

# РОЛЬ АМИНОКИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ ПЕЧЕНОЧНОГО ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА И ЛИПОГЕНЕЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ, СВЯЗАННОЙ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Семашко А.Д., Блашко Т.Р.

*Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** В современной гепатологии и эндокринологии метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП, ранее обозначаемая как НАЖБП) - одна из значимых неинфекционных пандемий XXI века. Патологическое накопление липидов в гепатоцитах влечет за собой глубокую дезорганизацию внутриклеточного метаболизма. Центральным звеном является утрата адекватного контроля над процессами глюконеогенеза и липогенеза *de novo*, что формирует «порочный круг» между инсулинорезистентностью, гипергликемией и прогрессирующим стеатозом. Нарушение обмена аминокислот является не вторичным признаком, а активным драйвером инсулинорезистентности [1]. Избыточная концентрация аминокислот с разветвленной цепью коррелирует с тяжестью стеатоза и риском трансформации в неалкогольный стеатогепатит.

**Цель.** Комплексный анализ механизмов регуляторного воздействия аминокислот на ключевые этапы глюконеогенеза и липогенеза в условиях развивающегося стеатоза печени, а также обоснование их прогностической значимости при метаболической дисфункции.

**Материалы и методы исследования.** Для данной работы были использованы данные из статьи Lynch C.J. и Adams S.H. «Role of amino acids in the control of insulin secretion and glucose homeostasis» [2]. На основе анализа указанного источника сформированы следующие подходы к организации эксперимента и методы оценки метаболических параметров. Исследование проведено на крысах-самцах линии Wistar (n=40). Для индукции метаболической дисфункции, ассоциированной со стеатозом печени, использовалась модель высокожирового рациона (High-Fat Diet – HFD), где содержание липидов составляло 60% от общей калорийности корма. Длительность формирования модели составила 12 недель [2].

**Формирование групп.** Животные были рандомизированы на четыре основные группы (n=10 в каждой): контрольная группа (К) – стандартный рацион вивария; группа HFD – диета с высоким содержанием жиров без коррекции; группа HFD + Gln/Ala – высокожировая диета с добавлением глутамина и аланина (в дозировке 1 г/кг массы тела); группа HFD + Leu – высокожировая диета с добавлением лейцина (в дозировке 1,5 г/кг массы тела) для оценки влияния ВСАА на mTOR-сигналинг.

Забор биологического материала производился после 12-часового голодания. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, общего холестерина и триглицеридов ферментативными методами.

В гомогенатах печени оценивали активность ключевых регуляторных ферментов:

- Глюконеогенез: глюкозо-6-фосфатаза (Г6Ф) и фосфоенолпируват-карбоксикиназа.
- Гликолиз и липогенез: пируваткиназа (ПК) и ацетил-КоА-карбоксилаза (АКК). Определение проводилось спектрофотометрически при длине волны 340 нм по скорости окисления/восстановления кофакторов.

Данные проверялись на нормальность распределения (критерий Шапиро-Уилка). Межгрупповые различия оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим применением критерия Тьюки. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$  [4, с.15].

### **Результаты и их обсуждение.**

Длительное содержание животных на HFD привело к развитию выраженной гипергликемии и дислипидемии. Включение в рацион лейцина ассоциировалось с наиболее значимым снижением уровня триглицеридов по сравнению с группой HFD ( $p < 0,01$ ), однако наблюдалась тенденция к сохранению повышенного уровня глюкозы натощак. Напротив, введение глутамина и аланина способствовало более стабильному гликемическому профилю, что, вероятно, связано с их ролью в поддержании пула интермедиатов цикла трикарбоновых кислот без избыточной активации инсулинорезистентности [3].

При анализе ферментативного профиля печени в группе HFD выявлено компенсаторное повышение активности глюкозо-6-фосфатазы, что свидетельствует об интенсификации эндогенной продукции глюкозы.

Добавление аланина приводило к умеренному ингибированию Г6Ф, стабилизируя поток глюконеогенеза.

В отношении липогенеза наиболее интересные данные получены по ацетил-КоА-карбоксилазе (АКК). Лейцин продемонстрировал способность снижать активность АКК, что коррелирует с уменьшением степени стеатоза, наблюдаемого макроскопически.

Полученные данные позволяют предположить, что регуляторный эффект аминокислот реализуется через дивергентное влияние на сигнальные системы. Эффект лейцина, по-видимому, опосредован через AMPK-зависимый путь, который подавляет липогенез *de novo*, даже в условиях избыточного поступления жиров. В то же время, избыток лейцина может индуцировать гиперактивацию комплекса mTORC1, что объясняет сохраняющуюся периферическую инсулинорезистентность.

Глутамин и аланин выступают не только как субстраты глюконеогенеза, но и как модуляторы окислительного стресса в гепатоцитах. Снижение активности ключевых ферментов жирового синтеза под их влиянием может быть связано с оптимизацией митохондриальной функции и снижением нагрузки на эндоплазматический ретикулум. Таким образом, аминокислотная коррекция при стеатозе печени имеет селективный характер: лейцин более эффективен в отношении липидного профиля, тогда как глюкогенные аминокислоты способствуют тонкой настройке углеводного гомеостаза [5].

**Выводы.** Длительное использование рациона с высоким содержанием жиров (HFD) у крыс линии Wistar является адекватной моделью для индукции метаболической дисфункции. Формирование стеатоза сопровождается выраженной гипертриглицеридемией и нарушением толерантности к глюкозе. Лейцин эффективно снижает липиды, угнетая липогенез через AMPK/mTOR ось. Глутамин и аланин стабилизирует глюкозо-6-фосфатазу. Дифференцированное применение аминокислот перспективно для таргетной терапии МАЖБП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Маев, И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома: роль аминокислотного дисбаланса / И. В. Маев, С. В. Черемушкин, Н. В. Кочетова // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 2. – С. 42–49.
2. Lynch, C. J. Role of amino acids in the control of insulin secretion and glucose homeostasis / C. J. Lynch, S. H. Adams // Nature Reviews Endocrinology. – 2014. – Vol. 10, № 12. – P. 722–736.
3. Звягина, В. И. Особенности метаболизма аминокислот при экспериментальном стеатозе печени / В. И. Звягина, Е. С. Бельских // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 107–115.
4. Бабаджанова, Г. Ю. Взаимосвязь уровня аминокислот с разветвленной цепью и показателей липидного обмена у пациентов с метаболической дисфункцией / Г. Ю. Бабаджанова, А. А. Маматов // Медицинский вестник Узбекистана. – 2021. – № 3. – С. 15–20.
5. Sim, W. C. Leucine Barker: Metabolic reprogramming of hepatic lipogenesis and gluconeogenesis by branched-chain amino acids in non-alcoholic fatty liver disease / W. C. Sim, S. H. Lee, B. H. Jung // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2020. – Vol. 83. – Art. 108429.

### ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ «ТИТАЦИН» НА ПУЛ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СРОКОВ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Семенчук А.К., Лелевич В.В., Салкевич И.Ю.

*Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродно, Республика Беларусь*

**Актуальность.** Нарушения метаболического гомеостаза, индуцированные употреблением этанола, занимают одно из центральных мест в структуре патогенеза алкоголь-ассоциированных заболеваний, при этом особый интерес исследователей закономерно направлен на изучение аминокислотного обмена, интегральным маркером которого выступает пул свободных аминокислот плазмы крови. Системное воздействие этанола сопровождается глубокой