

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© И.В. Вольхина¹, Е.Г. Бутолин²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

²Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из механизмов развития осложнений при сахарном диабете (СД) и многих форм хронических заболеваний печени может выступать действие оксидативного стресса. Однако неизвестно влияние данного фактора на обмен сиалогликоконъюгатов, принимающих активное участие в регуляторных процессах организма.

ЦЕЛЬ. Сравнительное изучение влияния оксидативного стресса на показатели обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым СД на фоне коррекции липоевой кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проводили на белых крысах — самцах массой 180–220 г. Животных разделили на три группы: у грызунов 1-й и 2-й групп вызвали аллоксановый СД однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (АТ). Животные 2-й группы получали липоевую кислоту внутримышечно, 3-ю группу составляли интактные крысы. На 5, 10, 20, 30 и 40-й дни после инъекции АТ проводили комплексное обследование состояния животного: 1) определение уровня гликемии; 2) оценку степени развития окислительного стресса по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — активных продуктов в печени; 3) изучение динамики показателей обмена сиалогликоконъюгатов в печени (свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, сиалидазной активности).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследование проводилось на 106 крысах, в каждой экспериментальной группе было по 48 животных, контрольных — 10. Обнаружено, что на фоне введения α-липоевой кислоты крысам с аллоксановым сахарным диабетом происходит уменьшение уровня гликемии. Введение липоевой кислоты экспериментальным животным существенно не влияло на показатели обмена сиаловых кислот в печени, хотя и снижало степень развития оксидативного стресса в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Поступление липоевой кислоты в организм экспериментальных животных существенно не снижало сиалидазную активность и содержание исследуемых фракций сиаловых кислот в печени, хотя и уменьшало степень развития оксидативного стресса в организме. Повышение скорости обмена сиалосодержащих соединений в печени крыс с аллоксановым диабетом может свидетельствовать о перестройке метаболизма гепатоцитов для адаптации всего организма к длительной гипергликемии в условиях недостатка инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень; сиаловые кислоты; оксидативный стресс; липоевая кислота; аллоксановый сахарный диабет; сиалогликоконъюгаты

OXIDATIVE STRESS AND CHANGES IN LIVER SIALOGLYCOCONJUGATE METABOLIC PARAMETERS IN RATS WITH ALLOXANIC DIABETES MELLITUS

© Irina V. Volkhina¹, Evgeny G. Butolin²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation

²Izhevsk State Medical Academy of the Russian Federation

BACKGROUND: Oxidative stress may be one of the mechanisms for the development of complications in DM and many forms of CKD. However, the influence of this factor on the metabolism of sialoglycoconjugates, which actively participates in the regulatory processes of the body, is unknown.

AIM: comparative study of the effect of lipoic acid on the parameters of liver sialoglycoconjugate metabolism in rats with alloxan diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: Studies were conducted on white male rats weighing 180–220 grams. The animals were divided into three groups: in the animals of the first and second groups, alloxan diabetes mellitus (DM) was caused by a single subcutaneous injection of alloxan tetrahydrate (AT). Animals of the second group received lipoic acid intramuscularly; the third group consisted of intact rats. On 5, 10, 20, 30 and 40 days after the injection of AT, a comprehensive examination of the animal's condition was performed: 1) determination of the level of glycemia; 2) assessment of the degree of development of oxidative stress by the content of TBK-active products in the liver; 3) study of the dynamics of the exchange of sialoglycoconjugates in the liver (free, oligo- and protein-bound sialic acids, sialidase activity).

RESULTS: The study was conducted on 106 rats, each experimental group had 48 animals, control — 10. It was found that the administration of α-lipoic acid to rats with alloxan diabetes leads to a decrease in the level of glycemia. The introduction of lipoic acid in experimental animals did not reduce the sialidase activity and the content of all sialic acid fractions in the liver, although it reduced the degree of oxidative stress in the body.



CONCLUSION: Supplementation of lipoic acid in experimental animals did not significantly decrease sialidase activity and content of the sialic acid fractions under study in the liver, although it did reduce the degree of oxidative stress development in the organism. The increased rate of sialic acid metabolism in the liver of alloxan-diabetic rats may indicate a restructuring of hepatocyte metabolism to adapt the whole organism to prolonged hyperglycemia under insulin deficiency conditions.

KEYWORDS: liver; sialic acids; oxidative stress; lipoic acid; alloxanic diabetes mellitus; sialoglycoconjugate

ОБОСНОВАНИЕ

К социально значимым заболеваниям относится сахарный диабет (СД), терапия и профилактика которого остаются все еще недостаточно эффективными [1]. Сложностями изучения механизмов патогенеза СД являются, с одной стороны, нарушения всех видов обменов, а с другой — вовлеченность в развитие патологических изменений практически всех органов и тканей.

Печень интегрирует все виды обмена веществ. К основной функции печени в углеводном обмене относится поддержание гомеостаза глюкозы в крови, в регуляции которого важную роль играет инсулин. На внешней мембране гепатоцитов находится большое количество инсулиновых рецепторов.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома [2]. Частота НАЖБП среди пациентов с СД 2 типа, по данным разных исследований, составляет до 80%, при СД 1 типа — около 50% [3]. Декомпенсация углеводного обмена при СД вызывает значительные изменения метаболизма гепатоцитов, приводящих к снижению запасов в них гликогена, накоплению липидов, что ведет к жировому гепатозу и стеатогепатиту [3].

Сиаловые кислоты (СК) являются терминальными моносахаридными остатками в составе сialogликоконъюгатов (гликопротеинов, ганглиозидов), которые в мембранах клеток образуют плотный массив сложно организованных сialiрированных гликанов [4] и участвуют в процессах распознавания маркеров молекулярных и клеточных взаимодействий во время передачи сигналов, пролиферации, дифференциации, миграции и адгезии клеток [5].

Более 50% общих СК в сыворотке крови приходится на белки острой фазы [6], которые в основном синтезируются в печени и стимулируются противовоспалительными цитокинами.

Сиалидаза (ЕС 3.2.1.18) катализирует удаление концевых остатков СК из углеводсодержащих соединений. Данный фермент, локализованный на поверхности клеток и во внутриклеточном пространстве, может, с одной стороны, инициировать катаболизм сialogликоконъюгатов, а с другой — отщеплять от них остатки СК, регулируя, таким образом, их структуру, свойства и функции [7, 8].

Десialiрирование инсулинового рецептора в результате взаимодействия с инсулином приводит к его активации [7, 9]. Некоторые ингибиторы сиалидазы могут являться глюкозозависимым усилителем секреции инсулина [10]. При алиментарной гипергликемии у крыс наблюдалось повышение содержания СК в сыворотке крови [11].

В патогенезе СД важная роль принадлежит развитию окислительного стресса. Фармакотерапия НАЖБП

направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений, в том числе уменьшению оксидативного стресса [2].

Важным проявлением оксидативного стресса в условиях длительной гипергликемии является процесс гликирования белков, в том числе ферментов и рецепторных структур на поверхности мембран клеток, к которым относятся и сialogликопротеины. Также активируется липидная перекисидация, что может оказывать влияние как на строение липидов, так и на работу различных белков (переносчиков, ферментов, рецепторных структур) в составе мембран, многие из которых в той или иной степени относятся к сialogликоконъюгатам. Исследования показали, что гликолипиды могут изменять сигнальные свойства белковых рецепторов, присутствующих в одной и той же клеточной мембране. Например, сialiрированный ганглиозид GM3 может оказывать различное влияние на тирозинкиназную сигнализацию рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor, EGF), а удаление GM3 влияет на действие рецептора инсулина [12]. Показано, что повышение уровня СК в сыворотке крови и снижение концентрации менее сialiрированных изоформ трансферрина, называемых углевод-дефицитным трансферрином, при СД 2 типа имеют статистически значимую корреляцию при наличии микроангиопатии [13].

К неферментным антиоксидантам относится α -липоевая кислота (ЛК), которая способствует превращению углеводов, участвуя в процессах окислительного декарбоксилирования пирувата, α -кетоглутарата и других α -кетокислот. Высокая эффективность α -липоевой кислоты при СД показана в ходе многочисленных экспериментальных и клинических наблюдений [14]. Применение данного антиоксиданта улучшало показатели гликемии, увеличивало чувствительность к инсулину [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния оксидативного стресса на показатели обмена сialogликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым СД на фоне коррекции ЛК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на научно-технической базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Время исследования. 40 сут с момента введения аллоксана тетрагидрата (АТ) животным в осенне-зимний период.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Беспородные белые крысы-самцы были разделены на три группы: у животных 1-й и 2-й групп вызывали аллоксановый СД однократным подкожным введением АТ. Грызуны 2-й группы получали ЛК внутримышечно. Третью группу составили интактные животные. Содержание и обращение с животными соответствовали требованиям ГОСТ 33216–2014 от 01.07.2016. Крыс содержали в условиях конвенционального вивария со свободным доступом к воде и пище (стандартный корм для лабораторных животных). Всех животных в течение 1 мес до начала эксперимента адаптировали к условиям эксперимента и диагностическим манипуляциям.

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное одноцентровое динамическое рандомизированное открытое доклиническое исследование с использованием модели аллоксан-индуцированного СД.

Методы

Исследования проводили на 106 самцах беспородных белых крыс массой 180–220 г. Животных разделили на три группы: у грызунов 1-й и 2-й групп вызывали аллоксановый СД однократным подкожным введением АТ (Fluka Chemica, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [16]. После индукции диабета, с 4 по 40-й дни эксперимента, крысы 2-й группы (СД+ЛК) ежедневно получали ЛК в дозе 5 мг/100 г массы внутримышечно [15]. Третью группу составляли интактные крысы. В каждой из опытных групп было по 48 животных, контрольная группа включала 10 крыс. В плазме крови определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом (Humap, Германия). Степень развития окислительного стресса оценивали по уровню тиобарбитуровой кислоты (ТБК) -активных продуктов (ТБКАП) в печени (набор реактивов «ТБК-Агат», Россия). Содержание свободных, олиго- и белоксвязанных СК (ССК, ОСК и БСК соответственно), сиалидазную активность (СА) в печени определяли с помощью набора реактивов «СиалоТест» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия). Все изуча-

емые показатели исследовали на 5, 10, 20, 30 и 40-й дни экспериментов. Крысы подвергались эвтаназии для взятия биологического материала.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 фирмы StatSoft. В сравниваемых выборках оценку значимости полученных данных (p) осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медиан, а также минимальных и максимальных значений. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

На проведение опытов получено разрешение комиссии по биоэтике ЛЭК ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России 703/1 от 26.01.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация глюкозы в плазме крови интактных животных составила 6,06 [5,21; 6,7] ммоль/л.

Введение аллоксана экспериментальным крысам приводило к развитию гипергликемии. Содержание глюкозы в плазме крови животных 1-й и 2-й групп, согласно полученным данным (табл. 1), статистически значимо превышало контрольные значения на протяжении всего периода наблюдения. Максимальное значение данного показателя было отмечено на 30-й день у грызунов с аллоксановым СД и составляло 15,8 [10,97; 38,08] ммоль/л ($p < 0,05$) [17]. Значимое уменьшение массы тела животных с аллоксановым СД наблюдалось только на 5-й и 40-й дни наблюдений.

Количество ТБКАП в печени контрольных животных равнялось 11,18 [8,51; 13,13] мкмоль/кг сухой ткани. В 1-й группе серии СД уровень ТБКАП в печени животных превышал контрольные значения на протяжении всего опыта, за исключением 30-го дня исследований. Увеличение концентрации ТБКАП в печени в течение длительного времени свидетельствует о развитии оксидативного стресса.

Таблица 1. Содержание глюкозы в плазме крови и тиобарбитуровой кислоты активных продуктов в печени крыс с аллоксановым диабетом после введения липоевой кислоты

Показатель, серия эксперимента		Контроль	Дни эксперимента				
			5	10	20	30	40
Глюкоза в плазме крови, ммоль/л	СД	6,06 [5,21; 6,7]	9,86 [7,45; 21,97]*	13,03 [11,9; 23,07]*	8,32 [6,17; 12,6]*	15,8 [10,97; 38,08]*	12,1 [5,87; 17,1]*
	СД+ЛК		7,23 [5,66; 10,74]*	14,44 [7,49; 19,73]*	7,78 [6,03; 8,72]*	9,46 [8,28; 12,08]*	8,44 [6,86; 10,83]*
ТБКАП, мкмоль/кг	СД	11,18 [8,51; 13,13]	14,71 [10,26; 18,46]*	18,46 [15,6; 30,26]*	20,36 [16,31; 30,77]*	8,2 [5,64; 34,87]	34,87 [19,49; 56,92]*
	СД+ЛК		4,04 [3,37; 9,32]*	8,71 [6,44; 16,7]	8,66 [5,73; 11,47]*	9,38 [7,68; 18,56]	5,89 [4,0; 10,66]*
Масса тела крыс, г	СД	200 [180; 220]	183 [170; 205]*	190 [182; 235]	180 [160; 215]	185 [100; 215]	180 [125; 210]*
	СД+ЛК		180 [127; 240]	197 [149; 269]	176 [122; 205]*	212 [175; 245]	207 [200; 260]

Примечания: * — различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

СД — сахарный диабет; ЛК — липоевая кислота; ТБКАП — тиобарбитуровой кислоты активные продукты

Уровень гипергликемии у животных, получавших ЛК, был ниже, чем у крыс 1-й группы, на 5, 30 и 40-й дни наблюдений. Содержание ТБКАП в печени крыс с СД достоверно уменьшалось после введения ЛК в почти все дни эксперимента по сравнению с грызунами 1-й группы ($p < 0,001$), кроме 30-го дня. На 30-й день опытов концентрация ТБКАП в печени животных 1-й и 2-й групп статистически значимо не отличалась от контрольных показателей. Достоверно значимое уменьшение массы тела животных с аллоксановым СД на фоне введения ЛК по сравнению с данными интактных крыс наблюдалось только на 20-й день наблюдений ($p < 0,01$).

Содержание ССК в печени крыс с аллоксановым СД, согласно полученным данным (табл. 2), было выше контрольных значений во все сроки эксперимента. Наиболее значительное повышение содержания ССК наблюдалось на 40-й день и составляло 2,95 [2,22; 4,68] ммоль/кг ($p < 0,05$). Концентрация ОСК также была выше уровня контрольных грызунов на 5, 20 и 40-й дни опытов, а уровень БСК в печени — на 5, 10, 20 и 40-й дни наблюдений с максимальным повышением на 10 и 20-й дни эксперимента.

Концентрации ССК и ОСК в печени грызунов 2-й группы были выше контрольных значений на протяжении всех дней опытов. Увеличение содержания БСК в печени отмечалось на 5, 10 и 20-й дни, а к концу наблюдений концентрации значимо не отличались от контрольных значений. Содержание БСК в печени крыс с СД после введения ЛК достоверно уменьшалось по сравнению с показателями 1-й группы животных на 20 и 40-й дни эксперимента ($p < 0,01$).

СА в печени крыс 1-й и 2-й групп статистически значимо превышала контрольные значения на протяжении всего эксперимента.

Между изменениями уровня ТБКАП в печени и концентрацией глюкозы в крови крыс 1-й и 2-й групп корреляционных зависимостей не наблюдалось. Отмечалась

положительная корреляционная связь между содержанием ТБКАП и СА ($r = 0,92$), а также уровнями ССК и СА ($r = 0,77$) в печени крыс с аллоксановым СД.

У животных с СД на фоне введения ЛК наблюдалась положительная корреляционная связь между концентрацией глюкозы в крови и исследуемыми показателями печени: содержаниями глюкозы и ОСК ($r = 0,91$), а также уровнями глюкозы и БСК ($r = 0,78$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение содержания ТБКАП в печени на протяжении всего периода наблюдений подтверждает развитие окислительного стресса у животных. Параллельно происходит увеличение скорости обмена сиалогликоконъюгатов в клетках печени крыс при аллоксановом СД на фоне развития оксидативного стресса.

С одной стороны, отмечается повышение СА гепатоцитов, которое положительно коррелирует с показателями ТБКАП в печени крыс. Закономерным итогом в качестве продукта действия сиалидаз на различные сиалогликоконъюгаты клетки следует увеличение содержания ССК в печени. Между данными показателями (уровнями СА и ССК) также наблюдалась положительная корреляционная связь. Возможны различные причины увеличения СА. Например, данный рост активности может быть связан с лизосомальными сиалидазами и разрушением внутриклеточных сиалогликоконъюгатов. Также возможен вариант активации сиалидаз мембран, которые необходимы для изменения работы рецепторных структур в процессе адаптации гепатоцитов к условиям длительной гипергликемии и оксидативному стрессу.

С другой стороны, у животных 1-й группы наблюдалось стойкое (кроме 30-го дня опытов) увеличение концентрации БСК в печени. К возможным причинам данного

Таблица 2. Содержание показателей обмена сиалосодержащих биополимеров в печени крыс с аллоксановым диабетом после введения липоевой кислоты

Показатель, серия эксперимента		Контроль	Дни эксперимента				
			5	10	20	30	40
ССК, ммоль/кг	СД	0,99 [0,49; 1,35]	2,46 [2,22; 2,95]*	2,34 [1,23; 3,08]*	1,79 [1,35; 2,58]*	2,03 [1,11; 2,34]*	2,95 [2,22; 4,68]*
	СД+ЛК		2,28 [1,72; 3,57]*	3,45 [2,83; 4,06]*	1,66 [1,23; 2,09]*	1,85 [1,23; 2,59]*	1,85 [1,48; 1,85]*
ОСК, ммоль/кг	СД	1,11 [0,62; 1,85]	2,46 [2,09; 2,83]*	1,35 [1,11; 1,84]	1,35 [1,09; 3,2]*	1,23 [1,0; 1,72]	3,32 [2,95; 3,69]*
	СД+ЛК		2,34 [1,85; 3,08]*	3,57 [2,71; 4,31]*	1,6 [1,23; 1,85]*	1,66 [1,11; 3,94]*	1,97 [1,6; 3,2]*
БСК, ммоль/кг	СД	9,85 [7,39; 13,54]	11,89 [11,45; 17,98]*	14,78 [12,93; 16,62]*	15,45 [12,93; 16,75]*	9,79 [8,0; 13,79]	12,93 [8,62; 14,9]*
	СД+ЛК		13,30 [12,31; 14,78]*	15,83 [12,31; 16,62]*	12,19 [11,08; 13,54]*	14,96 [5,04; 16; 75]	9,97 [8,62; 11,94]
СА, ммоль/кг/час	СД	0,19 [0,12; 0,37]	0,92 [0,12; 2,41]*	1,85 [0,86; 2,95]*	2,09 [1,35; 3,69]*	2,03 [0,49; 4,06]*	4,43 [3,08; 5,91]*
	СД+ЛК		2,03 [0,99; 2,59]*	2,77 [1,11; 3,57]*	2,59 [1,72; 3,57]*	3,14 [2,59; 4,31]*	2,97 [2,34; 3,69]*

Примечания: * — различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

СД — сахарный диабет; ЛК — липоевая кислота; ССК — свободные сиаловые кислоты; ОСК — олиго-сиаловые кислоты; БСК — белоксвязанные сиаловые кислоты; СА — сиалидазная активность.

явления относится активация в гепатоцитах синтеза и секреции различных сиалогликопротеинов (α 1-анти-трипсина, α 1-кислого гликопротеина, церулоплазмينا, α 2-макроглобулина и т.д.) в качестве ответа острой фазы. По данным литературы известно, что у больных СД отмечались повышения содержания белков острой фазы [18, 19], уровня СК и активности сиалидазы в плазме крови, которые коррелируют со степенью развития таких осложнений СД, как диабетическая нефропатия [20].

При введении ЛК животным с аллоксановым СД уровень оксидативного стресса снижается, о чем свидетельствует значимое уменьшение содержания ТБКАП в печени по сравнению с данными показателями у крыс 1-й группы. Но при этом не происходило значительного изменения скорости обмена исследуемых показателей обмена сиалосодержащих соединений. На фоне введения ЛК крызунам с СД проявляется положительная корреляционная связь между концентрациями глюкозы в плазме крови и содержанием ОСК в печени, а также уровнями глюкозы в плазме крови и концентрацией БСК в печени. Можно высказать предположение, требующее дальнейшей проверки, что уменьшение действия одного повреждающего фактора (оксидативного стресса) на клетки печени вызвало увеличение зависимости обмена сиалосодержащих соединений от другого повреждающего фактора (гипергликемии).

Печеночные клетки координируют различные потоки веществ, адаптируя метаболизм к потребностям организма. В гепатоцитах происходит синтез различных веществ на «экспорт», то есть для обеспечения выполнения функций других органов и систем, осуществляется синтез плазменных белков крови, имеющих самые разнообразные значения, биосинтез и распад гликогена. Печень выполняет роль модификации и детоксикации различных соединений, а также экскреторную функцию, участвуя в выведении билирубина, желчных кислот и холестерина через желчные протоки.

Одной из основных функций печени является поддержание концентрации глюкозы в крови на постоянном уровне, которое осуществляется путем поглощения или высвобождения глюкозы в ответ на изменения, в частности, содержания инсулина, глюкагона и адреналина в организме, а также в результате изменения концентрации самой глюкозы в кровотоке.

Поступление данного моносахарида в гепатоциты происходит независимо от действия инсулина путем пассивной диффузии с помощью белкового глюкозного транспортера GLUT2. Инсулин связан с изменением активности ферментов важных метаболических процессов в печени, но не с регуляцией скорости транспорта глюкозы в ее клетки [21].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что гепатоциты обладают интенсивным и высокоспециализированным клеточным метаболизмом, содержат много специфических ферментов и активно влияют на обменные процессы в клетках других органов и тканей. В условиях длительной гипергликемии, способствующей развитию оксидативного стресса, в результате дефицита инсулина происходит активная перестройка обмена веществ в печени, сопровождающаяся различными взаимодействиями на всех уровнях организма.

Биологическое значение СК следует рассматривать с точки зрения их двойной функции, то есть они либо маскируют сайты распознавания, либо, напротив, представляют собой биологическую мишень, позволяя определять их рецепторным белком и выступая в роли лиганда. Противоположные реакции сиалилирования и десиалилирования необходимо изучать как динамическую модификацию углеводсодержащих соединений в ответ на внешние или внутренние стимулы наподобие процессов фосфорилирования и дефосфорилирования. Повышение интенсивности обмена сиалогликоконъюгатов у крыс с аллоксан-индуцированным СД и на фоне его коррекции ЛК может свидетельствовать об их вовлеченности в сложные регуляторные процессы, происходящие в гепатоцитах.

Ограничения исследования

При изучении влияния коррекции оксидативного стресса ЛК у экспериментальных животных с аллоксановым СД отсутствовала группа плацебо. При этом нельзя исключить возможное системное действие в результате внутримышечного введения антиоксиданта опытным крысам.

Сопоставление с другими публикациями

Данные по вариабельности показателей обмена сиалогликоконъюгатов в печени крыс с аллоксановым СД, их сравнение с динамикой изменений одного из показателей оксидативного стресса на фоне введения ЛК получены впервые. Подобная динамика изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов наблюдалась в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым СД на фоне введения ЛК [22]. Транспорт глюкозы через базальную мембрану энтероцитов, как и в клетках печени, происходит с помощью GLUT2 путем пассивной диффузии независимо от действия инсулина. По мощности отдельных ферментных систем метаболизма и биотрансформации веществ эпителий тонкой кишки может превосходить печень.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении уровня гликемии и показателей окислительного стресса в печени крыс с аллоксановым диабетом на фоне введения ЛК.

Поступление ЛК в организм экспериментальных животных существенно не снижало СА и содержание исследуемых фракций СК в печени, хотя и уменьшало степень развития оксидативного стресса в организме. Повышение скорости обмена сиалосодержащих соединений в печени крыс с аллоксановым СД может свидетельствовать о перестройке метаболизма гепатоцитов для адаптации всего организма к длительной гипергликемии в условиях недостатка инсулина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проводилось на научно-технической базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академии» Минздрава России. Расходные материалы закупались за счет средств ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Участие авторов. Вольхина И.В. — экспериментальная работа по моделированию аллоксан-индуцированного сахарного диабета, проведение комплексного обследования животных, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования, интерпретация результатов, написание

статьи; Бутолин Е.Г. — концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование текста, утверждение финальной версии текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 364-375. [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364-375. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
2. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа // *Медицинский совет*. — 2016. — №4. — С.92-95. [Petunina NA, Tel'nova ME. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Medical Council*. 2016;4:92-95. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-84-89>
3. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет и хронические заболевания печени. Часть 1: общие механизмы этиологии и патогенеза // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С.106-111. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Mayorov AY. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Part 1: general mechanisms of etiology and pathogenesis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(10):106-111. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000165>
4. Cohen M, Varki A. The Sialome — Far More Than the Sum of Its Parts. *Omi A J Integr Biol*. 2010;14(4):455-464. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2009.0148>
5. Pshezhetsky AV, Ashmarina M. Keeping it trim: roles of neuraminidases in CNS function. *Glycoconj J*. 2018;35(4):375-386. doi: <https://doi.org/10.1007/s10719-018-9837-4>
6. El-Sayed MS, Badawy AEI, Abdelmoneim RO, et al. Relationship between serum sialic acid concentration and diabetic retinopathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Benha Medical J*. 2018;35:257-263. doi: https://doi.org/10.4103/bmfj.bmfj_17_18
7. Dridi L, Seyrantepe V, Fougerat A, et al. Positive regulation of insulin signaling by neuraminidase 1. *Diabetes*. 2013;62(7):2338-2346. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1825>
8. Puigdemalliv M, Allendorf DH, Brown GC. Sialylation and Galectin-3 in Microglia-Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2020;14(4):375-386. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00162>
9. Arabkhari M, Bunda S, Wang Y, et al. Desialylation of insulin receptors and IGF-1 receptors by neuraminidase-1 controls the net proliferative response of L6 myoblasts to insulin. *Glycobiology*. 2010;20(5):603-616. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwq010>
10. Minami A, Fujita Y, Shimba S, et al. The sialidase inhibitor 2,3-dehydro-2-deoxy-N-acetylneuraminic acid is a glucose-dependent potentiator of insulin secretion. *Sci Rep*. 2020;10(1):5198. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62203-8>
11. Ibrahim MA, Abdulkadir A, Onojah A, et al. Modulation of sialic acid levels among some organs during insulin resistance or hyperglycemic states. *Mol Cell Biochem*. 2016;411(1-2):235-239. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2585-x>
12. Varki A. Biological roles of glycans. *Glycobiology*. 2017;27(1):3-49. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cww086>
13. Cylwik B, Chrostek L, Jakimiuk B, et al. Serum level of sialic acid (SA) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in type 2 diabetes mellitus with microvascular complications. *J Clin Lab Anal*. 2006;20(2):68-73. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.20099>
14. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике // *Медицинский совет*. — 2016. — №17. — С.28-33. [Strokov IA, Fokina AS. α-Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Medical Council*. 2016;17:28-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-28-33>
15. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №2. — С. 27-35. [Volchegorskiy IA, Rassokhina LM, Miroshnichenko II. Insulin-potentiating action of antioxidants in experimental diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(2):27-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056227-35>
16. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // *Проблемы эндокринологии*. — 1987. — Т. 33. — №4. — С.65-68. [Palchikova NA, Selyatitskaya VG, Shorin YuP. Quantitative assessment of the sensitivity of experimental animals to the diabetogenic action of alloxan. *Problems of Endocrinology*. 1987;33(4):65-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl198733465-65>
17. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Скворцова Е.А. Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом // *Педиатрия*. — 2018. — Т. 9. — №5. — С. 36-40. [Volkhina IV, Butolin EG, Skvorcova EA. Effect of lipoic acid on the exchange of sialo-containing compounds in rats blood plasma with alloxan diabetes. *Pediatrician*. 2018;9(5):36-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/PED9536-40>
18. Volp ACP, Silva FCS, Bressan J. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases. *Nutr Hosp*. 2015;31(5):1947-1956. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8525>
19. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Белки острой фазы воспаления и адипоцитокины в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязи с составом тела и колебаниями уровня глюкозы в крови // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 35-41. [Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, et al. Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(10):35-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881035-41>
20. Ghosh J, Datta S, Pal M. Role of sialic acid in prediction of diabetic nephropathy. *Al Ameen J Med Sci*. 2016;9(1):58-64.
21. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 29-40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40>
22. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом // *Педиатрия*. — 2020. — Т. 11. — №1 — С. 37-42. [Volkhina IV, Butolin EG. Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small intestine of rats with alloxan diabetes. *Pediatrician*. 2020;11(1):37-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/PED11137-42>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вольхина Ирина Витальевна**, к.б.н., доцент [**Irina V. Volkhina**, PhD in Biology, Associate Professor]; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: Russian Federation, 194100, 2 Litovskaya Str., St. Petersburg]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>; Scopus Author ID: 290794; eLibrary SPIN: 8435-7481; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Бутолин Евгений Германович, д.м.н., профессор [Evgeny G. Butolin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>; Scopus ID: 283195; e-mail: butoline@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 249-255. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12763>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkhina IV, Butolin EG. Oxidative stress and changes in liver sialoglycoconjugate metabolic parameters in rats with alloxanic diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):249-255. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12763>