

# ВПЛИВ ГІДРОКСИЛИМОННОЇ КИСЛОТИ НА АКТИВНІСТЬ АЦЕТИЛ-КОА КАРБОКСИЛАЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЩУРІВ

Загайко А. Л., Шкапо А. І., Брюханова Т. О.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

Інсулінорезистентність (ІР) – це один з головних патогенетичних факторів розвитку метаболічного синдрому. На фоні ожиріння активація процесів ліпогенезу в печінці та ліполізу в кортизол-залежних тканинах призводить до зростання рівня вільних жирних кислот (ВЖК) в крові, розвитку ІР та гіперглікемії. Пригнічення процесів синтезу ВЖК в печінці може супроводжуватись підвищенням рівня їх окиснення та частковим нівелюванням наслідків ожиріння. Одним з регуляторів ліпогенезу є адипонектин – адипокін, вміст якого зворотно корелює з масою тіла (знижується при ожирінні). Відомо, що адипонектин активує аденозинмонофосфат-залежну протеїнкіназу (АМРК), яка здійснює фосфорилування ацетил-КоА карбоксилази (ключового ферменту синтезу ВЖК), що веде до зниження активності останнього. Метою роботи було дослідження активності ферменту ацетил-КоА карбоксилази за умов введення гідроксилимонної кислоти за експериментальної ІР у щурів.

Матеріали і методи. В експерименті використовували щурів лінії Wistar. Тваринам, на яких моделювали ІР, протягом 5 тижнів внутрішньоочеревинно вводили низькі дози дексаметазону у дозі 15 мкг/кг та утримували на дієті із високим вмістом фруктози (60%). Лікування проводили шляхом внутрішньошлункового введення гідроксилимонної кислоти у дозі 5 мг/кг. Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, імунореактивного інсуліну (ІІ) – радіоімунним аналізом. Рівень фосфорильованих форм ферменту ацетил-КоА карбоксилази визначали за допомогою використання специфічних антитіл (Ser79) методом імуноферментного аналізу (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Вміст ВЖК визначали колориметричним методом з утворенням їх купрумових солей. Дослідження проводили у відповідності до діючих біоетичних норм.

Результати та їх обговорення. Було встановлено, що тривале введення низьких доз дексаметазону та утримання щурів на високофруктозній дієті призводило до розвитку ІР та формування стійкої гіперглікемії. Це підтверджується достовірним зростанням рівня глюкози та ІІ (у 2,81 та 2,45 разів відповідно) відносно здорових тварин. Вміст ВЖК також зростав у 2,42 рази у порівнянні з тваринами інтактного контролю, що свідчило про активацію процесів їх синтезу у печінці та інтенсифікації ліполізу у жировій тканині. Введення тваринам гідроксилимонної кислоти супроводжувалось достовірним пригніченням виразності гіперглікемії та гіперінсулінемії, що відбивалося відповідною позитивною динамікою рівнів глюкози та ІІ у тварин. Було встановлено, що рівень ВЖК також вірогідно знижувався, що, імовірно, було пов'язано із активацією АМРК під дією гідроксилимонної кислоти, що, у свою чергу опосередковувало фосфорилування ацетил-КоА карбоксилази і пригнічення його ферментативної активності (ми спостерігали майже чотирикратне збільшення фосфорилування під дією досліджуваного препарату). Відповідно, знижувалось утворення малоніл-КоА та продукція ВЖК (шляхом інгібування ацетил-КоА карбоксилази). Відомо, що малоніл-КоА є алостеричним інгібітором пальмітин ацилтрансферази, тому зниження кількості цього метаболіту призводить до посилення процесів  $\beta$ -окиснення. У свою чергу, зниження рівня ВЖК корелювало із зменшенням ліпотоксичності останніх, розриваючи «порочне коло», характерне для патогенезу ІР. Проте, визначення механізмів реалізації терапевтичної ефективності гідроксилимонної кислоти потребують подальших, більш детальних досліджень.