

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА СТРУКТУР ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕТАНОЛОВОМУ ОТРУЄННІ

**Вступ.** Етанолова інтоксикація ушкоджує майже всі органи та системи організму. Структурно-функціональні зміни передміхурової залози при цьому повністю не вивчено.

**Мета дослідження** – експериментально дослідити зміни показників антиоксидантної системи та структур передміхурової залози при етаноловій інтоксикації.

**Методи дослідження.** Досліди проведено на 62 статевозрілих щурах-самцях, яких поділили на дві групи: 1-ша група (30 тварин) слугувала контролем; щурам 2-ї групи (32 тварини) внутрішньошлунково вводили 30 % розчин етанолу в дозі 2 мл на 100 г маси тіла протягом 28 діб 1 раз на добу. Через місяць від початку експерименту здійснювали евтаназію піддослідних тварин шляхом кровопускання за умов використання тіопенталового наркозу. В гомогенатах передміхурової залози визначали супероксиддисмутазну, глутатіонпероксидазну, глутатіонредуктазну, каталазну активність, вміст SH-груп та церулоплазміну. З передміхурової залози виготовляли гістологічні препарати, на яких гістостереометрично визначали відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів артерій, вен, залозистих епітеліоцитів, міоцитів, стромально-паренхіматозні відношення у досліджуваному органі. Проводили кореляційний аналіз між досліджуваними кількісними морфологічними параметрами та показниками антиоксидантного захисту з визначенням коефіцієнта парної кореляції. Кількісні показники обробляли статистично.

**Результати й обговорення.** Тривала етанолова інтоксикація експериментальних тварин призвела до вираженого погіршення антиоксидантного захисту передміхурової залози та ураження її структурних компонентів. Під час кореляційного аналізу виявлено сильні та значні зворотні взаємозв'язки переважно між ензимними показниками антиоксидантного захисту і відносними об'ємами ушкоджених залозистих епітеліоцитів, ендотеліоцитів артерій, вен та стромально-паренхіматозними відношеннями у передміхуровій залозі.

**Висновки.** При тривалому етаноловому отруєнні лабораторних статевозрілих білих щурів-самців суттєво погіршується антиоксидантний захист передміхурової залози, що свідчить про виражене зниження супероксиддисмутазної, глутатіонпероксидазної, глутатіонредуктазної, каталазної активності, вмісту SH-груп та церулоплазміну. Вираження порушень антиоксидантного захисту досліджуваного органа корелює зі ступенем його структурних ушкоджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: передміхурова залоза; антиоксидантна система; етанол.

ВСТУП. Тривале, систематичне вживання етанолу нерідко призводить до алкоголізму, який негативно впливає на здоров'я, поведінку в побуті, працездатність населення, шкодить добробуту та руйнує моральні засади суспільства. Алкоголізм є розповсюдженою патологією, що має тенденцію до зростання, нерідко спричиняє інвалідизацію та смертність населення і є важливою медичною та соціальною проблемою. Тривала етанолова інтоксикація ушкоджує майже всі органи і системи, ступінь функціонально-структурних порушень яких при цьому не однаковий та залежить від тривалості й вираження інтоксикації [1–3].

© М. С. Гнатюк, С. О. Нестерук, Л. В. Татарчук, О. Б. Ясіновський, 2023.

Етанол і його метаболіти мають потужну мембранотропну дію, що ускладнюється вираженим зростанням ендогенної інтоксикації, посиленням ліпопероксидації, зниженням антиоксидантного захисту, погіршенням мікрогемодинаміки, порушенням обмінних процесів в організмі, структурно-функціональними змінами в усіх органах та системах [4–6].

У сучасних джерелах медико-біологічної літератури йдеться про те, що тривале та систематичне вживання етанолу призводить до ушкодження і дисфункції серцево-судинної, травної, нервової, ендокринної та імунної систем організму [4, 7, 8]. Відомо, що антиоксидантній системі відведено важливу роль у патоморфо-

генезі багатьох патологічних станів, проте її взаємозв'язків зі структурно-функціональними змінами передміхурової залози при етаноловому отруєнні повністю не з'ясовано.

Мета дослідження – експериментально дослідити зміни показників антиоксидантної системи та структур передміхурової залози при етаноловій інтоксикації.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Біохімічними та кількісними морфологічними методами вивчено передміхурову залозу 62 лабораторних статевозрілих білих щурів-самців, яких поділили на дві групи: 1-ша група включала 30 експериментальних інтактних тварин, 2-га – 32 щурів, які перебували в умовах хронічного алкогольного отруєння, яке викликали шляхом внутрішньошлункового введення 30 % розчину етанолу в дозі 2 мл на 100 г маси тіла протягом 28 днів 1 раз на добу [3]. Через місяць від початку експерименту здійснювали евтаназію піддослідних тварин шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом.

У гомогенатах передміхурової залози визначали супероксиддисмутазу (СОД), глутатіонпероксидазу (ГП), глутатіонредуктазу (ГР), каталазу (КАТ) активність, вміст SH-груп та церулоплазміну (ЦП) [9–11].

З передміхурової залози білих щурів вирізали шматочки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну. Проводили їх через етилові спирти зростаючої концентрації і поміщали у парафінові блоки. Мікротомні зрізи товщиною 5–7 мкм після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозин, за Ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом, Массоном, толудіновим синім [12].

Гістостереометрично на мікропрепаратах визначали відносні об'єми ушкоджених ендотеліоцитів артерій (ВОУАЕн), вен (ВОУВен), залозистих епітеліоцитів (ВОУЕп), міоцитів (ВОУМ), стромально-паренхіматозні відношення (СПВ) у досліджуваному органі [13]. Морфометрію досліджуваних структур передміхурової залози проводили за допомогою світлового мікроскопа Olympus VX-23 із цифровою відеокамерою і

пакетом прикладних програм “Відео-тест 5,0” та “Відео-розмір 5,0”.

Здійснювали також кореляційний аналіз між досліджуваними кількісними морфологічними параметрами та показниками антиоксидантного захисту з визначенням коефіцієнта парної кореляції (r). При аналізі кореляційних зв'язків між вказаними біохімічними та морфометричними показниками сильним кореляційним зв'язком вважали значення коефіцієнта парної кореляції в межах від 0,7 до 0,9, значним – при 0,5–0,7, помірним – при 0,3–0,5, слабким – при <0,3 [13]. Утримували щурів, виконували експерименти на них та здійснювали їх евтаназію, дотримуючись Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001), і Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Отримані кількісні показники обробляли статистично. Обробку одержаних даних проведено у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України у програмному пакеті “Statsoft Statistica” (ліцензія № ВХХR303F737429FA-8). Достовірність різниці між порівнюваними характеристиками визначали за критерієм Стьюдента [14, 15].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Дані, отримані в результаті проведення дослідження, наведено в таблицях 1, 2. Усесторонній аналіз показників стану антиоксидантної системи передміхурової залози показав, що при тривалій етаноловій інтоксикації вони всі суттєво змінювалися.

Так, за умов змодельованого експерименту супероксиддисмутазна активність у гомогенатах передміхурової залози з вираженою статистично достовірною різницею ( $p < 0,001$ ) знизилася на 48,9 %. Подібно до встановленого пригнічувалася глутатіонредуктазна, глутатіонпероксидазна і каталазна активність. З'ясовано, що при тривалій дії на організм експериментальних

Таблиця 1 – Показники антиоксидантного захисту передміхурової залози експериментальних тварин ( $M \pm m$ )

Показник	Група спостереження	
	1-ша	2-га
СОД, ум. од./г протеїну	0,460±0,003	0,235±0,002***
ГР, мколь/(хв·г протеїну)	7,70±0,06	4,14±0,03***
ГП, мколь/(хв·г протеїну)	9,40±0,08	5,30±0,04***
КАТ, мкат/кг	0,186±0,002	0,098±0,001***
SH-групи, ммоль/кг	5,58±0,05	3,26±0,02***
ЦП, мл/кг	80,3±0,7	48,5±0,4***

Примітка. Тут і в таблиці 2: \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблиця 2 – Кількісні морфологічні параметри передміхурової залози експериментальних тварин (M±m)

Показник	Група спостереження	
	1-ша	2-га
ВОУАЕн, %	2,10±0,05	22,50±0,18***
ВОУВЕН, %	2,30±0,03	21,62±0,18***
ВОУЕп, %	2,40±0,02	47,20±0,45***
ВОУМ, %	2,20±0,02	28,90±0,36***
СПВ	0,17±0,01	0,28±0,02***

тварин етанолу глутатіонредуктазна активність у досліджуваному органі зі статистично достовірною різницею ( $p < 0,001$ ) зменшилася на 46,2 %, глутатіонпероксидазна – на 43,6 % ( $p < 0,001$ ), а каталазна – на 47,3 % ( $p < 0,001$ ).

У змодельованих експериментальних умовах рівень SH-груп у гомогенатах передміхурової залози зменшився з (5,58±0,05) до (3,16±0,02) ммоль/кг. Наведені біохімічні показники статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися між собою. При цьому остання цифрова величина виявилася меншою за попередню на 41,5 %. Рівень церулоплазміну в досліджуваному органі при дії на організм експериментальних тварин етанолу також із високим ступенем статистично достовірної різниці ( $p < 0,001$ ) знизився на 39,6 %. Отже, під впливом тривалого введення в організм лабораторних статевозрілих білих щурів-самців етанолу в досліджуваному органі зменшується концентрація неензимних та ензимних антиоксидантів. Зниження активності останніх більш виражене.

Результати проведених досліджень показали також, що при тривалому етаноловому отруєнні щурів виражено змінювалися досліджувані кількісні морфологічні параметри передміхурової залози. Так, відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів у артеріях передміхурової залози статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) зріс у 10,7 раза, а аналогічний показник у венах досліджуваного органа – в 9,4 раза ( $p < 0,001$ ). Аналогічно у змодельованих експериментальних умовах збільшувалися відносні об'єми ушкоджених залозистих епітеліоцитів та міоцитів досліджуваного органа. Відносний об'єм ушкоджених залозистих епітеліоцитів передміхурової залози у змодельованому експерименті збільшився в 19,6 раза, міоцитів – у 13,1 раза ( $p < 0,001$ ). За умов етанолового отруєння лабораторних статевозрілих білих щурів-самців виражено змінювалися в передміхуровій залозі стромально-паренхіматозні відношення. Так, у контрольних спостереженнях вказаний морфометричний параметр дорівнював 0,17±0,01, при етаноловому отруєнні – 0,28±0,02. Останній кількісний морфологічний показник перевищував попередній у 1,65 раза ( $p < 0,001$ ), що свідчило про значне

збільшення стромальних структур у передміхуровій залозі.

Під час кореляційного аналізу виявлено сильні зворотні взаємозв'язки переважно між ензимними показниками антиоксидантного захисту та відносним об'ємом ушкоджених залозистих епітеліоцитів передміхурової залози. Так, коефіцієнт парної кореляції між вказаним морфометричним параметром та супероксиддисмутазною активністю дорівнював ( $r = -0,83 \pm 0,02$ ), каталазною – ( $r = -0,75 \pm 0,02$ ). Досліджувані кореляційні взаємозв'язки між стромально-паренхіматозними відношеннями у передміхуровій залозі за умов змодельованого експерименту та активністю вищевказаних ензимних антиоксидантів були дещо меншими ( $r = -0,66 \pm 0,02$ ), тобто значними. Майже аналогічні взаємозв'язки виявлено між активністю більшості ензимних антиоксидантів і відносними об'ємами ушкоджених артеріальних та венозних ендотеліоцитів ( $r = -0,62 - 0,68$ ).

Отримані дані дозволяють стверджувати, що існує залежність між антиоксидантною системою і структурними компонентами передміхурової залози за умов тривалої етанолової інтоксикації організму. При проведеному етаноловому отруєнні виражено погіршується антиоксидантний захист передміхурової залози, уражаються її структури та знижуються резерви адаптації.

Мікроскопічно у передміхуровій залозі при етаноловій інтоксикації спостерігали виражені судинні розлади: переважно венозні судини розширені, повнокровні, відмічено набряк стромы, осередки дистрофічно, некробіотично змінених ендотеліоцитів, епітеліоцитів залоз, міоцитів, стромальних структур, локальні клітинні інфільтрати, склеротичні процеси, десквамацію та проліферацію ендотеліоцитів. Останнє свідчило про наявність гіпоксії. Ендотеліоцити судин були з явищами набряку, просяканням їх мембрани білками плазми. Плазморагію спостерігали також у паравазальних просторах. У деяких судинах виявляли вогнища фібриноїдного набухання та некрозу, що вказувало на їх виражене ушкодження. Виражене ушкодження структур передміхурової залози підтверджували наведені вище гістостереометричні параметри (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ. 1. При тривалому етаноловому отруєнні лабораторних статевозрілих білих щурів-самців суттєво погіршується антиоксидантний захист передміхурової залози, що свідчить про виражене зниження супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, каталази активності, вмісту SH-груп та церулоплазміну.

2. Вираження порушень антиоксидантного захисту досліджуваного органа корелює зі ступенем його структурних ушкоджень.

**Перспективи подальших досліджень.** Всестороннє адекватне вивчення особливостей стану антиоксидантної системи і структур передміхурової залози при етаноловій інтоксикації дозволить суттєво розширити й уточнити діагностику, корекцію та профілактику досліджуваної патології.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Molina P. E. Binge Drinking's effects on the body / P. E. Molina, S. Nelson // *Alcohol Res.* – 2018. – **39** (1). – P. 99–109.

2. Witkiewicz K. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder / K. Witkiewicz, R. Z. Litten, L. Leggiom // *Science advances.* – 2019. – **5** (9). – P. 40–43.

3. Нестерук С. О. Показники ендогенної інтоксикації у щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації / С. О. Нестерук, І. М. Клішч // *Мед. та клініч. хімія.* – 2023. – **25**, № 1 (95). – С. 29–33.

4. Костюк О. А. Роль біохімічних розладів в розвитку етанолових фіброзу та цирозу печінки у високо- та низькоемоційних щурів / О. А. Костюк, О. В. Денефіль // *Мед. та клініч. хімія.* – 2020. – **22**, № 4 (86). – С. 56–62.

5. Сілкина В. В. Морфометрична характеристика резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла слинних залоз при хронічній етаноловій інтоксикації // В. В. Сілкина, К. С. Волков, К. В. Шевченко // *Морфологія.* – 2018. – **12**, № 1. – С. 51–54.

6. Alcohol binge-induced cardiovascular dysfunction involves endocannabinoid-CB1-R signaling / J. Paloczi, C. Matyas, R. Cinar, Z. V. Varga // *JACC. Basic to translational science.* – 2019. – **4** (5). – P. 625–637.

7. Fernández-Solà, J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy / J. Fernández-Solà // *Nutrients.* – 2020. – **12** (2). – P. 572–576.

8. Макодрай Ю. І. Показники ендогенної інтоксикації у щурів при доброякісній гіперплазії про-

стати на тлі токсичної дії етанолу / Ю. І. Макодрай, І. М. Клішч // *Мед. та клініч. хімія.* – 2021. – **23**, № 4 (90). – С. 10–14.

9. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині : довідник / [В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.] ; за ред. В. В. Влізла. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.

10. Shend Y. Superoxide dismutases and superoxide reductases / Y. Shend, I. A. Abrey, D. E. Cabelli // *Chem. Rev.* – 2014. – **114**. – P. 3854–3918.

11. Гнатюк М. С. Стан антиоксидантної системи експериментальних тварин при пошкодженні дванадцятипалої кишки за умов пострезекційної портальної гіпертензії / М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук // *Мед. та клініч. хімія.* – 2017. – **19**, № 4. – С. 81–86.

12. Варенюк І. М. Методи цито-гістологічної діагностики / І. М. Варенюк, М. І. Держинський. – К. : Інтерсервіст, 2019. – 456 с.

13. Морфометричні аспекти ремоделювання артеріального русла передміхурової залози в умовах хронічної алкогольної інтоксикації / С. О. Нестерук, М. С. Гнатюк, Л. В. Татарчук, Н. Я. Монастирська // *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* – 2023. – № 1. – С. 141–146.

14. Голованова І. А. Основи медичної статистики / І. А. Голованова, І. В. Белікова, Н. О. Ляхова. – Полтава : УМСА, 2019. – 340 с.

15. Petrie A. *Medical statistics at a Glance*. 4<sup>th</sup> ed. / A. Petrie, C. Sabin. – New York: Wiley, 2019. – 326 p.

## REFERENCES

1. Molina, P.E., Nelson, S. (2018). Binge Drinking's effects on the body. *Alcohol Res.*, 39 (1), 99-109.

2. Witkiewicz K., Litten, R.Z., Leggiom, L. (2019). Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Science Advances*, 5 (9), 40-43.

3. Nesteruk, S.O., Klishch, I.M. (2023). Indicators of endogenous intoxication in rats under conditions of

chronic alcohol intoxication. *Medical and Clinical Chemistry*, 25, 1 (95), 29-33.

4. Kostyuk, O.A., Denefil, O.V. (2020). The role biochemical disorders in the development of ethanol fibrosis and cirrhosis of the liver in high and low emotional rats. *Medical and Clinical Chemistry*, 22 (4), 56-62 [in Ukrainian].

5. Silkina, V.V., Volkov, K.S., Shevchenko, K.V. (2018). Morphometric characteristics of the resistive link of the hemomicrocirculatory bed of the salivary glands in chronic ethanol intoxication. *Morphologia*, 12(1), 51-54 [in Ukrainian].
6. Paloczi, J., Matyas, C., Cinar, R., Varga, Z.V. (2019). Alcohol binge-induced cardiovascular dysfunction involves endocannabinoid-CB1-R signaling. *JACC. Basic to Translational science*, 4 (5), 625-637.
7. Fernández-Solà, J. (2020). The effects of ethanol on the heart: Alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*, 12 (2), 572-576.
8. Makodrai, Yu.I., & Klishch, I.M. (2021). Indicators of endogenous intoxication in rats with benign prostatic hyperplasia under toxic effect of ethanol. *Medical and Clinical Chemistry*, 23 (4), 10-14 [in Ukrainian].
9. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., Ratysh, I.V. (2012). *Laboratory research methods in biology animal husbandry and veterinary medicine*. Handbook. Lviv: Spolon [in Ukrainian].
10. Shend, Y., Abrey, I.A., Cabelli, D.E. (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chem. Rev.*, 114, 3854-3918.
11. Hnatjuk, M.S., Tatarchuk, L.V. (2017). State of antioxidant system of experimental animals of duodenum damage in condition of postresection portal hypertension. *Medical and Clinical Chemistry*, 19 (4), 81-86 [in Ukrainian].
12. Vareniuk, I.M., Dzerzhynsky, M.E. (2019). *Methods of cyto-histological diagnosis*. Kyiv: Interservict [in Ukrainian].
13. Nesteruk, S.O., Hnatjuk, M.S., Tatarchuk, L.V., Monastyrska, N.Ja. (2023). Morphometric aspects of remoderation of the arterial bed of the prostate in conditions of chronic alcohol intoxication. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 1, 141-146 [in Ukrainian].
14. Holovanova, I.A., Byelikova, I.V., Liakhova, N.O. (2019). *Basics of medical statistics*. Poltava: UMSA [in Ukrainian].
15. Petrie, A., Sabin, C. (2019). *Medical statistics at a Glance*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Wiley.

Отримано 21.07.2023

Адреса для листування: М. С. Гнатюк, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: hnatjuk@tdmu.edu.ua.

M. S. Hnatjuk, S. O. Nesteruk, L. V. Tatarchuk, O. B. Jasinovsky  
I. HORBACHEVSKY TERNOPIIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## FEATURES OF CHANGES IN INDICATORS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM AND STRUCTURE OF THE PROSTATE GLAND AT ETHANOL INTOXICATION

### Summary

**Introduction.** Ethanol intoxication damages almost all organs and systems of the body. Structural and functional changes of the prostate gland have not been fully studied.

**The aim of the study** – to experimentally investigate changes in the indicators of the antioxidant system and structures of the prostate gland at ethanol intoxication.

**Research Methods.** Experiments were conducted on 62 sexually mature male rats, which were divided into two groups. Group 1 (30 animals) served as a control, the animals of group 2 (32 rats) were injected intragastrically with a 30 % ethanol solution at a dose of 2 ml per 100 g of body weight for 28 days once a day. A month after the start of the experiment, the experimental animals were euthanized by bloodletting under thiopental anesthesia. The activities of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase, the content of SH groups and ceruloplasmin were determined in prostate homogenates. Histological preparations were made from the prostate, on which the relative volumes of damaged endotheliocytes of arteries, veins, glandular epitheliocytes, myocytes, and stromal-parenchymatous relations in the examined organ were determined histostereometrically. A correlation analysis was conducted between the studied quantitative morphological parameters and indicators of antioxidant protection with the determination of the pairwise correlation coefficient. Quantitative indicators were processed statistically.

**Results and Discussion.** Long-term ethanol intoxication of experimental animals leads to a pronounced deterioration of the antioxidant protection of the prostate and damage to its structural components. Correlation analysis revealed strong and significant inverse relationships mainly between enzymatic indicators of antioxidant protection and the relative volume of damaged glandular epitheliocytes, endotheliocytes of arteries, veins, and stromal-parenchymatous relations of the prostate.

**Conclusions.** Long-term ethanol intoxication of laboratory sexually mature white male rats the antioxidant protection in the prostate significantly deteriorates, which is evidenced by a pronounced decrease in the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase, the content of SH groups and ceruloplasmin. The expression of violations of the antioxidant protection of the organ under study correlates with the degree of its structural damage.

KEY WORDS: prostate; antioxidant system; ethanol.