$ (достовірні різниці порівняно з показниками контрольної групи)

Таким чином, протягом досліджень встановлено, що амінокислоти, які конкурують з триптофаном за проходження гематоенцефалічного бар'єру, залишають кров'яне русло використовуючись в синтезі білка і концентрація триптофану в крові підвищується, відповідно до цього зростає кількість його

молекул, що надходять до мозку. Таким чином доцільним було визначення вмісту триптофану в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

На 1, 3, 7 та 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації спостерігається зростання вмісту триптофану в 1,9, 3,9, 3,8 та 4,1 раза, що в основному обумовлене зростанням швидкості його надходження в клітини-мішені, інактивацією альтернативних шляхів метаболізму та зниженням потреб клітини у біосинтезі серотоніну (рис. 3, А).

Зі зростанням вмісту триптофану зростала активність триптофан-гідроксилази – основного та швидкість-лімітуючого ферменту шляху біосинтезу серотоніну на 11 добу експерименту (рис. 3, Б). Однак, при цьому спостерігалось зниження вмісту продукту даної реакції – 5-гідрокситриптофану на 20 % в головному мозку щурів на 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації порівняно з контрольними показниками (рис. 3, В).

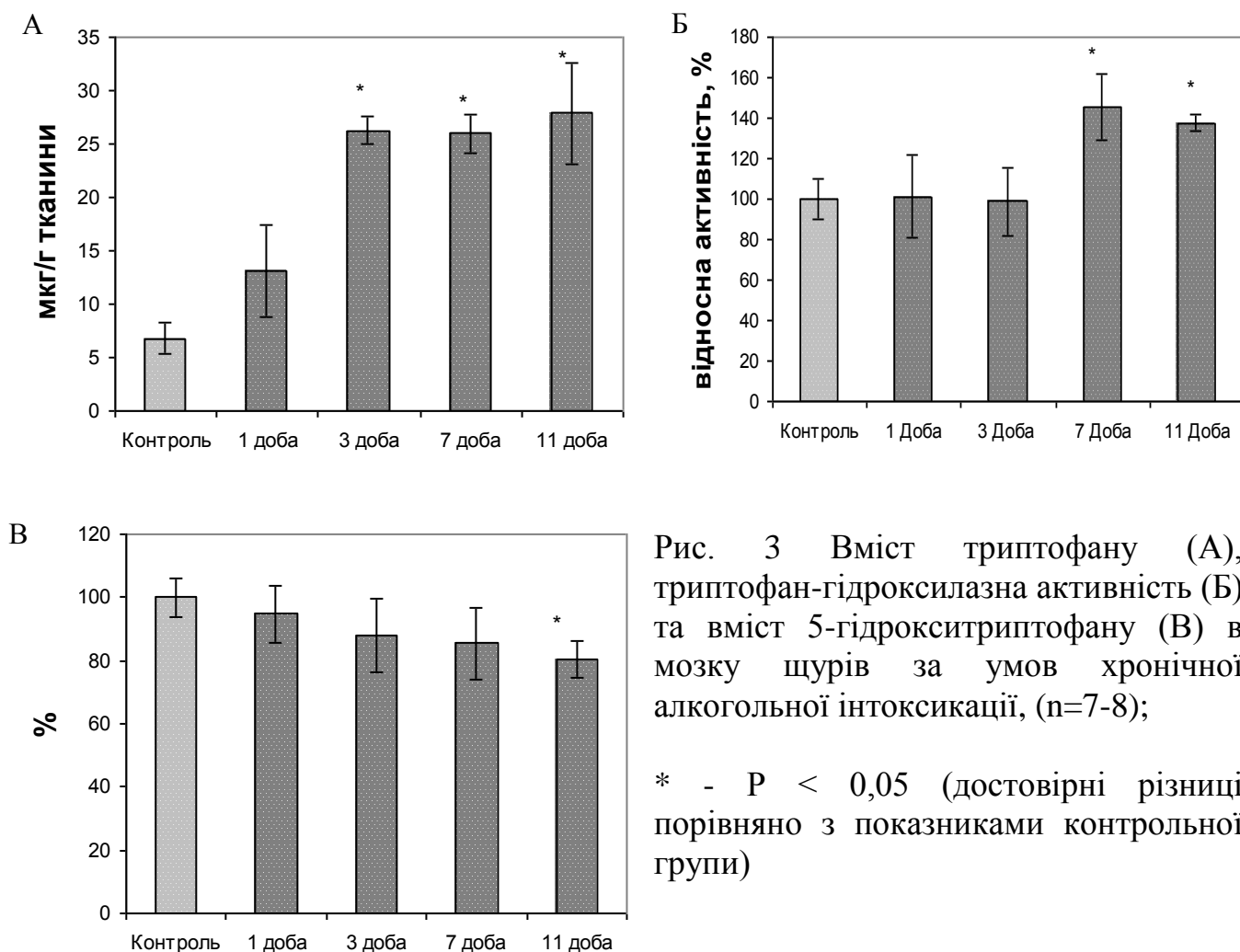


Рис. 3 Вміст триптофану (А), триптофан-гідроксилазна активність (Б) та вміст 5-гідрокситриптофану (В) в мозку щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації, (n=7-8);

* - $P < 0,05$ (достовірні різниці порівняно з показниками контрольної групи)

В ході подальших досліджень достовірних змін триптофан-декарбоксилазної активності головного мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації виявлено не було (рис. 4, А).

Алкоголь безпосередньо стимулює вивільнення нейромедіатора серотоніна, який відіграє важливу роль в емоційному вираженні, а також ендорфінів, натуральних сполук, пов'язаних з опіатами, які можуть призвести до "високої" інтоксикації і тяги випити. У зв'язку з цим особливу увагу слід звернути на визначення вмісту серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Проведенні дослідження свідчать про зниження вмісту серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку експериментальної моделі хронічної алкогольної інтоксикації на 3, 7 та 11 добу в 1,1 раза порівняно з контрольними значеннями (рис. 4, Б), що може бути обумовлене зменшенням запасів серотоніну за даної патології, зниженням синтезу за умов порушення метаболічних процесів, спрямованих на підтримання фізіологічного рівня серотоніну в організмі або посилення використання серотоніну у шляхах його катаболізму.

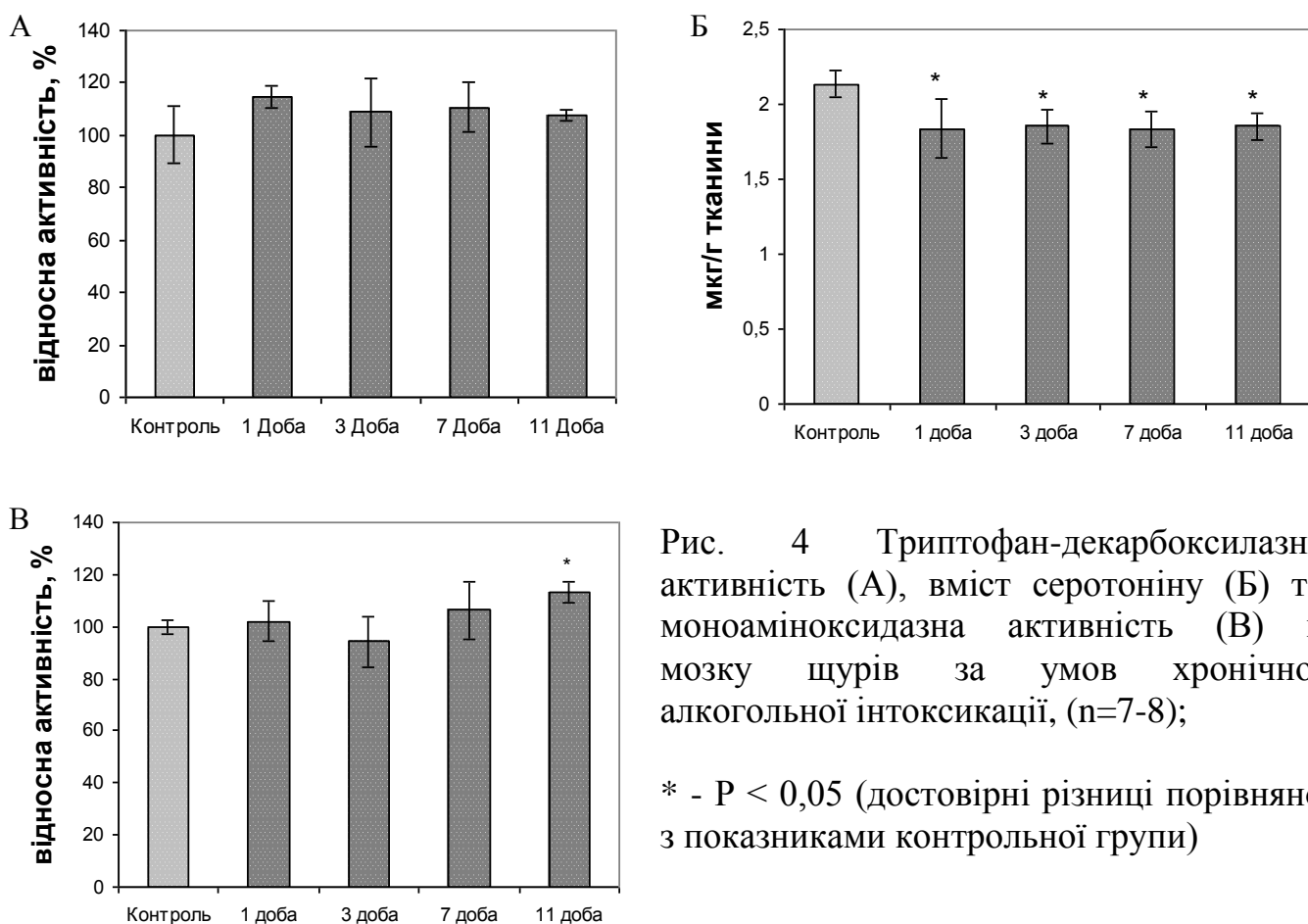


Рис. 4 Триптофан-декарбоксилазна активність (А), вміст серотоніну (Б) та моноаміноксидазна активність (В) в мозку щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації, (n=7-8);

* - $P < 0,05$ (достовірні різниці порівняно з показниками контрольної групи)

На 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації спостерігалось зростання моноаміноксигеназної активності на 13 % порівняно з контрольними показниками (рис. 4, В).

Таким чином, в результаті проведених досліджень нами встановлено зміни показників шляху біосинтезу серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації, що може вказувати на залучення функціонування серотонінергічної нейротрансмітерної системи у розвиток хронічної алкогольної інтоксикації.

Розвиток переддіабетичного стану супроводжується порушеннями вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, що призводить до патологічних змін у функціонуванні різних органів та систем. На рисунку 5 представлені дані щодо взаємозв'язку між розвитком хронічної алкогольної інтоксикації та появою ключових показників переддіабетичного стану.

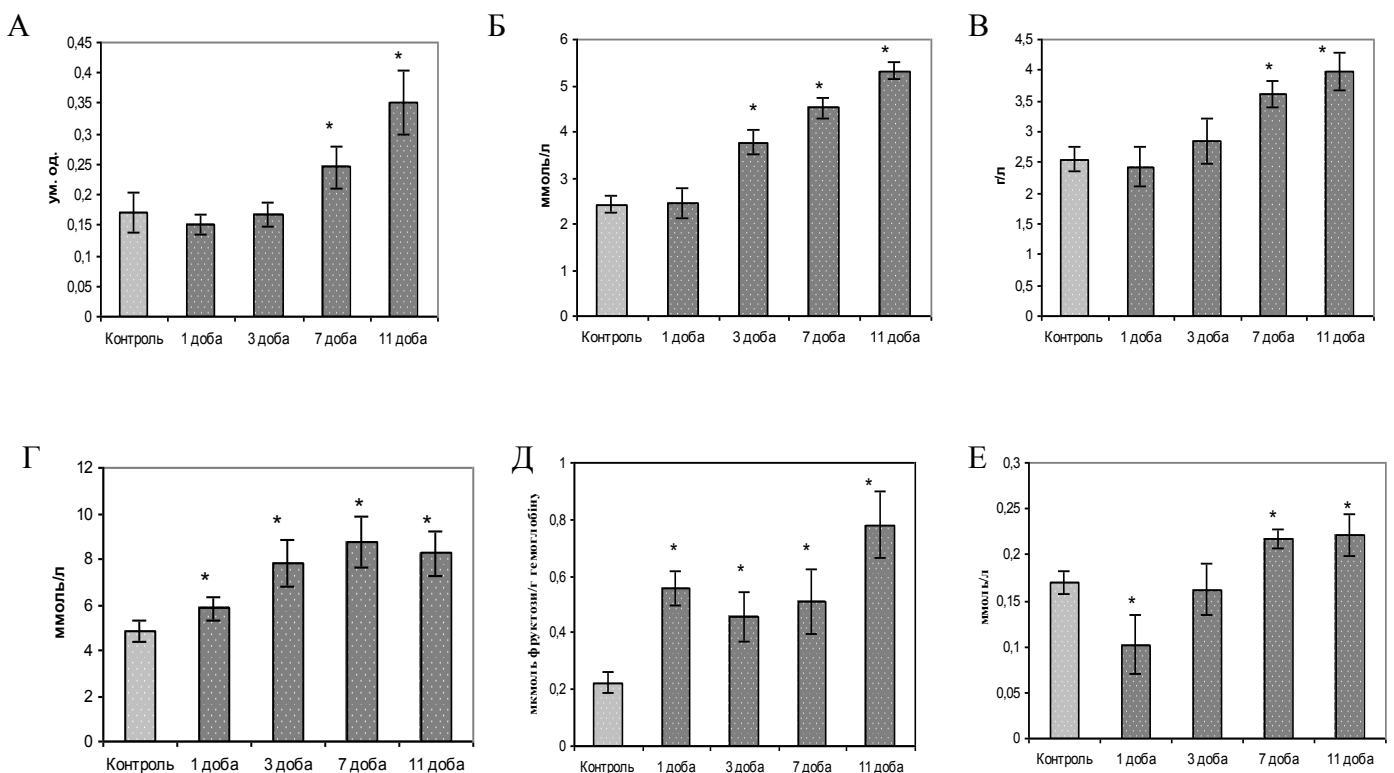


Рис. 5 Вміст інсуліну (А), холестеролу (Б), тригліцеридів (В), глюкози (Г), глікозильованого гемоглобіну (GHb) (Д) та ЛПНЩ (Е) у сироватці крові: 1 - контрольних щурів, 2-5 - тварин з хронічною алкогольною інтоксикацією на 1, 3, 7 та 11 добу, (n=7-8);

* - $P < 0,05$ (достовірні різниці порівняно з показниками контрольної групи)

Одним з основних діагностичних критеріїв розвитку переддіабетичного стану є визначення рівня глікемії натще. В результаті попередніх досліджень нами було

показано, що концентрація глюкози в контрольній групі тварин коливалася в межах 4,2-6,8 ммоль/л, а розвиток цукрового діабету 2 типу супроводжувався підвищенням вмісту глюкози в крові натще і становив 8-14 ммоль/л. Розвиток хронічної алкогольної інтоксикації супроводжувався підвищенням концентрації глюкози в крові на 3, 7 та 11 добу в 1,6, 1,8 та 1,7 раза, відповідно, порівняно з показниками контрольної групи тварин (рис. 5, Г).

Згідно з літературними даними важливим маркером розвитку цукрового діабету 2 типу є концентрація глікозильованого гемоглобіну, що відображає вміст цукру в крові. Встановлено підвищення вмісту глікозильованого гемоглобіну в 2,5, 2,1, 2,3 та 3,5 раза на 1, 3, 7 та 11 добу від початку введення етанолу (рис. 5, Д). Такі зміни можуть бути показником довготривалої гіперглікемії та прогностичним маркером ускладнень, що супроводжують розвиток переддіабетичного стану та цукрового діабету.

За умов розвитку переддіабетичного стану порушення вуглеводного метаболізму поєднуються з вираженими змінами у ліпідному обміні. У ході подальших досліджень нами встановлено, що за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації відбувалося підвищення концентрації тригліцеридів в 1,4 та 1,6 раза на 7 та 11 добу відносно їх вмісту в сироватці крові контрольних щурів (рис. 5, В). Також показано зростання рівня холестеролу в сироватці крові в 1,6, 1,9 та 2,2 раза на 3, 7 та 11 добу в дослідних тварин з хронічною алкогольною інтоксикацією (рис. 5, Б).

Слід відмітити, що порушення вуглеводного та ліпідного обміну супроводжувались зростанням вмісту інсуліну в сироватці крові дослідних щурів на 11 добу в 1,9 раза порівняно з контрольними показниками (рис. 5, А). В результаті проведених досліджень також встановлено зниження вмісту ЛПНЩ на 1 добу від початку дослідження, який зростав в динаміці розвитку хронічної алкогольної інтоксикації в 1,3 раза (на 7 та 11 добу) (рис. 5, Е).

Отже, виявлені зміни основних показників вуглеводного та ліпідного обмінів відповідають клінічній картині, що супроводжує розвиток переддіабетичного стану і узгоджується з метаболічними порушеннями у людей хворих на інсуліннезалежний ЦД. Отримані результати вказують, що із збільшенням терміну вживання алкоголю зростають основні показники розвитку цукрового діабету 2 типу. Отже, регулярне вживання алкоголю у метаболічно значимих дозах може призводити до розвитку переддіабетичного стану.

Дослідження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну є одним із основних діагностичних критеріїв підтвердження розвитку переддіабетичного стану. На рисунку 6 представлено криві, які відображають, наскільки швидко нормалізується рівень глюкози в крові у відповідь на введення екзогенного інсуліну у групі контрольних тварин та щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

В попередніх дослідженнях нами було показано зниження швидкості засвоєння глюкози периферичними тканинами в 1,3 раза у щурів з цукровим діабетом 2 типу порівняно з показниками контрольної групи тварин, що

узгоджується з літературними даними та відповідає загальній картині розвитку та перебігу діабету 2 типу. Для підтвердження можливості розвитку переддіабетичного стану у щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією необхідно було провести тест на визначення інсулінорезистентності.

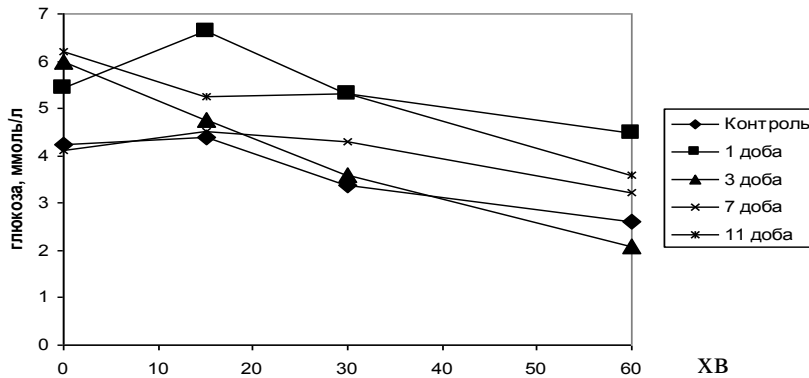


Рис 6 Глікемічні криві отримані у ході інсуліно-глюкозотолерантного тесту у групі контрольних тварин та в групі тварин з хронічною алкогольною інтоксикацією, (n=7-8);

Під час дослідження встановлено зростання швидкості засвоєння глюкози периферичними тканинами на 1 добу (в 1,5 раза) та 3 добу (в 1,3 раза) розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. В більш пізні терміни на 7 та 11 добу експерименту спостерігається зниження швидкості засвоєння глюкози, що може вказувати на розвиток стану інсулінорезистентності характерного для ЦД 2 типу.

Проведені дослідження дозволяють виявити дисбаланс центральної та периферичної ланок серотонінергічної системи та показати, що до розвитку хронічної алкогольної інтоксикації залучений шлях біосинтезу серотоніну. Отримані в роботі дані свідчать про інформативність досліджуваних показників для оцінки порушень шляху біосинтезу серотоніну, виникнення переддіабетичного стану за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

Таким чином, отримані результати свідчать про виникнення переддіабетичного стану у щурів на фоні розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Хронічне та надмірне вживання етанолу призводить до можливого розвитку цукрового діабету 2 типу, свідченням чого є резистентність до інсуліну, порушення гомеостазу глюкози, зміни основних показників вуглеводного та ліпідного обміну.

Представлені результати вказують, на те, що з'ясування внеску хронічного вживання алкоголю на розвиток переддіабетичного стану є дуже важливими для клінічних та практичних досліджень. Отримані нами дані, можуть сприяти поясненню суперечливих результатів, що стосуються зв'язку між алкоголізмом і цукровим діабетом 2 типу. За умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації порушується толерантність до глюкози і виникає резистентність до інсуліну, і це може бути одним з механізмів переддіабетичного стану. Розуміння патофізіологічних основ цих механізмів сприятимуть пошуку нових підходів до терапевтичної стратегії лікування як алкоголізму так і діабету.

ВИСНОВКИ

1. В дисертації відповідно до поставленої мети проведено комплексне дослідження деяких ланок метаболізму серотоніну та встановлено його участь в механізмах розвитку переддіабетичного стану на фоні хронічної алкогольної інтоксикації. В результаті проведених експериментальних комплексних досліджень встановлено, що розвиток хронічної алкогольної інтоксикації може супроводжуватись виникненням переддіабетичного стану у піддослідних тварин, що є фактором ризику розвитку цукрового діабету 2 типу. Причиною цих патологічних станів є розвиток значного дисбалансу у системі біосинтезу як периферичного, так і центрального пулу серотоніну в організмі тварин.
2. Визначено основні біохімічні показники сироватки крові щурів, які свідчать про значні порушення вуглеводного, ліпідного та білкового обміну за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.
3. Встановлено зниження вмісту триптофану в 1,2 раза та зростання вмісту серотоніну в 2,9 раза в клітинах слизової оболонки 12-палої кишки на 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Показано зростання вмісту триптофану та серотоніну в 1,7 раза в сироватці крові щурів на 11 добу розвитку хронічної алкогольної інтоксикації порівняно зі значеннями контрольної групи тварин.
4. Показано зростання вмісту триптофану та зниження серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації в 4,1 та 1,2 раза відповідно порівняно з контрольними показниками.
5. Доведено, що зростання триптофану у мозку піддослідних щурів пов'язано: зі зменшенням вмісту амінокислот, що конкурують з триптофаном за проходження гематоенцефалічного бар'єру; зростанням вмісту триптофану в крові та підвищенням співвідношення певних ліпідних фракцій в плазмі крові.
6. Встановлено підвищення триптофан-гідроксилазної та моноаміноксигеназної активності в 1,4 та 1,2 раза у головному мозку щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації порівняно з контрольною групою тварин.
7. Доведено значне підвищення вмісту ключових прогностичних показників виникнення переддіабетичного стану в різні терміни формування хронічної алкогольної інтоксикації. Показано зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну в усі терміни розвитку хронічної алкогольної інтоксикації, що може свідчити про розвиток діабету 2 типу у піддослідних тварин.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Войтенко В.В. Оцінка розвитку експериментальної алкогольної інтоксикації / Войтенко В., Степанець І., Конопельнюк. В., Савчук О., Остапченко Л. // Вісник

Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2013. – № 63. – С. 17-19. *(Особистий внесок здобувача – проведено пошук та аналіз літературних даних).*

2. Войтенко В.В. Вміст серотоніну та триптофану в сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації / Конопельнюк В.В., Войтенко В.В., Савчук О.М., Остапченко Л.І. // Одеський медичний журнал. – 2013. – № 2(136). – С. 8-11. *(Особистий внесок здобувача – дослідження вмісту серотоніну та триптофану, статистична обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

3. Войтенко В.В. Ключові показники шляху біосинтезу серотоніну в мозку щурів за умов хронічної дії алкоголю. / Конопельнюк В.В., Войтенко В.В., Савчук О.М., Остапченко Л.І. // Біологічні студії. Львів. – 2013 – Т. 7, № 1. – С. 63–70. *(Особистий внесок здобувача – дослідження активності ферментів, статистична обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

4. Войтенко В.В. Механізми виникнення переддіабетичного стану за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації” / В.В. Войтенко, В.В. Конопельнюк, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 33-39. *(Особистий внесок здобувача – дослідження вмісту основних показників розвитку переддіабетичного стану, статистична обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

5. Войтенко В.В. 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 // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія біологія. – 2013. – № 1056(17). – С. 17-22. *(Особистий внесок здобувача – дослідження активності ферменту, статистична обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

6. Войтенко В.В. Вміст амінокислот у сироватці крові щурів при хронічній алкогольній інтоксикації / В.В. Конопельнюк, В.В. Войтенко., О.М. Савчук., Л.І. Остапченко // Лабораторна діагностика. – 2013. – № 1(63). – С. 44-47. *(Особистий внесок здобувача – дослідження вмісту амінокислот сироватці крові, статистична обробка та аналіз даних, підготовка матеріалів до друку).*

7. Войтенко В.В. Вміст мікро- та мікроелементів в тканинах печінки щурів за хронічної алкогольної інтоксикації та при введенні ортовокислого цинку / Войтенко В.В., Степанець І.О., Чайка В.О. // Біологія: від молекули до біосфери: VI Міжнародна конференція молодих науковців, 22-25 листопада 2011 р.: матер. конфер. – Харків, 2011. – С.51.

8. Войтенко В.В. Активность интерферон-зависимой 2',5' олигоденилат синтетазы в лимфоидных клетках тимуса и селезенки крыс при хронической алкогольной интоксикации / Войтенко В.В., Компанец И.В., Гадилия А.П., Билук А.А., Остапченко Л.І. // Тенденция развития биологии, химии, физики: Международная заочная научно-практическая конференция, 6 июня 2012 г. : матер. конфер. –г. Новосибирск, 2012. – С. 14-19.

9. Войтенко В.В. Содержание некоторых элементов в тканях печени крыс при хронической алкогольной интоксикации с последующим введением уксуснокислого цинка / Войтенко В.В., Степанец И.А., Кудрявцева А.Г., Остапченко Л.И. // Санкт-Петербург – Гастро-2011: Международный форум, 14–16 мая 2011 р. : матер. конфер. – Санкт-Петербург, 2011. – С. М15.

10. Войтенко В.В. Вміст церулоплазміну в сироватці крові за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації та при введенні оцтовокислого цинку / Степанець І.О., Войтенко В.В., Остапченко Л.І., Гаділія О.П. // Молодь та поступ біології: VIII Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів, 3-6 квітня 2012 р. : матер. конфер. – Львів, 2012. – С. 37.

11. Войтенко В.В. Вплив хронічної алкогольної інтоксикації на активність інтерферон-індукованого ферменту 2',5'-олігоаденілат –синтетази в лімфоцитах селезінки щурів. / Войтенко В.В., Степанець І.О., Компанець І.В., Харченко О.І. // Молодь та поступ біології: VIII Міжнародна наукова конференція студентів та аспірантів, 3-6 квітня 2012 р. : матер. конфер. – Львів, 2012. – С. 79.

12. Войтенко В.В. Активність 2',5'-олігоаденілат–синтетази у лімфоцитах тимусу щурів при хронічній алкогольній інтоксикації та введенні оцтовокислого цинку / Компанець І.В., Войтенко В.В., Степанець І.О., Білюк А.А., Колегаєв О.В. // Адаптационные живих систем: Междисциплинарная научная конференция, 11–16 июня 2012 г. : матер. конфер. – Новый Свет, Крым, 2012. – С. 151.

13. Voytenko V.V. Content of serotonin and monoaminoxidase activity in rats blood serum during chronic alcoholic intoxication / Voytenko V.V., Konopelnyuk V.V. // Physiology: from molecules to the body: II scientific conference of young physiologists, 9-10 october 2012. : Book of Abstracts. – Kyiv, 2012. – P. 49-50.

14. Войтенко В.В. Вміст серотоніну в головному мозку щурів за умов експериментальної алкогольної інтоксикації / Войтенко В.В., Конопельнюк В.В. // Біологія: від молекули до біосфери: VII Міжнародна конференція молодих вчених, 20-23 листопада 2012 р. : матер. конфер. – Харків, 2012. – С. 36-37.

15. Войтенко В.В. Влияние ацетата цинка на содержание цитохрома P450 в гепатоцитах крыс в условиях развития хронической алкогольной интоксикации / Харченко О.И., Богун Л.И., Войтенко В.В., Колегаев А.В., Остапченко Л.И. // Биологически активные вещества и материалы: Международная междисциплинарная научная конференция, 27 мая-1 июня 2013 г. : матер. конфер. – Крым, Новый Свет, 2013. – С. 151.

анотація

Войтенко В.В. Участь серотоніну в механізмах розвитку переддіабетичного стану у щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2013.

За умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації досліджено функціонування шляху біосинтезу серотоніну. Досліджено та проаналізовано стан деяких ланок вуглеводного та ліпідного обмінів в сироватці крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації.

В ході досліджень встановлено зміну вмісту основних біохімічних показників сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації порівняно з контрольними значеннями. В результаті проведених нами досліджень показано, що за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації відбулося порушення функціонування шляху біосинтезу серотоніну.

Досліджено основні показники виникнення переддіабетичного стану на фоні розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Показано зниження швидкості засвоєння глюкози, що може вказувати на розвиток інсулінорезистентності, фактору ризику виникнення ЦД 2 типу. В результаті проведених досліджень встановлено зростання вмісту інсуліну, холестеролу, тригліцеридів, глюкози, глікозилизованого гемоглобіну та ЛПНЩ у сироватці крові щурів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

Таким чином, результати роботи вказують на виникнення переддіабетичного стану у щурів на фоні розвитку хронічної алкогольної інтоксикації. Хронічне та надмірне вживання етанолу може призводити до розвитку цукрового діабету 2 типу, що проявляється виникненням резистентності до інсуліну, порушенням гомеостазу глюкози, зміною основних показників вуглеводного та ліпідного обміну.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, серотонін, переддіабетичний стан.

АННОТАЦІЯ

Войтенко В.В. Участие серотонина в механизмах развития преддиабетического состояния у крыс с хронической алкогольной интоксикацией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.04 - биохимия. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2013.

При развитии хронической алкогольной интоксикации исследован путь биосинтеза серотонина (активности триптофан-гидроксилазы, триптофан-декарбоксилазы, моноаминоксидазы и содержание триптофана, 5-гидрокситриптофана и серотонина). Проведена оценка состояния состояния углеводного и липидного обмена в сыворотке крови крыс в условиях развития хронической алкогольной интоксикации (исследовано содержание глюкозы, триглицеридов, холестерина, скорость усвоения глюкозы периферической тканями в ответ на инсулин, инсулина, гликозилированного гемоглобина). Проанализировано содержание некоторых биохимических показателей сыворотки крови. Установлено изменение содержания основных биохимических показателей сыворотки крови крыс при развитии хронической алкогольной интоксикации по сравнению с

контрольными значениями. В результате проведенных нами исследований показано, что при развитии хронической алкогольной интоксикации нарушается функционирование пути биосинтеза серотонина. Установлено повышение содержания серотонина в сыворотке крови и снижение - в головном мозге крыс. Исследованы основные показатели возникновения преддиабетического состояния на фоне развития хронической алкогольной интоксикации. Показано увеличение скорости усвоения глюкозы периферическими тканями на 1 и 3 сутки развития хронической алкогольной интоксикации. В более поздние сроки (на 7 и 11 сутки) эксперимента наблюдается снижение скорости усвоения глюкозы, что может указывать на развитие инсулинорезистентности, фактора риска возникновения СД 2 типа. В результате проведенных исследований установлено повышение содержания инсулина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, гликозилированного гемоглобина и ЛПНП в сыворотке крови крыс с хронической алкогольной интоксикацией по сравнению со значениями контрольной группы животных. Таким образом, результаты свидетельствуют об возникновении преддиабетического состояния у крыс на фоне развития хронической алкогольной интоксикации. Хроническое и чрезмерное употребление этанола может приводить к развитию сахарного диабета 2 типа, о чем свидетельствует возникновение резистентности к инсулину, нарушение гомеостаза глюкозы, изменение показателей углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, серотонин, преддиабетическое состояние.

ANNOTATION

Voitenko V.V. The role of serotonin in the mechanisms of prediabetes in rats with chronic alcohol intoxication. – Manuscript.

Dissertation for the candidate of biological sciences degree in specialty 03.00.04 – Biochemistry. – Kyiv National Taras Shevchenko University the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2013.

Functioning of serotonin biosynthesis pathway under conditions of chronic alcohol intoxication has been investigated. Carbohydrate and lipid metabolism in blood of rats serum under conditions of chronic alcohol intoxication has been investigated and analyzed. Changes of basic serum biochemical parameters in rats under conditions of chronic alcohol intoxication, compared with those in control, have been found.

The disruption of the serotonin biosynthesis pathway under conditions of chronic alcohol intoxication has been shown.

Basic indicators of the prediabetes occurrence on chronic alcohol intoxication have been investigated. Reducing of the glucose absorption rate, which may indicate the development of insulin resistance, a risk factor at type 2 diabetes, has been found. The increase of insulin, cholesterol, triglycerides, glucose, glycated haemoglobin and low-density lipoproteins in the blood serum of rats chronic alcohol intoxication has been found.

Thus, the results indicate the occurrence of prediabetes in rats under conditions of chronic alcohol intoxication. Chronic and excessive consumption of ethanol can

development of type 2 diabetes, as a result of insulin resistance, impaired glucose homeostasis and changes in carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: chronic alcohol intoxication, serotonin, prediabetes.