

# Участь поліолового шляху в розвитку дисфункцій мозку, індукованих експериментальним діабетом: ефект нікотинаміду

Л.В. Яніцька<sup>1</sup>,  
Т.М. Тихоненко<sup>2</sup>,  
М.М. Гузик<sup>2</sup>,  
Т.М. Кучмеровська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup> Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України

**Резюме. Мета** — дослідження впливу нікотинаміду на поліоловий шлях обміну глюкози в мозку та його відділах на тлі експериментального цукрового діабету. **Матеріали та методи.** У щурів шляхом одноразового введення стрептозотоцину викликали ЦД1, через 6 тижнів тваринам упродовж 2 двох тижнів вводили нікотинамід у дозі 100 мг/кг. Визначали глікемію, активність ферментів поліолового шляху обміну глюкози та вміст сорбітолу й фруктози в мозку щурів. **Результати.** На тлі гіперглікемії сорбітол, проміжний продукт поліолового шляху обміну глюкози, накопичується в усіх відділах мозку. Накопичення сорбітолу в окремих відділах мозку діабетичних щурів призводить до збільшення його вмісту в цілому мозку в 1,7 раза порівняно з контролем. Двотижневе введення нікотинаміду діабетичним щурам приводило до зниження вмісту сорбітолу в мозку на 64,5%. Накопичення сорбітолу в мозку за діабету є результатом підвищення активності ключового ферменту поліолового шляху обміну глюкози — альдозоредуктази. Введення нікотинаміду знижувало активність альдозоредуктази, практично не впливало на активність сорбітолдегідрогенази та на зниження рівня фруктози. Тобто, хронічне введення NAm супроводжувалося частковою нормалізацією функціонування поліолового шляху обміну глюкози.

**Ключові слова:** цукровий діабет, нікотинамід, мозок, поліоловий шлях, сорбітол, альдозоредуктаза, сорбітолдегідрогеназа.

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) є хронічним багатofакторним метаболічним захворюванням, для якого характерною є недостат-

\* Адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця НАН України, бул. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна.  
E-mail: tkuchmerovska@gmail.com

© Л.В. Яніцька, Т.М. Тихоненко, М.М. Гузик, Т.М. Кучмеровська

ність інсуліну, що виникає внаслідок часткової або абсолютної втрати бета-клітин підшлункової залози. За таких умов розвивається гіперглікемія, що досить часто призводить до інвалідизації та навіть смерті пацієнта [1, 2]. ЦД1 типу є чинником ризику порушення

VERTÉ ►

## Оригінальні дослідження

функціонування мозку, оскільки гіперглікемія може провокувати порушення пам'яті, розвиток нейродегенеративних процесів, старіння та атрофії мозкової тканини, деменції [3, 4]. Хоча ЦД1 частіше виникає в дітей і підлітків, притаманні йому симптоми нерідко розвиваються і в більш пізньому віці. Наразі лікування ЦД і його ускладнень зосереджено на пошуку ефективних препаратів цілеспрямованої дії [5], що становить актуальну медико-соціальну проблему.

Можливий коригуючий вплив нікотинамідом (NAм), біологічно активної форми вітаміну В<sub>3</sub>, на патогенетичні механізми виникнення ускладнень ЦД, зокрема діабетичної нейропатії, сьогодні остаточно не з'ясовано. Одним із механізмів, залучених до розвитку дисфункцій нервової системи, є поліоловий шлях обміну глюкози [6]. У фізіологічних умовах лише 1-2% обміну глюкози здійснюється через поліоловий шлях, який функціонує в багатьох тканинах організму, проте його фізіологічну роль встановлено лише для статевих залоз чоловіків, в яких із сорбітолу утворюється фруктоза сім'яної рідини для використання сперматозоїдами. Сорбітол унаслідок дуже повільного обміну в усіх тканинах, за винятком печінки, акумулюється за умов тривалої гіперглікемії, оскільки його проникливість через мембрану клітин є низькою [7]. Порушення обміну вуглеводів, глюкози зокрема, за ЦД призводить до змін у нервовій системі. Так, показано, що в периферичній нервовій системі внаслідок активації поліолового шляху обміну глюкози накопичується сорбітол [8]. У першій реакції поліолового шляху обміну глюкози за участю ключового ензиму альдозоредуктази (КФ 1.1.1.21) глюкоза перетворюється на сорбітол, а в другій – утворюється фруктоза за участю D-сорбітолдегідрогенази (КФ 1.1.1.14). Ці ензими локалізовано в цитоплазмі клітин багатьох тканин, зокрема в периферичних нервах [9]. Ензимом, що лімітує швидкість цих двох послідовних реакцій, є D-сорбітолдегідрогеназа, тому сорбітол акумулюється в тканинах у значно більших кількостях, ніж фруктоза. Обидва ензими мають широкий спектр субстратної специфічності, сприяючи перетворенню багатьох поліолів. Найвищу активність ензимів виявлено у шваннівських клітинах периферичних нервів, епітелії кришталика, мозковому шарі нирок [9, 10].

Попри наявність значної кількості даних літератури стосовно ролі вітаміну В<sub>3</sub> в лікуванні пацієнтів із ЦД залишається актуальним з'ясування механізмів дії нікотинамідом на тлі дисфункцій мозку.

**Метою** даної роботи було дослідження впливу нікотинамідом на поліоловий шлях обміну глюкози в мозку та його відділах на тлі експериментального цукрового діабету.

### Матеріали та методи

У дослідженні використано самців щурів лінії Wistar масою 170-200 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі та води. Дослідження проведено відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» [11]. У щурів шляхом одноразового введення стрептозотоцину в дозі 60 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно викликали ЦД1. Через шість тижнів розвитку діабету тваринам протягом двох тижнів вводили нікотинамід у дозі 100 мг/кг маси тіла, внутрішньочеревно. Після декапітації тварин із використанням пентабарбіталового наркозу швидко вилучали мозок, з якого виділяли його окремі відділи, а також використовували для приготування гомогенату в 0,32 М сахарозі на 5 мМ тріс-НСІ буфері, рН 7,4. У крові визначали рівень глюкози за допомогою глюкометра Precision Extra Plus (MediSense UK Ltd., Oxon, UK). Вміст сорбітолу та активності альдозоредуктази й сорбітолдегідрогенази визначали спектрофотометрично [12]. Вміст білка визначали за методом Лоурі. Статистичний аналіз результатів здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 2007 з використанням стандартного t-критерію Стьюдента для некорельованих вибірок. Різницю між показниками вважали статистично значущою за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Через вісім тижнів індукції ЦД1 у щурів розвинулася стійка гіперглікемія, доказом чого було суттєве підвищення рівня глюкози в крові тварин до  $18,3 \pm 1,9$  ммоль/л, у контрольних щурів цей показник становив  $4,4 \pm 0,7$  ммоль/л. За цих умов було виявлено активацію поліо-

лового шляху обміну глюкози, про що свідчить суттєве підвищення вмісту сорбітолу як у мозку щурів, так і в його окремих відділах, що є доказом розвитку діабетичної енцефалопатії (табл. 1).

Як видно із отриманих даних, за ЦД1 відбувається накопичення сорбітолу в мозку тварин, причому показники варіюють у різних його відділах. Так, у гіпоталамусі вміст сорбітолу було підвищено на 55,6%, у корі великих півкуль – на 66,7%, у гіпокампі – на 125,0%, у мозочку – на 93,9%, у стовбурі – на 54,8% і в продовгуватому мозку – на 79,5% порівняно з відповідними показниками групи контрольних тварин. Результатом накопичення сорбітолу в окремих відділах мозку діабетичних тварин було збільшення його вмісту в цільному мозку в 1,7 раза порівняно з контролем. Введення нікотинамід діабетичним щуром приводило до зниження вмісту сорбітолу в цільному мозку на 64,5%, а також в усіх досліджуваних його відділах, причому найбільше – в гіпокампі та мозочку.

Тобто, активація альдозоредуктази за умов підвищення співвідношення NADPH/NADP-пар за діабету супроводжується накопиченням сорбітолу в мозку. Оскільки для мембран нервових клітин характерною є дуже низька зворотна проникливість сорбітолу, встановлене його накопичення як у мозку, так і в окремих відділах може призводити до набряку нервової тканини, а також бути одним із пускових механізмів розвитку діабетичної енцефалопатії. До того ж підвищена утилізація NADPH унаслідок активації поліолового шляху обміну глюкози, що супроводжується порушен-

ням осмотичних процесів у клітинах, посилює синтез простагландинів, що, у свою чергу, призводить до зменшення рівня відновленого глутатіону, а також активує пентозофосфатний шлях, що забезпечує тріозофосфатні інтермедіати для синтезу *de novo* [6]. Значна акумуляція сорбітолу в мозку діабетичних щурів за гіперглікемії дозволяє передбачити важливу роль альдозоредуктази у формуванні комплексу патологічних змін, характерних для діабетичної енцефалопатії.

Дійсно, з даних, наведених у табл. 2, видно, що активність альдозоредуктази після індукції діабету підвищилася на 74,1%, тоді як незначне підвищення активності сорбітолдегідрогенази було невірогідним.

Показано також, що після введення NAm активність альдозоредуктази знижувалась на 41,5%, активність сорбітолдегідрогенази практично не змінювалася. Тобто, виявлений коригуючий вплив хронічного введення NAm на активність ключового ензиму поліолового шляху обміну глюкози проявлявся частковою її нормалізацією.

За отриманими результатами також виявлено, що в діабетичних щурів на тлі підвищення рівня глюкози в крові в 4,2 раза відбувається посилене утворення фруктози, а саме:  $3,6 \pm 0,4$  ммоль/г проти  $0,5 \pm 0,1$  ммоль на 1 г сирової маси тканини мозку, на рівень якої нікотинамід не впливав. Збільшення вмісту фруктози за ЦД, у свою чергу, призводитиме до розвитку патологічних процесів, зокрема модифікації протеїнів, або до їх посилення [13]. Перетворення сорбітолу на фруктозу відбувається за участю NAD, що конкурує з гліколізом у гліцеральдегіддегідрогеназній реакції. Окрім того, підвищення співвідношення NADH/NAD за діабету, що було продемонстровано нами для сідничного нерва [14], призводить до збільшення перетворення діоксиацетонфосфату на гліцерол-3-фосфат, пірувату на лактат та зменшення утворення 3-фосфоглі-

**Таблиця 1.** Вміст сорбітолу в мозку щурів і його окремих відділах, ммоль/г тканини ( $M \pm m$ ,  $n=5-6$ )

Об'єкт дослідження	Контроль	Діабет	Діабет + NAm
Мозок	$0,357 \pm 0,041$	$0,607 \pm 0,074^*$	$0,369 \pm 0,042^{**}$
Гіпоталамус	$0,187 \pm 0,015$	$0,291 \pm 0,032^*$	$0,201 \pm 0,029^{**}$
Кора великих півкуль	$0,024 \pm 0,003$	$0,040 \pm 0,004^*$	$0,029 \pm 0,008^{**}$
Мозочок	$0,033 \pm 0,004$	$0,064 \pm 0,009^*$	$0,027 \pm 0,009^{**}$
Гіпокамп	$0,036 \pm 0,005$	$0,081 \pm 0,007^*$	$0,038 \pm 0,008^{**}$
Стовбур	$0,031 \pm 0,003$	$0,048 \pm 0,006^*$	$0,026 \pm 0,007^{**}$
Продовгуватий мозок	$0,044 \pm 0,008$	$0,079 \pm 0,010^*$	$0,045 \pm 0,006^{**}$

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна різниця з діабетом ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Активності ферментів поліолового шляху обміну глюкози в мозку щурів, нмоль субстрату на 1 мг білка за 1 хв ( $M \pm m$ ,  $n=5-6$ )

Ензим	Контроль	Діабет	Діабет + NAm
Альдозоредуктаза	$14,3 \pm 1,6$	$24,9 \pm 2,5^*$	$17,6 \pm 1,9^{**}$
Сорбітолдегідрогеназа	$4,8 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,7$

Примітка: \* — вірогідна різниця з контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна різниця з діабетом ( $p < 0,05$ ).

## Оригінальні дослідження

церату з гліцеральдегід-3-фосфату. Тобто, не виключено, що підвищення вмісту фруктози в мозку діабетичних щурів пов'язано не лише з активацією поліолового шляху обміну глюкози, але й зі зниженням її фосфорилування та надходження в гліколіз у формі фруктозо-6-фосфату внаслідок браку АТР на тлі діабету, що було показано нами раніше [15].

Також варто зазначити, що функціонування поліолового шляху обміну глюкози тісно пов'язано не лише з гліколізом, але й з пентозофосфатним шляхом, головним джерелом якого в більшості тканин є NADPH, від рівня якого залежить співвідношення NADP/NADPH. Тому перетворення глюкози на сорбітол, що відбувається за участю NADPH, призводить до конкуренції з іншими NADPH-залежними процесами.

Водночас порушення функціонування ЦНС за ЦД1 неможливо пояснити лише активацією поліолового шляху обміну глюкози, оскільки за гіперглікемії також знижується пул міоїнозиту [16]. Виснаження пулу міоїнозиту на тлі ЦД також відбувається внаслідок того, що надмірна кількість глюкози конкурує з ним за поглинання тканинами. До того ж міоїнозитол є попередником синтезу фосфоїнозитидів, таких як фосфатиділінозитол, який, у свою чергу, активує  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТразу прямо або через утворення вторинних месенджерів, таких як інозитол поліфосфати та діацилгліцерол [17-19]. Виявлене нами накопичення сорбітолу в мозку може призводити до порушення осморегуляції нервових клітин і потовщення їх базальної мембрани. Так, у периферичних нервах за аналогічних умов відбувається зв'язане з накопиченням сорбітолу набухання за типом внутрішньопучкового, що, очевидно, призводить до уповільнення проведення нервового імпульсу [20].

Унаслідок порушення іонного гомеостазу, зумовленого надлишком сорбітолу в мозку діабетичних тварин, буде відбуватися гідратація клітин з акумуляцією в них  $\text{Na}^+$  та одночасною втратою  $\text{K}^+$ . Це, у свою чергу, призводитиме до змін внутрішньоклітинного співвідношення цих катіонів на тлі зниження вмісту АТР [15], який є субстратом для мембранних АТРАЗ, і до пригнічення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТрази [21].

Все вищевикладене дозволяє зробити висновок, що нікотинамід є досить ефективним

інгібітором поліолового шляху обміну глюкози, що у вигляді допоміжної терапії може знайти застосування разом з антидіабетичними препаратами для запобігання та гальмування розвитку діабетичних нейропатій та енцефалопатії зокрема. Проведені дослідження дають підставу стверджувати, що в мозку за ЦД існує функціональний зв'язок між поліоловим шляхом обміну глюкози та NAD(P)-залежними процесами.

Відомо також, що активація поліолового шляху на тлі розвитку діабетичної нейропатії, яка відбувається за рахунок надмірної кількості глюкози, що не утилізується тканинами організму, може призводити до інтенсифікації оксидативного стресу, накопичення кінцевих продуктів глікування, порушень кровотоку, функціональних змін у судинах тощо [22-24].

Результати даного дослідження поглиблюють знання про біохімічне підґрунтя патогенезу енцефалопатії та роль вітаміну  $\text{B}_3$  у функціонуванні поліолового шляху обміну глюкози.

## Список використаної літератури

1. Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar; 30 (3):17016.
2. Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications. *Adv Cardiol*. 2008;45:1-16.
3. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):329-40.
4. Hiroyuki Umegaki, Taeko Makino, Kazuki Uemura, Hiroyuki Shimada, Takahiro Hayashi, Xian Wu Cheng, Masafumi Kuzuya. The Associations among Insulin Resistance, Hyperglycemia, Physical Performance, Diabetes Mellitus, and Cognitive Function in Relatively Healthy Older Adults with Subtle Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2017Mar;23(9):72-81.
5. Adeshara KA, Diwan AG, Tupe RS. Diabetes and Complications: Cellular Signaling Pathways, Current Understanding and Targeted Therapies. *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1309-28.
6. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res*. 2014;2014:137919.
7. Gallagher EJ, LeRoith D, Stasinopoulos M, Zelenko Z, Shiloach J. Polyol accumulation in muscle and liver in a mouse model of type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016 Aug;30(6):999-1007.
8. Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *J Diabetes Complications*. 2010 Sep-Oct;24(5):354-60.
9. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:325-92.
10. Hashim Z, Zarina S. Osmotic stress induced oxidative damage: possible mechanism of cataract formation in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012 Jul-Aug;26(4):275-9.
11. Резников ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003;8(1):142-5.(Rezников OG. General ethical principles of experiments on animals. *Endocrinolohiya*. 2003;8(1):142-5).
12. Bergmeyer HU, Gawehn, Karlfried. *Methods of enzymatic analysis*. 2d English ed. Weinheim: Verlag Chemie; New York: Academic Press, 2300 p.

13. Tappy L, Mittendorfer B. Fructose toxicity: is the science ready for public health actions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012 Jul;15(4):357-61.
14. Kuchmerovskaya TM, Donchenko GV, Klimenko AP, Yefimov AS. The role of aldose reductase inhibitors in the development of peripheral neuropathies in experimental diabetes. *Ukr. biokhim. zhurn*. 1997;70(3):77-82.
15. Кучмеровская ТМ, Донченко ГВ, Клименко АП, Ефимов АС. Роль ингибиторов альдозоредуктазы в развитии периферических нейропатий при экспериментальном диабете. *Укр. биохим. журн*. 1997;70(3):77-82.
16. Kuchmerovska T, Shymanskyi I, Donchenko G, Kuchmerovskyy M, Pakirbaeva L, Klimenko A. Poly(ADP-ribosyl)ation enhancement in brain cells nuclei is associated with diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2004 Jul-Aug;18(4):198-204.
17. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:1092-98.
18. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43(8):957-73.
19. Gonzalez-Salgado A, Steinmann ME, Greganova E, Rauch M, Mäser P, Sigel E, et al. Myo-Inositol uptake is essential for bulk inositol phospholipid but not glycosyl phosphatidylinositol synthesis in *Trypanosoma brucei*. *J Biol Chem*. 2012;287(16):13313-23.
20. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DL. New Horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017;93(6):1296-1313.
21. Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, Sato Y, Kobayashi T, Tando T, et al. Hyperglycemia promotes Schwann cell de-differentiation and de-myelination via sorbitol accumulation and Igf1 protein down-regulation. *J Biol Chem*. 2015 Jul 10;290(28):17106-15.
22. Zarros A, Liapi C, Galanopoulou P, Marinou K, Mellios Z, Skandali N, et al. Effects of adult-onset streptozotocin-induced diabetes on the rat brain antioxidant status and the activities of acetylcholinesterase, (Na(+), K (+))- and Mg(2+)-ATPase: modulation by L-cysteine. *Metab Brain Dis*. 2009 Mar; 24(2),337-48.
23. Charnogursky GA, Emanuele NV, Emanuele MA. Neurologic complications of diabetes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(7):457.
24. Gooch C, Podwall D. The diabetic neuropathies. *Neurologist* 2004;10(6):311-22.
25. Rambhade S, Chakraborty AK, Patil UK, Rambhade A. Diabetes mellitus – its complications, factors influencing complications and prevention – an overview. *J Chem Pharm Res* 2010;2:7-25.

(Надійшла до редакції 13.07.2017 р.)

## Участие полиолового пути в развитии дисфункций мозга, индуцированных экспериментальным диабетом: эффект никотинамида

Л.В. Яницкая<sup>1</sup>, Т.М. Тихоненко<sup>2</sup>, М.М. Гузык<sup>2</sup>, Т.М. Кучмеровская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

<sup>2</sup>Институт биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины

**Резюме. Цель** — исследование влияния никотинамида на полиоловый путь обмена глюкозы в мозге и его отделах на фоне экспериментального сахарного диабета. **Материалы и методы.** У крыс путем одноразового введения стрептозоточина вызывали ЦД1, через 6 недель животным в течение 2 недель вводили никотинамид в дозе 100 мг/кг. Определяли гликемию, активность ферментов полиолового пути обмена глюкозы и со-

держание сорбитола и фруктозы в мозге крыс. **Результаты.** На фоне гипергликемии сорбитол, промежуточный продукт полиолового пути обмена глюкозы, накапливается во всех отделах мозга. Накопление сорбитола в отдельных отделах мозга диабетических крыс приводит к увеличению его содержания в цельном мозге в 1,7 раза по сравнению с контролем. Двухнедельное введение никотинамида диабетическим крысам приводило к снижению содержания сорбитола в мозге на 64,5%. Накопление сорбитола в мозге при диабете является результатом повышения активности ключевого фермента полиолового пути обмена глюкозы — альдозоредуктазы. Введение NAm снижало активность альдозоредуктазы, практически не влияло на активность сорбитолдегидрогеназы и на снижение уровня фруктозы. То есть, хроническое введение NAm сопровождалось частичной нормализацией функционирования полиолового пути обмена глюкозы.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, никотинамид, мозг, полиоловый путь, сорбитол, альдозоредуктаза, сорбитолдегидрогеназа.

## Involvement of the polyol pathway in development of brain dysfunctions induced by experimental diabetes: effect of nicotinamide

L.V. Yanitska<sup>1</sup>, T.M. Tykhonenko<sup>2</sup>, M.M. Guzyk<sup>2</sup>, T.M. Kuchmerovska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>O.V. Palladin Institute of Biochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine

**Abstract. Aim** is to study the effect of nicotinamide on the polyol pathway of glucose metabolism in the brain and their departments against background of experimental diabetes. **Materials and methods.** Type 1 diabetes in rats was induced by a single dose of streptozotocin, nicotinamide was administered to animals at a dose of 100 mg/kg in 6 weeks for 2 weeks. Glycemia, activity of the enzymes of the polyol glucose metabolism pathway and the content of sorbitol and fructose in the rat brain were determined.

**Results.** On the background of hyperglycemia, sorbitol, an intermediate product of the polyol route of glucose metabolism, is accumulated in all parts of the brain. The sorbitol accumulation in certain parts of the brain of diabetic rats leads to its increased content in whole-grain brain up to 1.7 times compared with the control. A two-week administration of nicotinamide to diabetic rats led to a decrease in the sorbitol content in the brain by 64.5%. Sorbitol accumulation in the brain in diabetes is the result of increased activity of a key enzyme of polyol way of glucose metabolism — aldose reductase. The nicotinamide administration reduced aldose reductase activity, practically without effect on the sorbitoldehydrogenase activity and the fructose reduction. That is, the chronic administration of nicotinamide was accompanied by a partial normalization of the polyol pathway function of glucose metabolism.

**Keywords:** diabetes mellitus, nicotinamide, brain, polyol pathway, sorbitol, aldose reductase, sorbitol dehydrogenase.