

5. Coy, J. F. Mutations in the transketolase-like gene TKTL1: clinical implications for neurodegenerative diseases, diabetes and cancer / J. F. Coy [et al.] // Clin. Lab. – 2005. – Vol. 51. – P. 257–273.
6. He, Y. Lactylation in cancer: Mechanisms in tumour biology and therapeutic potentials / Y. He [et al.] // Clin Transl Med. – 2024ю – Vol. 14, № 11. – P. e70070.
7. Jin, J. SIRT3-dependent delactylation of cyclin E2 prevents hepatocellular carcinoma growth / J. Jin // EMBO Rep. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. e56052.
8. Melliou, E. Chemistry and bioactivity of royal jelly from Greece / E. Melliou, I. Chinou // J Agric Food Chem. – 2005. Vol. 53, № 23. – P. 8987-92.
9. Ortega, A. D. Glucose avidity of carcinomas / A. D. Ortega, M. San-chez-Arago, D. Giner-Sanches // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 276, № 2. – P. 125–135.
10. Pavlova, N. N. The emerging hallmarks of cancer metabolism / N. N. Pavlova, C. B. Thompson // Cell Metab. – 2016. – № 23. – P. 27–47.
11. Swanda, R.V. Lysosomal cystine governs ferroptosis sensitivity in cancer via cysteine stress response / R. V. Swanda [et al.] // Mol Cell. – 2023. – Vol. 83, № 18. – P. 3347-3359.
12. Wang, X. BRAFV600E restructures cellular lactylation to promote anaplastic thyroid cancer proliferation / X. Wang [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2023. – Vol. 30, № 8. P. e220344.
13. Xie, B. CircXRN2 suppresses tumor progression driven by histone lactylation through activating the Hippo pathway in human bladder cancer / B. Xie [et al.] // Mol Cancer. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 151.
14. Zhang, Z. Advances in nanodelivery systems based on metabolism reprogramming strategies for enhanced tumor therapy / Z. Zhang [et al.] // ACS Appl Mater Interfaces. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 6689-6708.
15. Zhou, Y. Nanotechnology reprogramming metabolism for enhanced tumor immunotherapy / Y. Zhou [et al.] // ACS Nano. – 2024. – Vol. 18, № 3. – P. 1846-1864.

НАНОТОКСИКОЛОГИЯ: МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК И НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА, КОБАЛЬТА И СЕРЕБРА

***Заводник И.Б.¹, Коваленя Т.А.¹, Лапина Е.А.¹, Ильич Т.В.¹,
Савко А.И.¹, Ануфрик С.С.¹, Анучин С.Н.¹, Заводник Л.Б.¹,
Климович И.И.²***

¹*Гродненский государственный университет имени Янки Купалы;*

²*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Загрязнения взвешенными частицами микро- и наноразмеров окружающей среды стало все возрастающей проблемой во всем мире за последние несколько десятилетий. Взвешенные вещества в атмосферном воздухе, воде, почве представляют собой смесь множества соединений (элементарного и органического углерода, переходных металлов,

нитратов, сульфатов и др.) и могут напрямую высвободиться как из разнообразных источников или образовываться из газов (например, диоксида серы) посредством химических реакций в атмосфере, превращаясь во вторичные аэрозоли.

Одним из критериев, определяющим степень негативного влияния взвешенных частиц на организм, является степень их дисперсности на основе их диаметра. Окружающий воздух содержит аэрозольные частицы разных размеров, включая крупные частицы с аэродинамическим диаметром меньше 10 мкм (PM_{10}), мелкие частицы меньше 2,5 мкм в диаметре ($PM_{2,5}$) и ультрамелкие частицы меньше 0,1 мкм ($PM_{0,1}$) – нанополлютанты (наночастицы, НЧ, – частицы разнообразной формы, которые в любом из размеров не превышают 100 нм [2].

Углеродные нанотрубки, продукты современных нанотехнологических производств, в основном состоят из элементарного углерода, обладают высокой поверхностной реакционной способностью, токсичностью, исключительными механическими, химическими свойствами и имеют множество применений во многих научных и технологических сферах [3]. Наноразмерные частицы-загрязнители фактически обходят защитный механизм человеческого организма, преодолевают гематоэнцефалический и другие барьеры, проникают в дыхательную систему организма, пищеварительный тракт, а оттуда всасываются в системный кровоток. При отсутствии естественного механизма очистки от микро- и нанозагрязнителей организм не может эффективно удалять эти частицы, что приводит к увеличению риска многих кардио-респираторных расстройств, включая легочный и системный окислительный стресс, иммунологические изменения, гипоксемию, атеросклероз, быстрое прогрессирование хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистые заболевания. Присутствуя в наноразмерном состоянии, многие вещества могут приобретать новые свойства, что делает их значительно более активными в физическом, химическом, биологическом, фармакологическом и токсическом отношении.

Выявление клеточных и молекулярных механизмов токсичности НЧ позволяет обосновать биохимические маркеры токсичности, которые необходимо использовать для оценки воздействия НЧ и эффективности фармакологической профилактики и терапии заболеваний, вызываемых НЧ.

Цель. Цель настоящей работы – выяснить молекулярные и мембранные механизмы и маркеры повреждающего действия многослойных углеродных нанотрубок и наночастиц селена, кобальта и серебра *in vitro* и при острой интоксикации в эксперименте *in vivo*, рассматривая в качестве основной мишени воздействия митохондрии печени.

Материалы и методы исследования. Многостенные углеродные нанотрубки (МУНТ) (диаметр – 50–90 нм, длина – 1–2 мкм, площадь поверхности – 60–300 м²/г, >95%) (Guangzhou Hongwu Material Technology Co., Ltd., Jiangsu, Китайская Народная Республика). МУНТ вводили однократно внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг массы животного. В работе использовали: сахарозу, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис-HCl), этиленгликоль-бис (2-

аминоэтиловый эфир)-N,N,N', N'-тетрауксусная кислота (ЭГТА), аденозиндифосфат (АДФ), сукцинат натрия гексогидрат, калия хлорид, кальция хлорид производства Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, США или Steinheim, Германия). Используемые наночастицы серебра, кобальта, селена были синтезированы методом лазерной абляции в жидкости по предложенной ранее методике [1].

Результаты и обсуждение. На первом этапе мы рассмотрели механизм действия наночастиц серебра, кобальта, селена на изолированные митохондрии печени крыс *in vitro*. Эффекты наночастиц на функциональную активность митохондрий отличались по выраженности и характеру влияния на параметры дыхания митохондрий. В наших экспериментах в среде, не содержащей хелатор ионов кальция, ЭГТА, наночастицы серебра, кадмия, селена (0,1–10 мкг/мл) эффективно ингибировали респираторную активность изолированных митохондрий печени крыс при использовании сукцината в качестве субстрата дыхания: скорость АДФ-стимулируемого потребления кислорода V_3 , коэффициент дыхательного контроля V_3/V_2 и коэффициент фосфорилирования АДФ/О выражено уменьшались, свидетельствуя о дозозависимом нарушении сопряжения окисления и фосфорилирования. Наиболее выражено, в концентрации 0,1–0,5 мкг/мл, наночастицы серебра, характеризующиеся наименьшим из исследуемых наночастиц размером, нарушали респираторную активность митохондрий, скорость субстрат-зависимого потребления кислорода V_2 при этом не изменялась. Наночастицы неметалла селена, помимо уменьшения скорости V_3 , коэффициентов V_3/V_2 и фосфорилирования АДФ/О, увеличивали значение скорости V_2 . Наночастицы кобальта, уменьшали значения скорости V_3 , коэффициентов V_3/V_2 и фосфорилирования АДФ/О, не изменяя значения V_2 .

Для оценки механизмов острой интоксикации многослойными углеродными нанотрубками крыс подвергали однократному токсическому воздействию. Уровень окислительного стресса в эритроцитах крыс достоверно возрастал как результат токсического воздействия НЧ (мы наблюдали рост содержания продуктов перекисного окисления липидов и истощение восстановленного глутатиона в эритроцитах крыс). Острое токсическое воздействие не приводило к выраженным нарушениям функциональной активности изолированных митохондрий печени крыс: скорость потребления кислорода митохондриями, коэффициенты дыхательного контроля и фосфорилирования, мембранный потенциал, содержание восстановленного глутатиона достоверно не изменялись.

Выводы.

В результате острой интоксикации крыс нанотрубками мы не обнаружили достоверного повышения в плазме крови уровня маркеров поражения печени (содержание билирубина и активности аминотрансфераз), но продемонстрировали развитие окислительного стресса в эритроцитах. В эксперименте *in vitro* наночастицы металлов серебра, кобальта, неметалла селена (0,1–10 мкг/мл) эффективно ингибировали респираторную активность изолированных митохондрий печени крыс. Мы предполагаем, что

разобшающий эффект наночастиц связан с переносом электронов от электрон-транспортной цепи митохондрий на положительно заряженную поверхность наночастиц и зависит от размеров наночастиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морфология поверхностных наноструктур цветных металлов, осажденных из растворов аблированных наночастиц / С. С. Ануфрик, С. Н. Анучин, И. Г. Сергиенко // Веснік Гродзенскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя Янкі Купалы. Сер. 6, Тэхніка. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 59–65.

2. Nanoparticle Effects on Stress Response Pathways and Nanoparticle-Protein Interactions / S. J. Cameron [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – V. 23, № 14. – P. 7962.

3. *In vitro* study of carbon black nanoparticles on human pulmonary artery endothelial cells: Effects on calcium signaling and mitochondrial alterations / J. Deweirdt [et al.] // Archives of Toxicology. – 2020. – V. 94, № 7. – P. 2331–2348.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кузьменко А.Т., Батуревич Л.В., Алехнович Л.И., Инаишвили М.

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский
университет», Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Стремительный рост числа пациентов с сахарным диабетом (СД) во всем мире предопределяет приоритетность и социальную значимость данной проблемы. Согласно данным Международной диабетической федерации в мире насчитывается более 425 млн. пациентов с СД, подавляющее большинство которых имеет 2 тип. При этом каждый второй человек, живущий с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), не знает о его наличии [12-13].

СД 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью (ИР) и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с ИР или без нее.

Согласно современным представлениям, объединяющей основой многих клинических проявлений СД 2 типа выступает ИР и гиперинсулинемия (ГИ). С одной стороны, ГИ является компенсаторной, необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД 2 типа, ИБС и других проявлений [2].

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области,