

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.38

О. Г. Родинський, О. І. Селезньова

Кафедра фізіології (зав. – проф. О. Г. Родинський) Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

МОДИФІКАЦІЯ НЕЙРОННИХ ВЗАЄМОДІЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Резюме. В огляді розглянуто особливості медіаторних систем, за умов метаболічного синдрому. Описані процеси окислювального стресу, що виникає у жировій тканині і може бути зумовлений не тільки підвищенням продукції активних форм кисню, а й зниженням антиоксидантного захисту адипоцитів. Показані особливості ефектів антиоксидантних ферментів, що створює передумови для подальшого вивчення їхньої активності в різних тканинах на тлі порушень обміну речовин, характерних для метаболічного синдрому. Подані переконливі свідчення того, що ключову роль серед молекулярних причин метаболічного синдрому відіграють функціональні зміни експресії, активності та регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази. Розуміння молекулярних основ функціонування значущих компонентів циклу NO, закономірності їх змін, взаємозв'язку цього циклу з окислювальним та нітрозуючим стресом дозволять у майбутньому розробити методи більш ефективної діагностики, лікування та профілактики метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, спинний мозок, нейрон, нейромедіатори.

Патогенез метаболічного синдрому (МС) є складною системою взаємодіючих факторів, що характеризують порушення обмінних процесів та внутрішньоклітинного гомеостазу на тлі зниженої чутливості тканин до інсуліну [1-5]. Вісцеральне ожиріння як один з компонентів МС є тригером для виникнення численних системних метаболічних порушень, що опосередковують нейроімуноендокринну дисфункцію на системний рівень [6-8].

Сучасні дослідження показують, що гіпертрофія адипоцитів тісно пов'язана з розвитком резистентності до інсуліну, хронічним запаленням та окислювальним стресом [8, 9]. Відмінною ознакою дисфункції адипоцитів є нездатність клітин накопичувати надлишок нутрієнтів у вигляді внутрішньоклітинних ліпідів, що призводить до підвищення концентрації триацилгліцеролів та вільних жирних кислот у крові та супроводжується ек-

топічним накопиченням жирів, зокрема, у печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі та міокарді.

На цьому тлі в організмі реалізуються системні ліпотоксичні ефекти, а жирова тканина набуває прозапальний функціональний статус внаслідок порушення процесів регуляції секреції адипокінів (гормонів лептину, адипонектину, резистину тощо) та адипоцитокінів (IL-6, IL-8, TNF α , хемокіну CCL2, IL-10) [2, 10]. Так, при ожирінні рівень лептину, який продукується майже виключно адипоцитами, значно підвищується [6], що може провокувати виникнення окислювального стресу через стимуляцію окислення жирних кислот у мітохондріях [8], активацію НАДФН-оксидази (NOX) та індукцію синтезу перекису водню (H₂O₂) і гідроксильних радикалів [11], а також стимулювати активацію моноцитів та макрофагів у жировій тканині [6].

Підвищення продукції активних форм кисню (АФК) у жировій тканині є однією з характеристик порушення функції адипоцитів при їх гіпертрофії, що сприяє порушенню окислювально-відновного балансу і є одним з факторів формування інсуліно-резистентності [5, 12]. Водночас показано, що значне зростання інтенсивності напрацювання АФК в адипоцитах шурів, які перебували на дієті з високим вмістом цукрози більше 15 тижнів, було тісно пов'язане з розвитком гіперглікемії [6].

Показово, що адипоцити, ймовірно, адаптуються до динамічних змін рівнів АФК і використовують їх як вторинних месенджерів. Виявлено, що H_2O_2 імітує дію інсуліну: вплив H_2O_2 на адипоцити призводив до швидкої транслокації переносників глюкози та збільшення її поглинання, посилення синтезу ліпідів [12]. Однак надлишок АФК провокує окисне ушкодження молекулярних компонентів клітин, що спричиняє перекисне окислення ліпідів та/або карбонілювання білків [13, 14]. Окислювальна модифікація білків відбувається переважно шляхом прямого окислення амінокислот проліну, треоніну, лізину та аргініну. Результати досліджень свідчать про те, що окислювальний стрес призводить до інтенсивного окислення та карбонілювання численних білків, що опосередковують дисфункцію жирової тканини, включаючи FABP4 або GLUT4, що, ймовірно, спричиняє втрату їх функціональної активності [13].

Окислювальний стрес, що виникає у жировій тканині, може бути обумовлений не тільки підвищенням продукції АФК, а й зниженням антиоксидантного захисту адипоцитів. Так, у шурів, які отримували високовуглеводний корм, було зафіксовано зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, починаючи з 3-го тижня експерименту [6]. У клінічних випробуваннях було встановлено, що експресія глутатіонпероксидази в жировій тканині пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу була значно нижчою порівняно зі здоровими добровольцями [15]. Зазначається, що в жировій тканині мишей, що знаходилися на високожировій та високовуглеводній дієті, концентрація ферменту глутатіон-S-трансферази, що бере участь у метаболізмі прооксидантного альдегіду 4-HNE, була знижена приблизно в 3-4 рази внаслідок карбонілювання [14].

Поряд з антиоксидантними ферментами важливу участь у нейтралізації ендогенних АФК виконує трипептид L- γ -глутаміл-L-цистеїніл-глїцин – глутатіон (glutathione, GSH) [11, 19].

Антиоксидантна функція GSH здебільшого реалізується за рахунок реакцій, що каталізує глутатіонпероксидаза, яка відновлює H_2O_2 і гідроперекиси ліпідів у міру того, як GSH окислюється до дисульфїду глутатіону (glutathione disulfide, GSSG). При цьому останній, у свою чергу, відновлюється назад до GSH глутатіонредуктазою за рахунок НАДФН. Отже, важливим показником внутрішньоклітинного редокс-балансу є відношення GSH до GSSG. При окисному стресі порушується здатність клітин відновлювати GSSG до GSH, що призводить до накопичення GSSG та виснаження запасів GSH [16].

Подібна зміна редокс-балансу при МС може свідчити про дисфункцію і недостатність нейтралізуючої дії системи глутатіону при надлишку АФК, що утворюється. Однак, незважаючи на те, що більшість експериментальних даних вказує на пригнічення активності глутатіон-залежної антиоксидантної ферментативної системи, існують відомості, що зниження функції глутатіонпероксидази та підвищення експресії гамма-глутамілцистеїн-синтетази призводили до надмірного накопичення GSH в ізольованих 3T3-L1 адипоцитах [17], а у трансгенних мишей з гіперекспресією глутатіонпероксидази відзначалося зниження чутливості адипоцитів до інсуліну [18].

Неоднозначність описаних у науковій літературі ефектів антиоксидантних ферментів створює передумови для подальшого вивчення їхньої активності в різних тканинах на тлі порушень обміну речовин, характерних для метаболічного синдрому.

Поширеність МС та супутніх йому захворювань змушує більш уважно вивчати молекулярні механізми, які залучені до етіології та патогенезу метаболічного синдрому. Останнім часом отримано переконливі свідчення того, що ключову роль серед молекулярних причин МС відіграють функціональні зміни експресії, активності та регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази (nNOS), що каталізує утворення найважливішого вторинного посередника – оксиду азоту (NO) та залежних від неї NO/цГМФ-сигнальних шляхів у мозку, міокарді та скелетних м'язах [19-21].

У мозку nNOS є переважаючою ізоформою NO-синтаз – її наявність показана у префронтальній корі, гіпокампі, гіпоталамусі та низці інших областей [22, 23]. Вона інтенсивно експресується в нейронах і, меншою мірою, в астроцитах та нейрональних стовбурових клітинах. У нейронах nNOS локалізується переважно на постсинап-

тичній мембрані та асоційована з глутаматними рецепторами N-метил-D-аспартатного типу (NMDAR) та білками, що забезпечують фіксацію рецепторів у синапсі, у тому числі з білком PSD95 [22]. У фізіологічних умовах помірна стимуляція NMDAR глутаматом забезпечує приплив іонів кальцію та зв'язування їх із CaM, що призводить до стабілізації комплексу NMDAR/PSD95/nNOS, активації ферменту та утворенню NO [24, 25]. Разом з тим, NO здатний за принципом зворотного зв'язку регулювати функції nNOS шляхом посттрансляційної модифікації ферменту, зокрема, оборотного S-нітрозилування (приєднання NO до тіолової групи цистеїну в молекулі білка або модифікація тирозину, що викликає утворення 3-нітротирозину).

У фізіологічних умовах синтезуються невисокі, ефективно контрольовані кількості NO, які, взаємодіючи з розчинною формою гуанілатциклази (sGC), призводять до посилення синтезу вторинного посередника цГМФ, що регулює активність великої кількості ферментів, іонних каналів та транскрипційних факторів. Цей процес запускає сигнальні каскади, що забезпечують нормальну синаптичну пластичність, диференціювання та виживання нейронів [25, 26]. Однак продукування недостатньої або, навпаки, надлишкової кількості NO може призводити до патологічних змін, у тому числі до когнітивного дефіциту та порушення функцій серцево-судинної системи.

Існують незаперечні докази, що порушення сигнального шляху L-аргінін-nNOS-NO можуть бути асоційовані з метаболічним синдромом [26]. При MC відбувається тривала, надмірна активація NMDAR, що призводить до гіперстимуляції nNOS та підвищеної продукції NO і, в результаті, до прогресування як MC, так і нейродегенеративних змін у мозку. Гіперпродукція NO викликає інтенсивне нітрозування та нітрозилування білків, що стає причиною нітрозуючого та окисного стресу. Разом із надмірним утворенням пероксинітрит-іонів порушується метаболізм нейронів, посилюється нейротоксичність, активується апоптоз та нейропатичні болі [24, 25], які є одним із важких ускладнень при метаболічному синдромі. Усі три ізоформи NO-синтаз та їх кінцевий продукт NO здатні її модулювати. Найбільшою мірою важлива гіперактивація NMDAR, яка індукує надмірну активацію nNOS, що дозволяє вважати цей фермент вирішальним фактором, котрий визначає розвиток гіперчутливості до болю [23]. Поряд із цим, надлишок NO в результаті реакції з супероксидним аніон-

радикалом (O_2^-) утворює високореактивний та цитотоксичний окислювач – пероксинітрит ($ONOO^-$), який посилює перекисне окиснення ліпідів [24, 27]. Внаслідок цих подій порушується нейротрансмісія через мітохондріальну дисфункцію та синаптичне ушкодження [24].

Варто зазначити, що дані про зміни активності nNOS у мозку при MC і старінні натеper нечисленні та неоднозначні. Одні автори вказують на значне збільшення активності ферменту [28], інші – зниження його активності та експресії [29]. Як зазначалося вище, глутамат у мозку активує NMDAR, викликаючи приплив Ca^{2+} у клітину, стимулюючи nNOS та підвищуючи рівень NO. Водночас однією з причин розвитку деменції є агрегація β -амілоїдних пептидів, які перешкоджають CaM-залежному синтезу NO за участю nNOS. Таким чином, ослаблення стимуляції nNOS, опосередковане β -амілоїдними пептидами, може бути однією з причин амілоїд-індукованого когнітивного дефіциту та зменшення синаптичної пластичності в гіпокампі [30, 31]. Оскільки компенсаторно при зниженні активності може зростати експресія гена nNOS, низка протиріч, пов'язаних з різноспрямованими змінами активності та експресії ферменту, може обумовлюватися подібними інгібуючими впливами β -амілоїдних пептидів та інших факторів, вміст та активність яких підвищуються при метаболічному синдромі та старінні [28, 30, 31].

Одним з найбільших органів в організмі людини і найбільш важливою тканиною, яка бере участь у підтримці гомеостазу глюкози, є скелетні м'язи [32-34]. У скелетних м'язах ссавців виявляється найбільше зміст nNOS та експресуються дві її ізоформи – μ і β , причому найбільш активною з них є ізоформа μ [32-35].

У людини nNOS у різних типах м'язових волокон експресується подібним чином. Показано, що nNOS пов'язана переважно з сарколемою та саркоплазматичним ретикуломом. Взаємодії, відповідальні за локалізацію nNOS у сарколемі, а також визначаючі експресію та активність ферменту, дуже важливі для функціонування скелетних м'язів. Локалізація nNOS у сарколемі з внутрішньої сторони мембрани обумовлена її взаємодією з сарколемальним дистрофіновим комплексом (дистрофін-глікопротеїновий комплекс, ДГК). З молекулою nNOS взаємодіють спектринові повтори 16 та 17 дистрофіну, що утримує фермент поблизу мембрани. Поряд з цим, з nNOS пов'язана молекула $\alpha 1$ -синтрофіну, що знаходиться в комплексі з α -дистробревіном (рисунок) [35-37].

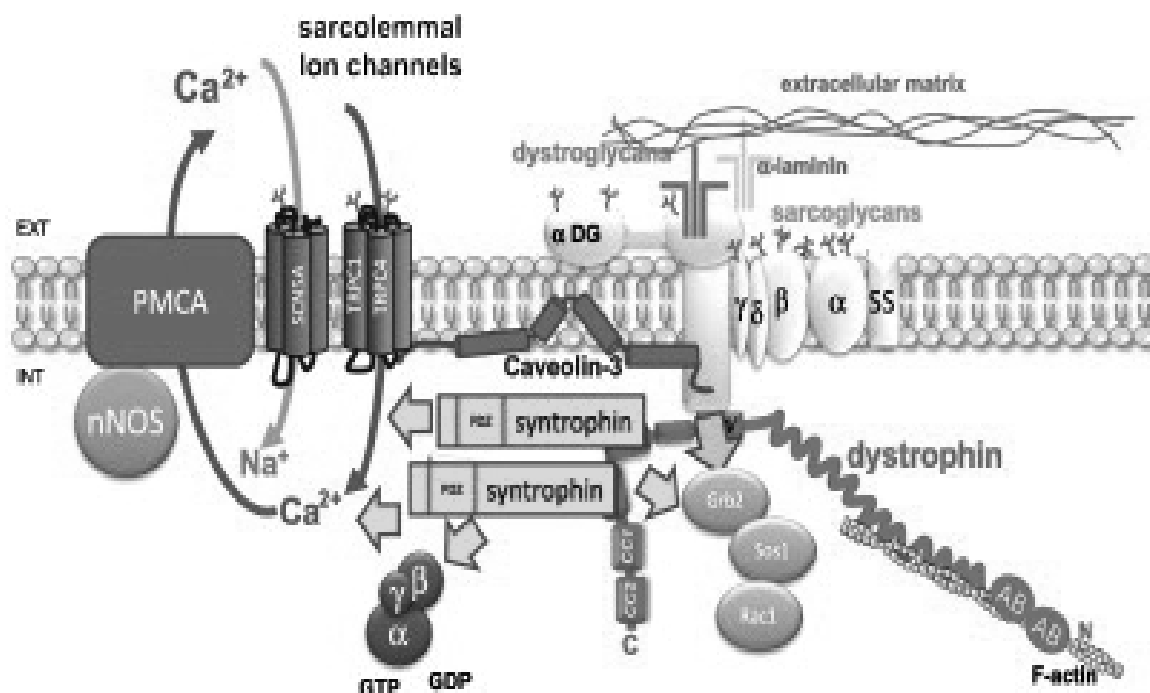


Рисунок. Комплекс дистрофіну з nNOS-μ у скелетних м'язях (за В. Constantin, 2014 [35])

Висновок. Розуміння молекулярних основ функціонування значущих компонентів циклу NO, закономірності їх змін, взаємозв'язку цього циклу з окислювальним та нітрозуючим стресом дозво-

лять у майбутньому розробити методи більш ефективної діагностики, лікування та профілактики метаболічного синдрому.

References

1. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187.
2. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.* 2013;2013:393192. doi: 10.1155/2013/393192.
3. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016 Mar 1;148:183-93. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
4. Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jun 26;2021:9987352. doi: 10.1155/2021/9987352.
5. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, Bouzas C, Mateos D, Pons A, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants (Basel).* 2020 Mar 12;9(3):236. doi: 10.3390/antiox9030236.
6. D'Alessandro ME, Selenscig D, Illesca P, Chicco A, Lombardo YB. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food Funct.* 2015;6(4):1299-309.
7. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Boshchenko AA, Popov SV, Ivanov VV, Oeltgen PR. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;15:1-5.
8. Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Front Physiol.* 2020;10:1638.
9. Lasker S, Rahman MM, Parvez F, Zamila M, Miah P, Nahar K, et al. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Sci Rep.* 2019;9(1):20026.
10. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.

11. Taherkhani S, Suzuki K, Ruhee RT. A Brief Overview of Oxidative Stress in Adipose Tissue with a Therapeutic Approach to Taking Antioxidant Supplements. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):594.
12. Castro JP, Grune T, Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *Biol Chem*. 2016;397(8):709-24.
13. Boden G, Homko C, Barrero CA, Stein TP, Chen X, Cheung P, et al. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med*. 2015;7(304):304re7.
14. Navarro-Ruiz MC, Soler-Vázquez MC, Díaz-Ruiz A, Peinado JR, Nieto Calonge A, Sánchez-Ceinos J, et al. Influence of Protein Carbonylation on Human Adipose Tissue Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance. *Biomedicines*. 2022;10(12):3032.
15. Langhardt J, Flehmig G, Klötting N, Lehmann S, Ebert T, Kern M, et al. Effects of Weight Loss on Glutathione Peroxidase 3 Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in Human Obesity. *Obes Facts*. 2018;11(6):475-90.
16. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3143-53.
17. Kobayashi H, Matsuda M, Fukuhara A, Komuro R, Shimomura I. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6): E1326-34.
18. Picklo MJ, Long EK, Vomhof-DeKrey EE. Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity. *Nutr Rev*. 2015;73(12):858-68.
19. Raij L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Dec;8(12 Suppl 4):30-9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.06025.x.
20. Kuznyetsova LA. Metabolichnyy syndrom: vplyv adypokinin na L-arhinin-NO-syntaza-NO syhnal'nyy shlyakh. *Acta Biomed. SCI*. 2021;6(2):22-40.
21. Litvinova L, Atochin DN, Fattakhov N, Vasilenko M, Zatolokin P, Kirienkova E. Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2015;6:20.
22. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. 2009;20(4):223-30.
23. Ahlawat A, Rana A, Goyal N, Sharma S. Potential role of nitric oxide synthase isoforms in pathophysiology of neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2014;22(5):269-78.
24. Maccallini C, Amoroso R. Targeting neuronal nitric oxide synthase as a valuable strategy for the therapy of neurological disorders. *Neural Regen Res*. 2016;11(11):1731-4.
25. Cossenza M, Socodato R, Portugal CC, Domith IC, Gladulich LF, Encarnação TG, et al. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects. *Vitam Horm*. 2014;96:79-125.
26. Ally A, Powell I, Ally MM, Chaitoff K, Nauli SM. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020;102:52-73.
27. Heinrich TA, da Silva RS, Miranda KM, Switzer CH, Wink DA, Fukuto JM. Biological nitric oxide signalling: chemistry and terminology. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1417-29.
28. Jung J, Na C, Huh Y. Alterations in nitric oxide synthase in the aged CNS. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:718976.
29. Colas D, Gharib A, Bezin L, Morales A, Guidon G, Cespuglio R, Sarda N. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neurosci*. 2006;7:81.
30. Zhao D, Watson JB, Xie CW. Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation. *J Neurophysiol*. 2004;92(5):2853-8.
31. Ghosh A, Giese KP. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2015;8(1):78.
32. Hirai DM, Copp SW, Ferguson SK, Holdsworth CT, Hageman KS, Poole DC, Musch TI. Neuronal nitric oxide synthase regulation of skeletal muscle functional hyperemia: exercise training and moderate compensated heart failure. *Nitric Oxide*. 2018;74:1-9.
33. Hinchee-Rodriguez K, Garg N, Venkatakrishnan P, Roman MG, Adamo ML, Masters BS, Roman LJ. Neuronal nitric oxide synthase is phosphorylated in response to insulin stimulation in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;435(3):501-5.

34. Eghbalzadeh K, Brixius K, Bloch W, Brinkmann C. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in «diabetes»—what about the relevance of exercise training interventions? *Nitric Oxide*. 2014;37:28-40.
35. Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(2):635-42.
36. Balke JE, Zhang L, Percival JM. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide*. 2019;82:35-47.
37. Lai Y, Zhao J, Yue Y, Duan D. $\alpha 2$ and $\alpha 3$ helices of dystrophin R16 and R17 frame a microdomain in the $\alpha 1$ helix of dystrophin R17 for neuronal NOS binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(2):525-30.

MODIFICATION OF NEURAL INTERACTIONS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MEDIATOR SYSTEMS UNDER CONDITIONS OF METABOLIC SYNDROME

Abstract. The review examines the peculiarities of mediator systems under the conditions of metabolic syndrome. The processes of oxidative stress that occur in adipose tissue are described and can be caused not only by an increase in ROS production, but also by a decrease in the antioxidant protection of adipocytes. Features of the effects of antioxidant enzymes are shown, which creates prerequisites for further study of their activity in various tissues against the background of metabolic disorders characteristic of metabolic syndrome. Convincing evidence is provided that functional changes in the expression, activity, and regulatory properties of neuronal NO synthase play a key role among the molecular causes of MS. Understanding the molecular basis of the functioning of the significant components of the NO cycle, the patterns of their changes, the relationship between this cycle and oxidative and nitrosative stress will allow in the future to develop methods of more effective diagnosis, treatment and prevention of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, spinal cord, neuron, neurotransmitters.

Відомості про авторів:

Родинський Олександр Георгійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро;

Селезньова Ольга Іванівна – аспірант кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

Information about the authors:

Rodynskyi Oleksandr G. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology of Dnipro State Medical University, Dnipro;

Seleznyova Olga I. – Graduate Student of the Department of Physiology of Dnipro State Medical University, Dnipro.

Надійшла 22.08.2023 р.

Рецензент – проф. С. С. Ткачук (Чернівці)