

Изменение тиамин-зависимого метаболизма мозга крыс при приёме ингибирующих внутриклеточный транспорт тиамина лекарств: метформина и ампролиума

Научный руководитель – Бунник Виктория Ивановна

Гуреевков А.Д.¹, Карлина И.С.², Артюхов А.В.³, Соловьева О.Н.⁴

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: gureenkov.alex@gmail.com*; 2 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: aniram0107@mail.ru*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, Москва, Россия, *E-mail: whitelord32br@gmail.com*; 4 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, Москва, Россия, *E-mail: soloveva_o@list.ru*

Метформин широко применяют при лечении диабета 2 типа. Основное действие лекарства заключается в ингибировании глюконеогенеза в печени и почках. Молекулярный механизм действия до сих пор не ясен, но предполагают, что метформин стимулирует АМФ-активируемую протеинкиназу [3]. Было показано, что метформин блокирует клеточные транспортеры тиамина [1]. Конкуренция за транспортеры наблюдается также для тиамина и ампролиума, который используют как антипаразитарное средство для животных. Следовательно, длительный приём метформина и/или ампролиума может нарушать метаболизм тиамина и вызывать дисфункцию тиамин-зависимых ферментов, которые задействованы в ключевых реакциях окислительного метаболизма глюкозы. Цель данной работы - изучение эффектов метформина и ампролиума (МА) на тиамин-зависимый метаболизм мозга.

Для измерений использовали гомогенаты коры головного мозга самцов крыс линии Вистар. Животным в течение 30 дней ежедневно вводили ампролиум в дозе 40 мг/кг и метформин в дозе 150 мг/кг. Контрольные животные получали инъекции физраствора. Активности ферментов измеряли по разработанным ранее методикам на планшетном ридере CLARIOstar. При измерении активности 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса (ОГДК) определяли начальную и стационарную скорости реакции, а также время перехода между двумя состояниями (лаг-период). Содержание ТДФ в мозге определяли по активации дрожжевой транскетолазы (ТК) [2].

Введение МА повышало уровень ТДФ в мозге (на 9%, $p=0,04$). При этом повышались и максимальная (с ТДФ) активность ТК (на 13%, $p=0,0199$), и ее активация ТДФ (на 4%, $p=0,0001$), свидетельствуя о росте уровня экспрессии ТК для компенсации роста апофермента ТК после обработки МА. Для ОГДК существенного изменения уровня функционально активного комплекса не наблюдали, однако повышалась как активация ТДФ, так и время достижения максимальной активности комплекса. Значимый рост количества апоферментов ОГДК и ТК в мозге обработанных МА животных по сравнению с контролем свидетельствует о снижении внутриклеточного ТДФ после обработки МА. Поэтому наблюдаемый рост общего содержания ТДФ в мозге после обработки ингибиторами внутриклеточного транспорта тиамина, по-видимому, связан с уровнем внеклеточного ТДФ и отражает вызываемые ингибиторами изменения метаболизма тиамина. Максимальная (с ТДФ) активность и активация ТДФ комплексов пируватдегидрогеназы (ПДК) и 2-оксоадипатдегидрогеназы (ОАДК) оставались после введения МА неизменными. Исходно высокие уровни апоформ ПДК (100%) и ОАДК (50%) указывают на более низкое средство

этих ферментов к ТДФ, что не позволяет им быть индикаторами изменений в содержании митохондриального ТДФ.

Таким образом, введение МА животным вызывает снижение уровней эндогенных хо-лоферментов ТК и ОГДК, подтверждающее известное *in vitro* ингибирование внутрикле-точного транспорта тиамин этими лекарствами. Недостаток возникающей функции ТК был скомпенсирован ростом экспрессии фермента, чего не наблюдалось для митохондри-ального ОГДК.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-54-7804.

Благодарности. Авторы благодарны к.б.н. Граф А.В. за проведение животных экспе-риментов и предоставление тканей.

Источники и литература

- 1) Алешин, В.А. и др. 2019. doi: 10.1134/S0320972519080013
- 2) Кочетов, Г.А. Практическое руководство по энзимологии – «Высшая школа», 1980
- 3) Katzung, В. Pharmacology Examination & Board Review – McGraw Hill Education, 13th ed. 2021