

UDC: 611.36:611.81:577.115.3:616.379-008.64(086.48):57.084.1

DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.37-46

Осадчук Юлія

Аспірант кафедри гістології та ембріології НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Довгань Роман

Доктор медичних наук, доцент кафедри фармакології НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Вершута Олександр

Студент НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

ВІДМІННОСТІ ЖИРНОКИСЛОТНОГО ВМІСТУ ТКАНИН ПЕЧІНКИ ТА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Анотація. Одним з популярних підходів відтворення моделі цукрового діабету 2 типу (ЦД2) в експерименті є дієта із високим вмістом жиру, оскільки, ключову роль в розвитку інсулінорезистентності грає тривала дія підвищеного рівню жирних кислот (ЖК). Метою роботи було вивчення особливостей жирнокислотного вмісту тканин печінки та головного мозку щурів в експериментальній моделі ЦД2. На білих щурах лінії Вістар відтворювали експериментальну модель шляхом 3-х місячної високо-жирової дієти (45% тваринного жиру) із додаванням фруктози та індукцією стрептозотоцином 25 мг/кг (STZ) - однократно. Контрольну групу (КГ) склали інтактні тварини, які знаходилися на стандартному вигодуванні віварію протягом всього часу експерименту. Дослідження складу ЖК проводили методом газово-рідинної хроматографії. Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету IBM SPSS Statistics 23. У щурів з ЦД2 в порівнянні із КГ в тканині печінки і в тканині мозку підвищився вміст насичених ЖК в 1,3 рази ($P < 0,05$), в основному за рахунок С16:0 – пальмітинової ЖК, знизився вміст ненасичених ЖК в 1,3 рази ($P < 0,05$), і зменшилася доля поліненасичених ЖК в 1,8 разів ($P < 0,05$). Однак, в печінці і мозку тварин виявилось різне за спектром коливання складу ЖК. В печінці щурів з ЦД2 у порівнянні з КГ виявили підвищення в 4 рази мірістинової ($P < 0,05$), в 1,4 рази пентадеканової ($P < 0,05$) і в 2 рази ($P < 0,05$) маргаринової ЖК, підвищення в 2 рази ($P < 0,05$) ліноленої і зменшення в 3,5 рази ($P < 0,05$) арахідонової. В мозку щурів із ЦД2 підвищився вміст мірістинової та пентадеканової ЖК в 2 рази ($P < 0,05$), і з'явилася маргарінова, яка не виявлялася у щурів КГ. Виявили зменшення в 2 рази ($P < 0,05$) лінолевої, підвищення арахідонової в 2 рази ($P < 0,05$), та визначили ліноленову, що не було притаманним для щурів КГ. Моделювання ЦД2 шляхом дієти із високим вмістом жиру із додаванням фруктози та індукцією STZ викликає не однаковий перерозподіл жирнокислотного складу органів експериментальних тварин, що необхідно враховувати для призначення терапевтичних схем, мішенями яких є тканинні ЖК, оскільки результати від лікування можуть по-різному відображатися на функціонуванні органів та систем організму.

Ключові слова. Арахідонова жирна кислота, високо-жирова дієта, насичені, ненасичені жирні кислоти, лінолева

Вступ. Вивчення змін в тканинах експериментальних тварин при моделюванні різноманітних патогенетичних впливів на організм залишається актуальним, оскільки дуже часто дослідники звертаються саме до тваринних моделей та їх використання в експерименті. Вивчення впливу на організм гіперглікемії, гіперліпідемії на тлі підвищеної ваги тіла також є актуальним, оскільки розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) сьогодні

в світі складає 10-20% дорослого населення і визначає цей стан – як ендемічне враження населення.

Поняття метаболічного (поліметаболічного) синдрому було введено в 1967 році P. Avogaro et al., які виявили часте поєднання гіперліпідемії з цукровим діабетом (ЦД) та помірним ожирінням. Тому, для вивчення цього комплексу на тваринній моделі дослідники намагаються відтворити ЦД, який викликаний не первинним ушкодженням інсулінового апарату підшлункової залози, а розвитком інсулінорезистентності (ІР) зниженою чутливістю клітин до глюкози на тлі гіперглікемії на кшталт ЦД 2 типу (ЦД2). Для відтворення МС існує ряд підходів (López et al., 2018, Markhon et al., 2015, Spasov, Babkov, Muleeva & Маука, 2017) але їх методичні особливості постійно модифікуються для створення найбільш адекватних змін в тканинах організму експериментальної тварини. Враховуючи той факт, що лабораторні щури, як найбільш розповсюджений об'єкт для роботи в експерименті, за своєю природою не схильні до розвитку ожиріння, дослідники намагаються визначити певні навантаження та впливи, які б призвели до найбільш адекватних змін в організмі, а використання моделі надало можливість вивчати різні фармакологічні впливи. Одним з популярних підходів відтворення моделі ЦД2 в експерименті є вигодування тварин їжею із великим вмістом природного жиру, оскільки, ключову роль в розвитку ІР грає тривала дія підвищених рівнів жирних кислот (ЖК).

Роль харчового жиру у розвитку ЦД2 досліджувалася протягом багатьох десятиліть. Kinsell et al. (1959) ймовірно, першими, повідомили про те, що споживання жиру може впливати на дію інсуліну у людей. Найбільш поширеними харчовими ЖК є олеїнова, лінолева, пальмітинова та стеаринова, саме вони присутні в плазмі та в складі тканинних ліпідів в значних кількостях. ЖК, які не можуть бути синтезовані ендогенно з вуглеводів, є найкращими біомаркерами. До них відносяться поліненасичені жирні кислоти, такі як лінолева кислота (n-6) та α -ліноленова кислота (n-3), транс-жирні кислоти. І навпаки, на-

сичені ЖК та мононенасичені жирні кислоти, як правило, вважаються слабкими біомаркерами, оскільки вони відображають не тільки споживання через їжу, але й ліпогенез *de novo*.

Вважається, що склад ЖК харчового раціону в значній мірі визначає зберігання ЖК в тканинах (Mann, 2006), що може відігравати важливу роль у підвищенні чутливості до інсуліну та зниженні ризику діабету та його ускладнень (Risérus et al., 2009). Водночас, є дослідження, в яких показана відсутність прямого зв'язку між вживанням в їжу продуктів-джерел ЖК та їх накопиченням в клітинних мембранах (Rykov S.A., Bykhovets M. Y. & Natrus L.V., 2019), однак дослідники єдині в думці, що розвиток ЦД2 супроводжується значними змінами композиції ЖК клітинної мембрани еритроцитів, що відображається на її властивостях. Автори пов'язують різноспрямовані зміни вмісту ЖК мембрани із експресією регуляторного протеїну FABP - (англ. Fatty Acid Binding Protein,).

Вивчення механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку між харчовими ЖК та розвитком ЦД2, залишається актуальним, оскільки зміна структури клітинної мембрани обов'язково супроводжується порушенням її функції, включаючи пластичність мембрани, проникність іонів та з'єднання з рецептором і спорідненість рецептора інсуліну. Такі зміни, у свою чергу, можуть впливати на чутливість до інсуліну і тканин всього організму.

Вміст ЖК в складі тканин вважається найбільш інформативним для вивчення стану дісліпідемії. ЖК виконують структурну та пластичну функції, оскільки входять до складу різноманітних більш складних за хімічною будовою ліпідів, а продукти їх окисного розпаду використовуються для синтезу інших сполук. Печінка є головним органом залученим до обміну ліпідів в організмі і саме через гепатоцит здійснюється транспорт ліпідів від ентероциту до інших органів при надходженні хіломікронів з їжі. До того ж і гепатоцити активно використовують ЖК на свої енергетичні та пластичні потреби. Вивчення вмісту ЖК в складі нервової тканин надає певні уявлення про процеси сигналізації та пластичності нейронів, та особливо нейроглії, як

важливого учасника кооперації нейрону та плазми крові.

Метою даної роботи стало вивчення відмінностей жирнокислотного вмісту тканин печінки та головного мозку щурів в експериментальній моделі ЦД2.

Методи дослідження. Для експерименту були відібрані самці здорових білих щурів Wistar, масою 150-165 грамів. Тварини утримувалися в віварії НМУ імені О.О.Богомольця на стандартному комбікормі та вільному доступі до води. Для відтворення моделі ЦД2 були відібрані щури (n=6), яким моделювали патологію та група контролю (КГ, n=6), що знаходилася в окремих клітках весь час експерименту із аналогічним впливом температурного та світлового режиму. ЦД2 моделювали шляхом вигодування щурів високо-жировою дієтою (англ. High Fat Diet – HFD) із додаванням 20% сухої фруктози протягом 3 місяця із індукцією стрептозотоцином. Харчову суміш виготовляли із міксту: комбікорму віварію (34%), тваринного (свинячого) внутрішнього жиру (45%), фруктози (20%), медичної жовчі (1%). Суміш розділяли на порції із розрахунку 30 г на 1 тварину на добу і надавали щоденно вранці. Усі маніпуляції з піддослідними тваринами проводили з дотриманням загальноприйнятих біоетичних норм гуманного поводження з лабораторними тваринами у відповідності до міжнародних та національних положень стосовно проведення експериментів із залученням тварин: «Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986); «Загальні етичні принципи проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.), Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV (Україна, 2006), засідання Комісії з Біоетики НМУ, протокол № 117 від 21.12.2018 р. Після 3 місяців годування, тваринам однократно внутрішньочеревино вводили стрептозотин (STZ, Sigma №SO 130, США) із розрахунку 25 мг/кг маси тіла, розчинений у цитратному буфері і переводили на традиційне годування кормом віварію. Через 2 тижня після ін'єкції STZ виконували оцінку адекватності моделі шляхом антропометричних вимірів та оцінки біохімічних параметрів,

тестів толерантності до інсуліну (Natrus et.al. 2019). В даній роботі наводимо дані зміни антропометричних параметрів та основних біохімічних показників вуглеводного і ліпідного обміну, для демонстрації відтворення моделі і подальшого аналізу ЖК спектру.

Біохімічні показники сироватки крові вимірювали в лабораторії клінічної лабораторної діагностики Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (НДІ ЕКМ) НМУ імені О.О.Богомольця на напівавтоматичному аналізаторі BS-3000M виробництва «Sinnowa», (Китай), із використанням біохімічних наборів «Diagnosticum Inc», (Угорщина). Дослідження складу ЖК проводили методом газово-рідинної хроматографії в лабораторії експериментальних досліджень НДІ ЕКМ НМУ імені О.О.Богомольця за стандартною методикою (Natrus et al., 2018). Згідно методики, ідентифікація ЖК виконується за стандартним вимірюванням піків на хроматограмі. Час їх утримання порівнювали з часом утримання стандартних піків чистих речовин відомого складу, а кількісну оцінку проводили методом нормування площини піків метильованих похідних ЖК. Склад визначали у відсотках де за 100% приймали об'єм усієї суміші. В даній роботі ми враховували в суміші насичені ЖК (НЖК): міристинову C14:0, пентодеканову C15:0, пальмітинову C16:0, маргарінову C17:0, стеаринову C18:0. Суму ненасичених (ННЖК) складали: олеїнова C18:1, лінолева C18:2, ліноленова C18:3, арахідонова C20:4. З них 4 останні входять до складу поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і визначаються як незамінні.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету IBM SPSS Statistics 23. Для перевірки розподілу на нормальність використовували критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки, розподіл за усіма показниками відповідав нормальному – дані аналізували у вигляді середнього значення та стандартної похибки. Діаграми наведені із вказанням 95% довірчого інтервалу. Для порівняння показників на всіх термінах спостереження було використано критерій Шеффе для множинного порівняння. Вважали, що дані відрізняються за $P < 0,05$.

Результати. Відтворювання експериментальної моделі ЦД2 у щурів за допомогою впливу HFD+фруктоза із індукцією STZ привело до достовірних змін антропометричних параметрів: підвищення в 1,65 рази ($P<0,05$) ваги тіла, збільшення у 1,45 разів ($P<0,05$) об'єму талії та збільшення у 1,15 ($P<0,05$) довжини тіла. Спостерігалися підвищення у 2 рази ($P<0,05$) рівня глюкози крові та у 1,76 разів ($P<0,05$) глікованого гемоглобіну. Водночас, ми не виявили достовірних відмінностей показників ліпідограми щурів у яких відтворювали модель ЦД2 у порівнянні із КГ. Більш детальний опис експериментального моделювання ЦД2 наведений в роботі (Natrus et.al. 2019), де автори прийшли висновку, що вказана комбінація впливів, є оптимальною для отримання в експерименті тваринної моделі зі змінами гомеостазу на кшталт ЦД2, оскільки викликає розвиток ІР та інші зміни ліпідного й вуглеводного метаболізму в організмі тварин співставні із аналогічними змінами в організмі людини із діагностованим тривалим ЦД2 та розвинутими мікросудинними ускладненнями.

За результатами газово-хроматографічного аналізу (рис.1), основними ліпідними компонентами харчової суміші, яку вживали щури були пальмітинова (30,6%) та ліолева (60%) ЖК. Інші ЖК міристинова, стеаринова, олеїнова та арахідонова практично в рівних долях склали загальний об'єм до 10%. Тривале вигодування тварин вказаним составом викликало зміни жирнокислотного складу тканин, але вони розрізнялися в залежності від органу. Порівняння співвідношення суми ЖК: НЖК, ННЖК, ПНЖК у вказаних тканинах наведено на рис.2. Дані щодо вмісту окремих ЖК в тканині печінки та головного мозку тварин з ЦД2 у порівнянні із щурами КГ наведені на рис. 3 і рис. 4.

Одже, моделювання ЦД2 призвело до суттєвих змін вмісту ЖК в тканинах експериментальних тварин у порівнянні із інтактними. Для щурів КГ було характерним незначне переважання ННЖК над НЖК із вмістом ПНЖК біля 40% і в печінці, і в мозку. У щурів з ЦД2 у порівнянні із КГ в тканині печінки, і в тканині мозку у вміст НЖК підвищився в 1,3

рази ($P<0,05$), за рахунок зниження ННЖК в 1,3 рази ($P<0,05$), і зменшення в 1,8 разів доли ПНЖК ($P<0,05$).

Вказані **зміни НЖК** відбувалися у тварин із ЦД2 в основному за рахунок підвищення у вмісту С16:0 – пальмітинової ЖК і відсутності коливання вмісту стеаринової ЖК. Суттєві відмінності перерозподілу НЖК в органах виявилися за рахунок слідових НЖК: в печінці щурів з ЦД2 виявилось підвищення в 4 рази міристинової ЖК ($P<0,05$), підвищення в 1,4 рази пентадеканової ($P<0,05$) і в 2 рази ($P<0,05$) маргаринової ЖК. В мозку щурів з ЦД2 достовірно в 2 рази підвищився вміст міристинової та пентадеканової, і визначилася маргарінова ЖК, яка не виявлялася в КГ.

В печінці щурів КГ та ЦД2 вміст ННЖК суттєво змінився під впливом дієти за рахунок зменшення в 3,5 рази ($P<0,05$) арахідонової ЖК і підвищенням в 2 рази ($P<0,05$) ліноленою ЖК. В мозку щурів з ЦД2 виявили зменшення в 2 рази ($P<0,05$) ліолевої ЖК, підвищення в 2 рази ($P<0,05$) арахідонової, та визначили ліноленову ЖК, що не було притаманним для щурів КГ.

Обговорення. Виявлене підвищення вмісту пальмітинової ЖК в печінці та головному мозку тварин з ЦД2 було очікуваним, оскільки в складі харчової суміші доведено значний вміст цієї ЖК. Основну відмінність спектру НЖК складав вміст міристинової ЖК, яка в печінці експериментальних тварин підвищувалася в 4 рази, а в нервовій тканині в 2 рази. В роботі (Wang et al., 2011) описані морфологічні зміни печінки у вигляді жирового стеатозу та інших структурних порушень на моделі мишей, яких годували HFD. Автори виявили суттєве підвищення пальмітинової та міристинової ЖК, на тлі зниження арахідонової. Дослідники також пояснюють збільшення пальмітинової ЖК в складі печінки підвищеним вмістом цієї ЖК в складі жиру, яким вигодували тварин. Негативний вплив НЖК на стан гепатоцитів може бути пояснений прямими та опосередкованими механізмами гепатотоксичності. Так, показана експресія апоптотичних цитокінів при інкубації гепатоцитів в присутності НЖК (Barreiro 2007). Вважається, що підвищення вмісту НЖК при

ЦД2 є одним з базових механізмів порушення транспортування речовин між плазмою та клітиною, зокрема інсуліну та глюкози, що і призводить до розвитку IP (Weijers 2012, Wang et al., 2011). Механізми зниження мембранного транспорту залишаються до кінця не з'ясованими, але дослідники єдині в думці про те, що гнучкість клітинної мембрани значною мірою регулюється співвідношенням її ненасичених і насичених ЖК. Підвищення вмісту НЖК збільшує сили ван дер Ваальса між вуглеводними ланцюгами, знижує гнучкість мембрани, що призводить до зменшення успішного транспорту глюкози завдяки GLUT4 (Weijers 2012). Дослідники зауважують, що трактування зміни спектру ЖК має враховувати розташування ліпідів в клітині (мембранне, цитозольне, ядерне), ступінь кількісних змін ЖК тощо. Аналіз загального спектру ЖК в тканинах може ускладнювати однозначну інтерпретацію результатів, оскільки молекули ліпідів можуть функціонувати як регулятори транскрипції, регулятори активності ферментів, склад депонованої ліпідної краплі, субстрат окислювання або подальшого перетворення (Da Silva-Santi 2016). Так, дослідники висловлюють гіпотезу, щодо зниження вмісту арахідонової ЖК під впливом HFD може пояснюватися інтенсивним її вивільненням із мембран та перетворенням циклооксигеназою в прозапальний метаболіт, який, доречі прискорює прогресування гепатоксичності (Wang et al., 2011).

Ми виявили, що моделювання ЦД2 шляхом HFD із додаванням фруктози та індукцією STZ викликає не однаковий перерозподіл жирнокислотного складу органів експериментальних тварин. Такі відмінності необхідно враховувати для призначення терапевтичних схем, мішенями яких є саме ЖК та їх вміст в клітинних мембранах, оскільки очікувані результати від лікування можуть по-різному проявлятися в роботі органів та систем організму. Особливий сенс це набуває при вивченні фармакологічної дії лікарських засобів на головний мозок, механізм яких передбачає вплив на клітинний склад ЖК.

Молекули ліпідів є ключовими компонентами складної структури й функції нейроглії

та нейронів, оскільки ліпіди складають близько 50% сухої маси мозку. Casey & Raben в огляді обговорюють метаболізм нейронних та гліальних ліпідів і наводять перелік механізмів, на які можуть вплинути особливості ліпідного шару мембрани (Casey & Raben 2019). Особливу увагу автори приділяють ролі глії. Гліальні клітини складають 33–66% від загальної маси мозку і є переважаючим типом клітин у мозку ссавців. Астроцити, мікроглія та олігодендроцити виконують свої важливі функції щодо забезпечення гомеостазу мозку та функціонування нейронів. Наприклад, астроцити регулюють транспорт води та іонів в нейронах, забезпечують вибіркочувальність гематоенцефалічного бар'єру та видаляють глутамат з синапсів для запобігання нейротоксичності (Jäkel & Dimou, 2017). Мікроглія активно «інспектує» функціональний стан синапсів, реагує на їх дисфункцію та впливає на інформаційні сигнали відновлення або програмованої загибелі клітини (Graeber & Streit, 2010) Олігодендроцити забезпечують трофіку нейронів, продукують мієлін, який ізолює аксони для забезпечення швидкої електричної провідності (Simons & Trajkovic, 2006). Автори припускають, що між глією та нейронами існує значний взаємний обмін ліпідів, який може впливати на функцію нейронів та нейротрансмісію (Casey & Raben 2019).

Вважається, що астроцити відіграють важливу роль в забезпеченні ліпідного метаболізму в нервовій тканині мозку. Саме в них відбувається окислення ЖК, а вже потім метаболіти (кетони, НАДН, ацетил CoA, тощо) використовуються нейронами. Нейрони не створюють запасів енергії у вигляді ліпідних крапель або глікогену як інші клітини організму – в тому числі гепатоцити, тому, за умов тривалої стимуляції, вони відчувають енергетичний «голод». Водночас, стимуляція нейрональної активності призводить до інтенсифікації окислення ЖК, підвищення рівня активних форм кисню, вільних радикалів, що надзвичайно шкідливо для нейронів. З цих умов, астроцити діють як буфер токсичного впливу на нейрони. Але ефективність цієї протекції залежить від складу ЖК, які підлягають окисненню та особливостей ліпопротеї-

дів, які забезпечують міжклітинний транспорт ліпідів. Більш того, астроцити на відміну від нейронів, створюють енергетичні запаси у вигляді ліпідних крапель (Bailey et al., 2015, Liu, et al., 2015). Іоанноу із співат., показав, що астроцити здібні фагоцитувати частинки ЖК та доокислювати їх в своїх мітохондріях і, таким чином, додатково запобігають токсичному впливу на нейрон (Іоанноу et al., 2018)

І астроцити, і нейрони виробляють холестерин de novo, але сильно відрізняються за шляхами обміну холестерину (Chen et al., 2013). Особливу роль відіграє холестерин в синаптичних мембранах. Здібність синапсу до ендо- та екзоцитозу, утворення ліпідних

рафтів та мембранна плинність властивості, які забезпечують та регулюють нейротрансмісію. Синтез і транспорт холестерину в нейроні є важливим модулюючим фактором синаптичної сигналізації, а фосfolіпідний склад пресинаптичних мембран визначає загальну архітектуру клітини як сприйнятливую до синтезу везикул.

Отже, склад ЖК нервової тканини, та його модуляція під впливом різних факторів має суттєвий вплив практично на усі структурні перебудови клітин під час функціонування, забезпечення міжклітинної кооперації, і це не може не відобразитися на процесах діяльності мозку. Тому, вивчення патогенезу ушкодження мозку на тлі гіперглікемії, дізліпідемії, за умов експериментального відтворення ЦД2 є важливим і відкриває нові горизонти для розробки схем фармакологічної корекції симптомів МС. За цим, необхідно враховувати, що існують відмінності коливання спектру ЖК в складі нервової тканини та інших тканин, наприклад, печінки. Вважаємо, що ці дані можуть бути корисними для розробки дієти, харчових рекомендацій, фармакологічного впливу препаратів на спектр ЖК, як потенційну таргетну ланку патогенезу, і головне на моніторинг ефективності терапії ліпідного дисбалансу.

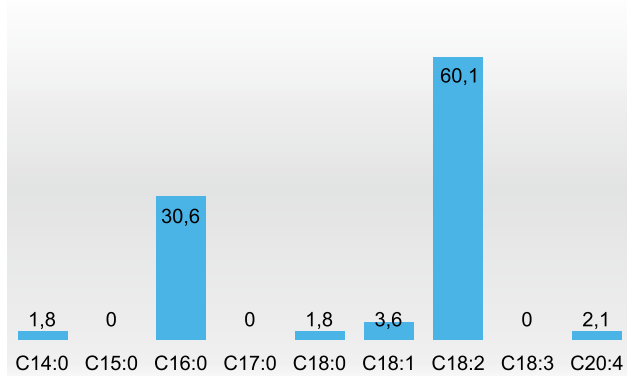


Рис. 1. Вміст (%) ЖК в харчовій суміші для тварин.

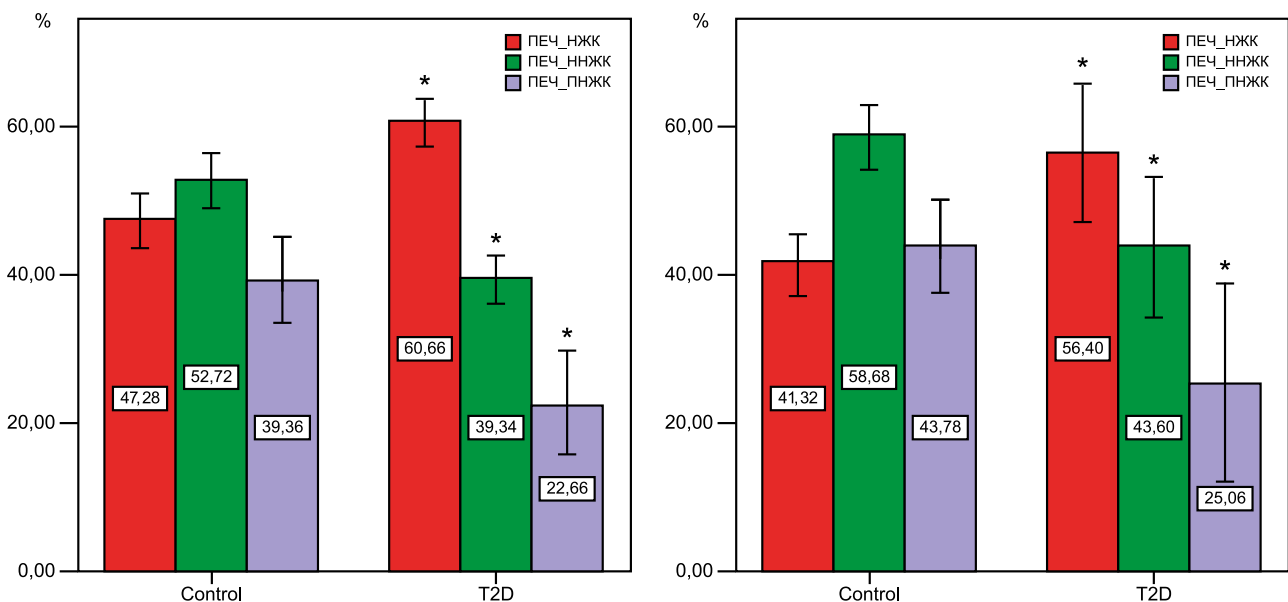


Рис.2. Порівняння співвідношення суми ЖК: насичених, ненасичених, поліненасичених в тканині печінки (А) та тканині головного мозку (Б) у щурів КГ та із моделлю ЦД2.

* - відмінність із відповідним показником щурів КГ (P<0,05).

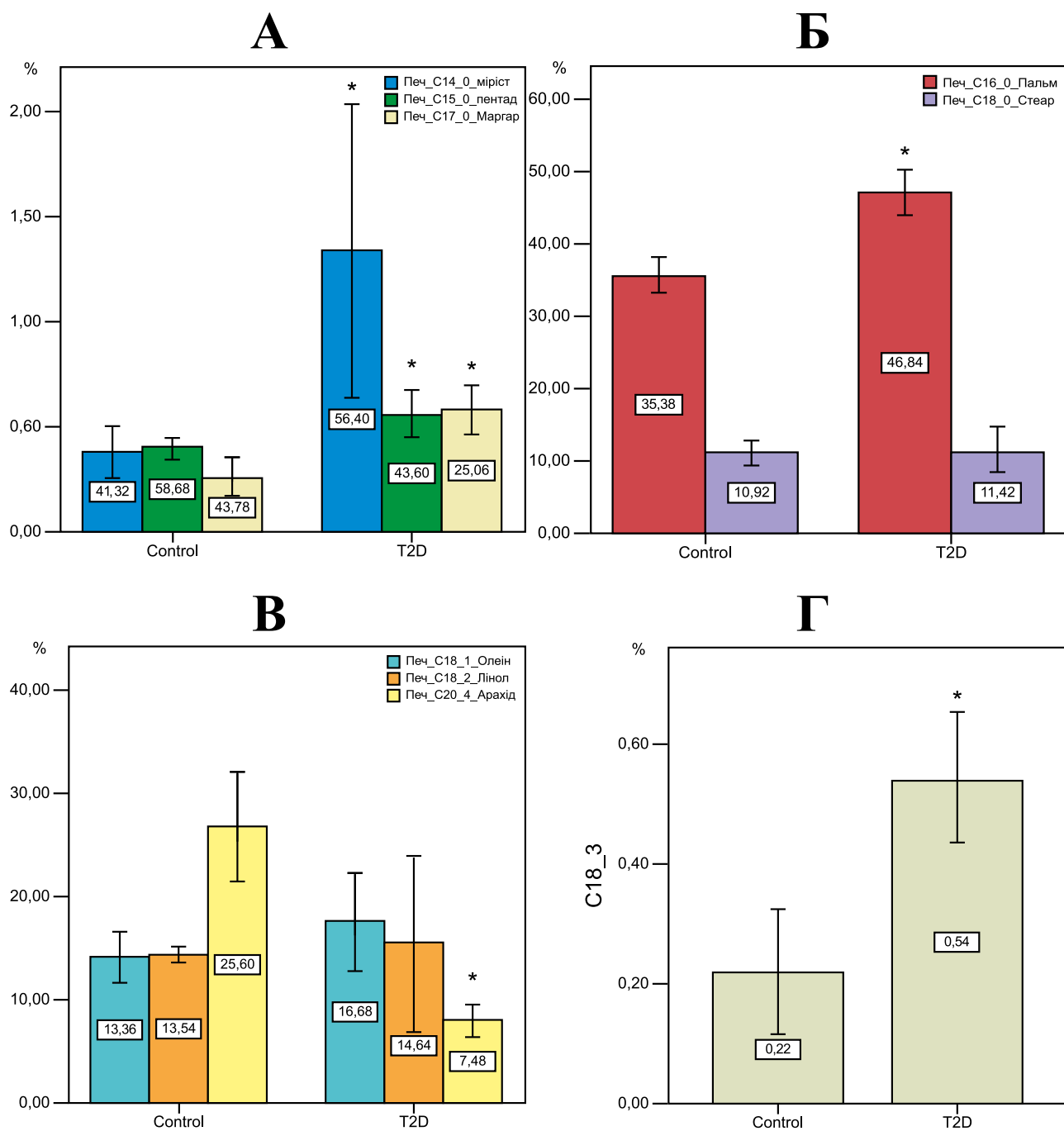


Рис. 3. Вміст ЖК в тканині печінки інтактних щурів (Control) та щурів, яким моделювали ЦД2 (T2D) А – слідові насичені ЖК: С14:0 мірістинова, С15:0 пентадеканова, С17:0 маргарінова; Б – основні насичені ЖК:С16:0 пальмітинова, С18:0 стеаринова; В – основні ненасичені ЖК: С18:1 олеїнова, С18:2 лінолева, С20:4 арахідонова; Г – слідова ненасичена ЖК ліноленова С18:3 * - відмінність із відповідним показником щурів КГ (P<0,05).

Висновки. Таким чином, моделювання ЦД2 шляхом тривалої високо-жирової дієти із додаванням фруктози та індукцією СТЗ викликає не однаковий перерозподіл жирнокислотного складу органів експерименталь-

них тварин, що необхідно враховувати для призначення терапевтичних схем, мішенями яких ЖК, оскільки очікувані результати від лікування можуть по-різному проявлятися в роботі органів та систем організму.

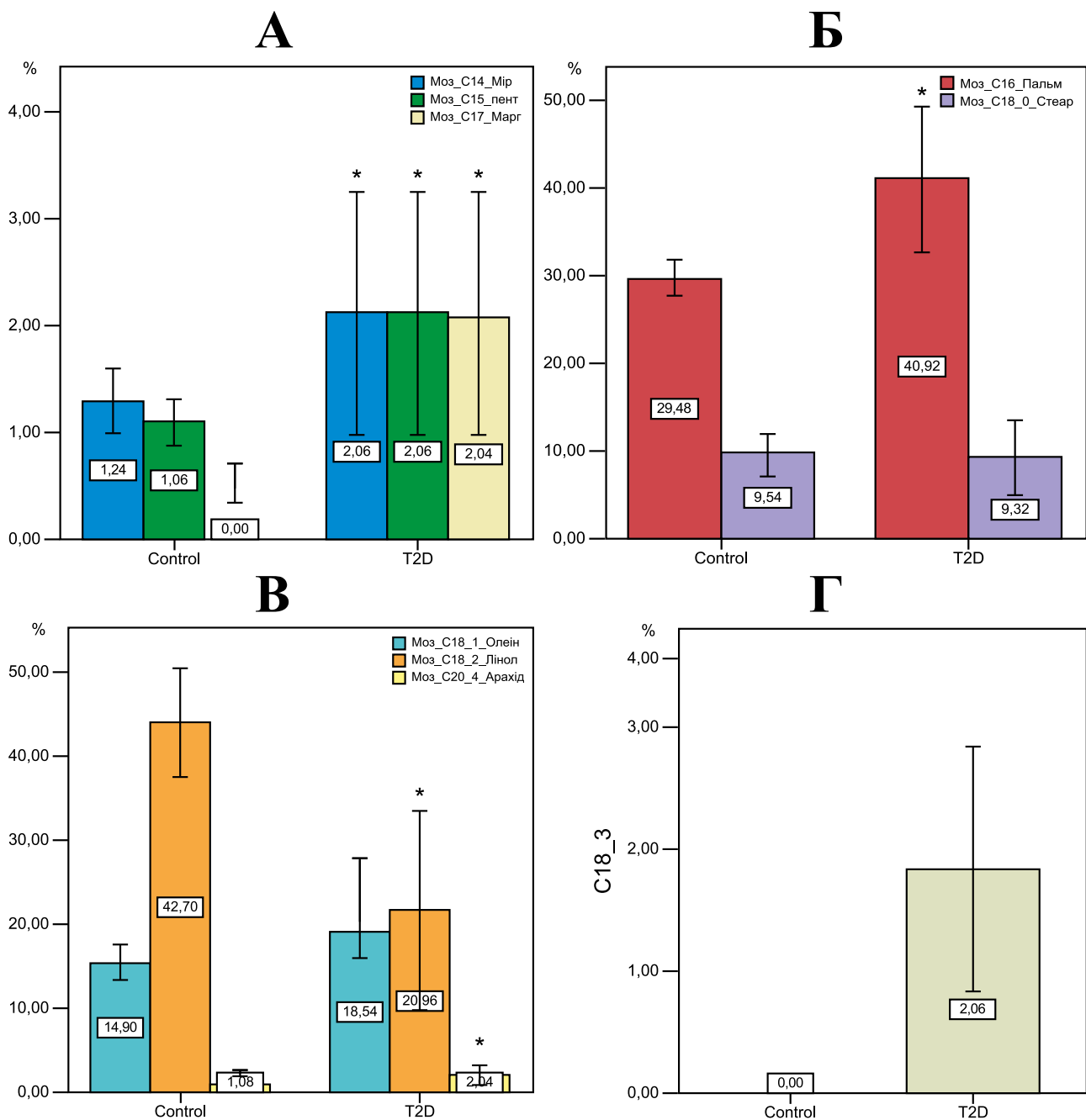


Рис. 4. Вміст ЖК в тканині головного мозку інтактних щурів (Control) та щурів, яким моделювали ЦД2 (T2D) А – слідові насичені ЖК: С14:0 міристинова, С15:0 пентадеканова, С17:0 маргаринава; Б – основні насичені ЖК: С16:0 пальмітинова, С18:0 стеаринова; В – основні ненасичені ЖК: С18:1 олеїнова, С18:2 лінолева, С20:4 арахідонова; Г – слідова ненасичена ЖК ліноленова С18:3 * - відмінність із відповідним показником щурів КГ (P<0,05).

Фінансування – Це наукове дослідження фінансувалось Міністерством охорони здоров'я України за рахунок державного бюджету. Науково-дослідна робота Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини (Національний ме-

дичний університет імені О.О.Богомольця) «Структурно-функціональні зміни нейронів медіо-базального гіпоталамусу при порушенні вуглеводного і ліпідного обміну» (роки виконання 2019-2021). № державної реєстрації 0119U10122.

ЛІТЕРАТУРА

- Bailey, A. P., Koster, G., Guillermier, C., Hirst, E. M., MacRae, J. I., Lechene, C. P., Postle, A. D., & Gould, A. P. (2015). Antioxidant Role for Lipid Droplets in a Stem Cell Niche of *Drosophila*. *Cell*, 163(2), 340–353. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.020>
- Barreiro F.J., Kobayashi S., Bronk S.F., Werneburg N.W., Malhi H., Gores G.J. (2007). Transcriptional regulation of Bim by FoxO3A mediates hepatocyte lipopoptosis. *J Biol Chem.*, 282: 27141-27154.
- Bayrasheva V. K. (2015) Modelirovaniye sakharnogo diabeta i diabeticheskoy nefropatii v eksperimente. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21024>.
- Casey N. Raben D. (2019) Lipid Metabolism Crosstalk in the Brain: Glia and Neurons. *Front Cell Neurosci.*,13: P. 212. doi: 10.3389/fncel.2019.00212.
- Chen, J., Zhang, X., Kusumo, H., Costa, L. G., & Guizzetti, M. (2013). Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: implications for brain cholesterol homeostasis. *Biochimica et biophysica acta*, 1831(2), 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.09.007>
- Da Silva-Santi, L.G.; Antunes, M.M.; Caparroz-Assef, S.M.; Carbonera, F.; Masi, L.N.; Curi, R.; Visentainer, J.V.; Bazotte, R.B. (2016). Liver Fatty Acid Composition and Inflammation in Mice Fed with High-Carbohydrate Diet or High-Fat Diet. *Nutrients*, 8, 682.
- Graeber M.B., Streit W. J. (2010) Microglia: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* doi: 119, 89–105. 10.1007/s00401-009-0622-0.
- Ioannou M., Jackson J., Sheu S.-H. [et al.] (2018) Neuron-astrocyte metabolic coupling during neuronal stimulation protects against fatty acid toxicity. *Biorxiv*. -- Art. No 465237. – doi: 10.1101/465237.
- Jäkel S., Dimou L. (2017) Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation. *Front. Cell Neurosci.* doi: 11:24. 10.3389/fncel.2017.00024.
- Liu, L., Zhang, K., Sandoval, H., Yamamoto, S., Jaiswal, M., Sanz, E., Li, Z., Hui, J., Graham, B. H., Quintana, A., & Bellen, H. J. (2015). Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*, 160(1-2), 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.019>
- López, M., Ríos-Silva, M., Huerta, M., Cárdenas, Y., Bricio-Barrios, J. A., Díaz-Reval, M. I., ... Trujillo, X. (2018). Effects of *Moringa oleifera* leaf powder on metabolic syndrome induced in male Wistar rats: a preliminary study. *Journal of International Medical Research*, 3327–3336. <https://doi.org/10.1177/0300060518781726>
- Mann J.I. (2006) Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review. *Nutr Rev.* 64(9). – P. 422-427.
- Markhon N. A., Mamchur V. I., Zhylyuk V. I. [et al.] (2015) Comparative Analysis of Experimental Approaches in Reproducing of Metabolic Syndrome. *Visnyk problem biolohiyi y medytsyny*. 1(117). 156-162. URL:http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2015_1_33.
- Natrus L.V. (2018) Patent 125733 UA, МПІК G01N 33/49 (2006.01) B01D15/08 (2006.01) Sposib otsinky mekhanizmiv ushkodzhennya pechinky shchuriv pry modelyuvanni eksperymental'noho tsukrovoho diabetu 1-ho typu riznymy rehovynamy/ Natrus L.V., Ryzhko I.M., Chernovol P.A., Bryuzgina T.S., Osadchuk Yu.S. // *Vlasnyk Natsional'nyy medychnyy universytet imeni O.O.Bohomol'tsya MOZ Ukrayiny*.- u 201712026; zayavl 07.12.2017; opubl 25.05.2018, Byul. №10.
- Natrus, L., Osadchuk, Y., Labudzynski, D., Chaikovsky, Y., & Smirnov, A. (2019). The pathogenetic rationale the ways of experimental type 2 diabetes mellitus modeling. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 15(3-4), 10-18. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3-4.2019.02>
- Risérus U., Willett W.C., Hu F.B. [et al.] (2009) Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. *Prog Lipid Res.* 48(1), 44-51.
- Rykov S. O., Bykhovets M. Y., & Natrus L. V. (2019a). Features of the lifestyle as a factor of the risk of development and progression of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus of 2 types. *Arkhiv oftal'molohiyi Ukrayiny*. 5(3), 54-61.
- Rykov S.A., Bykhovets M. Y. & Natrus L.V. (2019b). Influence of the L-FABP expression and fatty-acid composition of food on the lipid metabolism of patients with different diabetic retinopathy and diabetes mellitus type 2. *Arkhiv oftal'molohiyi Ukrayiny*. 7(3), 27-36.
- Simons M., Trajkovic K. (2006) Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *J. Cell Sci.* 119. 4381–4389. – doi: 10.1242/jcs.03242.
- Spasov A.A., Babkov D.A., Muleeva D.R., Mayka O. Yu. (2017) Modeling streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats on a high-fat diet. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 1(61): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/>.
- Wang, X., Cao, Y., Fu, Y. et al. (2011). Liver fatty acid composition in mice with or without nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 10, 234
- Weijers R. N. (2012). Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reviews*, 8(5), 390–400. <https://doi.org/10.2174/157339912802083531>

**DIFFERENCES IN THE FATTY ACID COMPOSITION OF RAT LIVER
AND BRAIN TISSUES IN AN EXPERIMENTAL MODEL
OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Osadchuk Yulia,

Bogomolets National Medical University, Ukraine

Dovhan Roman,

MD, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Vershuta Olexandr

Bogomolets National Medical University, Ukraine

Abstract One of the popular approaches to reproducing the model of type 2 diabetes mellitus (T2D) in experimental animals is a food load with a high content of natural fat since the long-term effect of increased levels of fatty acids (FA) plays a key role in the development of insulin resistance. Study of the features of the fatty acid composition of rat liver and brain tissue in an experimental model of T2D was the purpose of the work. An experimental model was reproduced on white Wistar rats by a 3-month high-fat diet (45% animal fat) supplemented with fructose and subsequent induction with streptozotocin (STZ) 25 mg/kg once. The control group (CG) consisted of intact animals that received standard vivarium food throughout the experiment. The study of the composition of FA was carried out by gas-liquid chromatography. Statistical data processing was performed using a license package IBM SPSS Statistics 23. In rats with T2D, in comparison with CG, in the liver tissue and in brain tissue the content of saturated FAs increased 1.3 times ($P < 0.05$), due to C16: 0 - palmitic, the content of unsaturated FA decreased by 1.3 times ($P < 0.05$), and the proportion of polyunsaturated FA decreased by 1.8 times ($P < 0.05$). Moreover, a change in the liver and brain FA composition the development of T2D was revealed. In the liver of rats with T2D compared with CG revealed an increase of 4 times myristin ($P < 0.05$), 1,4 times of pentadecan ($P < 0.05$) and 2 times ($P < 0.05$) of margarine FA, a reduction of 3.5 times ($P < 0.05$) arachidonic and a 2-fold increase ($P < 0.05$) of linolenic. In the brain of rats with T2D, the content of myristin and pentadecan FA increased by 2-fold ($P < 0.05$), and margarine appeared, which was not detected in the CG rats. Found a 2-fold ($P < 0.05$) decrease in linoleic, a 2-fold increase in arachidone ($P < 0.05$), and determined a linolenic that was not characteristic of CG rats. Modeling T2DM by feeding of HFD with the addition of fructose and the induction of STZ causes not the same redistribution of the fatty acid composition of the organs of experimental animals. This must be taken into account for prescribing a therapeutic scheme (diet) that is targeted correction of the FA, since the treatment results can affect the functioning of organs differently and body systems.

Keywords. Arachidonic, high-fat diet, saturated, unsaturated fatty acids, linoleic fatty acid.

Manuscript is received 15.04.2020

Manuscript is accepted 23.05.2020