

# ИЗУЧЕНИЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БЕССМЕРТНИКА ТЯНЬШАНЬСКОГО ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ

## М.У. Шарофова

к.м.н., директор Института медицины Авиценны и фармакологии;  
зав. лабораторией, Центр исследований инновационных технологий, Национальная академия наук Таджикистана (г. Душанбе)  
E-mail: mijgona72@mail.ru

## Ш.С. Сагдиева

к.м.н., ст. науч. сотрудник, Центр исследований инновационных технологий, Национальная академия наук Таджикистана;  
Институт медицины Авиценны и фармакологии (г. Душанбе)  
E-mail: shoistass@mail.ru

## С.Дж. Юсуфи

д.фарм.н., профессор, академик Академии медицинских наук  
Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан,  
кафедра фармакогнозии и основ экономики фармации,  
Таджикский государственный медицинский университет имени Абу али ибн и Сино (г. Душанбе)  
E-mail: salomudin@mail.ru

## С.Р. Нуъмонов

д.х.н., ст. науч. сотрудник, Центр исследований инновационных технологий, Национальная академия наук Таджикистана;  
Институт медицины Авиценны и фармакологии (г. Душанбе)  
E-mail: sodikjon82@gmail.com

## Р.У. Рахмонов

ст. науч. сотрудник, Центр исследований инновационных технологий, Национальная академия наук Таджикистана;  
Институт медицины Авиценны и фармакологии (г. Душанбе)  
E-mail: rahmon777@list.ru

## Е.В. Ферубко

к.м.н., зав. отделом экспериментальной фармакологии,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)  
E-mail: ferubko@vilarnii.ru

## И.А. Лупанова

к.б.н., руководитель Центра доклинических исследований,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (Москва)  
E-mail: lupanova@vilarnii.ru

**Актуальность.** В настоящее время для профилактики и лечения сахарного диабета используется ограниченный перечень лекарственных препаратов растительного происхождения. Перспективным сырьем для создания таких препаратов является бессмертник тяньшаньский (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) - лекарственное растение, широко произрастающее в Таджикистане и используемое в народной медицине.

**Цель исследования.** Изучение антидиабетических свойств настоя цветков и листьев бессмертника тяньшаньского при экспериментальном диабете.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 36 белых нелинейных крысах обоего пола массой тела 180–220 г. Цветки и листья бессмертника тяньшаньского были собраны в Дарвазском районе (2400 м над уровнем моря) Республики Таджикистан в июле-августе 2016–2017 гг. Изучение антидиабетической активности настоя проведено на модели аллоксанового диабета у крыс.

**Результаты.** Установлено, что настой цветков и листьев бессмертника тяньшаньского оказывает значительное антидиабетическое и метаболизм-корректирующее действие, улучшая функциональные показатели почек и печени, обладает выраженной антиатерогенной активностью.

**Выводы.** Настой цветков и листьев бессмертника тяньшаньского перспективен для проведения дальнейших доклинических исследований и создания на его основе эффективного лекарственного растительного средства антидиабетического действия.

**Ключевые слова:** бессмертник тяньшаньский (*Helichrysum thianschanicum* Regel.), аллоксановый диабет.

**Для цитирования:** Шарофова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Дж., Нуъмонов С.Р., Рахмонов Р.У., Ферубко Е.В., Лупанова И.А. Изучение антидиабетических свойств бессмертника тяньшаньского при экспериментальном диабете. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(2):42–48. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-07>

Значительная распространённость сахарного диабета, особая тяжесть его течения, недостаточная номенклатура отечественных лекарственных средств, применяющихся в медицинской практике, обуславливает актуальность поиска новых лекарственных препаратов, обладающих гипогликемическим действием [1–4].

В настоящее время для профилактики и лечения сахарного диабета используется ограниченный перечень лекарственных препаратов растительного происхождения. При этом они обладают мягким фармакологическим действием, реже оказывают побочные эффекты, как правило, лучше переносятся и могут применяться длительное время, что особенно важно при сахарном диабете [5]. Перспективным сырьем для создания таких препаратов является бессмертник тяньшаньский (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) – лекарственное растение, широко произрастающее в Таджикистане и используемое в народной медицине [6].

**Ц е л ь и с с л е д о в а н и я** – изучение антидиабетических свойств настоя цветков и листьев бессмертника тяньшаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) при экспериментальном диабете.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 36 белых нелинейных крысах обоего пола массой тела 180–220 г. Все животные содержались в одинаковых условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Крысы были распределены на три группы по 12 животных в каждой: 1-я группа – контрольные крысы, содержащиеся в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе и получавшие внутривенно (в/в) дистиллированную воду ежедневно по 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней; 2-я и 3-я группы – опытные, у животных после 15–18-часового голодания вызывали аллоксановый диабет, который моделировали подкожным введением свежеприготовленного 10%-ного раствора аллоксангидрата («Хемапол», Словакия) из расчёта 0,1 мл на 100 г массы тела экспериментальных животных.

Животные 2-й группы получали в/в дистиллированную воду ежедневно по 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней; крысы 3-й группы – настой бессмертника из расчёта 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней.

Цветки и листья бессмертника тяньшаньского были собраны в Дарвазском районе (2400 м над уровнем моря) Республики Таджикистан в июле-

августе 2016–2017 гг. Для приготовления настоя в 100 мл деминерализованной воды добавляли 10 г растения и выдерживали на водяной бане в течение 15 мин, далее настаивали в течение 45 мин. Затем настой пропускали через стандартную фильтровальную бумагу и сохраняли в холодильной камере при температуре 4–8 °С, используя в экспериментах не более трёх дней.

При проведении экспериментов у всех животных определяли рН крови и мочи; резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе; показатели, отражающие состояние углеводного, липидного и белкового обмена; состояние функциональной активности печени, почек и отдельных ферментов. По окончании экспериментов у всех опытных животных собирали образцы крови в гепариновые пробирки классическими методами. Для установления рН крови использовали аппарат «рН Marcі-510» (Франция). Анализировали следующие гематологические показатели: гликолизированный гемоглобин А1с (HbA1c, %, с использованием набора «Глюкогенотест», «Elta», Россия), гликемия (диагностические комплекты компании «Vital», Санкт-Петербург). Концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови определяли при помощи биохимических методов с использованием тест-наборов фирмы «Витал-Диагностикс» (Россия) на биохимическом анализаторе «StatFax 1904 Plus» (США). Определение мочевой кислоты, креатинина, мочевины и остаточного азота крови, общего белка, альбумина, активность ферментов аланин- и аспартатаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы проводили при помощи тест-наборов фирмы «Витал-Диагностикс» (Россия) на биохимическом анализаторе «StatFax 1904 Plus» (США).

Все экспериментальные протоколы выполняли в соответствии с Европейской конвенцией об охране позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Совет Европы, 1986, ETS №123).

На проведение экспериментальных исследований получено разрешение Комитета биомедицинской этики Академии медицинских наук при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением пакета программ Statistica 10. Определение нормальности распределения пе-

ременных проводили на основании гистограмм распределения, величин асимметрии и эксцессы. Для оценки значимости различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую (*M*), ошибку средней арифметической (*m*). Различия между сравниваемыми значениями считали достоверными при уровне вероятности 95% и более ( $p \leq 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения биохимических показателей крови экспериментальных животных, возникших в результате моделирования экспериментального аллоксанового диабета и введения настоя бессмертника, приведены в табл. 1–4.

При сравнении данных, представленных в табл. 1 установлено, что у опытных крыс 2-й группы с экспериментальным диабетом показатели рН крови через две недели после моделирования диабета снизились на 5,7%, подтвердив сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза.

Уровень гликемии значительно увеличился, достоверно превысив контрольные показатели более чем в два раза, уровень гликолизированного гемоглобина превысил соответствующий показатель у интактных животных на 19,1%. При внутрижелудочном введении исследуемого настоя бессмертника животным 3-й группы с экспериментальным диабетом на протяжении 14 дней наблюдалась выраженная тенденция к снижению уровня глюкозы и гликолизированного гемоглобина соответственно на 41,9 и 32,1% по сравнению с крысами 2-й группы, не получавшими лечение (табл. 1).

Результаты исследований, представленные в табл. 2, показывают, что содержание общего белка и альбумина у животных 2-й группы с экспериментальным диабетом снизилось практически в равной степени на 8,5 и 8,2% соответственно. У животных 3-й группы при лечении экспериментального диабета исследуемым настоем бессмертника наблюдалась тенденция к увеличению показателей белка и альбумина, по сравнению с животными 2-й группы, не получавшими лечение.

**Таблица 1. Результаты изучения ощелачивающего и гипогликемического действия настоя бессмертника при аллоксановом диабете**

Показатель	Контроль, 1-я группа (интактные)	Опытные группы с экспериментальным аллоксановым диабетом	
		2-я группа* (без лечения)	3-я группа** (с лечением)
рН крови	7,19±0,1 (100%)	6,79±0,3 (-5,7%)	7,47±0,2 (+10,0%)
Глюкоза, ммоль/л	6,3±0,4 (100%)	19,3±1,5 (+206,3%) <i>p</i> < 0,05	11,2±0,7 (-41,9%) <i>p</i> < 0,05
HbA1c, %	6,8±0,1 (100%)	8,1±0,2 (+19,1%) <i>p</i> < 0,05	5,5±0,02 (-32,1%) <i>p</i> < 0,05

Примечание: \* – сравнивались данные 2-й группы опытных животных с показателями контрольной группы (интактными животными, принятыми за 100%); \*\* – сравнивались показатели 2-й и 3-й опытных групп.

**Таблица 2. Результаты изучения панкреопротекторного и метаболизм-корректирующего действия настоя бессмертника при аллоксановом диабете**

Показатель	Контроль, 1-я группа (интактные)	Опытные группы с экспериментальным аллоксановым диабетом	
		2-я группа* (без лечения)	3-я группа** (с лечением)
Общий белок, г/л	72,06±1,9 (100%)	65,92±1,7 (-8,5%) <i>p</i> < 0,05	71,6±2,4 (+8,6%)
Альбумин, г/л	64,3±2,3 (100%)	59,1±2,04 (-8,2%)	60,9±1,4 (+3,1%)
Амилаза, Е/л	458,4±9,3 (100%)	537,4±8,9 (+17,2%) <i>p</i> < 0,05	430,3±10,4 (-19,9%) <i>p</i> < 0,05
Кальций, ммоль/л	3,03±0,1 (100%)	2,89±0,2 (-4,6%)	3,13±0,1 (+8,3%)

Примечание: см. табл. 1.

**Таблица 3. Результаты изучения гиполлипидемического и гепатопротекторного влияния настоя бессмертника при аллоксановом диабете**

Показатель	Контроль, 1-я группа (интактные)	Опытные группы с экспериментальным аллоксановым диабетом	
		2-я группа* (без лечения)	3-я группа** (с лечением)
Холестерин, ммоль/л	3,19±0,04 (100%)	3,78±0,09 (+18,5%) <i>p</i> <0,05	3,46±0,6 (-8,5%)
Триглицериды, ммоль/л	0,51±0,05 (100%)	1,18±0,07 (+131,4%) <i>p</i> <0,05	0,74±0,07 (-37,3%) <i>p</i> <0,05
ЛПВП, ммоль/л	2,7±0,2 (100%)	1,8±0,2 (-33,3%) <i>p</i> <0,05	8,9±0,4 (+394%) <i>p</i> <0,05
АЛТ, Е/л	218,9±8,3 (100%)	244,5±10,3 (+11,7%)	85,6±5,4 (-54,9%) <i>p</i> <0,05
АСТ, Е/л	93,05±7,4 (100%)	165,1±8,7 (+77,4%) <i>p</i> <0,05	72,1±5,1 (-55,5%) <i>p</i> <0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	14,5±1,07 (100%)	20,8±2,0 (+43,2%) <i>p</i> <0,05	10,4±2,01 (-37,7%) <i>p</i> <0,05

Примечание: см. табл. 1.

**Таблица 4. Результаты изучения влияния настоя бессмертника на функции почек и азотистый обмен у животных с аллоксановым диабетом**

Показатель	Контроль, 1-я группа (интактные)	Опытные группы с экспериментальным аллоксановым диабетом	
		2-я группа* (без лечения)	3-я группа** (с лечением)
Мочевина, ммоль/л	7,79±0,1 (100%)	9,36±0,12 (+20,2%) <i>p</i> <0,05	5,66±0,14 (-39,4%) <i>p</i> <0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	200±11,1 (100%)	332±8,18 (+66,0%) <i>p</i> <0,01	229±12,4 (-31,1%) <i>p</i> <0,05
Креатинин, мкмол/л	47,2±7,5 (100%)	56,7±5,01 (+19,9%)	53,4±4,1 (-5,7%)

Примечание: см. табл. 1.

Оценка состояния функциональной активности поджелудочной железы выявила выраженное увеличение показателя активности *альфа*-амилазы в крови на 17,2% по сравнению с соответствующими данными у животных контрольной группы. Активность амилазы у животных 3-й группы достоверно

снижалась на 19,9 % по сравнению с животными 2-й группы, что свидетельствует об улучшении функциональной активности поджелудочной железы. Известно, что при диабете также нарушаются функции печени, что сопровождается изменениями углеводного, липидного и ферментного обменов [7, 8].

Уровень атерогенных липидов значительно превысил контрольные показатели у животных 2-й группы с экспериментальным диабетом (табл. 3). При этом содержание триглицеридов было более чем в 2 раза выше соответствующего показателя у интактных животных. Значение ЛПВП у этих животных, наоборот, значительно снизилось (на 33,3%). Средние показатели уровня холестерина у крыс 2-й группы составили  $3,78 \pm 0,01$  ммоль/л, что на 18,5% выше данного параметра у контрольных животных. Выявлено увеличение активности ферментов АЛТ и АСТ на 11,7 и 77,4% соответственно. Повышение уровня общего билирубина на 43,2% свидетельствует о нарушении пигментного обмена, как одного из показателей детоксикационной функции печени у крыс с экспериментальным диабетом.

Гиполипидемические эффекты исследуемого настоя проявились в снижении уровней атерогенных липидов через две недели ежедневного внутривентрикулярного введения. Средние показатели холестерина у животных 3-й группы, получавших лечение, нормализовались, уровень триглицеридов значительно снизился по сравнению с животными 2-й группы на 37,3%. Выраженный антиатерогенный эффект настоя бессмертника у крыс 3-й группы проявился достоверным увеличением среднего уровня ЛПВП – в 4 раза по сравнению с опытными животными 2-й группы и более чем в 3 раза по сравнению с интактными крысами 1-й группы. Показатели активности ферментов АЛТ и АСТ снизились соответственно на 54,9 и 55,5% по сравнению с животными, не получавшими лечение, среднее содержание билирубина уменьшилось на 37,7%, практически приблизившись к контрольным значениям.

Анализ функциональной активности почек при экспериментальном диабете подтвердил нарушение азотистого обмена и фильтрационной функции почек (см. табл. 4). Показатели мочевины и креатинина у крыс 2-й группы превысили соответствующие данные у контрольных животных на 20,2%, а уровень мочевой кислоты увеличился на 66,0%. Изучение особенностей азотистого обмена после двухнедельного применения настоя бессмертника у крыс 3-й группы выявило достоверное снижение уровня мочевины в сыворотке крови по сравнению с животными 2-й группы. Уровень мочевой кислоты также значительно снизился (на 31,1%) по сравнению с соответствующим показателем у животных 2-й группы с экспериментальным диабетом. Изменения всех исследованных

биохимических параметров позволяют сделать вывод о положительном влиянии настоя бессмертника (1:10) на азотистый обмен и функции почек при аллоксановом диабете.

На основании результатов исследования оформлено рационализаторское предложение: «Использование настоя цветков и листьев бессмертника тяньшаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) в качестве метаболизм-корректирующего и антидиабетического средства» – № 3649/R700 от 21 июня 2019 г. в отделе науки и инновации ТГМУ им. Абуали ибн и Сино.

## ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что настой цветков и листьев бессмертника тяньшаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) оказывает значительное антидиабетическое, а также метаболизм-корректирующее действие, улучшая функциональные показатели почек и печени, обладает выраженной антиатерогенной активностью и может быть рекомендован для проведения дальнейших доклинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2015; 18(4):12–21.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина. 2002. 672 с.
3. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. Проблемы Эндокринологии 2018; 64(5): 2. 86-291.
4. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 118(4): 48-51.
5. Дергачева Ж.М., Гурина Н.С. Лекарственные растения, используемые в лечении сахарного диабета. Рецепт. 2012;3(83): 84–99.
6. Шарофова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Дж., Нуъмонов С.Р. Изучение антидиабетических свойств бессмертника тяньшаньского при экспериментально вызванной инсулинорезистентности. От растения до лекарственного препарата. Материалы международной научной конференции. М. 2020: 420–425.
7. Luytun Y. Uric Acidasa Biomarker and a Therapeutic Targetin Diabetes. Cherney Canadian Journal of Diabetes. 2015; 39(3): 239–246.
8. Abu-Asab M., Amri H., Micozzi M. Avicenna's medicine: a new translation of the 11th-century canon with practical applications for integrative health care. Rochester. Vermont: Healing Art Press.2013: 1–462.

Поступила 23 декабря 2020 г.

# STUDY OF THE ANTI-DIABETIC ACTIVITY OF *HELICHRYSUM THIANCHANICUM* REGEL. IN ALLOXANHYDRATE DIABETES MODEL

© Authors, 2021

## M.U. Sharofova

Ph.D., Director of Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology;  
Head of the Laboratory,  
Research Center for Innovative Technologies at the National Academy of Sciences of Tajikistan (Dushanbe)  
E-mail: mijgona72@mail.ru

## Sh.S. Sagdieva

Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist,  
Research Center for Innovative Technologies at the National Academy of Sciences of Tajikistan;  
Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology (Dushanbe)  
E-mail: shoistass@mail.ru

## S.J. Yusufi

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor,  
Academician of the Academy of Medical Sciences of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan,  
Department of Pharmacognosy and Fundamentals of Pharmacy Economics,  
Avicenna Tajik State Medical University (Dushanbe)  
E-mail: salomudin@mail.ru

## S.R. Numonov

Ph.D. (Chem.), Senior Research Scientist,  
Research Center for Innovative Technologies at the National Academy of Sciences of Tajikistan;  
Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology (Dushanbe)  
E-mail: sodikjon82@gmail.com

## R.U. Rahmonov

Senior Research Scientist,  
Research Center for Innovative Technologies at the National Academy of Sciences of Tajikistan;  
Institute of Avicenna's Medicine and Pharmacology (Dushanbe)  
E-mail: rahmon777@list.ru

## E.V. Ferubko

Ph.D. (Med.), Head of Department of Experimental Pharmacology,  
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)  
E-mail: ferubko@vilarnii.ru

## I.A. Lupanova

Ph.D. (Biol.), Head of the Center for Preclinical Research,  
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)  
E-mail: lupanova@vilarnii.ru

**Relevance.** The limited herbal medicines list is used to prevent and treat the diabetes mellitus at present. The prospective raw material for such investigations is the *Helichrysum thianschanicum* Regel., the medicinal plant that widely grows in Tajikistan.

**The aim** of the study was to investigate the antidiabetic properties of the *Helichrysum thianschanicum* Regel. flowers and leaves infusion in experimental diabetes model.

**Material and methods.** We used 36 white nonlinear rats of both sexes weighing 180-220 grams. Flowers and leaves of the *Helichrysum thianschanicum* Regel. were collected in the Darvaz region (2400m above sea level) – the Republic of Tajikistan in July-August 2016-2017. The study of the antidiabetic activity was performed on the alloxan diabetes model in rats.

**Results.** It was found that the *Helichrysum thianschanicum* Regel. flowers and leaves infusion has a significant antidiabetic and metabolism-corrective effect, improving the functional parameters of the kidneys and liver, has an antiatherogenic activity.

**Conclusion.** The results show that the *Helichrysum thianschanicum* Regel. flowers and leaves infusion has potential for preclinical research and antidiabetic drug development.

**Key words:** *Helichrysum thianschanicum* Regel., alloxanhydrate diabetes.

**For citation:** Sharofova M.U., Sagdieva Sh.S., Yusufi S.J., Numonov S.R., Rahmonov R.U., Ferubko E.V., Lupanova I.A. Study of the anti-diabetic activity of *Helichrysum thianschanicum* Regel. in alloxanhydrate diabetes model. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(2):42–48. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-07>

## REFERENCES

1. Asfandijarova N.S. Smertnost' pri saharном diabete 2 tipa. Saharnyj diabet. 2015; 18(4):12–21.
2. Balabolkin M.I. Diabetologija. M.: Medicina. 2002. 672 s.
3. Samojlova Yu.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., Matveeva M.V., Tolmachev I.V., Kudlaj D.A. Variabel'nost' glikemii u pacientov s saharным diabetom 1-go tipa: svyaz' s kognitivnoj disfunkciej i dannymi magnitno-rezonansnyh metodov issledovaniya. Problemy Endokrinologii 2018; 64(5): 2. 86–291.
4. Samojlova Yu.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., Matveeva M.V., Tolmachev I.V., Kudlaj D.A. Markery kognitivnyh narushenij i variabel'nost' glikemii u pacientov s saharным diabetom 1-go tipa. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova. 2018; 118(4): 48–51.
5. Dergacheva Zh.M., Gurina N.S. Lekarstvennye rastenija, ispol'zuemye v lechenii saharного diabeta. Recept. 2012;3(83): 84–99.
6. Sharofova M.U., Sagdieva Sh.S., Jusufi S.Dzh., Numonov S.R. Izuchenie antidiabeticheskih svojstv bessmertnika tjan'shan'skogo pri jeksperimental'no vyzvannoj insulinorezistentnosti. Ot rastenija do lekarstvennogo preparata. Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii. M. 2020: 420–425.
7. Lytvyn Y. Uric Acidasa Biomarker and a Therapeutic Targetin Diabetes. Cherney Canadian Journal of Diabetes. 2015; 39(3): 239–246.
8. Abu-Asab M., Amri H., Micozzi M. Avicenna's medicine: a new translation of the 11th-century canon with practical applications for integrative health care. Rochester. Vermont: Healing Art Press.2013: 1–462.



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Российская академия наук  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений»  
(ФГБНУ ВИЛАР)

## Международная научная конференция «90 ЛЕТ – ОТ РАСТЕНИЯ ДО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ» ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

### Уважаемые коллеги!

В 2021 г. исполняется 90 лет Всероссийскому научно-исследовательскому институту лекарственных и ароматических растений и 70 лет Ботаническому саду ВИЛАР. К юбилейным датам приурочено проведение **Международной научной конференции «90 ЛЕТ – ОТ РАСТЕНИЯ ДО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**, которая состоится **10–11 июня 2021 г.**

#### Направления работы конференции:

- лекарственное растениеводство;
- метаболомика биообъектов;
- биотехнология в растениеводстве, фармации и медицине;
- поиск новых биологически активных веществ и разработка на их основе новых лекарственных препаратов;

- доклинические исследования новых лекарственных средств.

#### Форма участия:

- устный доклад и публикация (очно / дистанционно);
- устный доклад (очно / дистанционно);
- публикация (заочно);
- слушатель (очно / дистанционно).

Формат конференции возможен как в очном, так и в онлайн режиме в зависимости от эпидемиологической обстановки в г. Москва.

Рабочие языки конференции – русский, английский.

По завершении работы конференции на e-mail, указанный при регистрации, будет отправлен сертификат участника.

**Для участия в конференции необходимо зарегистрироваться до 10 апреля 2021 г.**

По всем вопросам, связанным с участием в конференции, вы можете обращаться в секретариат на официальную почту – [conference@vilarnii.ru](mailto:conference@vilarnii.ru), а также по телефону в рабочие дни (с понедельника по пятницу с 10:00 ч до 16:00 ч по московскому времени):

+7-495-388-11-09 Елена Валерьевна Борисенко

+7-916-461-16-57 Александр Сергеевич Гуленков (WhatsApp, Telegram)

**Информация на сайте ФГБНУ ВИЛАР в разделе «Конференции»:**  
<http://vilarnii.ru/iubileinaya-konferentciya-2021/>

# ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКАХ И ЭПИДИДИМИСЕ У САМЦОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

**Ю.А. Марсянова**

ассистент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО,  
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (г. Рязань)  
E-mail: yuliyamarsyanova@yahoo.com

**В.И. Звягина**

к.б.н., доцент, доцент кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО,  
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова (г. Рязань)  
E-mail: vizvyagina@yandex.ru

**Актуальность.** Лактат в клетке выполняет ряд функций регуляции метаболизма и участвует в энергетическом обмене. В условиях гипоксии клетки переключаются на окисление сукцината для поддержания энергообмена. Эффективность сукцината не вызывает сомнений, однако механизм его действия как эффективного антигипоксического средства мало изучен.

**Цель работы.** Оценка изменения уровня лактата и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условиях хронической гипоксии и на фоне применения сукцината.

**Материал и методы.** Использовали модель хронической гипоксии по методике острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией у мышей в модификации авторов: животные помещались в герметичную камеру вместимостью 1,2 л, подключенную к газоанализатору, и находились там до достижения 10%-ного содержания кислорода в воздухе. Эксперимент повторяли ежедневно в течение 14 дней. Введение янтарной кислоты осуществляли в виде 4%-ного раствора в 0,9% NaCl интратрибрюшинно 14 дней в дозе 100 мг/кг. Определяли молочную кислоту и активность ЛДГ в цитоплазматической и митохондриальной фракциях семенных пузырьков и эпидидимиса.

**Результаты.** Хроническая нормобарическая гипоксия приводит к достоверному снижению активности ЛДГ в головке придатка яичка как в цитоплазматической, так и в митохондриальной фракциях, и снижению активности ЛДГ в хвосте эпидидимиса только в цитоплазме. В семенных пузырьках не выявлено статистически значимого изменения активности ЛДГ в условиях хронической гипоксии. Введение сукцината на фоне гипоксии приводило к повышению активности ЛДГ, относительно группы с гипоксией, цитоплазматической фракции в хвосте и митохондриальной фракции головки эпидидимиса. Также отмечено накопление лактата в митохондриях головки придатка яичка и в цитоплазме семенных пузырьков.

**Выводы.** Хроническая нормобарическая гипоксия приводит к угнетению активности ЛДГ. Накопление молочной кислоты происходит при увеличении активности ЛДГ митохондриальной фракции по сравнению с активностью ЛДГ цитоплазмы. Получение животными сукцината во время хронической гипоксии привело к увеличению лактата в митохондриальной фракции и способствовало адаптации работы митохондрий.

**Ключевые слова:** хроническая гипоксия, янтарная кислота (сукцинат), молочная кислота (лактат), лактатдегидрогеназа, семенные пузырьки, эпидидимис.

**Для цитирования:** Марсянова Ю.А., Звягина В.И. Влияние сукцината на некоторые показатели биоэнергетического обмена в семенных пузырьках и эпидидимисе у самцов крыс в условиях хронической гипоксии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(2):49–54. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08>

Гипоксия является причиной осложнений многих заболеваний и изучение механизмов гипоксии и способов её коррекции становится задачей не только науки, но и практической медицины [1]. Исследователи всё больше обращают внимание на то, что гипоксия является причиной развития некоторых патологий (например, мужского бесплодия, болезни Альцгеймера [2]), входит в патогенез,

сопровождаящий нарушения дыхательной системы [3]. Механизмы адаптации к гипоксии влияют на многие процессы в клетках, такие как дифференцировка и метаболизм, развитие злокачественных опухолей. Также не прекращается поиск способов и лекарственных средств, обладающих антигипоксическими свойствами или способных корректировать состояние после воздействия ги-



поксии. Среди известных лекарственных препаратов интерес вызывает янтарная кислота и её производные. Являясь метаболитом собственных клеток, сукцинат быстро вовлекается в энергетический обмен и способствует компенсации энергетических ресурсов в условиях гипоксии [4].

Известно, что клетки в условиях гипоксии накапливают лактат, однако образование лактата уже не считают тупиковым путём метаболизма, и его накопление не всегда говорит о нарушениях. Так, имеются свидетельства, показывающие существенную роль лактата в энергетических процессах клетки и использование его в связи с этим для лечения дисфункций отделов мозга. Стало известно, что лактат в больших количествах образуется и в клетках, которые достаточно снабжаются кислородом [5]. Также молочную кислоту называют сигнальной молекулой и отводят ей важное место в регуляции метаболизма [6]. Повышение лактата индуцирует экспрессию ацетат пермеазы грибов, что способствует захвату ацетата и использованию его в качестве основного источника энергопродукции. Стоит упомянуть, что лактат является одним из основных субстратов для синтеза глюкозы в глюконеогенезе (цикл Кори). В связи с вышеизложенным изучение данного метаболита представляется актуальным и в настоящее время.

Цель исследования – оценить изменения уровня лактата и активности лактатдегидрогеназы в условиях хронической гипоксии, а также на фоне применения сукцината как возможного фактора адаптации к гипоксии в добавочных половых железах крыс.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 40 половозрелых самцах крыс сток Wistar массой тела 200–280 г, которые содержались в стандартных условиях вивария на базе РязГМУ им. И.П. Павлова. Работу с животными осуществляли в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и Приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных живот-

ных». Крысы случайно были разделены на пять групп по 8 особей в каждой.

Группа 1 – животные, подвергшиеся воздействию хронической нормобарической гипоксии по методике острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией у мышей (М.В. Кораблев и П.И. Лукиенко (1976) [7] в модификации [8]). Для моделирования условий гипоксии животных помещали в герметичную камеру вместимостью 1,2 л, подключенную к многоканальному газоанализатору МАГ-6-П-К (O<sub>2</sub>, интервал измерения 0–100%), до тех пор, пока уровень кислорода в камере с животным не снижался до 10% [9]. Сеансы повторяли ежедневно, в течение 14 дней.

Группа 2 – животные, которые повторяли условия эксперимента аналогично группе 1, но помещались в вентилируемую камеру.

Группа 3 – животные, которым вводили раствор сукцината в виде 4%-ного раствора янтарной кислоты (янтарная кислота > 99,9%, «Диаэм», Россия) в 0,9%-ном NaCl один раз в день внутривентриально одноразовым шприцем ежедневно в течение 14 дней из расчёта 100 мг сукцината на килограмм массы тела животного [10].

Группа 4 – животные, которым вводили 0,9%-ный раствор NaCl аналогично группе 3.

Группа 5 – животные, которые на фоне гипоксии, смоделированной аналогично группе 1, получали раствор сукцината как крысы в группе 3.

На 14-й день животных наркотизировали смесью «Золетил 100» и «Ксиланит» в дозировке 6 мг/кг массы животного одноразовым инсулиновым шприцем внутримышечно. Далее отбирали семенные пузырьки и эпидидимис, которые очищали, измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе PotterS («Sartorius AG», Германия) в Трис-НСl буфере рН=7.4, содержащем 0,25 М раствор сахарозы, в соотношении 1 часть ткани к 9 частям буфера. Все процедуры проводили при температуре не выше 4 °С. Полученный гомогенат путём дифференциального центрифугирования разделили на две фракции: митохондриальную и цитоплазматическую, которые использовали в качестве материала для исследования общей активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и определения концентрации молочной кислоты. Общую активность ЛДГ определяли кинетическим методом по скорости окисления НАДН с помощью набора «ЛДГ-2-ОЛЬВЕКС» оптимизированным кинетическим методом по скорости окисления НАДН в НАД<sup>+</sup>.

Содержание молочной кислоты устанавливали с помощью набора «Молочная кислота-ОЛЬВЕКС» энзиматическим колориметрическим методом по образованию хинониминового красителя в сопряженной реакции лактатоксидаза-пероксидаза. В каждой пробе определяли концентрацию общего белка по методу Лоурис с помощью набора «ЭКО Сервис КлиниТест-БЛ». Статистическую обработку данных проводили, используя программы «Microsoft Office Excel 2013» и Stat Soft STATISTICA 12. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Для оценки уровня значимости в группах, где выборка данных подчинялась нормальному закону распределения, использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента, если распределение не соответствовало нормальному хотя бы в одной из групп сравнения – непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Уровень различий считали статистически значимым при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в процессе исследования, представлены в таблице.

**Таблица. Изменения показателей активности лактатдегидрогеназы в условиях хронической гипоксии и на фоне применения сукцината в добавочных половых железах крыс (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])**

Показатель	Группа 1, гипоксия	Группа 2, контроль к группе 1	Группа 3, сукцинат	Группа 4, контроль к группе 3	Группа 5, сукцинат + гипоксия
<b>Семенные пузырьки</b>					
ЛДГ (цит)	1271 [1224; 2550]	3061 [2211; 3907]	1202 [823; 1658] <sup>b</sup>	4071 [2823; 5028]	1506 [1280; 1834]
ЛДГ (мит)	1124 [1003; 1379]	798 [602; 1146]	803 [634; 960]	1140 [740; 2373]	615 [404; 1271]
Лактат(цит)	1,66 [1,2; 1,99] <sup>a</sup>	0,75 [0,62; 0,85]	2,03 [1,41; 2,78]	0,95 [0,61; 1,86]	3,29 [2,86; 4,05] <sup>c</sup>
Лактат(мит)	1,76 [1,41; 1,95] <sup>a</sup>	5,86 [4,62; 6,92]	2,49 [1,58; 5,88]	4,76 [3,96; 7,76]	1,48 [1,07; 3,28]
<b>Головка эпидидимиса</b>					
ЛДГ (цит)	3088 [2247; 3724] <sup>a</sup>	5799 [5431; 6590]	5096 [4303; 6127]	3765 [3294; 4511]	3340 [3891; 7231]
ЛДГ (мит)	804 [709; 977] <sup>a</sup>	3382 [1659; 4088]	3176 [2870; 5200] <sup>b</sup>	1175 [720; 1839]	2197 [971; 3835] <sup>c</sup>
Лактат(цит)	1,94 [1,66; 2,2]	1,71 [1,19; 1,93]	2,14 [1,52; 2,54]	1,4 [0,96; 1,83]	2,3 [1,98; 2,76]
Лактат(мит)	2,64 [2,23; 3,03] <sup>a</sup>	5,65 [4,38; 7,47]	3,89 [2,98; 4,99]	4,48 [3,84; 5,92]	4,19 [2,92; 6,85] <sup>c</sup>
<b>Хвост эпидидимиса</b>					
ЛДГ (цит)	3532 [2810; 4327] <sup>a</sup>	7158 [5684; 7359]	3987 [2092; 8532]	5289 [4088; 5845]	6108 [5153; 6477] <sup>c</sup>
ЛДГ (мит)	2882 [2394; 3529]	2732 [1592; 3140]	3287 [1697; 4253]	1685 [902; 2556]	2618 [1516; 3530]
Лактат(цит)	1,6 [1,58; 1,65]	1,18 [0,82; 1,6]	3,86 [3,08; 4,33] <sup>b</sup>	1,12 [0,77; 1,49]	1,16 [0,23; 1,93]
Лактат(мит)	4,38 [2,75; 6,55]	6,25 [4,84; 8,12]	8,63 [5,97; 10,88]	6,76 [4,96; 8,77]	7,69 [2,34; 10,34]

Примечание: <sup>a</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении данных группы животных, подвергшихся воздействию хронической нормобарической гипоксии, с данными соответствующей контрольной группы животных; <sup>b</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении данных группы животных, получавших сукцинат, с данными соответствующей контрольной группы животных; <sup>c</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении данных экспериментальной группы с данными группы животных, подвергшихся хронической гипоксии; цит – цитоплазматическая фракция; мит – митохондриальная фракция.

Как видно из представленных данных, состояние гипоксии, вызванное постоянными тренировками пребывания в среде с пониженным содержанием кислорода, приводит к снижению количества молочной кислоты в митохондриях гомогената головки эпидидимиса и семенных пузырьков, в цитоплазматической фракции семенных пузырьков при этом наблюдается повышение лактата. В тканях хвоста эпидидимиса изменение содержания лактата не зафиксировано. Возможно, это объясняется тем, что при достаточной активности ЛДГ митохондрий на фоне снижения активности ЛДГ цитоплазмы изменения количества лактата не происходит. Это может быть вызвано необходимостью утилизации восстановленной формы НАД, например, при угнетении функции электрон-транспортной цепи, что к тому же способствует снижению концентрации протонов, таким образом препятствуя ацидозу. В то же время снижение митохондриальной фракции лактатдегидрогеназы в клетках головки эпидидимиса привело к понижению уровня лактата.

Такая же тенденция наблюдается и в случае с введением сукцината. Из таблицы видно, что в семенных пузырьках активность цитоплазматической ЛДГ снижается, однако активность митохондриальной фракции не изменяется, и накопление молочной кислоты при этом не наблюдается. В головке эпидидимиса активность ЛДГ митохондриальной фракции возрастает, а активность цитоплазматической фракции не показала статистически значимых изменений. Также не зафиксировано накопление лактата в этих пробах. В тканях хвоста эпидидимиса активность ЛДГ осталась неизменной на фоне введения сукцината, а количество молочной кислоты возрастает в цитоплазматической фракции.

В условиях одновременного воздействия сукцината и гипоксии повышение количества лактата наблюдается в цитоплазматической фракции семенных пузырьков. В клетках хвоста эпидидимиса сочетание факторов вызвало повышение активности ЛДГ в цитоплазме, тогда как в клетках головки эпидидимиса статистически значимое повышение активности ЛДГ зафиксировано в митохондриях, где также наблюдается повышение количества лактата. Введение сукцината способствует повышению активности ЛДГ митохондрий головки эпидидимиса как в условиях получения животными сукцината, так и на фоне хронической гипоксии. Возможно, в перераспределении лактата принимает участие транспортёр дикарбоксилатов,

имеющий высокое сродство к сукцинату, но так же, хотя и низкое, сродство к лактату. Тогда получение сукцината животными в эксперименте могло повлиять на экспрессию белка-транспортёра, что и привело к усилению потока лактата из цитоплазмы в матрикс митохондрий.

По-видимому, это имеет приспособительное значение и лактат, таким образом, эффективнее вовлекается в энергетический обмен в условиях дефицита кислорода.

Известно, что при недостатке кислорода в первую очередь угнетается активность НАДН-дегидрогеназы, что приводит к накоплению восстановленной формы НАДН. Тогда, увеличение активности ЛДГ и накопление лактата, возможно, способствует изменению баланса НАДН/НАД<sup>+</sup> для поддержания работы митохондриальных дегидрогеназ и высокого уровня продукции АТФ, необходимого для продвижения сперматозоидов в протоках эпидидимиса.

## ВЫВОДЫ

Активность цитоплазматической фракции ЛДГ в условиях гипоксии снижается в клетках ткани эпидидимиса, как в хвосте, так и в головке, при этом в семенных пузырьках активность фермента остаётся неизменной.

На накопление молочной кислоты в тканях при хронической гипоксии оказывает влияние не только изменение активности лактатдегидрогеназы, но также изменение соотношения между цитоплазматической и митохондриальной фракциями ЛДГ в пользу увеличения ЛДГ митохондрий.

Введение сукцината способствует адаптации работы митохондрий в условиях дефицита кислорода, обеспечивая поддержание баланса НАДН/НАД<sup>+</sup> и препятствуя развитию ацидоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Gubitosa J.C., Xu P., Ahmed A., Pergament K.* COVID-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. *Cureus*. 2020 Sep 25;12(9):e10655. doi: 10.7759/cureus.10655.
2. *Shen G., Hu S., Zhao Z., Zhang L., Ma Q.* Antenatal Hypoxia Accelerates the Onset of Alzheimer's Disease Pathology in 5xFAD Mouse Model. *Front Aging Neurosci*. 2020 Aug 21;12:251. doi: 10.3389/fnagi.2020.00251. PMID: 32973487; PMCID: PMC7472639.
3. *Абросимов В.Н., Перегудова Н.Н., Косяков А.В.* Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 323–331

4. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Сукцинат и сукцинат дегидрогеназа моноядерных лейкоцитов крови как маркеры адаптации митохондрий к гипоксии у больных при обострении хронической обструктивной болезни легких. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020; 28(1): 13–20. doi:10.23888/PAVLOVJ202028113-20.
5. Brooks G.A. Lactate as a fulcrum of metabolism. Redox Biol. 2020.ug;35:101454. doi: 10.1016/j.redox.2020.101454.
6. Ogasawara E., Nakada K., Ishihara N. Distal control of mitochondrial biogenesis and respiratory activity by extracellular lactate caused by large-scale deletion of mitochondrial DNA. Pharmacol Res. 2020. Sep 15; 160:105204. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105204.
7. Стасюк О.Н., Альфонсова Е.В., Авсеенко Н.Д. Экспериментальное исследование влияния дефицита кислорода на кислотно-основное состояние. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6: 130–137.
8. Патент РФ. Способ моделирования нормобарической хронической гипоксии. Заявка № 2020123722/14(040996): заявл. 17.07.2020. Ю.А. Марсянова, В.И. Звягина.
9. Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T., et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014;189(3):314–324. doi:10.1164/rccm.201302-0302OC.
10. Симонова Н.В., Доровских В.А., Кропотов А.В., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А., Кабар М.А. Сравнительная эффективность янтарной кислоты и Реамберина при окислительном стрессе в эксперименте. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №70.

Поступила после доработки 23 января 2021 г.

## INFLUENCE OF SUCCINATE ON SOME INDICATORS OF BIOENERGY METABOLISM IN SEMINAL VESICLES AND EPIDIDYMISS IN MALE RATS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC HYPOXIA

© Marsyanova Y.A., Zvyagina V.I., 2021

### Y.A. Marsyanova

Assistant, the Department Meeting Biological Chemistry with the Course of CLD FAPE, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Ryazan)  
E-mail: yuliyamarsyanova@yahoo.com

### V.I. Zvyagina

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, the Department Meeting Biological Chemistry with the Course of CLD FAPE, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov (Ryazan)

**Relevance.** Lactate in the cell performs a number of functions in the regulation of metabolism and is involved in energy metabolism. Under conditions of hypoxia, cells switch to succinate oxidation to maintain energy metabolism. The mechanism of action of succinate as an effective antihypoxic agent has been little studied, but its effectiveness is beyond doubt.

**Objective.** Evaluation of changes in lactate level and LDH activity under conditions of chronic hypoxia and during the use of succinate.

**Material and methods.** We used a model of chronic hypoxia in the modification: the animals were placed in a sealed chamber with a volume of 1.2 liters, connected to a gas analyzer, and were there until the oxygen content in the air reached 10%. The experiment was repeated daily for 14 days. The introduction of succinic acid was carried out in the form of a 4% solution in 0.9% NaCl intraperitoneally for 14 days at a dose of 100 mg / kg. Determined lactic acid and LDH activity in the cytoplasmic and mitochondrial fractions of seminal vesicles and epididymis.

**Results.** Chronic normobaric hypoxia leads to a significant decrease in LDH activity in the epididymis head both in the cytoplasmic and mitochondrial fractions, and to a decrease in LDH activity in the epididymis tail only in the cytoplasm. In the seminal vesicles, no statistically significant changes in LDH activity were found under conditions of chronic hypoxia. The introduction of succinate against the background of hypoxia led to an increase in LDH activity relative to the group with hypoxia of the cytoplasmic fraction in the tail and the mitochondrial fraction of the epididymis head. The accumulation of lactate in the mitochondria of the epididymis head and in the cytoplasm of the seminal vesicles was also noted.

**Conclusions.** Chronic normobaric hypoxia leads to inhibition of LDH activity. The accumulation of lactic acid occurs with an increase in the LDH activity of the mitochondrial fraction in comparison with the LDH activity of the cytoplasm. The receipt of succinate by animals during chronic hypoxia led to an increase in lactate in the mitochondrial fraction and facilitated adaptation of the mitochondrial function.

**Key words:** chronic hypoxia, succinic acid (succinate), lactic acid (lactate), lactate dehydrogenase, seminal vesicles, epididymis.

**For citation:** Marsyanova Y.A., Zvyagina V.I. Influence of succinate on some indicators of bioenergy metabolism in seminal vesicles and epididymis in male rats under conditions of chronic hypoxia. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(2):49–54. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-02-08>

## REFERENCES

1. Gubitosa J.C., Xu P., Ahmed A., Pergament K. COVID-19-Associated Acute Limb Ischemia in a Patient on Therapeutic Anticoagulation. *Cureus*. 2020 Sep 25;12(9):e10655. doi: 10.7759/cureus.10655.
2. Shen G., Hu S., Zhao Z., Zhang L., Ma Q. Antenatal Hypoxia Accelerates the Onset of Alzheimer's Disease Pathology in 5xFAD Mouse Model. *Front Aging Neurosci*. 2020 Aug 21;12:251. doi: 10.3389/fnagi.2020.00251. PMID: 32973487; PMCID: PMC7472639.
3. Abrosimov V.N., Peregudova N.N., Kosjakov A.V. Ocenka funkcional'nyh pokazatelej dyhatel'noj sistemy u pacientov s hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih pri provedenii 6-minutnogo shagovogo testa. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(3): 323–331.
4. Bel'skih Je.S., Urjas'ev O.M., Zvjagina V.I., Faletrova S.V. Sukcinat i sukcinat degidrogenaza monojadernyh lejkocitov krovi kak markery adaptacii mitohondrij k gipoksii u bol'nyh pri obostrenii hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2020; 28(1): 13–20. doi:10.23888/PAVLOVJ202028113-20.
5. Brooks G.A. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol*. 2020.ug;35:101454. doi: 10.1016/j.redox.2020.101454.
6. Ogasawara E., Nakada K., Ishihara N. Distal control of mitochondrial biogenesis and respiratory activity by extracellular lactate caused by large-scale deletion of mitochondrial DNA. *Pharmacol Res*. 2020. Sep 15; 160:105204. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105204.
7. Stasjuk O.N., Al'fonsova E.V., Avseenko N.D. Jeksperimental'noe issledovanie vlijanija deficita kisloroda na kislotno-osnovnoe sostojanie. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2016; 6: 130–137.
8. Patent RF. Sposob modelirovanija normobaricheskoj hronicheskoj gipoksii. Zajavka № 2020123722/14(040996): zajavl. 17.07.2020. Ju.A. Marsjanova, V.I. Zvjagina.
9. Ball M.K., Waypa G.B., Mungai P.T., et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2014;189(3):314–324. doi:10.1164/rccm.201302-0302OC.
10. Simonova N.V., Dorovskih V.A., Kropotov A.V., Kotel'nikova M.A., Shtarberg M.A., Majsak A.G., Chernysheva A.A., Kabar M.A. Sravnitel'naja jeffektivnost' jantarnoj kisloty i Reamberina pri oksiditel'nom stresse v jeksperimente. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. 2018. №70.

---

**Читайте в следующих номерах**

***А.К. Мартусевич, А.Г. Галка, Е.С. Голыгина,  
С.Ю. Краснова, К.Л. Беляева***

**ВЛИЯНИЕ ХОЛОДНОЙ ГЕЛИЕВОЙ ПЛАЗМЫ  
НА СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КРОВИ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ**

***З.К. Никитина, И.К. Гордонова, Э.М. Насибов***

**ИЗУЧЕНИЕ КОЛЛАГЕНОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ  
КОЛЛЕКЦИОННЫХ ШТАММОВ МИКРОМИЦЕТОВ  
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ХРАНЕНИИ**