

©Коллектив авторов

ВЛИЯНИЕ ω -3 ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ И УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ВОЗДЕЙСТВИЮ ЭТАНОЛОМ

С. Октар^{1*}, М. Карадениз², М. Акар³, И. Зарарсиз⁴

¹University of Health Sciences, Beyhekim Training and Research Hospital, Department of Pharmacology, Konya, 42020 Turkey; *e-mail: suleyman.oktar@yahoo.com

²Selçuklu District Health Directorate, Selçuklu, Konya, Turkey

³Necmettin Erbakan University, Faculty of Health Sciences, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Konya, Turkey

⁴Girne American University, Medical Faculty, Department of Anatomy, Girne, Cyprus

Исследовали токсическое воздействие этанола на кору головного мозга и защитное действие ω -3 жирных кислот против этой нейротоксичности. Двадцать восемь самцов крыс линии Вистар были разделены на 4 группы. Крысы в группах “этанол” и “отмена этанола” получали этанол (6 г/кг/день) в течение 15 дней. Животные в группе “этанол+ ω -3” получали ω -3 жирные кислоты (400 мг/кг в день) и этанол. У крыс в группе “этанол” активность СОД была ниже, чем в контрольной группе. У крыс, получавших ω -3 жирные кислоты вместе с этанолом, активность СОД повысилась. Активность GSH-Px и уровень малонового диальдегида были одинаковыми во всех группах. У крыс, получавших этанол, уровень NO был значительно снижен по сравнению с контрольной группой ($6,45 \pm 0,24$ нмоль/г против $11,05 \pm 0,53$ нмоль/г, $p < 0,001$). У крыс, получавших этанол+ ω -3, отмечено значительное повышение уровня NO по сравнению с животными в группе этанола ($13,12 \pm 0,37$ нмоль/г против $6,45 \pm 0,24$ нмоль/г, $p < 0,001$). Таким образом, приём этанола приводит к окислительному повреждению и снижению уровня NO. ω -3 жирные кислоты оказывают защитное действие против окислительного повреждения, вызванного этанолом, и нормализуют уровень NO.

Ключевые слова: супероксиддисмутаза; алкогольная абстиненция; мозг

DOI: 10.18097/PBMC20247002083

ВВЕДЕНИЕ

Этанол является основным активным ингредиентом алкогольных напитков, которые широко потребляются во многих странах. Исследования на людях, употребляющих алкоголь, и экспериментальных животных убедительно показывают, что этанол наносит прямой или косвенный ущерб практически всем системам органов организма [1]. Центральная нервная система является одной из систем, наиболее подверженной вредному воздействию алкоголя. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что острое или хроническое потребление этанола приводит к развитию ряда неврологических проблем [2]. Активные формы кислорода (АФК), образующиеся во всех тканях, подвергшихся воздействию этанола, способствуют развитию оксидативного стресса, который в значительной степени ответственен за пагубное воздействие этанола на мозг [3]. Развитие оксидативного стресса часто сопровождается накоплением молекул оксида азота (NO), которые преобразуются в пероксинитритные (NOO⁻) радикалы, усугубляя проявления окислительного стресса [4].

ω -3 жирные кислоты, особенно докозагексаеновая кислота (ДГК), являются важным компонентом клеточных мембран нейронов в головном мозге. Структура и состав клеточных мембран необходимы для их нормального функционирования [5]. На долю ДГК приходится 15–20% липидного состава коры головного мозга. ДГК также играет

чрезвычайно важную роль в развитии нервной системы. Поддерживая структуру аксонов, она способствует правильной передаче электрических импульсов по нервным клеткам [6]. Существует множество доказательств того, что ω -3 жирные кислоты снижают оксидативный стресс и воспаление в мозге и других тканях организма [7]. Многочисленные исследования на людях и животных показали, что приём ω -3 жирных кислот оказывает нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях. Однако ни один фармакологический препарат ω -3 жирных кислот не одобрен для лечения каких-либо неврологических расстройств [8].

В данном исследовании защитные эффекты ω -3 жирных кислот против индуцированного этанолом повреждения коры головного мозга оценивали путём анализа активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (GSH-Px), а также уровней малонового диальдегида (МДА) и NO.

МЕТОДИКА

В экспериментах использовали 28 самцов крыс линии Вистар весом 250–300 г. Все эксперименты проводили в лаборатории животных Университета Мустафы Кемаля. Животных содержали при температуре $25 \pm 5^\circ\text{C}$ и влажности окружающей среды $55 \pm 5\%$ по режиму день/ночь (день 7:00–19:00 и ночь 19:00–7:00) с доступом к стандартному корму для крыс и воде *ad libitum*.

Экспериментальные протоколы

Животные были случайным образом разделены на четыре группы по семь особей в каждой. Животные контрольной группы получали внутрижелудочно физраствор. Крысы, подвергнутые воздействию этанола, получали общую суточную дозу 6,0 г/кг 30%-ного раствора этанола (дважды в день) через пищеводный зонд в течение 15 дней. Животные в группе “этанол+ω-3” получали ω-3 жирные кислоты ежедневно вместе с этанолом (6,0 г/кг). ω-3 жирные кислоты (Marincap capsule®, “Koçak Pharmaceuticals”, Турция) вводили через гаваж в дозе 400 мг/кг в день [9]. Жирные кислоты, входящие в состав капсул Marincap, представляют собой концентрат рыбьего жира лососевых рыб и включают эйкозапентаеновую кислоту (EPA; 18%), DHA (12%). Крысы с синдромом отмены этанола получали ежедневную дозу 6,0 г/кг 30%-ного раствора этанола (дважды в день) через пищеводный зонд в течение 15 дней. В конце 15-дневного эксперимента, через 28 ч после последнего введения этанола в группе отмены этанола, через 4 ч после последнего введения этанола в группе отмены этанола и других группах, животных декапитировали, и образцы коры головного мозга были собраны для биохимического анализа.

Биохимический анализ

Для проведения биохимических анализов образцы тканей быстро извлекали, промывали холодным (4°C) 0,15 М KCl и высушивали бумажным полотенцем. Высушенные образцы тканей гомогенизировали в контейнере со льдом, содержащем 0,15 М KCl, с помощью гомогенизатора (Ultra Turrax type T25-B, “IKA Labortechnik”, Германия) при 16000 об/мин в течение 3 мин. Гомогенаты центрифугировали при 5000 g в течение 1 ч (4°C). Полученные супернатанты аликвотировали и хранили при -40°C (в течение не более 1 недели) для анализа активности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (GSH-Px). Уровень МДА и NO в гомогенатах определяли спектрофотометрически (UV-1800, “Shimadzu Corp.”, Япония).

Активность СОД определяли по методу, модифицированному Sun и соавт. [10]. Этот метод основан на восстановлении нитросинего тетразолия (NBT) системой ксантин-ксантинооксидаза, генерирующей супероксидные радикалы. В нашем исследовании активность СОД выражали в единицах на мг (Ед/мг) белка. Активность GSH-Px определяли по методу, предложенному Paglia и Valentine [11]. В присутствии пероксида водорода

GSH-Px катализирует окисление восстановленного глутатиона (GSH) до его окисленной формы (GSSG). GSSG, образованный GSH-Px в присутствии пероксида водорода, может быть далее восстановлен до GSH в NADPH-зависимой реакции, катализируемой глутатионредуктазой. Активность GSH-Px измеряли по изменению поглощения при окислении NADPH до NADP⁺ при 340 нм, активность рассчитывали и выражали в единицах на грамм (Ед/г) тканевого белка.

Перекисное окисление липидов определяли по методу Esterbauer и Cheeseman [12]. МДА реагирует с тиобарбитуровой кислотой (ТБА) с образованием розового хромогена при инкубации при 90–95°C. После инкубации в течение 15 мин и охлаждения поглощение образцов измеряли спектрофотометрически при 532 нм. Результаты выражали в нмоль/г белка. NO и нитрат, превращающийся в нитрит в реакции Грисса, измеряли спектрофотометрически; результаты выражали в нмоль/г [13]. Измерения белка проводили в гомогенате ткани по методу Lowry и соавт. [14].

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью статистической программы “SPSS 18 for Windows”. Распределение результатов оценивали с помощью непараметрического одновыборочного теста Колмогорова-Смирнова. Поскольку результаты в группах не имели нормального распределения, для сравнения значений использовали непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Для сравнения между группами использовали U-тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные выражены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего (SEM).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных группы “этанол” активность СОД была ниже, чем у животных контрольной группы (таблица). У крыс, получавших ω-3 жирные кислоты вместе с этанолом, активность СОД значительно увеличилась по сравнению с активностью СОД у животных в группе “этанол”. Активность GSH-Px и уровень МДА были одинаковыми во всех группах (таблица). У животных, получавших этанол, уровень NO был значительно ниже, чем у животных контрольной группы (рисунок). У животных, получавших ω-3 жирные кислоты вместе с этанолом, уровень NO был значительно повышен и даже несколько выше, чем у животных контрольной группы.

Таблица. Активность СОД и GSH-Px и уровень МДА в коре головного мозга крыс исследуемой группы

Группа	СОД (Ед/мг белка)	GSH-Px (Ед/г белка)	МДА (нмоль/г белка)
Контроль	0,135±0,013	1,359±0,706	19,174±3,865
Этанол	0,114±0,049 ^a	1,001±0,506	20,718±0,986
Этанол+ω-3	0,170±0,017 ^{ab}	1,534±1,512	18,879±6,492
Отмена этанола	0,133±0,052	0,951±0,157	16,335±3,244

Примечание: а – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, b – $p < 0,01$ по сравнению с группой этанола.

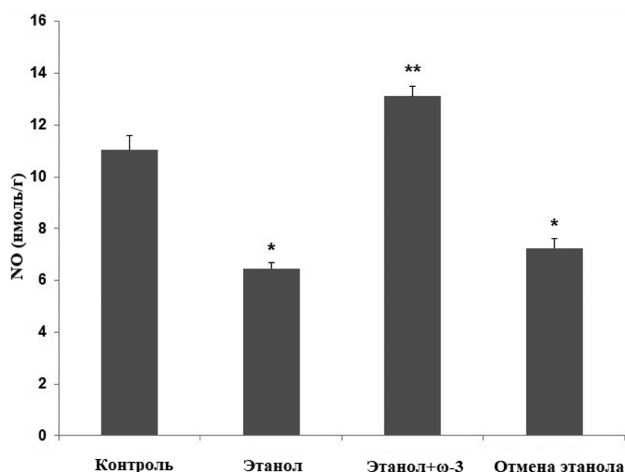


Рисунок. Уровень NO в контрольной группе, группе этанола, группе этанола+ω-3 и группе отмены этанола.
 * – $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.
 ** – $p < 0,001$ по сравнению с группой этанола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Свободные радикалы могут образовываться в организме как в физиологических условиях, так и в результате патологических процессов. Однако в норме существует баланс между производством свободных радикалов и активностью системы антиоксидантной защиты [3]. Когда баланс нарушается в пользу свободных радикалов, развивается оксидативный стресс. Живые организмы защищают себя от окислительного повреждения с помощью ферментативных и неферментативных систем антиоксидантной защиты. Каталаза (КАТ), СОД и GSH-Px являются одними из наиболее эффективных ферментных антиоксидантных защитных систем [7]. Масит и соавт. обнаружили значительное снижение активности СОД и GSH-PX в ткани гиппокампа крыс, подвергшихся хроническому воздействию этанола [15]. В данном исследовании мы обнаружили статистически значимое снижение активности СОД в кортикальной ткани мозга крыс, подвергшихся воздействию этанола, в то время как снижение GSH-Px не достигало уровня статистической значимости. Имеются некоторые данные о том, что изменения активности антиоксидантных ферментов могут зависеть от продолжительности, дозы и способа введения этанола, а также от реакции тканей [16]. МДА, который образуется как конечный продукт перекисного окисления липидов, является одним из широко используемых параметров, указывающих на окислительное повреждение [17]. Во многих исследованиях, посвящённых оксидативному стрессу, вызванному этанолом, уровень МДА был значительно повышен. Есть сообщения о повышении уровня МДА в гиппокампе крыс, подвергавшихся хроническому воздействию алкоголя, и это повышение оказалось статистически значимым [15]. В нескольких исследованиях, проведённых на разных видах крыс, сообщалось о повышении уровня продуктов перекисного окисления липидов в результате воздействия этанола [18, 19]. В настоящем

исследовании уровень МДА не изменился у крыс в группе этанола. Jurczuk и соавт. показали, что уровень МДА увеличивался в печени, но не в почках животных, получавших этанол в течение 12 недель (5 г/кг/день) [20].

Недавний систематический обзор и мета-анализ показали, что добавки ω-3 жирных кислот играют важную роль в усилении антиоксидантной защитной системы в различных тканях. Поэтому приём ω-3 жирных кислот может оказывать благоприятное воздействие на течение многих патологических состояний, особенно вызванных оксидативным стрессом [21]. Существуют убедительные доказательства того, что добавки ω-3 жирных кислот ослабляют вызванное этанолом повреждение различных органов [7]. В нашем исследовании лечение ω-3 жирными кислотами нормализовало активность СОД у животных в группе “этанол+ω-3”. Поскольку активность GSH-Px и МДА у крыс в группе этанола не изменились, добавка ω-3 жирных кислот повлияла только на тот параметр (СОД), который изменился под воздействием этанола.

Первоначальной целью данного исследования было выяснить влияние приёма этанола и ω-3 жирных кислот на уровень NO в коре головного мозга. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что этанол играет важную роль в регуляции NO на различных уровнях. Например, уровень NO в крови повышался после острого или хронического употребления этанола у животных или людей [22]. Напротив, очень немногие исследования продемонстрировали вызванное этанолом снижение NO. Например, хроническое употребление алкоголя может привести к снижению уровня NO в мозге [23]. В недавнем исследовании уровень нитритов был значительно ниже в гиппокампе и префронтальной коре животных, получавших этанол [24]. Аналогично, в настоящем исследовании уровень NO в коре головного мозга был значительно снижен у крыс в группе “этанол”. Отсутствие повышения уровня NO в коре головного мозга может потребовать иного взгляда на пагубное воздействие этанола. Хорошо известно, что NO является очень важным нейротрансмиттером и нейромодулятором в мозге, который играет важнейшую роль в поддержании нормальных функций мозга. NO также известен как молекула, способствующая выживанию, которая может защищать различные типы клеток, особенно нейроны, от различных повреждающих факторов [25]. Некоторые авторы предполагают, что хроническое потребление этанола может снижать выработку NO путём уменьшения экспрессии nNOS в коре головного мозга или других тканях [26]. Лечение ω-3 жирными кислотами значительно восстанавливало уровень NO в коре головного мозга крыс, получавших этанол. Влияние ω-3 жирных кислот на уровень NO противоречиво. Некоторые авторы сообщают, что добавки ω-3 жирных кислот снижают выработку NO индуцибельной NO-синтазой [27]. Другие обнаружили повышение уровня NO в тканях мозга как у ювенильных, так и у взрослых крыс с дефицитом

ω-3 жирных кислот [28]. С другой стороны, приём ω-3 жирных кислот повышал биодоступность NO у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но не у здоровых людей [29]. В другом исследовании трёхнедельный приём ω-3 жирных кислот повышал базальный уровень NO в сыворотке крови по сравнению с уровнем до приёма препарата ω-3 жирных кислот у спортсменов [30]. Приём ω-3 жирных кислот в течение 3 месяцев также повышал уровень NO в плазме крови у студентов университета, ведущих сидячий образ жизни и занимающихся спортом [31]. Согласно этим данным, ω-3 жирные кислоты могут корректировать невропатологические повреждения в мозге, нормализуя уровень NO.

Во многих исследованиях не проводится различие между воздействием этанола и его отменой, поэтому неясно, связаны ли зарегистрированные повреждения/механизмы с токсичностью этанола, его отменой или тем и другим [32]. В связи с этим мы добавили в экспериментальный протокол группу отмены этанола. Действительно, параметры оксидативного стресса у животных из группы отмены алкоголя не изменились, но уровень NO снизился. Это согласуется с предыдущим сообщением о том, что отмена этанола индуцирует оксидативный стресс и снижает уровень NO в сосудистой системе [33]. Поскольку активность СОД в данном исследовании снизилась умеренно, она быстро восстановилась до исходного (контрольного) уровня у крыс в группе отмены этанола (таблица). В данном исследовании абстинентный период составил 28 ч. Это позволяет предположить, что в случаях, когда не развивается тяжёлый оксидативный стресс, как в данном исследовании, активность фермента СОД может восстанавливаться гораздо быстрее, чем другие показатели [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что данное исследование показало, что приём этанола приводит к снижению активности СОД и уровня NO в коре головного мозга. Добавка ω-3 жирных кислот нормализовала вызванные этанолом изменения активности СОД и уровня NO.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данное исследование было поддержано Исследовательским фондом Университета Мустафы Кемаля (BAP08T1702).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты проводили в соответствии с “Руководством по уходу и использованию лабораторных животных” [35]. Данное исследование было одобрено локальным комитетом по этике.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu D., Zhai Q., Shi X. (2006) Alcohol-induced oxidative stress and cell responses. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **21**(3), S26-S29. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04589.x
2. Hillbom M., Pieninkeroinen I., Leone M. (2003) Seizures in alcohol-dependent patients: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, **17**, 1013-1030. DOI: 10.2165/00023210-200317140-00002
3. Hernández J.A., López-Sánchez R.C., Rendón-Ramírez A. (2016) Lipids and oxidative stress associated with ethanol-induced neurological damage. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2016**, 1543809. DOI: 10.1155/2016/1543809
4. Shan L., Wang B., Gao G., Cao W., Zhang Y. (2013) L-Arginine supplementation improves antioxidant defenses through L-arginine/nitric oxide pathways in exercised rats. *J. Appl. Physiol.*, **115**(8), 1146-1155. DOI: 10.1152/japplphysiol.00225.2013
5. Swanson D., Block R., Mousa S.A. (2012) Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv. Nutr.*, **3**(1), 1-7. DOI: 10.3945/an.111.000893
6. Michael-Titus A.T., Priestle J.V. (2014) Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury: From neuroprotection to neuroplasticity? *Trends Neurosci.*, **37**(1), 30-38. DOI: 10.1016/j.tins.2013.10.005
7. Serrano M., Rico-Barrio I., Grandes P. (2023) The effect of omega-3 fatty acids on alcohol-induced damage. *Front. Nutr.*, **10**, 544. DOI: 10.3389/fnut.2023.1068343
8. Chitre N.M., Moniri N.H., Murnane K.S. (2019) Omega-3 fatty acids as druggable therapeutics for neurodegenerative disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **18**(10), 735-749. DOI: 10.2174/1871527318666191114093749
9. Zararsiz I., Kus I., Akpolat N., Songur A., Ogeturk M., Sarsilmaz M. (2006) Protective effects of ω-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats. *Cell Biochem. Funct.*, **24**(3), 237-244. DOI: 10.1002/cbf.1204
10. Sun Y.I., Oberley L.W., Li Y. (1988) A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin. Chem.*, **34**(3), 497-500. DOI: 10.1093/clinchem/34.3.497
11. Paglia D.E., Valentine W.N. (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**(1), 158-169. PMID: 6066618
12. Esterbauer H., Cheeseman K.H. (1990) Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol.*, **186**, 407-421. DOI: 10.1016/0076-6879(90)86134-H
13. Cortas N.K., Wakid N.W. (1990) Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin. Chem.*, **36**(8), 1440-1443. DOI: 10.1093/clinchem/36.8.1440
14. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275. PMID: 14907713
15. Macit E., Ulusoy G., Celik T., Kayir H., Uzbay T. (2012) Comparative effects of antioxidants on chronic ethanol-induced oxidative stress in rat hippocampus. *J. Neurol. Sci.*, **29**(2), 329-339.
16. Ozel Turkcu U., Bilgihan A., Biberoglu G., Mertoglu Caglar O. (2010) Carnosine supplementation protects rat brain tissue against ethanol-induced oxidative stress. *Mol. Cell Biochem.*, **339**, 55-61. DOI: 10.1007/s11010-009-0369-x
17. Pompella A. (1997) Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **67**(5), 289-297.

18. Almansa I, Barcia J.M., López-Pedrajas R., Muriach M., Miranda M., Romero F.J. (2013) Naltrexone reverses ethanol-induced rat hippocampal and serum oxidative damage. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2013**, 296898. DOI: 10.1155/2013/296898
19. Scolaro B., Delwing-de Lima D., da Cruz J.G.P., Magro D.D. (2012) Mate tea prevents oxidative stress in the blood and hippocampus of rats with acute or chronic ethanol administration. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2012**, 314758. DOI: 10.1155/2012/314758
20. Jurczuk M., Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J., Galażyn-Sidorczuk M., Kulikowska-Karpińska E. (2004) Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol. *Food Chem. Toxicol.*, **42**(3), 429-438. DOI: 10.1016/j.fct.2003.10.005
21. Heshmati J., Morvaridzadeh S., Maroufizadeh S., Akbari A., Yavari M., Amirinejad A., Maleki-Hajiagha A., Sepidarkish M. (2019) Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.*, **149**, 104462. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104462
22. Deng X.S., Deitrich R.A. (2007) Ethanol metabolism and effects: Nitric oxide and its interaction. *Curr. Clin. Pharmacol.*, **2**(2), 145-153. DOI: 10.2174/157488407780598135
23. Kurban S., Mehmetoğlu İ. (2008) The effect of alcohol on total antioxidant activity and nitric oxide levels in the sera and brains of rats. *Turk. J. Med. Sci.*, **38**(3), 199-204.
24. Khan M.I., Nikoui V., Naveed A., Mumtaz F., Zaman H., Haider A., Aman W., Wahab A., Khan S.H., Ullah N., Dehpour A.R. (2021) Antidepressant-like effect of ethanol in mice forced swimming test is mediated via inhibition of NMDA/nitric oxide/cGMP signaling pathway. *Alcohol*, **92**, 53-63. DOI: 10.1016/j.alcohol.2021.01.005
25. Karaçay B., Bonthius D.J. (2015) The neuronal nitric oxide synthase (nNOS) gene and neuroprotection against alcohol toxicity. *Cell. Mol. Neurobiol.*, **35**, 449-461. DOI: 10.1007/s10571-015-0155-0
26. Silva S.M., Silva S., Meireles M., Leal S. (2015) nNOS is involved in cardiac remodeling induced by chronic ethanol consumption. *Toxicology*, **329**, 98-105. DOI: 10.1016/j.tox.2015.01.009
27. Mori M.A., Delattre A.M., Carabell B., Pudell C., Bortolanza M., Staziaki P.V., Visentainer J.V., Montanher P.F., del Bel E.A., Ferraz A.C. (2018) Neuroprotective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the 6-OHDA model of Parkinson's disease is mediated by a reduction of inducible nitric oxide synthase. *Nutr. Neurosci.*, **21**(5), 341-351. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1290928
28. Cardoso H.D., dos Santos Junior E.F., de Santana D.F., Gonçalves-Pimentel C., Angelim M.K., Isaac A.R., Lagranha C.J., Guedes R.C., Beltrão E.I., Morya E., Rodrigues M.C., Andrade-da-Costa B.L. (2014) Omega-3 deficiency and neurodegeneration in the substantia nigra: Involvement of increased nitric oxide production and reduced BDNF expression. *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**, 1902-1912. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.12.023
29. Balakumar P., Taneja G. (2012) Fish oil and vascular endothelial protection: Bench to bedside. *Free Radical Biol. Med.*, **53**, 271-279. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.05.005
30. Żebrowska A., Mizia-Stec K., Mizia M., Gąsior Z., Poprzącki S. (2015) Omega-3 fatty acids supplementation improves endothelial function and maximal oxygen uptake in endurance-trained athletes. *Eur. J. Sport Sci.*, **15**(4), 305-314. DOI: 10.1080/17461391.2014.949310
31. Mostafa Mahmoud A. (2017) Effect of omega 3 and regular exercise on the muscle performance: Special prevalence of histamine and nitric oxide production. *Al-Azhar Med. J.*, **46**, 739-748.
32. Jung M.E., Metzger D.B. (2010) Alcohol withdrawal and brain injuries: Beyond classical mechanisms. *Molecules*, **15**, 4984-5011. DOI: 10.3390/molecules15074984
33. Gonzaga N.A., Mecawi A.S., Antunes-Rodrigues J., de Martinis B.S., Padovan C.M., Tirapelli C.R. (2015) Ethanol withdrawal increases oxidative stress and reduces nitric oxide bioavailability in the vasculature of rats. *Alcohol*, **49**(1), 47-56. DOI: 10.1016/j.alcohol.2014.12.001
34. Alexinschi O.-E., Chirita R., Ciobica A., Manuela P., Dobrin R., Prepelita R., Serban I., Chirita V. (2014) The relevance of oxidative stress status in one week and one month alcohol abstinent patients. *J. Med. Biochem.*, **33**(3), 284-290. DOI: 10.2478/jomb-2014-0008
35. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (1985) National Institutes of Health (NIH).

Поступила в редакцию: 04. 03. 2024.
После доработки: 09. 04. 2024.
Принята к печати: 15. 04. 2024.

THE EFFECTS OF OMEGA-3 FATTY ACIDS ON ANTIOXIDANT ENZYME ACTIVITIES AND NITRIC OXIDE LEVELS IN THE CEREBRAL CORTEX OF RATS TREATED ETHANOL

S. Oktar^{1*}, M. Karadeniz², M. Acar³, İ. Zararsız⁴

¹University of Health Sciences, Beyhekim Training and Research Hospital, Department of Pharmacology, Konya, 42020 Turkey; *e-mail: suleyman.oktar@yahoo.com

²Selçuklu District Health Directorate, Selçuklu, Konya, Turkey

³Necmettin Erbakan University, Faculty of Health Sciences, Department of Physical Therapy and Rehabilitation, Konya, Turkey

⁴Girne American University, Medical Faculty, Department of Anatomy, Girne, Cyprus

The toxic effect of ethanol on the cerebral cortex and protective effects of omega-3 fatty acids against this neurotoxicity were investigated. Twenty eight male Wistar-albino rats were divided into 4 groups. Rats of the ethanol and ethanol withdrawal groups were treated with ethanol (6 g/kg/day) for 15 days. Animals of the ethanol+omega-3 group received omega-3 fatty acids (400 mg/kg daily) and ethanol. In rats of the ethanol group SOD activity was lower than in animals of the control group. In rats treated with omega-3 fatty acids along with ethanol, SOD activity increased. GSH-Px activity and MDA levels in animals of all groups were similar. In ethanol treated rats NO levels significantly decreased as compared to the animals of the control group (6.45 ± 0.24 nmol/g vs 11.05 ± 0.53 nmol/g, $p < 0.001$). In rats receiving ethanol+omega-3, there was a significant increase in the NO level as compared to animals of the ethanol group (13.12 ± 0.37 nmol/g vs 6.45 ± 0.24 nmol/g, $p < 0.001$). Thus, ethanol administration leads to oxidative damage and a decrease in the NO level. Omega-3 fatty acids have a protective role against ethanol induced oxidative damage and normalize the NO level.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: superoxide dismutase; alcohol withdrawal; brain

Funding. This study supported by the Mustafa Kemal University Research Fund (BAP08T1702).

Received: 04.03.2024; revised: 09.04.2024; accepted: 15.04.2024.