

## ПРЕДВАРИТЕЛНО ПРОУЧВАНЕ НА ПРОТЕКТИВНИЯТ ЕФЕКТ НА S- АДЕНОЗИЛМЕТИОНИН ВЪРХУ МЕТАБОЛИТНИТЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЛЪХОВЕ НА ВИСОКО-ФРУКТОЗНА ДИЕТА

К. Братоева, М. Ефтимов<sup>1</sup>, С. Вълчева-Кузманова<sup>1</sup>, Г. Бежарова

*Key words:* fructose, dyslipidemia, oxidative stress, behavior abnormalities

### УВОД

Нарастващата консумация на храни с високо съдържание на фруктоза, особено от деца в подрастваща възраст, води до затлъстяване, увеличава честотата на захарния диабет, дислипидемиите и сърдечно-съдовите заболявания, които представляват основни компоненти на метаболитния синдром (1). Автори съобщават, че развитието на тези метаболитни нарушения и свързаният с това системен оксидативен стрес имат ефект и върху психическото здраве, като засягат когнитивните функции и емоции (2).

Данни от предишни наши изследвания показаха, че при експериментален модел на метаболитен синдром (3) се развиват затлъстяване, акумулиране на ТГ в черния дроб съпроводено с дислипидемия хиперурикемия, хипергликемия и оксидативен стрес и положителна корелация между някои от тези показатели.

Механизмите, чрез които метаболитните нарушения водят до поведенчески разстройства, са все още неизяснени.

*High fructose consumption causes metabolic syndrome (MS). Authors reported that oxidative stress and other components of MS have an effect on mental health, compromising cognitive function and emotions. S-adenosylmethionine (SAM-e) is a nutrient possessing a wide variety of effects including antioxidant and antidepressive.*

*The aim of the present study was to investigate the effects of SAM-e on metabolic abnormalities and on rat behavior in a model of metabolic syndrome induced by high fructose intake.*

*Male Wistar rats (n=21) were used in the experiment. They were divided into 3 groups: control, fructose fed (35 %, 16 weeks), fructose fed and treated with SAM-e (20 mg/kg b.w., 16 weeks). Glucose and triglycerides (TG) were measured as markers of metabolic abnormalities. Malondialdehyde (MDA) was the marker of oxidative stress. The working memory was investigated in the object recognition test (ORT).*

*Our data showed that fructose feeding caused significant metabolic abnormalities and memory deficits. SAM-e reduced significantly plasma TG ( $p < 0.005$ ) and MDA ( $p < 0.001$ ). It prevented fructose-induced reduction of recognition index in the ORT.*

*In conclusion, SAM-e prevented metabolic abnormalities and object recognition memory impairment in rats with high fructose-induced MS.*

УНС по патофизиология, Катедра по физиология и патофизиология

<sup>1</sup>Катедра по предклинична и клинична фармакология и токсикология

МУ- Варна

Някои проучвания са установили връзка между нивата на липидите, маркерите на липидна пероксидация и когнитивните функции, свързани с повишена честота на атеросклероза, съдови увреждания на централната нервна систе-

ма или метаболитна дисфункция, засягаща синаптичната пластичност (4-5).

S-аденозилметионин е нутриент, притежаващ голямо разнообразие от ефекти, някои от които са с доказани антиоксидантно и антидепресивно действие. Като донор на метилови групи той е прекурсор на глутатиона, стимулира неговата синтеза и повишава устойчивостта на митохондриите към цитотоксичното действие на активните форми на кислорода (АФК).

Целта на настоящото изследване е да се проучат ефектите на (S-АМе) върху метаболитните и поведенчески нарушения при експериментален модел на метаболитен синдром, предизвикан от високофруктозна диета (ВФД) при плъхове.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Използвани бяха мъжки плъхове ( $n = 21$ ) порода Wistar с тегло  $140 \pm 10$  g, разделени (след аклиматизация две седмици) в 3 групи: К – контролна; Ф – фруктоза (35% във водата за пиене, 16 седмици); Ф + S-АМе (20 mg/kg, 16 седмици). Всички животни имаха свободен достъп до стандартна храна (нишесте 50%, протеини 20%, мазнини 4,5%, целулоза 5%, стандартни витамини, минерален микс) и вода. Телесната маса бе измервана ежеседмично. В края на експеримента беше проведен тест за разпознаване на обекти (ТРО) за работна памет.

В края на хроничния експеримент бяха взети кръв и органи за изследване под наркоза.

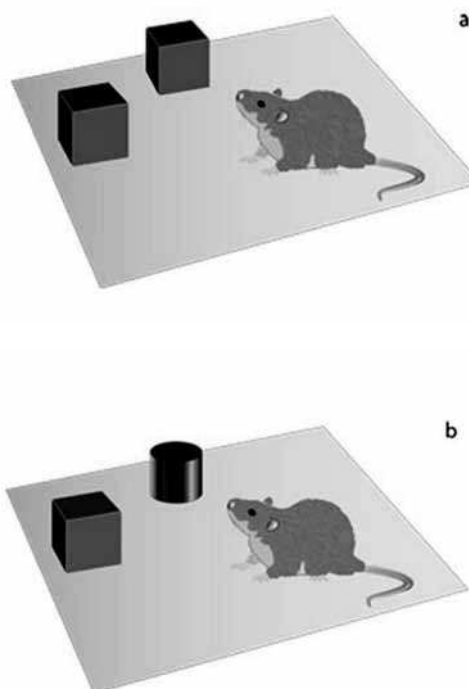
### Биохимични изследвания:

- ❖ Крайните продукти на липидното пероксидиране в серум и тъкани – МДА, беше определян чрез метода на Porter (1976), основаващ се на способността на МДА да реагира с тиобарбитурова киселина формирайки цветен комплекс (6).

- ❖ Серумните глюкоза и триглицериди бяха измерени с китове (F. Hoffmann-La Roche Inc).

### Тест за разпознаване на обекти (Фиг.1):

Тестът изследва работната памет и се базира на разпознаването на познат и нов обект, които се представят на животното с интервал от 1 ч (7). В деня преди експерименталната сесия плъховете се поставят за 2 мин в арената на отвореното поле ( $65 \times 65 \times 40$  см) за привикване към обстановката. Експерименталната сесия се състои от два етапа. В първия етап се предоставя на животното един обект (А) за 5 мин. Вторият етап се провежда 1 ч след първия, като към обект А' (копие на обект А) се добавя нов обект (В) и плъхът се оставя да разглежда двата обекта в продължение на 3 минути. Измерва се общото време, което плъхът прекар-



Фиг.1. Тест за разпознаване на обекти: а- първи опит за разпознаване на нов обект; б- втори опит за разпознаване на познат и нов обект.

ва в изследване на обектите, като насочва носа си на разстояние по-малко от 2 см.

Изчислен беше:

Индекс за разпознаване =  $B \times 100 / (B + A)$

### Статистическа обработка:

Резултатите са представени като  $\pm$ SEM. Използван е ANOVA, последван от Dunnett's multiple comparison post test за определяне на статистическа достоверност. Статистическа значимост беше приемана при  $p < 0.05$ . Използвана е статистическата програма GraphPad Prism.

## РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Получените резултати показват статистически значимо увеличение на ТГ ( $p < 0.05$ ), глюкоза ( $p < 0.05$ ) и нивата на МДА ( $p < 0.005$ ) в групата на ВФД спрямо контролите. Приемането на S-АМе намалява нивата на ТГ ( $p < 0.005$ ) и МДА ( $p < 0.001$ ) спрямо плъховете от група Ф. ВФД предизвиква паметови нарушения като статистически значимо ( $p < 0.01$ ) понижава индекса на разпознаване при животните от група Ф в сравнение с контролната група. Третираните с S-АМе животни на ВФД не показват статистически достоверни паметови нарушения в сравнение с контролната група.

Известно е, че хроничната консумация на фруктоза при животински модели и клинични изследвания предизвиква затлъстяване и "метаболически стрес" в черния дроб(8). Засилената мобилизация на свободни мастни киселини (СМК) от увеличената мастната тъкан, нарушеното им митохондриално и пероксизмално окисление стимулират чернодробните de novo липогенеза и синтез на триглицериди (9). СМК в условия на дислипидемия (високи VLDL и ниски HDL) повишават продукцията на свободни радикали с активиране на липидната пероксидация и увеличение на МДА. Това води до изчерпване на глутатиона (основно в черен

дроб) и намаление на антиоксидантния потенциал (10).

Установената от нас връзката между повишените ТГ, оксидативния стрес и работната памет се поддържа от други автори. Те установяват че инжектирането на ТГ директно в мозъчните вентрикули на мишки води до когнитивни увреждания (обучение и памет)(11).

Предполагаме, че S-АМе като прекурсор на глутатиона потиска оксидативния стрес, подобрява бета-окислението на мастните киселини в черния дроб и намалява синтеза на ТГ.Тези ефекти вероятно имат съществено значение за поддържане мембранната хомеостаза на невралната тъкан и за повишаване устойчивостта на тъканите към цитотоксичното действие на свободните радикали.

В заключение, нашите данни показват, че S-АМе намалява фруктозо-индуцираното увеличение на циркулиращите ТГ, липидна пероксидация и повлиява мозъчните функции като подобрява работната памет изследвана в ТРО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tappy L, Le KA. Metabolic effect of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev.* 2010; 90: 23-46.
2. Ross AP, Bartness TJ, Mielke JG. A high fructose diet impairs spatial memory in male rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2009; 92(3): 410-16
3. Bratoeva K, Bekyarova G, Kiselova Y, Radanova M, Ivanova D. Metabolic changes in experimental model of metabolic syndrom- induced by high- fructose diet in rats. *Scripta Scientifica Medica* 2010; 42(4): 233-235
4. Perlmutter LC, Nathan DM, Goldfinger SH. Triglyceride levels affect cognitive function in noninsulin- dependent diabetics. *J Diabet Complications* 1988; 2(4): 210-13

5. Agrawal R, Gomes- Pinilla F. 'Metabolic syndrome' in the brain: deficiency in omega- 3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *J Physiol.* 2012; 590(10): 2485-99
6. Porte N, Norton J, Ramdas J. Cyclic peroxidase and thiobarbituric assay. *Biochem Biophys Acta* 1976; 441: 596-599
7. Ennanceur A, Delacour J. A new one- trial test for neurobiological studies on memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res.* 1988; 31: 47-59.
8. Lim JS, Mietus- Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7(5): 251-264
9. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(26): 3540-53
10. Thirunavukkarasu V, Anuradha CV. Influence of lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant defence system in blood of insulin- resistant rats. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6: 200-207
11. Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology* 2008; 149(5): 2628-36

**Адрес за кореспонденция:**

д-р Камелия Братоева  
 УНС по патофизиология, Катедра по  
 физиология и патофизиология  
 Медицински университет  
 „Проф.д-р Параскев Стоянов”  
 ул. „Марин Дринов”55,9002 Варна  
 e-mail: k\_brat@abv.bg