



Активність цитозольних ензимів катаболізму ендogenous альдегідів у печінці щурів за умов різної забезпеченості раціону нутрієнтами

О. М. Волощук, Т. В. Лучик

o.voloshchuk@chnu.edu.ua

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів, кафедра біохімії та біотехнології,
вул. Коцюбинського, 2, м. Чернівці, 58012, Україна

У роботі вивчали активність альдегіддегідрогенази (КФ 1.2.1.3), альдегідредуктази (КФ 1.1.1.21), вміст ТБК-активних продуктів і карбонільних похідних протеїнів у цитозольній фракції печінки щурів за умов споживання раціону з різною забезпеченістю протеїном та сахарозою. Дослідження проводили на 4 групах тварин: I група — інтактні тварини (К); II група — щури, які перебували на напівсинтетичній низькопротеїновій дієті протягом 28 днів (НПР); III група — щури, які перебували на високосахарозному раціоні (ВСР); IV група — щури, які отримували низькопротеїновий/високосахарозний раціон (НПР/ВСР). Встановлено, що для тварин, яких утримували за умов аліментарного дефіциту протеїну, характерне двократне підвищення вмісту карбонільних і ТБК-активних похідних у цитозольній фракції печінки щурів на тлі відсутності змін активності альдегідредуктази й альдегіддегідрогенази. Водночас у тварин, які споживали високосахарозний раціон, спостерігається виражене накопичення ТБК-активних похідних та карбоніл-дериватів у цитозольній фракції печінки на тлі підвищення як альдегідредуктазної, так і альдегіддегідрогеназної активності у 2–2,5 рази. Максимальне накопичення продуктів окиснювального ушкодження протеїнів та ліпідів на тлі недостатньої активації ензимів, які забезпечують їх катаболізм, можна розглядати як один з можливих механізмів ушкодження клітин печінки за умов споживання низькопротеїнового/високосахарозного раціону. Отримані результати відкривають перспективи для дослідження механізмів детоксикації ендogenous альдегідів та подальшої розробки стратегії корекції метаболічних порушень у печінці за умов нутрієнтного дисбалансу.

Ключові слова: альдегіддегідрогеназа, альдегідредуктаза, ТБК-активні продукти, карбонільні похідні, низькопротеїновий раціон, високосахарозна дієта

Нині залишається відкритим питання про механізми формування метаболічних порушень за умов недостатнього або надмірного споживання окремих нутрієнтів. Показано, що надлишок сахарози у раціоні індукує оксидативний стрес, призводить до розвитку та прогресування таких захворювань, як ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), діабет II типу, атеросклероз або рак [6]. При цьому гіперглікемія супроводжується інтенсифікацією продукування активних форм кисню (АФК), активацією глікації білків, індукцією поліольних та гексамінових шляхів [10], а також посиленням продукування прозапальних цитокинів через активацію ядерного фактору NF- κ B [14]. Припускають, що саме зміни окисно-відновного гомеостазу та оксидативний стрес є одним із провідних механізмів порушення метаболічних процесів за таких умов [11].

Окрім того, у літературі трапляються окремі відомості про збільшення ризику оксидативного ушкодження біомолекул у печінці за умов споживання низькопротеїнового раціону [1, 27]. При цьому відомо, що дисбаланс між прооксидантним навантаженням і антиоксидантним захистом призводить до структурних та функціональних змін ензимів та регуляторних протеїнів, пошкодження ліпідів, ДНК, індукції апоптозу [31].

Реалізація альтеруючого ефекту вільнорадикальних реакцій опосередковується через накопичення у клітинах продуктів оксидативного ушкодження біомолекул (карбонільних і ТБК-активних продуктів), серед яких саме альдегіди зумовлюють чітко виражену генотоксичну та цитотоксичну дію [28]. Відомо, що ендogenous альдегіди можуть слугувати своєрідними вторинними месенджерами пошкодження клітин за оксидативного

стресу [2], оскільки здатні реагувати з нуклеофільними сполуками, зокрема деякими фосфоліпідами і вуглеводами, амінокислотами, азотистими основами нуклеотидів. Тому у клітині функціонує альдегіддегідрогеназний шлях катаболізму ендогенних альдегідів, що забезпечує окиснення альдегідів до карбонових кислот, та альдегідредуктазний шлях, що забезпечує відновлення ендогенних альдегідів до спиртів [13]. При цьому ензиматичне знешкодження карбонільних метаболітів розглядається як механізм захисту клітини від альтерації при патологіях, що супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів.

Метою роботи було дослідити активність альдегідредуктази (КФ 1.1.1.21) та альдегіддегідрогенази (КФ 1.2.1.3), а також вміст карбонільних й ТБК-активних похідних у цитозольній фракції печінки щурів за умов споживання раціону з різною забезпеченістю протеїном та сахарозою.

Матеріали і методи

Для дослідження використали 36 статевозрілих білих безпородних щурів масою 130–140 г. У роботі з тваринами дотримувалися вимог міжнародної конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших цілей.

Модель дослідження передбачала поділ тварин на чотири групи по 9 особин у кожній: I група — інтактні щури (К); II група — тварини, яких утримували на напівсинтетичній низькопротеїновій дієті протягом 4 тижнів (НПР); III група — тварини, які впродовж чотирьох тижнів споживали високосахарозний раціон (ВСР); IV група — щури, яких впродовж експерименту утримували на високосахарозному/низькопротеїновому раціоні (НПР/ВСР) [29].

Тварини контрольної групи споживали раціон, збалансований за всіма необхідними вітамінами та мікроелементами, до складу якого входило 14% протеїну (казеїну), 10% жирів, 76% вуглеводів. Тварини групи НПР споживали ізоенергетичний раціон, до складу якого входило 4,7% протеїну, 10% жирів та 85,3% вуглеводів. Щури групи ВСР споживали високосахарозний раціон (40% сахарози), збалансований за іншими макро- і мікронутрієнтами. Щури групи НПР/ВСР отримували суміш, яка містила 4,7% протеїну, 40% сахарози та інші нутрієнти, вміст яких був розрахований згідно з рекомендаціями *American Institute of Nutrition* [20, 29].

Щурів утримували по одному в пластмасових клітках із піщаною підстилкою, доступ до води *ad libitum*. Цервікальну дислокацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на 29-у добу експерименту.

Свіжовиділену печінку гомогенізували у середовищі: 250 мМ сахарози, 1 мМ ЕДТА, 10 мМ трис-НСІ, рН 7,4. Отриманий тканинний гомогенат фільтрували в пробірки для центрифугування. Цитозольну фракцію отримували після виділення мітохондрій та мікросом методом диференційного центрифугування.

Ядра і уламки клітин осаджували центрифугуванням гомогенату за 700×g протягом 10 хв. Із супернатанту осаджували фракцію мітохондрій за 10000×g протягом 10 хв. Після виділення мітохондрій до надосадової рідини у співвідношенні 9:1 додавали 80 мМ CaCl₂ та 160 мМ MgCl₂ у 10 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4). Залишали на 10 хв на холоді з постійним перемішуванням. Центрифугували 10 хв при 10000×g для виділення мікросомальної фракції. Для подальших досліджень використовували надосадову рідину.

Альдегіддегідрогеназну активність визначали спектрофотометрично за швидкістю відновлення NAD⁺ [30], альдегідредуктазну активність — за швидкістю окиснення NADH, і розраховували з урахуванням коефіцієнту молярного поглинання 6,22·10³ М⁻¹·см⁻¹ [4].

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів проводили за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, яка в умовах високої температури і кислого середовища утворює триметиновий комплекс рожевого кольору. Величину поглинання забарвленого розчину визначали спектрофотометрично за λ 532 нм (ε = 1,56×10⁵ М⁻¹·см⁻¹). Кількість ТБК-активних продуктів виражали в нмоль/мг протеїну [21].

Вміст карбоніл-дериватів протеїнів визначали за накопиченням похідних 2,4-динітрофенілгідразону і виражали в нмоль на мг протеїну [15]. Вміст протеїну визначали за методом Лоурі [9].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили з використанням комп'ютерної програми *Microsoft Excel*. Результати розраховували як середнє значення 9 незалежних визначень ± похибка середнього. Для оцінки статистичної значимості різниці середніх показників використовували *t*-критерій Стьюдента.

Результати й обговорення

Результати проведених досліджень показали, що у печінці тварин, які споживали низькопротеїновий раціон, спостерігали збереження на рівні показників контролю активності як цитозольної альдегідредуктази (рис. 1), так і альдегіддегідрогенази (рис. 2). При цьому нами виявлено підвищення у печінці практично вдвічі вмісту ТБК-активних продуктів (рис. 3) та карбонільних похідних протеїнів (рис. 4), які розглядають як субстрати вказаних ензимів. Оскільки накопичення карбонільних продуктів окисного ушкодження біомолекул у низьких концентраціях запускає адаптивну сигналізацію та активує низку транскрипційних факторів [22], то, ймовірно, виявлене нами накопичення карбонільних продуктів за відсутності зміни активності ензимів їх детоксикації відіграє важливу регуляторну роль за умов дефіциту протеїну у раціоні.

Водночас у цитозольній фракції печінки тварин, які споживали високосахарозний раціон, виявлено посилене накопичення ТБК-активних похідних (рис. 3), що у 6 разів перевищує показники контрольної групи тварин, та 4-кратне підвищення вмісту карбонільних похід-

них протеїнів (рис. 4) на тлі активації у 2–2,5 раза альдегідредуктази (рис. 1) й альдегіддегідрогенази (рис. 2), що, ймовірно, призводитиме до запобігання накопиченню аддуктів альдегідів з клітинними макромолекулами.

Показано, що накопичення карбонільних сполук за умов надмірного споживання сахарози може бути зумовлене не лише безпосереднім окисненням біомолекул за участі АФК, але і їх взаємодією з продуктами перексидного окиснення ліпідів з альдегідними групами (наприклад, 4-гідрокси-2-ноненалем, малондіальдегідом, 2-пропеналом) чи взаємодією зі сполуками з карбонільними групами, утвореними внаслідок розпаду ліпідів або глікоксидування [18]. Відомо, що продукти ПОЛ індукують утворення карбонільних сполук, які поглиблюють ушкодження, спричинені АФК [22]. Як і АФК, так і карбонільні сполуки можуть реагувати з низкою клітинних компонентів, утворюючи ковалентні аддукти та змінюючи їх структуру та функції. Карбонільні сполуки метаболізуються оксидоредуктазами, зокрема альдегідредуктазами та альдегіддегідрогеназами [3]. Метаболічні перетворення за участі цих ензимів будуть супроводжуватися інактивацією ендogenous альдегідів, проте можуть призвести до утворення сигнальних

молекул, які активуватимуть адаптаційні реакції. Саме альдегідредуктази та альдегіддегідрогенази відіграють критичну роль у захисті клітин від ендogenous альдегідів, регулюючи їх рівень. Проте роль альдегідредуктази, яка забезпечує перетворення ендogenous альдегідів до спиртів, в опосередковуванні гіперглікемічних ушкоджень залишається незрозумілою. У нормі цей ензим відіграє важливу роль у передачі сигналів ядерних рецепторів, запальних реакціях, осморегуляції, детоксикації ендogenous та ксенобіотиків, синтезі гормонів, клітинному метаболізмі [16]. За умов гіперглікемії, з одного боку, альдегідредуктаза забезпечує ефективний каталіз середньо- та довголанцюгових альдегідів, які є продуктами ПОЛ, регулюючи таким чином сигнали оксидативного стресу. З іншого боку, альдегідредуктаза задіяна у активації поліольного шляху, що розглядають як одну з причин ушкодження клітин за гіперглікемії [8, 26]. Також встановлено зв'язок між поліморфізмом гену альдегідредуктази та формуванням ускладнень за цукрового діабету. Припускають, що підвищена активність ензиму за цукрового діабету може бути відповіддю на окиснювальний стрес [19], тоді як інгібування альдегідредуктази послаблює окисний стрес.

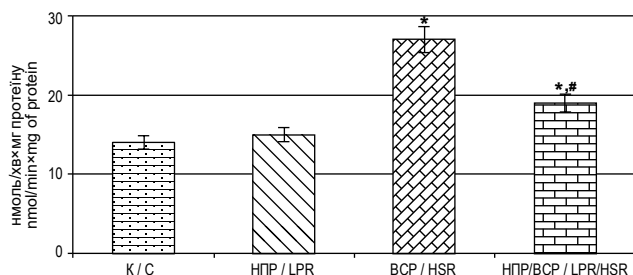


Рис. 1. Активність альдегідредуктази у цитозольній фракції печінки щурів за різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном
Fig. 1. The aldehyde reductase activity in the cytosolic fraction of rat liver under different dietary sucrose and protein content

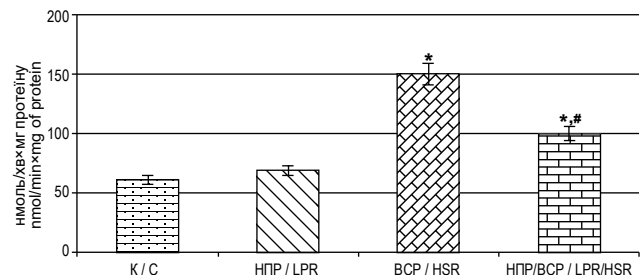


Рис. 2. Активність альдегіддегідрогенази у цитозольній фракції печінки щурів за різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном
Fig. 2. The aldehyde dehydrogenase activity in the cytosolic fraction of rat liver under different dietary sucrose and protein content

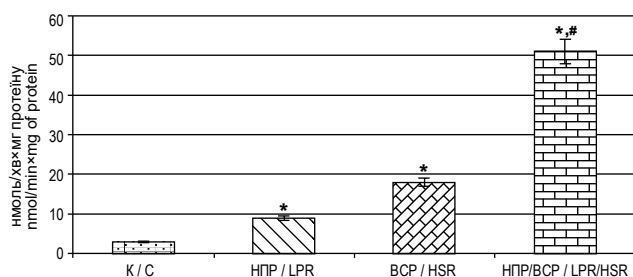


Рис. 3. Вміст ТБК-активних похідних у цитозольній фракції печінки щурів за різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном
Fig. 3. The levels of TBA reactive substances in the cytosolic fraction of rat liver under different dietary sucrose and protein content

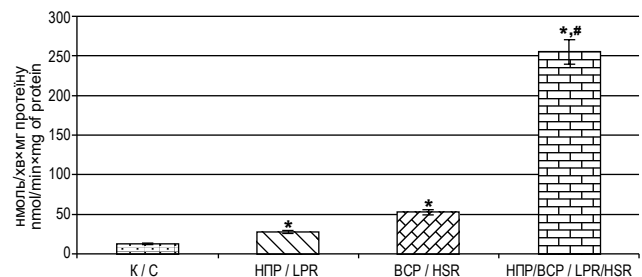


Рис. 4. Вміст карбонільних похідних у цитозольній фракції печінки щурів за різної забезпеченості раціону сахарозою та протеїном
Fig. 4. The levels of protein carbonyl derivatives in the cytosolic fraction of rat liver under different dietary sucrose and protein content

Примітка. К — тварини, які отримували повноцінний напівсинтетичний раціон (контроль); НПП — тварини на низькопротеїновій дієті; ВСП — щури на високосахарозному раціоні; НПП/ВСП — щури, які отримували низькопротеїновий/високосахарозний раціон.
 * — статистично вірогідна різниця порівняно з контролем, $P \leq 0,05$; # — статистично вірогідна різниця порівняно з групою ВСП, $P \leq 0,05$.
Note. C — animals receiving full-value semi-synthetic ration (control group); LPR — animals receiving low-protein ration; HSR — animals receiving high-sucrose diet; LPR/HSR — animals receiving low-protein high-sucrose diet.
 * — difference from control significant with $P \leq 0,05$; # — difference from the group HSR significant with $P \leq 0,05$.

Цікаво, що альдегіддегідрогеназа метаболізує широкий спектр ендогенних альдегідів у відповідні карбонові кислоти [23, 24], таким чином контролюючи їх рівень у клітині та виконуючи роль позитивного або негативного регулятора генів-мішеней. Проте для активації генів необхідно, щоб вміст альдегідів досягнув певного порогового рівня, тому зміну активності альдегіддегідрогенази розглядаються як умову, необхідну для точного налаштування активації генів альдегідами [25].

Отже, встановлене нами посилене накопичення карбонільних сполук на тлі активації ензимів катаболізму ендогенних альдегідів за умов надмірного споживання сахарози, ймовірно, вказує на активацію регуляторних механізмів, спрямованих на підтримку метаболічних процесів за умов посиленої генерації АФК на тлі гіперглікемії. При цьому високий вміст ТБК-активних продуктів та карбоніл-дериватів протеїнів, ймовірно, вказує на формування стану оксидативного стресу, наслідком чого буде порушення функціональної активності низки біомолекул та метаболічних шляхів. Показано, що надлишкове продукування АФК, що спостерігають за умов надмірного споживання сахарози, може бути одним із факторів, які сприяють ініціації та прогресуванню низки метаболічних порушень [7, 17]. За гіперглікемії спостерігають активацію низки сигнальних механізмів, посилене накопичення кінцевих продуктів глікозилювання, активацію протеїнінази С та гексозаміну, опосередковане NF-κB судинне запалення, які, у свою чергу, призводять до пошкодження клітин [5].

Водночас варто вказати, що максимально виражене накопичення ТБК-активних продуктів та карбонільних похідних протеїнів характерне для тварин, які споживали низькопротеїновий/високосахарозний раціон (рис. 1–2). При цьому у тварин вказаної експериментальної групи спостерігається зниження альдегідредуктазної та альдегіддегідрогеназної активності порівняно з тваринами групи ВС, проте показники досліджуваної ензиматичної активності перевищують показники контролю (рис. 3–4). Отримані дані вказують, що споживання надлишку сахарози на тлі одночасного дефіциту протеїну у раціоні є критичним для системи детоксикації ендогенних альдегідів у печінці. Ймовірно, наслідком посиленого накопичення карбонільних похідних протеїнів може стати їх фрагментація та денатурація, що призводитиме до порушення функціонування локалізованих у цитозолі метаболічних шляхів [2]. У свою чергу, наслідком значного накопичення ТБК-активних сполук може бути підвищення проникності та в'язкості плазматичних мембран, а також порушення їх цілісності, що призводитиме до дисбалансу у механізмах регуляції гомеостазу клітин [12].

Отже, максимальне накопичення продуктів окиснювального ушкодження протеїнів та ліпідів на тлі недостатньої активації ензимів, які забезпечують їх катаболізм, можна розглядати як один з можливих механізмів ушкодження клітин печінки за умов споживання низькопротеїнового/високосахарозного раціону.

Висновки

1. Для тварин, яких утримували за умов аліментарного дефіциту протеїну, характерне підвищення вмісту карбонільних і ТБК-активних похідних у цитозольній фракції печінки щурів на тлі відсутності змін активності альдегідредуктази й альдегіддегідрогенази.

2. У тварин, які споживали високосахарозний раціон, спостерігали виражене накопичення ТБК-активних похідних та карбоніл-дериватів у цитозольній фракції печінки на тлі підвищення як альдегідредуктазної, так і альдегіддегідрогеназної активності.

3. Максимальне накопичення продуктів окиснювального ушкодження протеїнів та ліпідів на тлі недостатньої активації ензимів, які забезпечують їх катаболізм, можна розглядати як один з можливих механізмів ушкодження клітин печінки за умов споживання низькопротеїнового/високосахарозного раціону.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати відкривають перспективи для дослідження механізмів метаболічної детоксикації ендогенних альдегідів та подальшої розробки стратегії корекції метаболічних порушень у печінці за умов нутрієнтного дисбалансу.

1. Ampong I, Watkins A, Gutierrez-Merino J, Ikwuobe J, Griffiths HR. Dietary protein insufficiency: an important consideration in fatty liver disease? *Br. J. Nutr.* 2020; 123 (6): 601–609. DOI: 10.1017/S0007114519003064.
2. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 360438. DOI: 10.1155/2014/360438.
3. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Giordano G, Cucci MA, Graf M, Gentile F. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxid.* 2018; 7 (8): 102. DOI: 10.3390/antiox7080102.
4. Ellis EM, Hayes JD. Substrate specificity of an aflatoxin-metabolizing aldehyde reductase. *Biochem. J.* 1995; 312 (2): 535–541. DOI: 10.1042/bj3120535.
5. Geraldine P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; 106 (8): 1319–1331. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217117.
6. Görlach A, Dimova EY, Petry A, Martínez-Ruiz A, Hemansanz-Agustín P, Rolo AP, Palmeira CM, Kietzmann T. Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved? *Redox Biol.* 2015; 6: 372–385. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.016.
7. Kopp W. How Western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 2221–2236. DOI: 10.2147/DMSO.S216791.
8. Kovacicova L, Prnova MS, Majekova M, Bohac A, Karasu C, Stefek M. Development of novel indole-based bifunctional aldose reductase inhibitors/antioxidants as promising drugs for the treatment of diabetic complications. *Molecules.* 2021; 26 (10): 2867. DOI: 10.3390/molecules26102867.
9. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AI, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193 (1): 265–275. DOI: 10.1016/S0021-9258(19)52451-6.

10. Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis.* 2016; 7 (1): 90–110. DOI: 10.14336/AD.2015.0702.
11. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin resistance and oxidative stress in the brain: What's new? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (4): 874. DOI: 10.3390/ijms20040874.
12. Marchitti SA, Brocker C, Stagos D, Vasiliou V. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008; 4 (6): 697–720. DOI: 10.1517/17425255.4.6.697.
13. O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. *Crit. Rev. Toxicol.* 2005; 35 (7): 609–662. DOI: 10.1080/10408440591002183.
14. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Santos AN, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014; 2: 411–429. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.016.
15. Parihar MS, Pandit MK. Free radical induced increase in protein carbonyl is attenuated by low doses of adenosine in hippocampus and mid brain: implication in neurodegenerative disorders. *Gen. Physiol. Biophys.* 2003; 22 (1): 29–39. PMID: 12870699.
16. Penning TM, Drury JE. Human aldo-keto reductases: Function, gene regulation, and single nucleotide polymorphisms. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 464 (2): 241–250. DOI: 10.1016/j.abb.2007.04.024.
17. Prasad K, Dhar I. Oxidative stress as a mechanism of added sugar-induced cardiovascular disease. *Int. J. Angiol.* 2014; 23 (4): 217–226. DOI: 10.1055/s-0034-1387169.
18. Purdel NC, Margina D, Ilie M. Current methods used in the protein carbonyl assay. *Ann. Res. Rev. Biol.* 2014; 4 (12): 2015–2026. DOI: 10.9734/ARRB/2014/8763.
19. Ramana KV. Aldose reductase: new insights for an old enzyme. *Biomol. Concepts.* 2011; 2(1–2): 103–114. DOI: 10.1515/bmc.2011.002.
20. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American institute of nutrition *ad hoc* writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J. Nutr.* 1993; 123 (11):1939–1951. DOI: 10.1093/jn/123.11.1939.
21. Rodrigues T, de França LP, Kawai C, de Faria PA, Mugnol KCU, Braga FM, Tersariol ILS, Smaili SS, Nantes IL. Protective role of mitochondrial unsaturated lipids on the preservation of the apoptotic ability of cytochrome C exposed to singlet oxygen. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (35): 25577–25587. DOI: 10.1074/jbc.M700009200.
22. Singh M, Kapoor A, Bhatnagar A. Oxidative and reductive metabolism of lipid-peroxidation derived carbonyls. *Chem Biol Interac.* 2015; 234: 261–273. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.12.028.
23. Singh S, Brocker C, Koppaka V, Chen Y, Jackson BC, Matsumoto A, Thompson DC, Vasiliou V. Aldehyde dehydrogenases in cellular responses to oxidative/electrophilic stress. *Free Rad. Biol. Med.* 2013; 56: 89–101. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.010.
24. Stagos D, Chen Y, Cantore M, Jester JV, Vasiliou V. Corneal aldehyde dehydrogenases: multiple functions and novel nuclear localization. *Brain Res. Bull.* 2010; 81 (2–3): 211–218. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2009.08.017.
25. Tagnon MD, Simeon KO. Aldehyde dehydrogenases may modulate signaling by lipid peroxidation-derived bioactive aldehydes. *Plant Signal. Behav.* 2017; 12 (11): e1387707. DOI: 10.1080/15592324.2017.1387707.
26. Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus. *Front. Pharmacol.* 2012; 9 (3): 87. DOI: 10.3389/fphar.2012.00087.
27. Van Zutphen T, Ciapaitė J, Bloks VW, Ackereley C, Gerding A, Jurdzinski A, Allgayer de Moraes R, Zhang L, Wolters JC, Bischoff R, Wanders RJ, Houten SM, Bronte-Tinkew D, Shatseva T, Lewis GF, Groen AK, Reijngoud DJ, Bakker BM, Jonker JW, Kim PK, Bandsma RHJ. Malnutrition-associated liver steatosis and ATP depletion is caused by peroxisomal and mitochondrial dysfunction. *J. Hepatol.* 2016; 65 (6): 1198–1208. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.046.
28. Voloshchuk OM, Kopylchuk GP, Mishyna YI. Activity of the mitochondrial isoenzymes of endogenous aldehydes catabolism under the conditions of acetaminophen-induced hepatitis. *Ukr. Biochem. J.* 2018; 90 (1): 42–47. DOI: 10.15407/ubj90.01.042.
29. Voloshchuk OM, Luchyk TV, Kopylchuk GP. Indicators of immunoreactivity in rats under conditions of different nutrition regimen. *Biol. Tvarin.* 2021; 23 (1): 12–17. DOI: 10.15407/animbiol23.01.012. (in Ukrainian)
30. Xu D, Guthrie JR, Mabry S, Sack TM, Truog WE. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase attenuates hyperoxia-induced cell death through activation of ERK/MAPK and PI3K-Akt pathways in lung epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291 (5): L966–L975. DOI: 10.1152/ajplung.00045.2006.
31. Żebrowska E, Chabowski A, Zalewska A, Maciejczyk M. High-sugar diet disrupts hypothalamic but not cerebral cortex redox homeostasis. *Nutrients.* 2020; 12 (10): 3181. DOI: 10.3390/nu12103181.

Activity of the cytosolic enzymes of endogenous aldehydes catabolism under the conditions of different nutrients content in a diet

O. M. Voloshchuk, T. V. Luchyk
o.voloshchuk@chnu.edu.ua

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University,
Educational and Scientific Institute of Biology, Chemistry and Bioresources, Biochemistry and biotechnology department,
2 Kotsyubinskogo str., Chernivtsi, 58012, Ukraine

The research was conducted to study the activity of aldehyde dehydrogenase (EC 1.2.1.3) and aldehyde reductase (EC 1.1.1.21), the levels of TBA reactive substances and protein carbonyl derivatives in the cytosolic fraction of rat liver under the conditions of different dietary sucrose and protein content. The animals were distributed into the 4 experimental groups: group I — animals receiving full-value semi-synthetic feed (control group); group II — animals on a low-protein diet (LPD); III group — animals on a high-sucrose diet (HS); IV group — animals on a low-protein and high-sucrose diet (LPD/HS). It was found that in animals under conditions of dietary protein deficiency, there was a two-fold increase in the levels of TBA reactive substances and protein carbonyl derivatives in the liver cytosolic fraction against the absence of changes in the aldehyde reductase and aldehyde dehydrogenase activity. At the same time, in animals on a high-sucrose diet, there was a significant accumulation of the TBA reactive substances and carbonyl derivatives in the liver cytosolic fraction along with a 2–2.5-fold increase in both aldehyde reductase and aldehyde dehydrogenase activity. The maximum accumulation of the products of oxidative damage to proteins and lipids along with the insufficient activation of the enzymes ensuring their catabolism can be considered as one of the possible mechanisms of liver cell damage under conditions of the low-protein/high-sucrose diet. The obtained results open new prospects for future studies of the mechanisms of endogenous aldehydes detoxification and further development of a strategy for the correction of metabolic liver disorders under the conditions of nutrient imbalance.

Key words: aldehyde dehydrogenase, aldehyde reductase, TBA-active products, protein carbonyl derivatives, low protein diet, high-sucrose diet