

УДК 615.327+615.03; 616-008.9 (470.43)  
<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2023.97.78.003>

## ПОТЕНЦИРОВАННЫЕ ЦИТОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ L-КАРНИТИНА И МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД РЕГИОНА КМВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**В.В. Козлова**, канд. фарм. наук, зав. отделом изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, г. Пятигорск, [viktoriai-kv@bk.ru](mailto:viktoriai-kv@bk.ru)

**Д.И. Поздняков**, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Пятигорск, [pozdniackow.dmitry@yandex.ru](mailto:pozdniackow.dmitry@yandex.ru)

**В.Ф. Репс**, доктор биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ ФНКЦ МР и К ФМБА России, г. Москва; ведущий научный сотрудник отдела изучения механизмов действия физических факторов ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске; профессор кафедры терапевтических дисциплин Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Пятигорск, [v.reps@mail.ru](mailto:v.reps@mail.ru)

Коррекция метаболического синдрома является актуальным направлением современной медицины, при этом в ряде случаев оптимального эффекта можно достичь за счет использования природных факторов – например, минеральных вод или их сочетаний с различными фармакологически активными веществами. У белых крыс-самцов линии Вистар ( $n=60$ ) воспроизводили диетуиндуцированный (на основе фруктозы) метаболический синдром. Коррекцию метаболического синдрома осуществляли путем курсового введения нативных минеральных вод «Ессентуки-4», «Машук-19», «Славяновская» и L-карнитина, а также их комбинаций. Введение осуществляли на протяжении 14 дней, после чего в печени животных оценивали изменение активности сукцинатдегидрогеназы, цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и аконитазы. В итоге было установлено, что использование профилактических курсов L-карнитина и в сочетании с минеральными водами «Ессентуки-4» и «Славяновская» у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом привело к повышению активности ци-

тратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы по отношению к нелеченым животным. Стоит отметить, что на фоне сочетанного введения L-карнитина и минеральной воды «Машук-19» также наблюдалось повышение активности аконитазы. Результаты работы позволяют рекомендовать проведение дальнейших экспериментальных и клинических исследований с целью создания практических рекомендаций по сочетанному применению питьевых минеральных вод с L-карнитином в лечебно-реабилитационных мероприятиях для контингента пациентов с социально значимыми заболеваниями, в частности с метаболическим синдромом.

**Ключевые слова:** L-карнитин, минеральная вода, «Ессентуки-4», «Славяновская», «Машук-19», метаболический синдром, крысы, экспериментальная курортология, экспериментальная модель метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) в настоящее время рассматривают как серьезную

медико-социальную проблему. Эксперты ВОЗ охарактеризовали метаболический синдром как пандемию XXI века. Его распространенность составляет 30–40% среди лиц среднего и старшего возраста [1,2].

В системе мероприятий, направленных на предупреждение прогрессирования МС, существенное место наряду с изменением образа жизни, питания, борьбой с факторами риска отводится использованию метаболических субстратов в виде лекарственных средств и природных лечебных факторов, в том числе природных минеральных вод, применение которых позволяет улучшить общее состояние пациентов, добиться потери массы тела, сохранить или восстановить трудоспособность, улучшить обменные процессы, предупредить осложнения [2,3].

В Пятигорском НИИ курортологии на протяжении нескольких десятков лет выполнялись клиничко-экспериментальные исследования, посвященные научной проблематике лечения и профилактики МС и его осложнений [1–4].

Экспериментально нами была выбрана модель диетиндуцированного МС, наиболее доступная для воспроизведения МС у грызунов, отличающаяся хорошей воспроизводимостью и высокой степенью получения достоверных результатов [5].

Использование фруктозы при моделировании МС связано с тем, что фруктоза по сравнению с глюкозой с большей скоростью метаболизируется в печени в жирные кислоты. В отличие от фруктозы, при высоком гепатоцеллюлярном энергетическом статусе, поток глюкозы в гликолиз регулируется на уровне фосфофруктокиназы с обратным ингибированием АТФ и цитратом. Преимущественное участие фруктозы для моделирования выражается, во-первых, в липогенезе, а именно – в том, что фруктоза вызывает гиперлипидемию за счет заметного повышения уровней триглицеридов после приема пищи. Во-вторых,

участвуя в энергетическом гомеостазе, фруктоза, в отличие от глюкозы, не стимулирует прямую секрецию инсулина, так как  $\beta$ -клетки поджелудочной железы имеют очень низкие уровни переносчика глюкозы GLUT5 [6–8].

Экспериментальными исследованиями установлено, что при введении в пищевой стандартный рацион грызунам 10% раствора фруктозы на протяжении 6 недель развивается гипергликемия, триглицеридемия и висцеральное ожирение, повышается масса тела [8].

Инсулин является важным прямым сигналом для центральной нервной системы в долгосрочном регулировании энергетического баланса, а кроме того, косвенно влияет на энергетический баланс, воздействуя на выработку как минимум двух других гормонов. Так, инсулин увеличивает выработку лептина в жировой ткани косвенно, за счет регуляции метаболизма глюкозы в адипоцитах, и есть доказательства того, что инсулин в сочетании с глюкозой участвует в постпрандиальном подавлении секреции грелина [8].

Фармакологические препараты (гипотензивные, гипогликемические, статины) воздействуют лишь на отдельные звенья нарушений гомеостаза, не оказывая при этом комплексного системного воздействия. В то же время ранее отмечены профилактические и терапевтические эффекты питьевых минеральных вод региона КМВ при коррекции метаболических нарушений различного генеза.

На реализацию механизмов действия МВ прежде всего оказывает влияние химический состав воды. Присутствующие в МВ углекислый газ и сероводород проявляют выраженное разнонаправленное воздействие на организм: углекислый газ активизирует регионарное кровообращение, метаболические процессы в тканях, секреторную и ферментативную деятельность пищеварительных желез. Сероводород способствует увеличению содержания сульфгидрильных групп в ткани печени, оказывает положительное влияние на синтез белка [9].

Ряд исследований свидетельствует о значимом лечебно-профилактическом потенциале МВ, включая положительное их воздействие на углеводный обмен, о снижении гипергликемии и глюкозурии, повышении гликогенообразовательной функции печени, стимуляции гексокиназы, усилении проникновения глюкозы в ткани. На реализацию механизмов действия МВ оказывает влияние химический состав воды и ее электропроводность. Присутствующие в МВ углекислый газ и сероводород проявляют выраженное воздействие на организм. Углекислый газ активирует регионарное кровообращение, метаболические процессы в тканях, секреторную и ферментативную деятельность пищеварительных желез. Сероводород способствует увеличению содержания сульфгидрильных групп в тканях печени, оказывает положительное влияние на синтез белка [8,9].

Согласно литературным данным, свободный сульфид водорода, присутствующий в сульфидных МВ, обладает выраженной химической активностью, активирует ферментные системы, увеличивает потребление кислорода, оказывая влияние на гормональную регуляцию метаболических систем, изменяя состояние иммунологической реактивности [10].

L-карнитин как препарат мультитаргетного действия, участвующий в транспорте жирных кислот и продуктов их неполного окисления через митохондриальную мембрану, потенцирует окисление жирных кислот, активацию энергообмена различных тканей. В соответствии с показаниями, L-карнитин, являясь эссенциальным элементом, повышает резерв антиоксидантной системы организма, влияя на разные компоненты метаболического синдрома, что способствует восстановлению нарушенных межсистемных нейроэндокринных регуляторных взаимодействий, опосредованных предрецепторными, рецепторными и внутриклеточными сигнальными путями метаболизма жиров и углеводов. Имеются убедительные подтверждения эффективности

применения карнитина у больных не только с острыми, но и с хроническими расстройствами мозгового кровообращения. Длительность курса лечения и суточные дозы L-карнитина определяются индивидуально [11].

Ранее учеными-курортологами получен положительный опыт усиления биологического потенциала минеральных вод различного состава за счет модификации биогенными металлами (селен), органическими веществами (янтарная кислота) в качестве немедикаментозных средств первичной профилактики и коррекции метаболических нарушений при метаболическом синдроме, токсических поражениях.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, с высокой степенью вероятности можно предположить, что применение курсов питьевых минеральных вод различного состава региона КМВ, модифицированных L-карнитином, будет способствовать снижению выраженности нарушений углеводного и жирового обмена, формируемых при метаболическом синдроме, что определяет актуальность, научную новизну и социально-экономическую значимость данного исследования.

**Цель** исследования – оценка эффективности L-карнитина и минеральных вод «Ессентуки-4», «Славяновская», «Машук-19» в профилактике метаболических нарушений при экспериментальном моделировании диетиндуцированного (на основе фруктозы) метаболического синдрома.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения превентивного действия курсового внутреннего применения модифицированных L-карнитином подземных минеральных вод «Ессентуки-4», «Славяновская», «Машук-19» у крыс проводили экспериментальное моделирование диетиндуцированного (на основе 20% фруктозы)

метаболического синдрома при неограниченном доступе к раствору фруктозы в воде [12].

В соответствии с дизайном эксперимента было проведено контролируемое исследование влияния курсового приема (21 день) нативных и модифицированных L-карнитином минеральных вод (МВ) на здоровых крысах-самцах линии Вистар ( $n=60$ ), при введении в эксперимент в возрасте 2–4-х месяцев, массой 180–270 г. Животных с групповыми и индивидуальными метками распределяли по 5–8 особей в клетках, разделяя на контрольные и опытные группы. Первая, контрольная группа животных (КГ1 – интактная,  $n=5$ ) – без модели МС получала стандартный лабораторный корм и питьевую воду. Вторая контрольная группа и опытная группа (КГ2,  $n=7$ ) – курс водопроводной воды с добавлением L-карнитина. Опытная группа (ОП1,  $n=8$ ) получала курс нативной минеральной воды «Ессентуки-4»; (ОП2,  $n=8$ ) – курс нативной минеральной воды «Славяновская»; (ОП3,  $n=8$ ) – курс нативной минеральной воды «Машук-19»; (ОП4,  $n=8$ ) – курс минеральной воды «Ессентуки-4» с L-карнитином; (ОП5,  $n=8$ ) – курс минеральной воды «Славяновская» с L-карнитином; (ОП6,  $n=8$ ) – курс минеральной воды «Машук-19» с L-карнитином. После предварительного курсового поения L-карнитином и МВ в группах: ОП7 – курсовое поение L-карнитином ( $n=8$ ), ОП8 – курсовое поение нативной минеральной водой «Ессентуки-4» ( $n=8$ ); ОП9 – курсовое поение нативной минеральной водой «Славяновская» ( $n=8$ ); ОП10 – курсовое поение нативной минеральной водой «Машук-19» ( $n=8$ ) проводили моделирование МС в течение 14 дней, свободным поением (неограниченным доступом) 20% раствором фруктозы в водопроводной воде. Группа КГ3-МС без предварительного курсового поения L-карнитином и МВ ( $n=10$ ) была контрольная. После завершения моделирования МС крысы выводились из эксперимента на 37–38-й день (14–15-й день моделирования МС).

Поение нативной и модифицированной МВ осуществляли до моделирования МС, внутрижелудочно, через зонд. Объем вводимой жидкости составлял 1,5 мл на 100 г массы животного. В группе с курсовым поением ВВ и МВ с L-карнитином препарат «Элькар» добавляли из расчета 26,7 мкл препарата на 100 г массы животного.

В ходе работы оценивали изменение активности митохондриальных ферментов в печени крыс. Печень животных (450 мг) гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 1 мМ ЭГТА, 215 мМ маннитола, 75 мМ сукрозы, 0,1% раствора бычьего сывороточного альбумина, 20 мМ HEPES с pH 7,2 (доводили титрованием раствором натрия гидроксида 0,1%). Полученный гомогенат центрифугировали при 1100 г 2 минуты. Супернатант (200 мкл) переносили в пробирки Эппендорфа и наслаивали 10% раствор перколла в соотношении 1:1. Полученную смесь повторно центрифугировали при 18000 г 15 минут. Вторичный супернатант использовали для проведения анализа.

Активность цитратсинтазы оценивали в соответствии с методом, предложенным *Shepherd & Garland*. Метод основан на определении окрашенных продуктов разложения 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойной кислоты). Изменение оптической плотности регистрировали при длине волны  $\lambda$  412 нм, в течение 3 минут, при комнатной температуре. Активность цитратсинтазы выражали в Ед/мг белка. Концентрацию белка определяли по методу Брэдфорда [13].

Активность аконитазы оценивали по степени образования НАДФН в сопряженной реакции, которые катализируются аконитазой и изоцитратдегидрогеназой. Изменения оптической плотности полученных растворов регистрировали при  $\lambda$  340 нм, при 37°C, в течение 2 минут. Активность аконитазы рассчитывали по изменениям оптической плотности, с использованием коэффициента экстинкции  $0,0313 \text{ мкм}^{-1}$  [14].

Активность сукцинатдегидрогеназы оценивали спектрофотометрически, в реакции сукцинат-зависимого восстановления дихлорфенолиндофенола, при добавлении ротенона к анализируемой среде, при  $\lambda$  600 нм. Во время анализа использовались стандартные наборы от Abscam.

Активность цитохром-с-оксидазы определяли по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии KCN при 500 нм. В анализе использовались стандартные наборы от Abscam.

Результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft). Данные представлены в виде  $M \pm SEM$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Нормальность оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка, однородность дисперсии оценивалась с помощью критерия Левена. Статистическую значимость различий между группами оценивали методом одностороннего дисперсионного анализа, с последующей обработкой по критерию Ньюмана – Кейлса, при критическом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения экспериментальных исследований по эффективности коррекции метаболических нарушений L-карнитином и минеральными водами различного химического состава и минерализации после моделирования метаболического синдрома нами были получены следующие результаты. У животных с метаболическим синдромом (табл. 1) и без коррекции отмечено снижение (относительно интактных крыс) активности цитратсинтазы на 51,3% ( $p < 0,05$ ); аконитазы – на 51,0% ( $p < 0,05$ ); цитохром-с-оксидазы – на 58,9% ( $p < 0,05$ ) и сукцинатдегидрогеназы – на 68,9% ( $p < 0,05$ ). У животных, получавших курсовую терапию L-карнитином, отмечено повыше-

ние активности цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и сукцинатдегидрогеназы по отношению к крысам с метаболическим синдромом, но без коррекции на 31,4% ( $p < 0,05$ ); 58,4% ( $p < 0,05$ ) и 56,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1), при этом активность аконитазы статистически значимо не изменилась. Аналогичная тенденция изменений была получена при введении животным комбинации L-карнитин + МВ «Славяновская» и L-карнитин + МВ «Ессентуки-4», а именно: в сравнении с нелечеными животными активность цитратсинтазы увеличилась на 25,7% ( $p < 0,05$ ) и 29,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно; цитохром-с-оксидазы – на 63,4% ( $p < 0,05$ ) и 61,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно, сукцинатдегидрогеназы – на 55,2% ( $p < 0,05$ ) и 54,2% ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что наиболее существенные изменения активности митохондриальных ферментов были получены при коррекции метаболического синдрома сочетанным применением L-карнитина и МВ «Машук-19». Введение крысам данной комбинации способствовало повышению активности цитратсинтазы на 57,6% ( $p < 0,05$ ), аконитазы на 39,2% ( $p < 0,05$ ), цитохром-с-оксидазы на 77,2% ( $p < 0,05$ ) и сукцинатдегидрогеназы на 76,0% ( $p < 0,05$ ) относительно нелеченых животных. При этом активность цитратсинтазы и аконитазы у животных, получавших L-карнитин + МВ «Машук-19», была выше таковой, чем у крыс, которым вводили L-карнитин, на 20,0% ( $p < 0,05$ ) и 26,2% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Также стоит подчеркнуть, что введение изучаемых нативных МВ и L-карнитина животным без сопутствующего патологического фона не оказало значимого влияния на активность митохондриальных ферментов (табл. 1).

Известно, что метаболический синдром тесно связан с развитием митохондриальной дисфункции, при этом митохондрии выступают прежде всего в роли продуцентов активных форм кислорода (АФК), вызывая развитие окислительного стресса.

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ МВ И L-КАРНИТИНА, А ТАКЖЕ ИХ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Группа	Цитратсинтаза, Ед/мг белка	Аконитаза, Ед/мг белка	Цитохром-с-оксидаза, Ед/мг белка	Сукцинатдегидрогеназа, Ед/мг белка
Интактные	15,2±0,8	19,8±0,9	24,6±0,4	30,9±0,9
МС, 20% фруктоза	7,4±0,9#	9,7±1#	10,1±0,6#	9,6±0,3#
МС+славян+элькар	9,32±0,5*	10,6±0,9	16,5±1,1*	14,9±0,6*
МС+В. В+элькар	9,72±0,7*	10,7±1	16±1,1*	15±0,8*
МС+есс4+карнитин	9,58±0,7*	10,7±1,3	16,3±0,3*	14,8±0,4*
МС+машук19+карнитин	11,66±0,8*Δ	13,5±1,2*Δ	17,9±0,7*	16,9±0,5*
карнитин+есс4	15,1±0,6	18,9±0,2	23,4±0,3	29,5±1
машук 19+карнитин	16,7±0,9	18,5±0,4	24,4±0,9	31,1±0,9
карнитин+В. В	14,5±0,4	19,9±0,7	24,8±0,4	29,4±1,1
карнитин+слав	13,6±0,7	19±0,5	23,5±0,8	29,7±1,2
машук 19	13,2±1	18,3±0,7	24±0,4	31,5±0,4
славян	13±0,5	18,6±0,9	23,8±0,9	30,7±0,8

Примечание: # – статистически значимо относительно интактных животных; \* – статистически значимо относительно животных с метаболическим синдромом без коррекции; Δ – статистически значимо относительно животных с метаболическим синдромом, получавших L-карнитин

Окислительный стресс в адипоцитах играет важную роль в патогенезе метаболического синдрома. Избыток питательных веществ в адипоцитах приводит к компенсаторному увеличению митохондриального окисления жирных кислот, повышая содержание ацетил-коэнзима А и увеличивая продукцию НАДН и ФАДН<sub>2</sub> в цикле трикарбоновых кислот. В итоге повышается поступление электронов в митохондриальную дыхательную цепь, при этом некоторые высокореакционные электроны способны выпадать из цепи и приводить к генерации АФК и окислительному стрессу. Кроме того, накопление избыточного количества свободных жирных кислот в адипоцитах вызывает активацию фермента НАДФН-оксидазы и образование избыточного количества АФК [15].

Адипоциты в условиях окислительного стресса экспрессируют маркеры стресса, которые распознаются естественными киллерами (NK) и лимфоцитами CD8. Эти клетки продуцируют интерферон-γ, что приводит к переходу макрофагов жировой ткани из противовоспалительного или M2-состояния в провоспалительное или M1-состояние, инициирующее воспаление. Более того, повышенный окислительный стресс приводит к дальнейшему снижению функции митохондрий за счет повреждения компонентов ЭТЦ и других компонентов митохондрий, что в конечном итоге приводит к фрагментации митохондрий и дальнейшему снижению окислительного фосфорилирования, а также к усилению образования АФК [16].

Таким образом, создается порочный круг, ведущий в конечном итоге к апоптозу адипоцитов. Апоптоз адипоцитов запускает пролиферацию макрофагов М1, высвобождение медиаторов воспаления и прогрессирование местного и системного воспаления, усугубляющее резистентность к инсулину. В дополнение к адипоцитам дисфункция митохондрий в скелетных мышцах вносит значительный вклад в развитие инсулинорезистентности [17]. На начальном этапе повышенная доступность свободных жирных кислот в миоцитах приводит к усилению митохондриального биогенеза и окислению жирных кислот посредством активации пути PGC1 $\alpha$  (транскрипционный коактиватор 1-альфа-рецептора пероксисом), который также участвует в регуляции антиоксидантной защиты митохондрий [18].

Но относительный избыток свободных жирных кислот может приводить к накоплению токсичных липидов, таких как церамид, с последующей резистентностью к инсулину [19].

В настоящее время существуют две стратегии коррекции митохондриальной дисфункции при метаболическом синдроме: активация сиртуин-зависимых реакций митохондриального биогенеза и повышение активности АМФ-зависимой протеинкиназы. Однако эффективных средств, отвечающих требованиям данных концепций, в настоящее время практически нет (исключение составляют некоторые агонисты PPAR $\alpha$  – например, элафибранор) [20].

В связи с этим было проведено исследование, посвященное влиянию нативных МВ и МВ, модифицированных L-карнитином, на изменение митохондриальной функции в условиях экспериментального метаболического синдрома. В итоге было показано, что применение L-карнитина способствовало повышению активности цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы и цитратсинтазы, что может свидетельствовать об увеличении процессов митохондриального биогенеза [21,22].

При этом сочетанное применение L-карнитина с МВ «Славяновская» и «Ессентуки-4» не приводило к значимому повышению эффективности. В то же время комбинированное введение L-карнитина и МВ «Машук-19» приводило к достоверному увеличению активности аконитазы, чего не было отмечено при применении L-карнитина в режиме монотерапии и может свидетельствовать о повышении активности системы антиоксидантной защиты [23,24].

Также на фоне введения животным комбинации L-карнитин + МВ «Машук-19» наблюдалось статистически значимое по отношению к L-карнитину повышение активности цитратсинтазы, указывающей на активацию биогенеза митохондрий *de novo*. Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что применение L-карнитина в сочетании с МВ «Машук-19» увеличивает интенсивность митохондриального биогенеза и активирует систему антиперекисной защиты, что может благоприятно отражаться на течении метаболического синдрома.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало, что сочетанное применение L-карнитина и минеральных вод способствует снижению степени выраженности митохондриальной дисфункции гепатоцитов, что, в свою очередь, может являться предрасполагающим фактором к устранению инсулинорезистентности.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ботвинева Л.А., Мельникова Л.Н., Самсонова Н.А. Современные представления о метаболическом синдроме // Курортная медицина. 2014; 1: 80–95.

2. Ботвинева Л.А., Самсонова Н.А., Купцова Е.Н. Обоснование перспективности лечения и профилактики метаболического синдрома курортными факторами // *Курортная медицина*. 2015; 2: 69–71.
3. Ефименко Н.В., Чалая Е.Н., Кайсинова А.С., Шатров А.М. Медицинская реабилитация больных с метаболическим синдромом с различными сроками лечения на курорте // *Терапевт*. 2017; 2: 19–25.
4. Полушина Н.Д., Фролков В.К., Кожевников С.А., Картазаева В.А. Теоретическое обоснование использования натуральных, искусственных и «обогащенных» минеральных вод как средства первичной профилактики заболеваний // *Значение курортологии в обеспечении здоровья населения России: Сб. статей*. – Пятигорск, 1995: 86–89.
5. Jürgens H., Haass W., Castañeda T.R., Schürmann A., Koebnick C., Dombrowski F., Otto B., Nawrocki A.R., Scherer P.E., Spranger J., Ristow M., Joost H.G., Havel P.J., Tschöp M.H. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice // *Obes. Res.* 2005; 13 (7): 1146–56.
6. Sato Y., Ito T., Uda K., Kanisawa M., Noguchi Y., Cushman S.W., Satoh S. Immunohistochemical localization of facilitated-diffusion glucose transporters in rat pancreatic islets // *Tissue Cell*. 1996; 28(6): 637–43.
7. Bray G.A., Nielsen S.J., Popkin B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 79(4): 537–543.
8. Merino B., Fernández-Díaz C.M., Cózar-Castellano I., Perdomo G. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease // *Nutrients*. 2019; 12(1): 94.
9. Ботвинева Л. А., Кайсинова А.С., Федорова Т.Е. и др. Питательные минеральные воды в восстановительном лечении пациентов с метаболическим синдромом // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*, 2018; 17(1): 16–19.
10. Сопрун Д.С., Ренс В.Ф. Применение питьевых минеральных вод как средство коррекции метаболических нарушений // *Курортная медицина*. 2013; 1: 61–64.
11. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б., Чугунов А.В., Ханмурзаева Н.Б. Применение ацетилкарнитина у пациентов с диабетической полиневропатией // *РМЖ*. 2017; 21: 1591–1594.
12. Botezelli J.D., Dalia R.A., Reis I.M., Barbieri R.A., Rezende T.M., Pelarigo J.G., Codogno J., Gonçalves R., Mello M.A. Chronic consumption of fructose rich soft drinks alters tissue lipids of rats // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010; 2: 43.
13. Shepherd D., Garland P.B. The kinetic properties of citrate synthase from rat liver mitochondria // *The Bioch. J.* 1969; 114(3): 597.
14. Ternette N., Yang M., Laroyia M. Inhibition of mitochondrial aconitase by succination in fumarate hydratase deficiency // *Cell. Rep.* 2013; 3(3): 689–700.
15. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferraa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 // *Int.J. Mol. Sci.* 2022; 23(2): 786.
16. Masschelin P.M., Cox A.R., Chernis N., Hartig S.M. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance // *Front. Physiol.* 2020; 10: 1638.
17. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation // *Immunotargets Ther.* 2016; 5: 47–56.
18. Halling J.F., Pilegaard H. PGC-1 $\alpha$ -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2020; 45(9): 927–936.
19. Garcia-Roves P., Huss J.M., Han D.H., Hancock C.R., Iglesias-Gutierrez E., Chen M., Holloszy J.O. Raising plasma fatty acid concentration induces increased biogenesis of mitochondria in skeletal muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104(25): 10709–10713.

20. Cantó C., Auwerx J. Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD (+)? // *Pharmacol. Rev.* 2012; 64(1): 166–87.
21. Herzig S., Shaw R.J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis // *Nat.Rev. Mol. Cell. Biol.* 2018; 19(2): 121–135.
22. Edwards S.J., Shad B.J., Marshall R.N., Morgan P.T., Wallis G.A., Breen L. Short-term step reduction reduces citrate synthase activity without altering skeletal muscle markers of oxidative metabolism or insulin-mediated signaling in young males // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2021; 131(6): 1653–1662.
23. Rodrigues N.A., Gobatto C.A., Forte L.D. M., Sousa F.A. B., Torsoni A.S., Fante T., Manchado-Gobatto F.B. Load-matched acute and chronic exercise induce changes in mitochondrial biogenesis and metabolic markers // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2021; 46(10): 1196–1206.
24. Ciccarone F., Di Leo L., Lazzarino G., Maulucci G., Di Giacinto F., Tavazzi B., Ciriolo M.R. Aconitase 2 inhibits the proliferation of MCF-7 cells promoting mitochondrial oxidative metabolism and ROS/FoxO1-mediated autophagic response // *Br.J. Cancer*; 122(2): 182–193.

---

## POTENTIATED CYTOPROTECTIVE EFFECTS OF L-CARNITINE AND MINERAL WATERS OF THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION UNDER EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

**V.V. Kozlova, D.I. Pozdnyakov, V.F. Repts**

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia*

Correction of metabolic syndrome is an urgent direction of modern medicine, while in some cases the optimal effect can be achieved through the use of a number of natural factors, for example, mineral waters or their combinations with various pharmacologically active substances. In white male Wistar rats ( $n=60$ ), a diet-induced (fructose-based) metabolic syndrome was reproduced. Correction of the metabolic syndrome was carried out by course administration of native mineral waters «Essentuki-4», «Mashuk-19», «Slavyanovskaya» and L-carnitine, as well as their combinations. The administration was lasted for 14 days, after which changes in the activity of succinate dehydrogenase, citrate synthase, cytochrome c oxidase and aconitase were evaluated in the liver of animals. As a result, it was found that the use of preventive courses of L-carnitine and in combination with mineral waters «Essentuki-4» and «Slavyanovskaya», in rats with experimental metabolic syndrome led to an increase in the activity of citrate synthase, cytochrome-c-oxidase and succinate dehydrogenase in relation to untreated animals. It is worth noting that against the background of the combined administration of L-carnitine and «Mashuk-19» mineral water, an increase in aconitase activity was also observed. The results of the work allow us to recommend further experimental and clinical studies in order to create practical recommendations for the combined use of drinking mineral waters with L-carnitine in therapeutic and rehabilitation measures for a contingent of patients with socially significant diseases, in particular with metabolic syndrome.

**Keywords:** L-carnitine, mineral water, «Essentuki-4», «Slavyanovskaya», «Mashuk-19» metabolic syndrome, rats, experimental balneology, experimental model of metabolic syndrome