

предполагает активацию процессов браунинга в БеЖТ при физической нагрузке. Кроме того, важно отметить повышение концентрации рецептора лептина и белка Rab11 family-interacting protein 1, снижающего секрецию адипонектина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang W. Control of brown and beige fat development / W. Wang, P. Seale // *Molecular Cell Biology*. – 2016. – Vol. 17. – P. 691–702.
2. Moseti, D. Molecular regulation of adipogenesis and potential anti-adipogenic bioactive molecules / D. Moseti, A. Regassa, W.-K. Kim // *Int. J. Mol. Sci.* –2016. – Vol. 17. – 124 p.

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ II ТИПА У САМОК И САМЦОВ КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСА НА ОСНОВЕ ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ

¹Надольник Л. И., ¹Полубок В. Ч., ¹Лупачик С. В., ²Лис Р. Е.,
²Дорошенко Е. М., ¹Мороз В.Л.

¹Институт биохимии биологически активных соединений НАН
Беларуси,

²УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Введение. Сахарный диабет 2 типа характеризуется развитием многочисленных осложнений, затрагивающих кровеносные сосуды (микро- и макроангиопатии), периферическую нервную систему (полинейропатии), печень (неалкогольный стеатогепатит), почки (нефропатия), зрительную систему (ретинопатия и катаракта). В патогенез сахарного диабета и его осложнений вовлечено множество механизмов: наработка продуктов неферментативного гликозилирования (AGE)/рецепторов к ним (RAGE); стресс эндоплазматического ретикулума; активация сорбитолового пути, поли-(АДФ рибоза) полимеразы, 12/15-липоксигеназы и гемоксигеназы-1. Отсюда огромные затраты на лечение как самого заболевания, так и его осложнений, что далеко не всегда приводит к хорошим результатам. В связи с этим приоритетным направлением научных исследований является поиск методов профилактики и коррекции сахарного диабета 2 типа и его осложнений.

В настоящее время для лечения осложнений, связанных с диабетом, широко применяется липоевая кислота (ЛК). ЛК играет важную роль в энергообеспечении организма в рамках цикла Кребса; ускоряет окисление жирных кислот, мощный липофильный антиоксидант, доказано ее воздействие на перекисное окисление липидов (ПОЛ) в митохондриях и микросомах [2]. ЛК усиливает действие инсулина, улучшая усвоение глюкозы клетками, стимулирует процессы сохранения гликогена в мышцах [1] и стабилизирует уровень глюкозы в крови [6]. Показано, что дефицит синтетазы ЛК ассоциирован с активацией маркеров воспаления (TNF- α), моноцит-хемоаттрактивным протеином-1 (MCP-1) [4]. При введении ЛК пациентам с ожирением и диабетом 2 типа повышается индекс инсулин-чувствительности периферических тканей, усвоение глюкозы клетками и процессы сохранения гликогена в мышцах [1], а также снижается уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина [3, 5].

Цель работы: оценить антидиабетические, гепатопротекторные, нейропротекторные свойства композиции гомеостазин (на основе липоевой кислоты) при диабете 2 типа у самцов и самок крыс.

Методы исследования. Исследования проведены на самках и самцах крыс Вистар (200–280 г). Моделирование сахарного диабета 2 типа проводилось с помощью высокожировой диеты (ВЖД) (4,5 ккал/г, 43 ккал% в качестве жиров) в течение 12 недель и двукратной внутрибрюшинной инъекции стрептозотоцина (СТЗ, 40 мг/кг (20×2); (ВЖД+СТЗ). Крысы считались диабетическими при уровне глюкозы в крови выше 12,2 ммоль/л. В течение последующих 4-х недель животные ежедневно интрагастрально получали препарат гомеостазин (ЛК + В₁+ тирозин). Контрольные крысы содержались на стандартной диете вивария (2,2 ккал/г).

Результаты и их обсуждение. Проведено тестирование гипогликемических, антиоксидантных, гепатопротекторных свойств гомеостазина в модели диабета 2 типа на самцах и самках крыс. Введение гомеостазина животным с диабетом 2 типа на протяжении 8 недель снижало концентрацию глюкозы (натошак) в крови самок по сравнению с группой диабет в 1,5–1,8 раза, – но не в крови самцов, где она сохранялась повышенной в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой. Крысы, содержащиеся на ВЖД+СТЗ, демонстрировали признаки инсулинорезистентности и интолерантности к глюкозе, характеризующейся крайне низкой

степенью ее клиренса. Площадь под кривой при диабете 2 типа составляла 370,9% от контроля ($p=0,0009$); 239,1% – при введении композиции гомеостазин ($p=0,0015$). Статистически значимое улучшение клиренса глюкозы вызывало лишь 4-недельное введение композиции гомеостазин только самкам крыс ($p=0,0152$ по сравнению с группой ВЖД+СТЗ).

Концентрация гликозилированного гемоглобина в крови самцов крыс, получавших гомеостазин, сохранялась повышенной, – в отличие от самок, где она снижалась. Антиоксидантный эффект гомеостазина проявлялся у самок и самцов крыс повышением уровня свободных SH в крови крыс на 26,3% по сравнению с контролем, а также снижением активности ГПО в печени крыс-самцов по сравнению с группой контроль и диабет, – соответственно, – на 40,4% и 39,0%. Гомеостазин оказывал положительный эффект на сохранение массы животных, сниженной на фоне выраженного диабета.

При гистологическом исследовании структуры β -клеток и островков Лангерганса установлено, что введение гомеостазина значительно нормализует гистологическую структуру островков у самок (в группе ВЖД+СТЗ), у самцов при этом частично сохраняется деструкция эндокринных клеток. Гомеостазин незначительно снижал проявления жировой дистрофии в печени только у самцов.

Установлено, что в гиппокампе крыс-самок при употреблении ВЖД снизилось содержание триптофана, гомоцистеиновой кислоты, аспарагина, глутамина, треонина, ансерина, метионина, фенилаланина, но повысилось – бета-аминоизомасляной кислоты, валина, лейцина, изолейцина, что свидетельствует об относительном дефиците предшественников в аминергических системах головного мозга, обусловленным сдвигом соотношения ароматических аминокислот и АРУЦ в пользу АРУЦ, которое может лежать в основе этого дефицита. Введение препарата гомеостазин предотвращало снижение уровня аминокислот глутаминовой группы, вовлеченных в механизм утилизации аммиака в мозге, а также оказывало влияние на метаболизм серосодержащих аминокислот (возможно, активация конечных этапов превращений цистеина по цистеин-оксидазному пути). При этом относительный дефицит предшественника в серотониновой системе не устранялся.

Выявлен также иммуномодулирующий и антистрессорный эффект комплекса гомеостазин и веществ, входящих в его состав.

Установлено, что показатель фагоцитарного индекса, сниженный при хроническом стрессе, повышался до контрольных значений на фоне введения гомеостазина, тиамин и тирозина, липоевой кислоты. Метаболическая активность нейтрофилов (НСТ – тест), повышенная при стрессе, снижалась на фоне введения тиамин, тирозина и гомеостазина.

Введение гомеостазина снижало в сыворотке крови в 1,28 раза концентрацию С-реактивного белка (CRP), а также степень инсулинорезистентности, о чем свидетельствует повышение в 1,91 раза (по сравнению с группой диабет 2 типа) концентрации глюкагоноподобного пептида (GLP-1). В сыворотке крови крыс-самок с диабетом 2 типа обнаружено повышение концентрации TNF- α . Концентрация инсулина, значимо повышенная при диабете у самок (1,31 раза), снизилась на фоне введения гомеостазина у самок и самцов (в 1,75 раза).

Выводы. Показано, что витаминно-аминокислотный комплекс на основе ЛК (гомеостазин) снижает степень окислительной модификации гемоглобина, степень инсулинорезистентности и концентрацию инсулина при диабете 2 типа; уменьшает активность воспалительных процессов; снижает концентрацию АФК в тканях; обладает иммуномодулирующим и антистрессорным эффектом более значимо у самок, чем у самцов. Это предполагает его положительный эффект в снижении степени осложнений, связанных с диабетом 2 типа, а также патологий, сопряженных с развитием окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amelioration of lipid abnormalities by α -lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects / Y. Zhang [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol.19. – P. 1647-1653.
2. Effect of α -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance / A.M. McNeilly [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10. – P. 217.
3. Kamenova P. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid / P. Kamenova // *Hormones (Athens)*. – 2006. – Vol. 5, N 4. – P.251-258.
4. Lipoic acid synthase (LASY): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance / I. Padmalayam, S. Hasham, U. Saxena, S. Pillarisetti // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, N. 3. – P. 600-608.

5. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha lipoic acid: a randomized double-blinded placebo controlled study. / S. Porasuphatana [et al.] // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. – 2012. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 12-21.
6. Alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose / G. Xiang, J. Pu, L. Yue, H. Sun // Metabolism. – 2011. Vol. 60., Suppl. 4. – P. 480-485

ПУЛ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КРЫС ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Новгородская Я. И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Продукт реметилирования метионина – гомоцистеин (Hcy), а также продукт окисления гомоцистеина – гомоцистеиновая кислота обладают выраженным нейротоксическим действием и вызывают нарушения когнитивных функций. Многие исследователи отмечают, что мишенью их действия в мозге являются глутаматные рецепторы. При гипергомоцистеинемии происходит накопление свободных радикалов, которые вызывают апоптоз и некроз через окислительное повреждение клеточных мембран и гибель нервных клеток [1]. Ряд авторов связывает высокий уровень гомоцистеина в крови с нарушениями пространственной ориентации, кратковременной и долговременной памяти у лабораторных животных [2] за счет развития окислительного стресса в мозге [3,4]. Другие же авторы полагают, что Hcy может оказывать нейротоксическое действие, сходное с ксенобиотиками, такими как толуол и 1,2-диметилгидразин [5]. *Blaise S.A.* с соавт. показали, что в период беременности Hcy накапливается в мозжечке, гиппокампе, стриатуме и субвентрикулярной зоне, выстилающей боковой желудочек [6]. Однако остается малоизученным механизм нарушения гомоцистеином метионинового цикла.

Целью исследования стал анализ пула низкомолекулярных серосодержащих соединений в функционально и метаболически различных отделах головного мозга крыс при гипергомоцистеинемии.