

УДК 612.393.1+577.112.3+612.396.22

**Елена Генриховна Бадун¹, Алексей Владимирович Шуриберко², Екатерина Олеговна Казинец³,
Юрий Евгеньевич Разводовский⁴, Олег Евгеньевич Кузнецов⁵**

¹мл. науч. сотрудник сектора молекулярной генетики
отдела медико-биологических проблем алкоголизма

²руководитель сектора молекулярной биологии
отдела медико-биологических проблем алкоголизма

³мл. науч. сотрудник отдела медико-биологических проблем алкоголизма

⁴канд. биол. наук, зав. отделом медико-биологических проблем алкоголизма

⁵канд. биол. наук, доц., директор Института биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси

Alena Badun¹, Aliaksei Shuryberka², Katsiaryna Kazinets³, Yrii Razvodovsky⁴, Aleh Kuzniatsou⁵

¹Junior Researcher of the Molecular Biology Sector
of the Department of Biomedical Problems of Alcoholism

²Head of the Sector of Molecular Biology
of the Department of Medical and Biological Problems of Alcoholism

³Junior Researcher of the Department of Biomedical Problems of Alcoholism

⁴Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Medical and Biological Problems of Alcoholism

⁵Candidate of Biological Sciences, Associate Professor,
Director of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds
of National Academy of Sciences of Belarus

e-mail: ¹eshydowska@gmail.com; ²the_chemistry@tut.by; ³ekaterina.lichick@mail.ru;
⁴razvodovsky@tut.by; ⁵olegkuznetsov@inbox.ru

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА МИТОХОНДРИЙ С АНТИОКСИДАНТНЫМ СТАТУСОМ И СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКОВ- ТРАНСПОРТЕРОВ ZNT1, ZIP14 И MT-2 В СЕРДЦЕ КРЫС НА ФОНЕ ПЯТИСУТОЧНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Исследован элементный состав митохондрий, активность антиоксидантной системы, количество цитохрома P450 2E1, белков-транспортёров ZnT1, ZIP14 и MT-2 в сердце крыс при пятисуточной алкогольной интоксикации (АИ 5 сут.). Показано, что АИ 5 сут. приводит к повреждению кардиомиоцитов путем индукции свободнорадикальных процессов в ткани сердца, что сопровождается повышением активности каталазы, продуктов перекисного окисления липидов в сердце и плазме крови, количества сердечного митохондриального цитохрома P450 2E1. При этом установлено снижение глутатионпероксидазы в сердце и восстановленного глутатиона в цельной крови и сердце на фоне АИ 5 сут. Пятисуточная алкогольная интоксикация сопровождается повышением уровня кальция и снижением магния, цинка, железа и селена в митохондриях сердца крыс, а также подавляет работу ZIP14. Использование композиции L-аргинина и L-глутамин с цинком и магнием на фоне пятисуточной алкогольной интоксикации предупреждает окислительный стресс в ткани сердца, нивелирует изменения элементного состава митохондрий сердца, снижает количество цитохрома P450 и повышает экспрессию транспортных белков ZnT1, ZIP14, MT-2 в сердце.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, миокард, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, аминокислоты, микроэлементы, цитохром P450 2E1, металлотионеин-2.

Relationship of the Macro- and Microelement Composition of Mitochondria with Antioxidant Status and the Content of Transporter Proteins ZnT1, ZIP14 and MT-2 in the Heart of Rats During Five-Day Alcohol Intoxication

The elemental composition of mitochondria, the activity of the antioxidant system, the amount of cytochrome P450 2E1, transporter proteins ZnT1, ZIP14 and MT-2 in the heart of rats during five-day alcohol intoxication (AI 5 days) were studied. It has been shown that AI for 5 days leads to damage to cardiomyocytes by inducing free radical processes in the heart tissue, which is accompanied by an increase in the activity of catalase, lipid peroxidation products in the heart and blood plasma, and the amount of cardiac microsomal cytochrome P450 2E1. At the same time, a decrease in glutathione peroxidase in the heart and reduced glutathione in whole blood and heart was established against the background of AI for 5 days. Five-day alcohol intoxication is ac-

accompanied by an increase in calcium levels and a decrease in magnesium, zinc, iron and selenium in the mitochondria of the heart of rats, and also suppresses the functioning of ZIP14. The use of a composition of L-arginine and L-glutamine with zinc and magnesium against the background of five-day alcohol intoxication prevents oxidative stress in heart tissue, neutralizes changes in the elemental composition of heart mitochondria, reduces the amount of cytochrome P450 and increases the expression of transport proteins ZnT1, ZIP14, MT-2 in the heart.

Key words: alcohol intoxication, myocardium, lipid peroxidation, antioxidant system, amino acids, trace elements, cytochrome P450 2E1, metallothionein-2.

Введение

Алкогольная интоксикация (АИ) сопровождается кардиотоксическим действием, ингибируя активность ферментов цикла Кребса, дыхательной цепи митохондрий, снижая мембранный потенциал и респираторную активность митохондрий сердца. Нарушение функций митохондрий кардиомиоцитов приводит к изменению ионного транспорта в клетке и снижению их сократительной способности. Как следствие, при длительном и интенсивном воздействии АИ на миокард могут наблюдаться нарушения минерального гомеостаза и сдвиг биохимических показателей, приводящие к структурным изменениям в сердечной мышце [1]. Предполагаемые механизмы, ведущие к кардиотоксичности этанола, включают изменения в составе мембран, рецепторах, ионных каналах, внутриклеточных Ca^{2+} , переходных процессах и структурных белках, нарушение сократимости саркомера, окислительного стресса и апоптоза [2]. Метаболизм этанола через микросомальную этанол-окисляющую систему, включающую цитохром P450 2E1 (CYP2E1), играет важную роль в индуцированном этанолом окислительном стрессе, сопровождающемся интенсивным образованием активных форм кислорода, что способствует активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарастанию окислительных повреждений в клетке [2; 3]. Значимым источником активных форм кислорода (АФК) также являются биоэнергетические процессы в митохондриях. В совокупности окислительные повреждения, в том числе алкоголь-индуцированные, связаны с нарушением биоэнергетических процессов, снижением активности ферментов антиоксидантной системы, включая каталазу и глутатионпероксидазу [4].

В настоящее время широкое распространение получило изучение отдельных компонентов клетки (аминокислот, жирных кислот, химических элементов) в условиях АИ. Как показано в работах исследователей, алкогольная интоксикация влияет на пул свободных аминокислот в мозге [5], печени, скелетной мускулатуре и миокарде крыс [6]. Анализ литературных данных выявил ряд исследований, где было показано изменение содержания микроэлементов в образцах крови [7–9] и печени [10] пациентов с диагностированной алкогольной зависимостью. Подтверждена связь между развитием митохондриальной дисфункции и дефицитом микроэлементов (Ca, Fe, Zn, Se и др.) [11], которая обусловлена участием химических элементов в структуре металлопротеинов и в качестве кофакторов митохондриальных ферментов. В то же время недостаточно изучено содержание химических элементов при различных формах алкогольной интоксикации, отсутствуют данные о нарушении элементного состава митохондрий сердца.

Нарушение равновесия макро- и микроэлементов приводит к изменениям функционирования ферментов, механизмов регуляции генов, сдвигу окислительно-восстановительных процессов [12]. Непосредственное участие в синтезе и регуляции активности белков и ферментов принимают цинк и селен (металлотионеин (МТ) и глутатионпероксидаза (GPX)), которые необходимы для работы антиоксидантной системы [13]. Гомеостаз Ca^{2+} и Zn^{2+} тесно связаны друг с другом посредством внутриклеточного управления АФК, обеспечивая про-/антиоксидантный баланс кардиомиоцитов [14]. Ионы цинка, связанные с тиоловыми группами в МТ, являются лабильными к воздействию окислителей (H_2O_2 , NO и др.), что приводит к высвобождению цинка [15]. Антиоксидантные свойства цинка обусловлены индукцией экспрессии МТ и синтеза глутатиона,

регуляцией продукции оксидантов и окислительно-восстановительных сигналов [16]. Регуляция внутриклеточной концентрации ионов цинка жестко регулируется переносчиками цинка (ZnT, ZIP) и металлотионеином [18]. Прием цинка ослабляет вызванное этанолом истощение цинка и подавляет повышенную этанолом активность цитохрома P450 2E1 (CYP2E1), при этом увеличивает активность алкогольдегидрогеназы (АДГ). АДГ представляет собой металлофермент Zn, удаление Zn из АДГ приводит к полной потере его каталитической активности. Таким образом, вызванное этанолом истощение запасов цинка потенциально связано с изменением пути метаболизма этанола, к примеру, в «алкогольной печени» происходит переключение реакции от АДГ к CYP2E1 [17].

Злоупотребление этанолом ассоциировано с нарушением элементного баланса и развитием многих сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятными путями воздействия этанола, помимо токсического и окислительного повреждения, является влияние на транспортные пути ионов металлов. В обзорных статьях и оригинальных исследованиях изучена роль металлотионеинов при различных заболеваниях (сахарный диабет II типа, ишемическая болезнь сердца, онкология) [16; 18]. При этом недостаточно данных о роли металлотионеинов и белков-транспортеров при различных режимах алкогольной интоксикации.

Цель работы – изучение элементного состава митохондрий, активности антиоксидантной системы, цитохрома P450, белков-транспортеров ZnT1, ZIP14 и MT-2 в сердце крыс при пятисуточной алкогольной интоксикации, исследование возможности коррекции активности аминокислотным препаратом с цинком и магнием.

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на крысах-самцах линии Wistar массой 260–270 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси. Все эксперименты с животными выполняли в соответствии с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского союза № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Опыты проводили на трех экспериментальных группах животных: «Контроль» – животные, которым интрагастрально вводили воду в эквивалентных количествах ($n = 10$); «АИ 5 сут.» – форсированная пятисуточная алкогольная интоксикация ($n = 11$) моделировалась по Majchrowicz с модификацией метода (на протяжении 5,5 суток с интервалом 12 ч животным интрагастрально вводили 25 %-й водный раствор этанола в дозе 5 г/кг) [21]; «АИ 5 суток + композиция» – на фоне «АИ 5 сут.» дополнительно (1 раз в 24 ч) интрагастрально вводили композицию L-глутамина и L-аргинина гидрохлорида в дозе по 250 мг/кг, семиводный сульфат цинка 15,4 мг/кг, безводный сульфат магния 62 мг/кг ($n = 12$).

Определение активности каталазы (КФ 1.11.1.6) (ммоль $H_2O_2 \times$ мин/г белка), глутатионпероксидазы (ГПО, КФ 1.11.1.9) (мкмоль восстановленного глутатиона $\times$ мин/г белка) в гомогенатах сердца осуществляли спектрофотометрическими методами. Активность глутатион-S-трансферазы (КФ 2.5.1.18) определяли в гомогенате сердца кинетическим спектрофотометрическим методом и выражали в мкмоль 2,4-динитрохлорбензола $\times$ мин/мг белка. Концентрацию свободных SH-групп (восстановленный глутатион) в цельной крови, плазме и сердце определяли по методу Элмана с модификациями. Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по количеству окрашенных продуктов, образованных с 2-тиобарбитуровой кислотой, методом Ohkawa, концентрацию ТБК-реагирующих соединений (ТБК РС) выражали в нмоль/г ткани. Содержание общего белка определяли по методу Бредфорда. Показатели (каталаза, ГПО, глутатион-S-трансфераза, глутатион (восст.), ТБК РС) в крови, плазме и сердце определяли на спектрофотометре Cary-100 Scan (Varian, Австрия) по ранее предложенным методикам в работе [19]. Определение количества CYP2E1, MT-2, ZnT1, ZIP14 в гомоге-

натах миокарда (путем центрифугирования (10 минут при 15 000 g) 9 % гомогената сердца на калий-фосфатном буфере) проводили иммуноферментным анализом при помощи наборов реагентов (FineTest, Китай) согласно инструкции производителя.

Элементный анализ митохондрий сердца выполнен при помощи метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной (аргоновой) плазмой (NexION2000B, PerkinElmer, США): митохондрии предварительно (трижды) промывали 0,25М раствором сахарозы; аликвоту 50 мкл, содержащую 1 мг митохондрий, обрабатывали 100 мкл минерализующей смеси (70 % HNO_3 и 30 % H_2O_2 в соотношении 3 : 1) в течение 60 мин. при 90 °С, после чего доводили объем раствора до 1 мл деионизированной водой. Сбор и обработку данных проводили в программном аппарате TotalQuant™ программы Syngistix 2.4. Для калибровки использовали внешний стандарт химических элементов (N9301721) производства PerkinElmer (США). В качестве внутреннего стандарта использовали изотоп европия 153.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ StatSoft STATISTICA 13.0, GraphPad Prism 6, Microsoft Excel 2016. Результаты представлены в виде среднего арифметического, и ошибка среднего значения $M \pm m$. В случае ненормального распределения данных использовали методы непараметрической статистики (однофакторный дисперсионный анализ, критерий Краскела – Уоллиса), данные представляли в виде медианы (Me) и рассеяния (Q1 и Q3 процентилей). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали 0,05. Достоверность различий средних величин и корреляционных взаимоотношений проводили с помощью t -критерия Стьюдента и коэффициента Пирсона для изучения ассоциаций ферментов и химических элементов.

Результаты и их обсуждение

Пятисуточная алкогольная интоксикация сопровождалась достоверным повышением активности каталазы на 20,4 % ($p < 0,05$) в гомогенате миокарда, уменьшением концентрации восстановленного глутатиона в цельной крови на 23,9 % ($p < 0,05$) и тенденцией к снижению его в плазме крови (таблица).

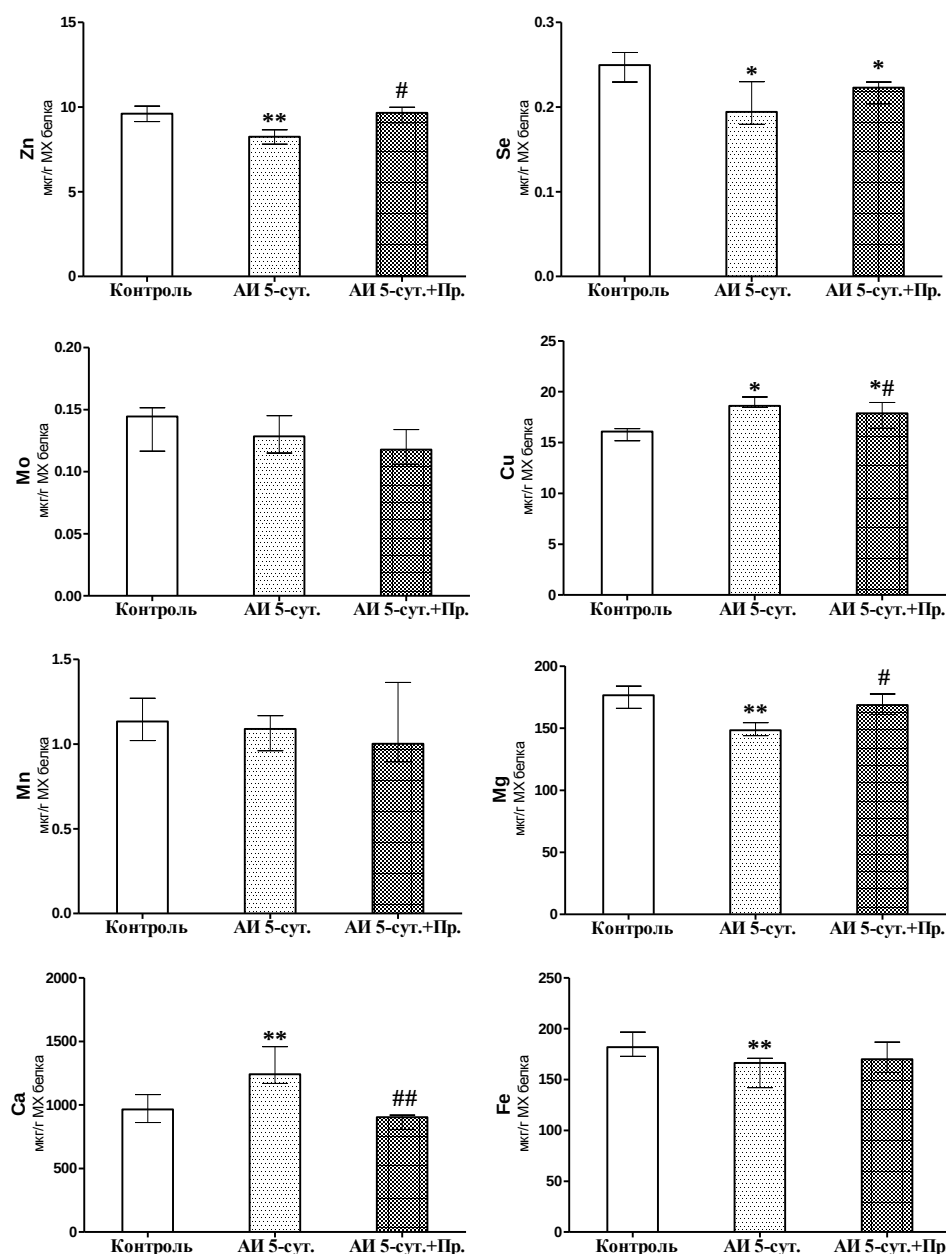
Таблица – Показатели функционирования антиоксидантной системы при пятисуточной алкогольной интоксикации

Показатель	«Контроль»	«АИ 5 суток»	«АИ 5 суток + композиция»
9 % гомогенат сердца			
Каталаза	$2,45 \pm 0,06$	$2,95 \pm 0,16^*$	$2,42 \pm 0,11^*$
ГПО	$56,01 \pm 2,20$	$40,90 \pm 1,64^{**}$	$47,02 \pm 1,92^{* \#}$
Глутатион (восст.)	$0,35 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01^*$	$0,31 \pm 0,01$
Глутатион-S-трансфераза	$2,30 \pm 0,13$	$2,80 \pm 0,25$	$2,31 \pm 0,20$
ТБК РС	60,08 (51,30; 62,80)	97,61 (92,47; 103,49)**	69,33 (62,37; 76,47) ^{##}
Кровь			
Глутатион (восст.)	$0,46 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02^*$	$0,52 \pm 0,02^{##}$
ТБК РС	$133,53 \pm 7,09$	$133,59 \pm 5,01$	$115,54 \pm 6,69$
Плазма крови			
Глутатион (восст.)	$58,86 \pm 4,18$	$50,80 \pm 4,84$	$36,95 \pm 5,43$
ТБК РС	$7,56 \pm 0,29$	$10,67 \pm 1,33^*$	$8,52 \pm 0,33$

Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с этанолом; ^{##} – $p < 0,01$ в сравнении с этанолом.

Активность ГПО в сердце снижалась на 27 % ($p < 0,01$), а уровень восстановленного глутатиона снижался на 24 % ($p < 0,05$). При этом на фоне АИ 5 сут. наблюдалось

достоверное увеличение ТБК РС в плазме крови и сердце на 41,1 % ($p < 0,05$) и 62,4 % ($p < 0,01$) соответственно. Эти изменения могут свидетельствовать об алкоголь-индуцированном образовании АФК, приводящих к окислительному повреждению кардиомиоцитов. Использование композиции аминокислот с цинком и магнием на фоне АИ 5 сут. предупреждало повышение активности каталазы и ГПО, а также возвращало концентрацию восстановленного глутатиона в цельной крови и ТБК РС в плазме крови к значениям, близким к контрольным. Анализ элементного состава митохондрий сердца при АИ 5 сут. установил значимое снижение уровня цинка (14,15 %), селена (22,16 %), магния (15,96 %), железа (8,56 %) на фоне увеличения меди и кальция на 15,64 и 28,81 % в сравнении с контрольной группой соответственно (рисунок 1).



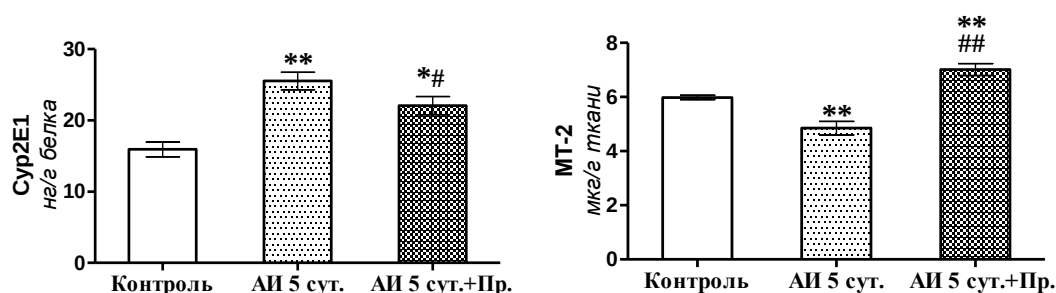
Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем;
 # – $p < 0,05$ по сравнению с алкогольной интоксикацией 5 сут;
 ## – $p < 0,01$ в сравнении с алкогольной интоксикацией 5 сут.

Рисунок 1 – Содержание элементов в митохондриях сердца крыс при моделировании пятисуточной алкогольной интоксикации

Степень понижения уровня химических элементов увеличивалась в ряду селен > магний > цинк > молибден > железо > марганец. При сравнительном анализе наблюдается увеличение соотношения уровня Cu/Zn и Cu/Se в митохондриях сердца при АИ 5 сут. в сравнении с контрольной группой.

Следует отметить, что проведенный корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь между митохондриальным кальцием и АДФ-стимулированным дыханием митохондрий сердца ($R = -0,738$, $p < 0,01$) [20]. При этом установлена взаимосвязь АДФ-стимулированного дыхания митохондрий сердца с субстратным дыханием митохондрий сердца ($R = 0,785$, $p < 0,05$). Поступление кальция в митохондрии зависит как от митохондриального мембранного потенциала, так и от концентрации кальция в митохондрии. Повышение митохондриального кальция создает условия активации поры высокой проводимости, ресопряжению окислительного фосфорилирования, высвобождению цитохрома с (что может подтверждаться снижением на 8,56 % концентрации митохондриального железа) и, как следствие, к гибели митохондрий [2; 21]. К неблагоприятным явлениям относится и снижение митохондриального магния (15,96 %), необходимого для работы ферментных систем и процессов фосфорилирования. Применение исследуемой композиции восстанавливало уровни Mg, Ca, Zn, Se, но не Fe и Cu.

Показано, что пятисуточная алкогольная интоксикация сопровождалась увеличением микросомального цитохрома P450 (на 60,2 %, $p < 0,01$) в миокарде крыс (рисунок 2).



Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем;
– $p < 0,05$ по сравнению с алкогольной интоксикацией 5 сут;
– $p < 0,01$ в сравнении с алкогольной интоксикацией 5 сут.

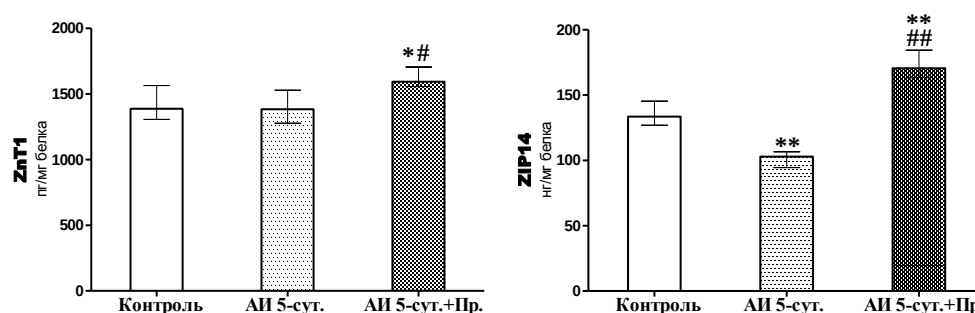
Рисунок 2 – Цитохром P 450 и металлотионин-2 в цитозоле сердца крыс при пятисуточной алкогольной интоксикации

Ранее нами было установлено, что пятисуточная алкогольная интоксикация сопровождалась увеличением креатинкиназы (КК) в плазме крови [20]. В настоящей работе установлена положительная корреляция КК и CYP2E1 ($r = 0,714$, $p < 0,05$). При этом выявлена отрицательная корреляция КК с митохондриальным цинком ($R = -0,745$, $p < 0,01$) и магнием ($R = -0,773$, $p < 0,01$). Кроме того, митохондриальное железо положительно коррелировало с митохондриальным цинком ($R = 0,655$, $p < 0,05$), магнием ($R = 0,727$, $p < 0,01$) и изоцитратдегидрогеназой ($R = 0,781$, $p < 0,01$). Эти результаты указывают на то, что сверхэкспрессия цитохрома P450 связана с нарушением гомеостаза химических элементов в митохондриях сердца.

При пятисуточной алкогольной интоксикации наблюдалось достоверное снижение экспрессии белка MT-2 на 18,9 % в сердце. Таким образом, при истощении восстановленного глутатиона и MT-2 на фоне снижения концентрации цинка в митохондриях сердца, плазме крови и ткани сердца крыс (как показано в нашем предыдущем исследо-

вании [20]) увеличивается вероятность окислительного стресса в ткани сердца. Применение исследуемой композиции на фоне АИ 5 сут. восстанавливает уровень МТ-2 к контрольным значениям за счет модулирования экспрессии МТ-2 ионами цинка. Поскольку металлотионеин является одним из ключевых антиоксидантных регуляторов, участвующим в защите от окислительного стресса, индуцированного алкоголем, необходимы дополнительные исследования для изучения его потенциальной роли в качестве диагностического и прогностического маркера при различных формах алкогольной интоксикации.

При исследовании влияния АИ 5 сут. на экспрессию белков-транспортёров, установлено снижение ZIP14 на 22,95 % в сердце в группе «АИ 5 суток» (рисунок 3). При этом АИ 5 сут. не вызывала достоверного компенсаторного изменения количества ZnT1 на фоне существенного снижения ZIP14, что предполагает снижение поступления цинка в клетку без уменьшения его экскреции, что, таким образом, усугубляет возрастающий дефицит цинка. Как следствие, одним из возможных механизмов снижения цинка при алкогольной интоксикации может быть воздействие алкоголя на внутриклеточный транспорт цинка через подавление ZIP14.



Примечание – * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем;
– $p < 0,05$ по сравнению с алкогольной интоксикацией 5 сут;
– $p < 0,01$ в сравнении с алкогольной интоксикацией 5 сут.

Рисунок 3 – Белки-транспортёры ZnT 1 и ZIP 14 в сердце крыс при пятисуточной алкогольной интоксикации

Использование корреляционного анализа позволило установить отрицательную взаимосвязь субстратного дыхания митохондрий сердца с белком-транспортёром ZIP14 ($R = -0,9$, $p < 0,05$). При этом установлена отрицательная корреляция ZIP14 с каталазой ($R = -0,714$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с предыдущими нашими [20] и литературными данными [16], что позволяет утверждать о значимости элементного состава, антиоксидантного статуса и белков-транспортёров в митохондриях миокарда крыс при АИ 5 сут.

Заклучение

Пятисуточная алкогольная интоксикация сопровождалась активацией свободно-радикальных процессов, о чем свидетельствует достоверное повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и сердце и ответное повышение активности каталазы на фоне снижения глутатионпероксидазы в сердце и восстановленного глутатиона в цельной крови и сердце.

У животных, подвергшихся пятисуточной алкогольной интоксикации, наблюдается повышение количества микросомального цитохрома P450 2E1, что сопровождается нарушением гомеостаза химических элементов в митохондриях сердца: снижением

селена, магнія, цинка, железа; при этом увеличивается содержание кальция и меди на фоне снижения металлотионеина-2 и ZIP 14 в ткани сердца.

Введение композиции L-глутамина, L-аргинина гидрохлорида с сульфатом цинка и магния на фоне пятисуточной алкогольной интоксикации предупреждает развитие окислительного повреждения, дисбаланс химических элементов в митохондриях сердца, снижает количество цитохрома P450 2E1, при этом увеличивая экспрессию MT-2, ZnT1 и ZIP14 в ткани сердца.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Simon, L. Cellular Bioenergetics: Experimental Evidence for Alcohol-induced Adaptations / L. Simon, P. E. Molina // *Function*. – 2022. – Vol. 3, nr 5. – P. 39–57.
2. Fernández-Solà, J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy / J. Fernández-Solà // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, nr 2. – P. 572.
3. Inhibition of CYP2E1 Attenuates Chronic Alcohol Intake-Induced Myocardial Contractile Dysfunction and Apoptosis / R. H. Zhang [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – Vol. 1832, nr 1. – P. 128–141.
4. Лелевич, С. В. Нарушение метаболизма при введении этанола в организм / С. В. Лелевич, А. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 132 с.
5. Tsermpini, E. E. Alcohol-Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review / E. E. Tsermpini, A. P. Ilješ, V. Dolžan // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11, nr 7. – P. 1374.
6. Гуца, В. К. Нейромедиаторные нарушения в некоторых отделах головного мозга крыс и их коррекция при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации / В. К. Гуца, С. В. Лелевич, В. М. Шейбак // *Биомед. химия*. – 2019. – Т. 65, вып. 1. – С. 21–27.
7. Семенчук, А. К. Влияние различных типов алкоголизации на пул серосодержащих соединений печени, скелетной мускулатуры и миокарда крыс / А. К. Семенчук, В. В. Лелевич // *Новости мед.-биол. наук*. – 2022. – Т. 22, № 2. – С. 70–75.
8. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder : A Review / J. Baj [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 1901.
9. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism : A Systematic Review / C. Grochowski [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, nr 7. – P. 1361.
10. Минеральный состав сыворотки беременных, страдающих алкоголизмом (I и III триместры) / А. В. Скальный [и др.] // *Микроэлементы в медицине*. – 2015. – Т. 16, вып. 4. – С. 51–54.
11. Chronic Alcohol Abuse Alters Hepatic Trace Element Concentrations-Metallomic Study of Hepatic Elemental Composition by Means of ICP-OES / J. Baj [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, nr 3. – P. 546.
12. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? / N. Bomer [et al.] // *J. Intern. Med*. – 2022. – Vol. 291, nr 6. – P. 713–731.
13. Killilea, D. W. Mineral requirements for mitochondrial function: A connection to redox balance and cellular differentiation / D. W. Killilea, A. N. Killilea // *Free Radic. Biol. Med*. – 2022. – Vol. 182. – P. 182–191.
14. Role of Zinc and Selenium in Oxidative Stress and Immunosenescence: Implications for Healthy Aging and Longevity / T. Fulop [et al.] // *Handbook of Immunosenescence*. – 2019. – Vol. 1. – P. 2539–2573.

15. The Oxidative Balance Orchestrates the Main Keystones of the Functional Activity of Cardiomyocytes / M. Bevere [et al.] // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 33.
16. Dorward, A. M. The role of Zn²⁺ in shaping intracellular Ca²⁺ dynamics in the heart / A. M. Dorward, A. J. Stewart, S. J. Pitt // *J. Gen. Physiol.* – 2023. – Vol. 155, nr 7, e202213206. – P. 1–18.
17. The Role of Metallothionein in Oxidative Stress / B. Ruttkay-Nedecky [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14 (3). – P. 6044–6066.
18. Kang, Y. K. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease / Y. J. Kang, Z. Zhou // *Mol. Aspects. Med.* – 2005. – Vol. 26, nr 4–5. – P. 391–404.
19. Choi, S. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases / S. Choi, X. Liu, Z. Pan // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2018. – Vol. 39, nr 7. – P. 1120–1132.
20. Бадун, Е. Г. Влияние субхронической алкогольной интоксикации на антиоксидантный статус, содержание цитохрома P450 2E1 и металлотионеина-2 в сердце крыс / Е. Г. Бадун, А. В. Шуриберко, О. Е. Кузнецов // *Новости мед.-биол. наук.* – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 54–58.
21. Влияние комбинации аминокислот с цинком и магнием на элементный состав крови, сердца и энергетические функции митохондрий сердца при тяжелой алкогольной интоксикации / Е. Г. Бадун [и др.] // *Новости мед.-биол. наук.* – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 40–47.
22. Hroudová, J. Control mechanisms in mitochondrial oxidative phosphorylation / J. Hroudová, Z. Fišar // *Neural. Regen. Res.* – 2013. – Vol. 8, nr 4. – P. 363–375.

REFERENCES

1. Simon, L. Cellular Bioenergetics: Experimental Evidence for Alcohol-induced Adaptations / L. Simon, P. E. Molina // *Function.* – 2022. – Vol. 3, nr 5. – P. 39–57.
2. Fernández-Solà, J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy / J. Fernández-Solà // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, nr 2. – P. 572.
3. Inhibition of CYP2E1 Attenuates Chronic Alcohol Intake-Induced Myocardial Contractile Dysfunction and Apoptosis / R. H. Zhang [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – Vol. 1832, nr 1. – P. 128–141.
4. Lielievich, S. V. Narusheniye mietabolizma pri vviedenii etanola v organism / S. V. Lielievich, A. V. Lielievich. – Grodno : GrGMU, 2017. – 132 s.
5. Tsermpini, E. E. Alcohol-Induced Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Alcohol Use Disorder: A Systematic Review / E. E. Tsermpini, A. P. Ilješ, V. Dolžan // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11, nr 7. – P. 1374.
6. Gushcha, V. K. Niejromiediatornyje narusheniya v niekatorykh otdielakh golovного mozga krys i ikh korriekcija pri khronichieskoj i prieryvistoj alkohol'noj intoksikacii / V. K. Gushcha, S. V. Lielievich, V. M. Shejbak // *Biomied. khimija.* – 2019. – Т. 65, vyp. 1. – С. 21–27.
7. Siemienchuk, A. K. Vlijanije razlichnykh tipov alkogolizacii na pul siero-sodier-zhashchikh sojedinenij piechieni, skielietnoj muskulatury i miokarda krys / A. K. Siemienchuk, V. V. Lielievich // *Novosti mied.-biol. nauk.* – 2022. – Т. 22, № 2. – С. 70–75.
8. Magnesium, Calcium, Potassium, Sodium, Phosphorus, Selenium, Zinc, and Chromium Levels in Alcohol Use Disorder : A Review / J. Baj [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 1901.
9. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism : A Systematic Review / C. Grochowski [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, nr 7. – P. 1361.

10. Minieral'nyj sostav syvorotki bieriemiennykh, stradajushchikh alkogolizmom (I i III trimiestry) / A. V. Skal'nyj [i dr.] // Mikroliemienty v medicinie. – 2015. – T. 16, vyp. 4. – S. 51–54.

11. Chronic Alcohol Abuse Alters Hepatic Trace Element Concentrations-Metallomic Study of Hepatic Elemental Composition by Means of ICP-OES / J. Baj [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, nr 3. – P. 546.

12. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? / N. Bomer [et al.] // J. Intern. Med. – 2022. – Vol. 291, nr 6. – P. 713–731.

13. Killilea, D. W. Mineral requirements for mitochondrial function: A connection to redox balance and cellular differentiation / D. W. Killilea, A. N. Killilea // Free Radic. Biol. Med. – 2022. – Vol. 182. – P. 182–191.

14. Role of Zinc and Selenium in Oxidative Stress and Immunosenescence: Implications for Healthy Aging and Longevity / T. Fulop [et al.] // Handbook of Immunosenescence. – 2019. – Vol. 1. – P. 2539–2573.

15. The Oxidative Balance Orchestrates the Main Keystones of the Functional Activity of Cardiomyocytes / M. Bevere [et al.] // Oxid. Med. Cell Longev. – 2022. – Vol. 2022. – P. 33.

16. Dorward, A. M. The role of Zn²⁺ in shaping intracellular Ca²⁺ dynamics in the heart / A. M. Dorward, A. J. Stewart, S. J. Pitt // J. Gen. Physiol. – 2023. – Vol. 155, nr 7, e202213206. – P. 1–18.

17. The Role of Metallothionein in Oxidative Stress / B. Ruttkay-Nedecky [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14 (3). – P. 6044–6066.

18. Kang, Y. K. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease / Y. J. Kang, Z. Zhou // Mol. Aspects. Med. – 2005. – Vol. 26, nr 4–5. – P. 391–404.

19. Choi, S. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases / S. Choi, X. Liu, Z. Pan // Acta Pharmacol. Sin. – 2018. – Vol. 39, nr 7. – P. 1120–1132.

20. Badun, Ye. G. Vlijanije subkhronichieskoj alkogol'noj intoksikacii na antioksidantnyj status, sodierzhanije citokhroma P450 2E1 i mietallotioneina-2 v sierdce krys / Ye. G. Badun, A. V. Shuribierko, O. Ye. Kuzniecov // Novosti mied.-biol. nauk. – 2022. – T. 22, № 4. – S. 54–58.

21. Vlijanije kombinacii aminokislot s cinkom i magnijem na eliemientnyj sostav krovi, sierdca i energietichieskije funkcii mitokhondrij sierdca pri tiazholoj alkogol'noj intoksikacii / Ye. G. Badun [i dr.] // Novosti mied.-biol. nauk. – 2022. – T. 22, № 4. – S. 40–47.

22. Hroudová, J. Control mechanisms in mitochondrial oxidative phosphorylation / J. Hroudová, Z. Fišar // Neural. Regen. Res. – 2013. – Vol. 8, nr 4. – P. 363–375.

Рукапіс паступіў у рэдакцыю 15.01.2024