

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- Nutraceputical 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].

Ещё более мощным гликирующим агентом является фосфорилированное производное эндогенной фруктозы – фруктозо-3-фосфат (фермент *фруктозо-3-фосфокиназа*) и её производное 3-дезоксиглюкозон, рост уровня которых, наряду с сорбитол-3-фосфатом при сахарном диабете возрастает на порядок [10, 14].

Интенсивная наработка продуктов гликирования белков является одним из краеугольных камней в патогенезе метаболического синдрома, сахарного диабета, гипертонии, нефропатии и сердечно-сосудистой патологии. Увеличение метаболического потока субстратов по полиольному пути при гипергликемии различной этиологии приводит к увеличению продукции свободных радикалов кислорода из-за активации НАДФН-оксидазы, митохондриальной дисфункции, активации лейкоцитов и провоспалительных процессов, изменению работы ионных каналов, повреждению и апоптозу клеток [18].

Гипергликемия становится одним из ключевых факторов стимуляции активности альдозоредуктазы, имеющей высокую  $K_m$ . Соответственно, она сопровождается накоплением сорбитола и гликированных белков, факторов вазоконстрикции, вызывающих гипоксию и активирующих пути неоваскуляризации [12]. Происходит увеличение потребления НАДФН. Это ведет к конкуренции с *глутатионредуктазой*, восстанавливающей глутатион, и усилению окислительного стресса [4, 20]. Чрезмерная продукция свободных радикалов кислорода вызывает активацию ядерного фактора лёгких цепей каппа В лейкоцитов (NF-κB), происходит экспрессия генов воспалительных цитокинов и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [11]. Ингибирование же полиольного пути подавляет воспалительную реакцию в клетках [2].

Активация *альдозоредуктазы* играет важную роль в патохимических механизмах многих воспалительных заболеваний, таких как диабет, рак, сепсис, астма и т. д. Она способствует увеличению продукции провоспалительных факторов (цитокинов/хемокинов), свободных радикалов кислорода, приводит к дисбалансу окислительно-восстановительного потенциала (НАДН/НАД<sup>+</sup>). А вот ингибирование *альдозоредуктазы* в нормогликемических условиях, наоборот, подавляет процессы воспаления. [18].

Рост соотношения НАДН/НАД<sup>+</sup> при активизации полиольного пути ведёт к дефициту субстрата (НАД<sup>+</sup>) для основных белковых деацетилаз – сиртуинов (Sirt2), экспрессия которых снижается при сахарном диабете. В этой ситуации увеличивается количество ацетилированных белков, что сказывается на их функциональных способностях [20]. Например, рост уровня ацетилированных белков кавеолинов стимулирует процесс атерогенеза, так как приводит к усилению транслокации липопротеинов низкой плотности через эндотелиоциты в интиму сосудов [7]. Ацетилированная форма белка p65 (субъединица провоспалительного ядерного фактора NFκB) стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов [1].

Изменение активности *альдозоредуктазы* играет важную роль в патогенезе аутоиммунных процессов в лёгких, диабетических осложнений, атеросклероза, при ретино-, нефро- и нейропатиях [6].

Эксперименты показали, что *альдозоредуктаза* является ключевым звеном повреждения ткани сердца при моделировании ишемии/реперфузии у животных с диабетом I-II типа. У крыс в данном случае выявлена повышенная активность ферментов полиолового пути: *альдозоредуктазы* и *сорбитолдегидрогеназы*. Рост концентрации сорбитола и эндогенной фруктозы играют ключевую роль в развитии ишемического повреждения тканей [4]. Ингибирование каждого из ферментов этого пути, нормализует содержание АТФ, и восстанавливает повышенный уровень внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в ткани сердца животных [5], уменьшает степень повреждений и улучшает функциональное и метаболическое восстановление сердца при реперфузии [15, 18].

У крыс с экспериментальным диабетом отмечается увеличенная экспрессия *альдозоредуктазы* и рост уровня осмотического и окислительного стресса, а ингибирование фермента подавляет прогрессирование диабетических осложнений (ретино-, нефро- и нейропатии) [3, 4], а удаление гена ALR2 (ген *альдозоредуктазы*) предотвращало развитие диабетической нефропатии [8].

Увеличение наработки эндогенной фруктозы из сорбитола и фосфорилирование её во фруктозо-1-фосфат *кетогексокиназой* (КГК) /*фруктокиназой* способствует активации расходования АТФ, распаду пуринов и росту выработки мочевой кислоты, которая, в свою очередь, стимулирует экспрессию *альдозоредуктазы* в эндотелиоцитах, создавая своеобразный порочный круг [9, 10].

У человека обнаружено две изоформы *кетогексокиназы* (КГК) /*фруктокиназы*: КГК-А и КГК-С. Причём КГК-С имеет на порядок более высокое сродство к фруктозе –  $K_m=0,8$  мМ, тогда как *гексокиназа IV*  $\sim 2.0$  мМ. Активность фруктокиназы не регулируется по принципу отрицательной обратной связи, что способствует падению соотношения АТФ/АМФ. В результате интенсивного (пропорционально уровню наработки эндогенной фруктозы) использования АТФ образуется большое количество АМФ [10].

Дезаминирование АМФ, катализируемое *АМФ-деаминазой* и последующее окисление гипоксантина *ксантиноксидазой* приводит к выработке мочевой кислоты [9, 19]. Мочевая кислота оказывает ингибирующее действие на *АМФ-активируемую протеинкиназу* (АМРК), активирует (посредством стимуляции элемент-связывающего белка, регулируемого углеводами, ChREBP) фруктокиназу и альдозоредуктазу (посредством NFAT5, ядерного фактора, активированного Т-клетками 5), способствует транслокации *НАДФН-оксидазы 4* (NOX4) из цитозоля в митохондрии, что увеличивает образование свободных радикалов кислорода в митохондриях, инактивирует *аконитазу* и способствует выходу цитрата в цитозоль. А это стимулирует синтез жирных кислот и триацилглицеролов [19]. Считается, что в этом заключается один из механизмов развития неалкогольного жирового перерождения печени [4].

Процесс выглядит следующим образом: образовавшийся в ходе фруктокиназной реакции фруктозо-1-фосфат расщепляется *альдозой В* на дигидроксиацетонфосфат (ДГАФ) и глицеральдегид, который фосфорилируется до глицеральдегид-3-фосфата (*триокиназа*), и/или метаболизируется в гликолизе или превращается в ДГАФ (фермент *триозофосфатизомераза*). В свою очередь, ДГАФ под действием глицерол-3-фосфатдегидрогеназы восстанавливается до глицерол-3-фосфата, который участвует в синтезе триацилглицеролов.

Таким образом, представленная в данном обзоре информация красноречиво свидетельствует об исключительно важном значении полиольного пути метаболизма глюкозы и описывает основные биохимические механизмы нарушений, возникающих при гипергликемии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Acetyl-CoA derived from hepatic mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation aggravates inflammation by enhancing p65 acetylation / Chen Q. et al. // Science. – 2021. – Vol. 24(11):103244. doi: 10.1016/j.isci.2021.103244.
2. Aldose reductase inhibition decelerates optic nerve degeneration by alleviating retinal microglia activation / M. Rao et al. // Sci. Rep. – 2023. – № 13(1). – P. 5592.
3. Aldose reductase inhibition suppresses oxidative stress-induced inflammatory disorders / S. K. Srivastava et al. // Chem. Biol. Interact. – 2011. – Vol. 191(1–3). – P. 330-338.
4. Aldose Reductase: a cause and a potential target for the treatment of diabetic complications / S. Thakur et al. // Arch Pharm Res. – 2021. – Vol. 44(7). – P. 655-667. doi: 10.1007/s12272-021-01343-5.
5. Attenuation of ischemia induced increases in sodium and calcium by the aldose reductase inhibitor zopolrestat / R. Ramasamy et al. // Cardiovasc. Res. – 1999. – № 42(1). – P. 130-139.
6. Chang, K.C. Aldo-ketoreductases: Multifunctional proteins as therapeutic targets in diabetes and inflammatory disease / K.C. Chang, J.M. Petrush // Adv. Exp. Med. Biol. – 2018. – № 1032. – P. 173-202.
7. Deacetylation of Caveolin-1 by Sirt6 induces autophagy and retards high glucose-stimulated LDL transcytosis and atherosclerosis formation / Y. Zhao et al. // Metabolism, 2022 Jun;131:155162. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155162.
8. Development of aldose reductase inhibitors for the treatment of inflammatory disorders / M. Chatzopoulou et al. // Expert. Opin. Drug Discov. – 2013. – № 8(11). – P. 1365-1380.
9. Diabetic Cardiomyopathy: The Case for a Role of Fructose in Disease Etiology / L. Delbridge et al. // Diabetes – 2016. – Vol. 65(12). – P. 3521-3528. doi: 10.2337/db16-0682.
10. Fructose-induced increases in expression of intestinal fructolytic and gluconeogenic genes are regulated by GLUT5 and KHK. / Patel C. et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2015. – Vol. 309(5):R499-509. doi: 10.1152/ajpregu.00128.2015.

11. Inhibition of aldose reductase prevents angiogenesis *in vitro* and *in vivo* / R. Tammali et al. // *Angiogenesis* – 2011. – Vol. 14. – № 2. – P. 209–221.
12. Julius, A. Natural aldose reductase inhibitors act as potent agonists of PPAR $\gamma$  / F. Julius, W. Hopper // *Journal of Young Pharmacists*, 2018. – Vol. 10. – № 1. – P. 62-65.
13. Krezel, A. Thionein/metallothionein control Zn(II) availability and the activity of enzymes / A. Krezel, W. Maret // *J BiolInorg Chem.* – 2008. – № 13(3). – P. 401-409.
14. Lal, S. Fructose-3-phosphate production and polyol pathway metabolism in diabetic rat hearts / S. Lal et al. // *Metabolism* – 1997. – № 46(11). – P. 1333-1338.
15. Li, Q. Polyol pathway and modulation of ischemia-reperfusion injury in Type 2 diabetic BBZ rat hearts / Q. Li, Y.C. Hwang, R. Ananthakrishnan // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2008 Oct 28;7:33.
16. Milne, R. Advanced glycation end products and diabetic retinopathy / R. Milne, S. Brownstein // *Am. Acids.* – 2013. – № 44(6). – P. 1397–1407.
17. Rashid. K, Microglia in retinal degeneration / K. Rashid, I. Akhtar-Schaefer, T. Langmann // *Front. Immunol.* – 2019. – 10. – P. 1975.
18. Singh, M. Physiological and Pathological Roles of Aldose Reductase / M. Singh, A. Kapoor, A. Bhatnagar // *Metabolites* – 2021. – № 11(10). – P. 655.
19. The Good, the Bad and the New about Uric Acid in Cancer / S. Allegrini et al. // *Cancers* – 2022. – Vol. 14(19). – P. 4959. doi: 10.3390/cancers14194959.
20. Yan, L.J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: role of the polyol pathway / L. J. Yan // *Anim. Models Exp. Med.* – 2018. – Vol 1(1). – P. 7–13. <https://doi.org/10.1002/ame2.12001>

## **МОДИФИКАТОР МИКРОБИОМА ОРЕГОНИН ВЛИЯЕТ НА ПРОФИЛЬ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В МИКРОБНО-ТКАНЕВОМ КОМПЛЕКСЕ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА**

**Николаева И.В., Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Жмакин А.И.,  
Островская О.Б., Смирнов В.Ю.**

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

**Актуальность.** Орегонин диарилгептаноид (диарилгептаноиды - класс природных продуктов на основе 1,7-дифенилгептана) полученный из экологически чистого сырья – коры серой ольхи (*Alnus incana*), произрастающей на европейской территории Беларуси и Латвии, имеет общую химическую формулу 1,7-бис-(3,4-дигидроксифенил)-3-гидроксигептан-5-Д-кслопиранозид [1]. Орегонин оказывает благоприятное действие на организм, обладает антиоксидантными свойствами, нормализует обмен веществ и способствует детоксикации организма. Одновременно, этот класс соединений обладает антибактериальным эффектом в отношении патогенной микрофлоры [2]. Нами показано, что орегонин повышает содержание бифидо- и лактобактерий в мукозе тонкого кишечника и стимулирует