

18. PKAN neurodegeneration and residual PANK2 activities in patient erythrocytes / M. Werning [et al.] // Ann. Clin. Transl. Neurol. – 2020. – Vol. 7. – P. 1340–1351. doi: 10.1002/acn3.51127.

19. Stadman, E. R. Coenzyme A function in and acetyl transfer by the phosphotransacetylase system / E. R. Stadman, G. D. Novelli, F. Lipman // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 191. – P. 365–379.

20. Substantively lowered levels of pantothenic acid (vitamin B5) in several regions of the human brain in Parkinson's disease dementia / M. Scholefield [et al.] // Metabolites. – 2021. – Vol. 11, № 9. – P. 569. doi: 10.3390/metabo11090569.

ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫЙ ПЕПТИД (GLP-1): КОРРЕКЦИЯ УРОВНЯ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ДИАБЕТЕ 2 ТИПА У КРЫС

Надольник Л.И., Полубок В.Ч., Виноградов В.В.

*Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие
«Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Глюкагоноподобный пептид (GLP-1) – инкретиновый гормон, высвобождаемый из энтероэндокринных клеток кишечника, играет ключевую роль в регуляции постпрандиального уровня глюкозы, контролирует гликемические колебания, связанные с приемом пищи, за счет увеличения синтеза инсулина и ингибирования секреции глюкагона [1]. Кроме того, GLP-1 обладает защитным действием на β -клетки поджелудочной железы, снижает аппетит и массу тела, что предполагает его использование как средства для лечения диабета 2 типа и ожирения [2].

Данный гормон рассматривается как важная мишень для лечения инсулинорезистентности (ИР) и диабета 2 типа. Разработаны лекарственные средства для повышения эффективности действия GLP-1, которые являются агонистами рецепторов GLP-1 (GLP-1 RA) [3]. GLP-1 RA – важный класс препаратов для лечения пациентов с диабетом. Агонисты GLP-1 короткого действия (эксенатид, ликсисенатид) снижают уровень постпрандиальной глюкозы, а длительного действия (альбиглутид, дулаглутид, лираглутид, семаглутид) – снижают уровень глюкозы натощак, повышая глюкозозависимую секрецию инсулина и снижая секрецию глюкагона [4]. Недостатком различных лекарственных форм GLP-1 является непродолжительность времени действия, поскольку они быстро инактивируются дипептидилпептидазой-4. Известен способ лечения гипергликемии с использованием ингаляционного введения лекарственной формы GLP-1, что приводит к снижению побочных эффектов, которые обычно связаны с подкожным и внутривенным введением GLP-1.

Цель. Оценить возможность коррекции уровня глюкагоноподобного пептида при экспериментальном диабете у крыс введением витаминно-аминокислотного комплекса на основе липоевой кислоты.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 30 половозрелых самках крыс Вистар массой 210–250 г. На протяжении эксперимента они содержались в стандартных условиях по 5 особей в клетке. Все манипуляции с животными проводились согласно требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных целей, руководство по уходу и использованию лабораторных животных (№ 123; [ETS 123 – Protection of Vertebrate Animals, 18.III.1986]).

Продолжительность эксперимента составила 18 недель; исследования проведены на трех группах животных: интактный контроль, высокожировая диета+введение стрептозотоцина (ВЖД+СТЗ), высокожировая диета+введение стрептозотоцина+введение гомеостазина (ВЖД+СТЗ+ГСН). Калорийность ВЖД составляла 4,5 ккал/г, контрольные животные содержались на стандартной диете вивария (2,2 ккал/г). Моделирование сахарного диабета 2 типа проводилось внутривентральной инъекцией СТЗ (ChemCruz, U-9889) в дозе 40 мг/кг после 12 недель употребления животными ВЖД. Группе крыс ВЖД+СТЗ+ГСН, после введения СТЗ, на протяжении 4 недель интрагастрально вводился гомеостазин в дозе 250 мг/кг. Уровень глюкозы в капиллярной крови контролировали утром натощак с использованием тест-полосок (Rightest Test Strips GS 100) и глюкометра Rightest GM 100 («Bionime GmbH», Switzerland). В сыворотке крови концентрация глюкозы измерялась глюкозооксидазным методом (коммерческие наборы Анализ Х, РБ). Толерантность к глюкозе оценивалась в интраперитонеальном глюкозотолерантном тесте (ИГТТ) при введении крысам натощак 40% раствора глюкозы (2 г/кг, в объеме 2 мл). В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, показатели липидного обмена (триглицеролы, общий холестерол, ЛПВП, ЛПНП) с использованием наборов Анализ Мед (Минск, РБ). Концентрация GLP-1 измерялась в сыворотке методом иммуноферментного анализа, согласно инструкции производителя («Finetest», Китай).

Межгрупповые сравнения проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу в пакете статистических программ STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA). За статистически значимые принимались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Моделирование диабета 2 типа проявлялось у крыс развитием гипергликемии, нарушением метаболизма липидов на фоне снижения концентрации GLP-1 в сыворотке крови. В группе ВЖД+СТЗ концентрация глюкозы в сыворотке крови повысилась на 25,9% по сравнению с группой контроль, на фоне повышения уровня инсулина на 32,1%, что согласуется с метаболическими изменениями, характерными для диабета 2 типа. В крови снизился уровень GLP-1 на 38,6%, что тесно связано с развитием гипергликемии и инсулинорезистентности.

Введение витаминно-аминокислотного комплекса гомеостазин (липоевая кислота, тиамин, тирозин) в течение 4 недель, в дозе 250 мг/кг, проявлялось улучшением метаболизма глюкозы и снижением степени ИР у крыс при диабете 2 типа. Эффекты гомеостазина характеризовались снижением до контрольных значений концентрации глюкозы в капиллярной крови натощак и

в сыворотке (в 1,97 раза) по сравнению с группой ВЖД+СТЗ, а также снижением уровня инсулина (в 1,75 раза). Концентрация GLP-1 повысилась на фоне введения гомеостазина в 1,78 раза ($p=0,06$) и 1,24 раза, соответственно, по сравнению с группой ВЖД+СТЗ и с группой контроль.

Полученные результаты свидетельствуют, что введение комплекса (липоевая кислота, тиамин, тирозин) повышает сниженный при развитии диабета 2 типа уровень GLP-1 в крови крыс, что может быть, по-видимому, причиной снижения степени ИР и оптимизации метаболизма глюкозы.

Результаты ИГТТ свидетельствуют, что введение витаминно-аминокислотного комплекса улучшает всасывание и увеличивает клиренс глюкозы. Площадь под кривой ИГТТ, повышенная у крыс при диабете (группа ВЖД+СТЗ) на 216,34% ($p=0,0015$), снизилась на фоне введения гомеостазина на 122,73% ($p=0,0004$). Введение комплекса нормализовало также некоторые общие биохимические показатели, что свидетельствует о его существенном влиянии на метаболизм. Показано снижение на 55,2% уровня мочевины ($p=0,04$), и на 28,9% уровня креатинина ($p=0,005$), повышенных у крыс при диабете.

Механизмы выявленных эффектов исследуемого комплекса, безусловно, определяются его составом; обнаружены единичные работы, где предполагается стимулирующий эффект липоевой кислоты в отношении GLP-1 [5]. Тиамин играет важную роль в энергообеспечении организма в рамках цикла Кребса. Препараты тиамина способны тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии при диабете [6]. Литературные данные по влиянию тиамина на уровень GLP-1 не обнаружены. Тирозин – мягкий психостимулятор, который повышает устойчивость к стрессу, обладает антидепрессивным действием, увеличивает продукцию нейромедиаторов дофамина, норадреналина и адреналина, меланина, коэнзима Q10, гормонов щитовидной железы; его влияние на уровень GLP-1 не установлено, но мы предполагаем, что в будущем могут быть получены опосредованные доказательства.

Выводы. Проведенные исследования показали, что разработанный витаминно-аминокислотный комплекс (фармацевтическая композиция) повышает уровень GLP-1, нормализует уровень глюкозы в капиллярной крови натошак, в сыворотке крови. Композиция улучшает клиренс и метаболизм глюкозы в ИГТТ, снижает степень гипергликемии, уровень инсулина и степень ИР, что предполагает её хорошие терапевтические эффекты для профилактики и коррекции метаболических нарушений при диабете 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. // Cell Metab. – 2018. – Vol. 27, №4. P. 740–756.
2. Cheang J.Y, Moyle P.M. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Therapeutics: Current Status and Future Opportunities beyond Type 2 Diabetes. / J.Y Cheang, P.M. Moyle // Chem. Med. Chem. – 2018. – Vol.13, № 7. – P. 662–671.

3. Bailey C.J. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Strategies To Improve Their Efficiency. // Mol. Pharm. – 2019. – Vol.16, №6, – P. 2278–2295.
4. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes treatment: are they all the same? / Gentilella R. [et al] // Diabetes Metab Res Rev. – 2019. – Vol.35, is.1, – P. e3070.
5. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J. Maintaining Effective Beta Cell Function in the Face of Metabolic Syndrome-Associated Glucolipotoxicity- Nutraceutical Options. / M.F. McCarty, J.J. DiNicolantonio // Healthcare (Basel). – 2021 – Vol. 10, № 1, P. 3.
6. Bartakova V. Dysfunctional protection against advanced glycation due to thiamine metabolism abnormalities in gestational diabetes. / Bartakova V. [et al.] // Glycoconj J. – 2016, – Vol. 33, is.4. – P. 591–598.

МЕТАБОЛИЗМ ГЛЮКОЗЫ: ПОЛИОЛЬНЫЙ ПУТЬ

Наумов А.В., Петушок Н.Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Глюкоза в клетках животных и человека непосредственно принимает участие только в четырех реакциях: 1) фосфорилирование с образованием глюкозо-6-фосфата; 2) восстановление (полиольный путь) с образованием сорбитола и эндогенной фруктозы; 3) реакции гликирования и 4) синтез лактозы в железистой ткани молочной железы.

Фосфорилирование происходит под контролем четырёх изоферментов *гексокиназы* (I–IV, последняя, а именно *гексокиназа IV*, более известна под названием *глюкокиназа*). Продукт этой реакции – глюкозо-6-фосфат в дальнейшем даёт начало многим метаболическим путям: гликолизу, пентозофосфатному пути, синтезу гликогена и глюкозаминов.

Полиольный путь начинается с реакции восстановления альдегидной группы глюкозы и превращения её в шестиатомный спирт сорбитол с участием скорость-лимитирующего фермента *альдозоредуктазы* (КФ 1.1.1.21). Коферментом реакции выступает восстановленный НАДФН [4]. Следующую реакцию – окисление сорбитола (D-глюцитола) по второму углеродному атому до D-фруктозы – катализирует Zn^{2+} -зависимая *сорбитолдегидрогеназа* (СДГ, КФ 1.1.1.14). В условиях гипергликемии ~ 30% глюкозы метаболизируется именно по этому пути [13,18].

Оба продукта играют важную роль в развитии многих патологических процессов. Накопление сорбитола в клетке приводит к возрастанию осмотического давления и осмотическому стрессу, следствием которого является увеличение объёма клеток. А это становится одной из причин сужения сосудов (эндотелиоциты), гипоксии и нарушения трофики тканей [20].

Фруктоза, содержащая кетонную группу, весьма эффективно участвует в процессе гликирования, намного превосходя в этой способности глюкозу [16].