

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ СТЕНКИ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ ПРИ КОРРЕКЦИИ ТОКОФЕРОЛОМ

Бутолин Е. Г.¹, Вольхина И. В.², Исупова Е. А.¹

¹Ижевская государственная медицинская академия (ИГМА), 426056, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ), 194100, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: Вольхина Ирина Витальевна, к.б.н., доцент кафедры биохимии СПбГПМУ. e-mail: volchinaiv@gmail.com

For correspondence: Irina V. Volkhina, PhD, Associate Professor, Department of Biochemistry, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: volchinaiv@gmail.com

Information about authors:

Butolin E. G., <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>

Volkhina I. V., <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>

Isupova E. A., <https://orcid.org/0000-0001-6643-2912>

РЕЗЮМЕ

При сахарном диабете у многих больных наблюдается диабетическая энтеропатия. Сialogликоконъюгаты играют важную роль в обеспечении нормальной работы кишечника. Токоферолы оказывают защитные эффекты на барьерную функцию кишечника. Целью исследования являлось сравнительное изучение влияния α -токоферола на показатели обмена сialogликоконъюгатов в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым сахарным диабетом. Материал и методы. Исследование выполнено на беспородных самцах крыс-альбиносов массой 180-220 г. Животные были поделены случайным образом на контрольную (I) и опытные (II, III) группы. У крыс II и III групп экспериментальный сахарный диабет вызвали подкожным однократным введением аллоксана тетрагидрата (170 мг/кг массы тела). Крысы III группы (СД+Е) получали per os α -токоферол (2 мг/100 г массы тела) ежедневно начиная с 4 по 40 дни опытов после индукции диабета. У всех животных был произведен забор биологического материала. В плазме крови изучали содержание глюкозы для контроля развития аллоксанового диабета, в стенке тонкой кишки исследовали уровень свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, а также показатели сиалидазной активности на 5, 10, 20, 30 и 40 дни опытов. Результаты. В результате проведенного исследования были выявлены изменения скорости обмена сialogликоконъюгатов стенки тонкой кишки животных с аллоксановым сахарным диабетом, которые могут быть связаны с изменением метаболизма в данных клетках для адаптации организма крыс при длительном повышении содержания глюкозы в плазме крови на фоне гипoinsулинемии. При введении α -токоферола наблюдалось уменьшение уровня всех исследуемых фракций сиаловых кислот в стенке тонкой кишки у экспериментальных крыс к окончанию эксперимента. Заключение. Применение токоферола положительно повлияло на исследуемые метаболические нарушения, вызванные развитием аллоксанового сахарного диабета, что привело к уменьшению изменений показателей обмена сialogликоконъюгатов в стенке тонкой кишки крыс.

Ключевые слова: сиаловые кислоты; сialogликоконъюгаты; тонкая кишка; токоферол; аллоксановый диабет; сиалидаза.

FEATURES OF METABOLISM OF SIALOGLYCOCONJUGATES OF THE SMALL INTESTINAL WALL OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES WHEN CORRECTED WITH TOCOPHEROL

Butolin E. G.¹, Volkhina I. V.², Isupova E. A.¹

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

Diabetic enteropathy occurs in many patients with diabetes mellitus. Sialoglycoconjugates play an important role in ensuring normal intestinal function. Tocopherols exert protective effects on the intestinal barrier function.

The aim of the study was to comparatively investigate the effect of α -tocopherol on the metabolic parameters of sialoglycoconjugates of the small intestinal wall of rats with alloxan-induced diabetes mellitus. Material and Methods. The study was performed on mongrel male albino rats weighing 180-220 g. The animals were divided randomly into control (I) and experimental (II, III) groups. In rats of groups II and III experimental diabetes mellitus was induced by subcutaneous single injection of alloxan tetrahydrate (170 mg/kg body weight). Group III rats (SD+E) received per os α -tocopherol (2 mg/100 g body weight) daily from days 4 to 40 of the experiments after induction of diabetes. Biological material was collected from all animals. Blood plasma glucose content was studied to control the development of alloxan diabetes, and the levels of free, oligo- and protein-bound sialic acids and sialidase activity were examined in the small intestine wall on days 5, 10, 20, 30 and 40 of the experiments. Results. The study revealed changes in the rate of metabolism of sialoglycoconjugates of the small intestine wall of animals with alloxan diabetes mellitus, which may be

associated with changes in metabolism in these cells for adaptation of the rat organism at prolonged increase in blood plasma glucose content on the background of hypoinsulinaemia. When α -tocopherol was administered, a decrease in the level of all studied sialic acid fractions in the wall of small intestine in experimental rats by the end of the experiment was observed. Conclusion. The application of tocopherol had a positive effect on the studied metabolic disorders caused by the development of alloxan diabetes mellitus, which led to a decrease in the changes of sialoglycoconjugate metabolism parameters in the wall of the small intestine of rats.

Key words: sialic acids; sialoglycoconjugates; small intestine; tocopherol; alloxan diabetes; sialidase.

К социально-значимым неинфекционным заболеваниям относится сахарный диабет (СД) с эпидемическими темпами роста распространенности [1]. При данном заболевании от 30 до 83% висцеральных поражений приходится на изменения органов пищеварения [2; 3]. На более высокую встречаемость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных СД влияют их возраст, длительность и тяжесть СД, его осложнения, а также уровень гликированного гемоглобина [4]. Отмечается, что немаловажную роль в патогенезе диабетической энтеропатии играет окислительный стресс [5].

Сиаловые кислоты (СК) являются О- и N-замещёнными производными нейраминовой кислоты [6]. Они являются важными концевыми компонентами многих сialogликопротеинов и ганглиозидов, в том числе гликозилированных кислых муцинов, которые в большом количестве синтезируются бокаловидными клетками стенки кишечника [7]. Также СК в качестве моносахаридных остатков различных сialogликоконъюгатов участвуют в регуляции метаболизма, маскируя участки распознавания и выступая в качестве лигандов. Повышение уровня общих и свободных СК в плазме крови и тканях отмечается при многих нарушениях обмена веществ в организме [8]. Исследуется участие СК в развитии вирусных, сердечно-сосудистых и других заболеваний [9].

Витамин Е изучали на возможность противодействия развитию побочных осложнений СД [10]. Длительная гипергликемия при СД связана с повышенным образованием АФК, что приводит к снижению активности эндогенных (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) и экзогенных (в частности, витамина Е) антиоксидантов [11]. В результате введения токоферола крысам, получавших NaAsO₂, наблюдалось повышение АОЗ и улучшение гистоморфометрических параметров в желудочно-кишечном тракте [12]. Токоферолы оказывают защитные эффекты на барьерную функцию кишечника и вызывают благоприятные изменения кишечной микробиоты у мышей с колитом [13].

Параллельно витамин Е обладает противовоспалительным действием [11]. Изоформы токофе-

ролов подавляют катализируемую циклооксигеназой продукцию простагландина E₂ (PGE₂), а также опосредованную 5-LOX продукцию лейкотриенов [10].

Целью исследования являлось сравнительное изучение влияния токоферола на показатели обмена сialogликоконъюгатов стенки тонкой кишки крыс с аллоксановым сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на беспородных самцах крыс-альбиносов массой 180-220 г. Животные были поделены случайным образом на контрольную (I) и опытные (II, III) группы. У крыс II и III групп экспериментальный сахарный диабет вызывали подкожным однократным введением аллоксана тетрагидрата (170 мг/кг массы тела). Крысы III группы (СД+Е) получали per os α -токоферол (2 мг/100 г массы тела) ежедневно начиная с 4 по 40 дни опытов после индукции диабета. У всех животных был произведен забор биологического материала. В плазме крови изучали содержание глюкозы для контроля развития аллоксанового диабета, в стенке тонкой кишки исследовали уровень свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, а также показатели сиалидазной активности на 5, 10, 20, 30 и 40 дни опытов.

Для мониторинга развития диабета исследовали содержание глюкозы в плазме крови животных глюкозооксидазным методом, а также определяли в стенке тонкой кишки уровень свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, измеряли сиалидазную активность с помощью набора «СиалоТест» (НПЦ Эко-Сервис, Россия) на 5, 10, 20, 30 и 40 дни опытов.

Исследование выполняли в соответствии с Национальным стандартом РФ и приказом Минздрава России о правилах надлежащей лабораторной практики, согласно утвержденному письменному протоколу, одобренному локальным биоэтическим комитетом Ижевской государственной медицинской академии.

Для создания баз первичных данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel. Статистическая обработка всех полученных значений проводилась с помощью па-

кета прикладных программ Statistica 6.0. Тип распределения изучаемых показателей определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медиан, а также минимальных и максимальных значений. Оценку достоверности различий полученных результатов (р) между независимыми выборками осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения всех исследуемых показателей представлены в Таблице 1. Полученные показатели гликемии у крыс I-й группы со-

ответствовали значению 6,03 [5,19;6,5] ммоль/л. В результате введения аллоксана у животных II-й и III-й групп развивался экспериментальный СД. Подтверждением вызванных изменений служила устойчивая гипергликемия у данных животных. В качестве исключения отмечается 10-й день опытов у грызунов с СД на фоне введения токоферола (таблица 1). При этом уровень гликемии соответствовал 6,78 [4,97;10,9] ммоль/л.

У крыс II и III групп отмечались разнонаправленные отличия между уровнями гликемии на 10 и 20 дни наблюдений. Имеются литературные данные о том, что витамин Е улучшает содержание глюкозы, инсулина и восстановленного глутатиона в крови у пациентов с СД [15].

Таблица 1. Содержание глюкозы в плазме крови и показатели обмена сиалогликоконъюгатов в стенке тонкой кишки крыс с СД на фоне введения токоферола.

Table 1. Plasma glucose content and sialoglycoconjugate metabolism indices in the small intestinal wall of rats with diabetes mellitus after administration of tocopherol.

Показатель, группа		Дни эксперимента					
		конт-роль	5	10	20	30	40
Глюкоза ммоль/л	СД	6,03 [5,19; 6,5]	9,76 [7,55; 21,94]*	13,02 [11,8;23,05]*	8,22 [6,19;12,5]*	15,7 [10,98;38,06]*	11,9 [5,89;17,11]*
	СД+Е		9,14 [6,32;16,26]*	6,78 [4,97;10,9]**	12,7 [11,9;27,3]**	11,8 [9,64;15,62]*	8,63 [6,25;14,39]*
ССК мМоль/кг	СД	0,17 [0,11; 0,21]	0,46 [0,30; 0,85]*	0,49 [0,40; 0,68]*	0,51 [0,32; 0,96]*	0,55 [0,47; 1,06]*	0,85 [0,68; 1,28]*
	СД+Е		0,48 [0,30; 0,51]*	0,44 [0,26; 0,62]*	0,50 [0,40; 0,59]*	0,64 [0,53; 0,96]*	0,48 [0,32; 0,72]**
ОСК мМоль/кг	СД	1,53 [1,15; 2,29]	4,30 [2,49; 8,22]*	3,83 [3,06; 5,93]*	3,93 [2,47; 8,03]*	4,69 [3,63; 9,18]*	8,61 [5,74; 14,3]*
	СД+Е		6,51 [4,97; 9,56]**	4,02 [3,82; 6,69]*	4,88 [4,21; 5,36]*	4,02 [2,87; 9,18]*	4,59 [1,91; 6,89]**
БСК мМоль/кг	СД	8,46 [6,88; 9,17]	16,9 [12,9; 22,4]*	19,21 [14,05; 21,2]*	29,4 [14,3; 33,3]*	30,82 [20,64; 36,1]*	30,1 [25,8; 37,3]*
	СД+Е		19,2 [15,5; 22,4]*	19,1 [13,8; 22,9]*	11,47 [6,59; 17,5]**	20,1 [17,2; 21,5]**	17,8 [9,17; 23,5]**
СА мМоль/кг/час	СД	0,27 [0,18; 0,36]	0,27 [0,15; 0,44]	0,25 [0,15; 0,55]	0,25 [0,04; 0,58]	0,46 [0,15; 0,98]*	0,66 [0,15; 1,24]*
	СД+Е		0,31 [0,22; 0,36]	1,08 [0,18; 2,18]**	0,60 [0,04; 1,13]	0,44 [0,07; 1,27]	0,27 [0,07; 0,66]

Примечание: * – различия с контролем и показателями разных исследованных групп статистически значимы ($p < 0,05$), ** – различия показателей между 2-й и 3-й группами статистически значимо ($p < 0,05$)

У крыс с аллоксановым СД в стенке тонкой кишки определяемые показатели обмена сиалогликоконъюгатов, к которым относились значения содержания свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот (соответственно ССК, ОСК,

БСК) были выше, чем аналогичные исследуемые концентрации у контрольных животных на протяжении всего периода наблюдений (таблица 1). Наибольшие значения содержания ССК и ОСК в стенке тонкой кишки выявлялись к последне-

му (40-му) дню эксперимента, а максимальные значения БСК в этих же тканях были отмечены на 20, 30 и 40 дни наблюдений. В стенке тонкой кишки животных II-й группы СА статистически значимо отличалось от контрольных значений на 30 и 40 дни опытов.

У крыс с аллоксановым СД на фоне введения α -токоферола в стенке тонкой кишки содержание исследуемых показателей (ССК, ОСК, БСК) превышали значения животных I-й группы в течение всех исследуемых дней. Содержание ССК максимально повышалось на 30-й день, соответствуя значению 0,64[0,53; 0,96] ммоль/кг. Между показателями глюкозы в плазме крови и уровнями ССК в стенке тонкой кишки животных группы СД+Е наблюдалась положительная корреляционная связь, равная значению $r=0,77$. Полученные значения СА в стенке тонкой кишки крыс с экспериментальным СД на фоне введения α -токоферола статистически значимо увеличивались к 10-му дню эксперимента.

Таким образом у крыс с аллоксановым СД при коррекции токоферолом показатели всех трех фракций СК в стенке тонкой кишки превосходили значения животных I-й группы в течение всего периода исследований. У животных с аллоксановым СД в стенке тонкой кишки похожая динамика изменений уже отмечалась при изучении метаболизма сиалогликоконъюгатов на фоне введения липоевой кислоты [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных сахарным диабетом отмечается прогрессирование метаболических нарушений, в том числе в соединительной ткани [17]. Выявлено, что в результате воздействия различных стрессогенных факторов на исследуемый организм, к которым относятся воздействия вращающегося электрического поля, иммобилизация, СД, воспалительные процессы, происходит значительное увеличение показателей всех фракций СК в плазме крови и изучаемых тканях [16; 18].

В данном исследовании выявлено одновременное увеличение содержания БСК и повышение концентрации ССК с СА в стенке тонкой кишки у грызунов II группы. Таким образом наблюдалась активация обмена сиалосодержащих веществ в стенке тонкой кишки крыс при экспериментальном СД.

Повышение содержания ССК в стенке тонкой кишки экспериментальных крыс сигнализирует об активном их отщеплении от различных сиалогликоконъюгатов с помощью сиалидаз (NEU), которые локализуются в мембранах и лизосомах клеток.

Повышение СА в стенке тонкой кишки животных с экспериментальным диабетом можно

объяснить активацией лизосомальных сиалидаз и, как следствия, отщеплением СК от сиалогликоконъюгатов внутри клетки. Также свой вклад в данный процесс могут внести мембранные сиалидазы, которые участвуют в изменении рецепторных структур клеточных мембран в условиях СД, оксидативного стресса и хронической гипергликемии. Десиалирование сиалосодержащих соединений может приводить к распознаванию молекул и клеток иммунной системой [20]. Избыточная экспрессия NEU3, локализованной в клеточной мембране, значительно повышает резистентность кардиомиоцитов к ишемии и реперфузионному повреждению за счет активации сигнальных путей HIF-1 α и Akt/Erk [21]. Активность рецептора к инсулину повышается в результате его десиалирования с участием NEU1 [22].

Показана особая роль сиалидаз в контроле трансмембранной передачи сигналов посредством модуляции ганглиозидов [23]. При СД 2 типа увеличение содержания ганглиозидов наблюдалось в сыворотке крови и мышечных клетках [24], при этом изменялся состав ганглиозидов хиломикрон, доступных для поглощения периферическими тканями [25]. Jennemann R., et al. [26] отмечают, что ганглиозиды GM3 и GD3 β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы положительно влияют на функцию Glut2, чтобы адекватно реагировать на гипергликемию. В энтероцитах транспорт глюкозы через базальную мембрану вне зависимости от присутствия инсулина осуществляется также с помощью Glut2 [27].

В связи с вышесказанным, в стенке тонкой кишки крыс с экспериментальным СД может происходить изменение скорости синтеза сиалогликопротеинов, что подтверждается увеличением содержания БСК в этих тканях.

Отмечается высокая скорость метаболизма в активно делящихся клетках стенки кишечника, где синтезируются и экскретируются многочисленные пищеварительные ферменты, субстраты связывающие белки, муцины, иммуноглобулины. В энтероцитах идут активные изменения поступивших в них продуктов переваривания различных веществ: изомеризация моносахаридов, а также синтез триацилглицеринов, фосфолипидов, аполипопротеинов и транспорт их в составе хиломикронов в кровь.

Слизистый слой является важным компонентом кишечного барьера. Исследования Conte M., et al. [28] показали связь повреждения кишечного барьера с изменениями слизистого слоя и сниженной экспрессией мРНК нескольких муцинов (MUC2, MUC12, MUC13, MUC15, MUC20, MUC21) и антимикробных пептидов (HD4 и HD5) у пациентов с СД1. Изменения слизистого

слоя коррелировали со снижением относительного содержания бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, которые регулируют экспрессию муцина и иммунный гомеостаз кишечника [28].

Поступление витамина Е крысам III группы приводило к снижению уровня всех фракций сиаловых кислот и уменьшению СА в стенке тонкой кишки к концу наблюдений по сравнению с показателями обмена сиалогликоконъюгатов у животных с аллоксановым сахарным диабетом.

Снижение концентрации БСК стенки тонкой кишки крыс III группы по сравнению со значениями показателей животных II группы возможно связано со способностью витамина Е регулировать микробиоту кишечника, изменяя работу иммунной системы организма и метаболизм бактерий, которые, в свою очередь, влияют на размножение микроорганизмов [10].

Присутствие витамина Е отмечается во всех клеточных мембранах. Miyazawa T., et al. [29] подчеркивают способность α -токоферола стабилизировать мембраны. Предполагается, что активность некоторых сигнальных ферментов регулируется окислительно-восстановительным состоянием, поэтому антиоксидантная активность витамина Е может влиять на передачу информации, в частности, путем снижения активности фосфолипазы A2, которая необходима для образования эйкозаноидов, ингибирования активности протеинкиназы C [10; 29].

Таким образом токоферол благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, уменьшению гипергликемии, стабилизации мембран, влиянию на работу рецепторных структур и мембранных ферментов, благотворному действию на микробиоту кишечника оказывает воздействие на состояние обмена сиалогликоконъюгатов в стенке тонкой кишки животных и может улучшать состояние организма при экспериментальном сахарном диабете у крыс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение скорости обмена сиалогликоконъюгатов стенки тонкой кишки животных с аллоксановым диабетом, по-видимому, связано с изменением метаболизма в данных тканях для адаптации исследуемого организма при хронических гипoinsулинемии и гипергликемии. Введение α -токоферола крысам с экспериментальным СД приводило к снижению показателей всех исследованных фракций СК и уменьшению значений СА в стенке тонкой кишки животных к концу периода наблюдений по сравнению с показателями обмена сиалогликоконъюгатов у животных с аллоксановым сахарным диабетом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. doi:10.14341/DM12759.
2. Ибрагимова Л. И., Колпакова Е. А., Дзагахова А. В., Егшатын Л. В., Покровская Е. В., Деревянко О. С., Никонова Т. В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. Сахарный диабет. 2021;24(1):62-69. doi:10.14341/DM10326.
3. Павленко О. А., Трынченкова Н. Н., Ворожцова И. Н., Олейник О. А., Самойлова Ю. Г., Харахулах М. И. Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа. Медицинский совет. 2022;16(23):168-173. doi:10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173.
4. Федорченко Ю. Л., Корнеева Н. В., Евсеев А. Н., Мартынюк М. В. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом. Хабаровск: Изд. ДВГУ; 2020.
5. Thomas H. Diabetes: Circulating factors implicated in diabetic enteropathy. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(12):688. doi:10.1038/nrendo.2015.184.
6. Видершайн Г. Я. Гликобиология: успехи, проблемы и перспективы. Биохимия. 2013;78(7):877-900.
7. Breugelmans T., Oosterlinck B., Arras W., Ceuleers H., De Man J., Hold G. L., De Winter B. Y., Smet A. The role of mucins in gastrointestinal barrier function during health and disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):455-471. doi:10.1016/S2468-1253(21)00431-3.
8. Вольхина И. В., Бутолин Е. Г. Клинико-диагностическое значение определения сиаловых кислот в биологических объектах. Биомедицинская химия. 2022;68(1):7-17. doi:10.18097/PBMC20226801007.
9. Doostkam A., Malekmakan L., Hosseinpour A., Janfeshan S., Roozbeh J., Masjedi F. Sialic acid: an attractive biomarker with promising biomedical applications. Asian Biomed (Res Rev News). 2022 Aug 31;16(4):153-167. doi:10.2478/abm-2022-0020.
10. Ciarcià G., Bianchi S., Tomasello B., Acquaviva R., Malfa G. A., Naletova I., Mantia A., Di Giacomo

- C. Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2473. doi:10.3390/biomedicines10102473.
11. Vincenzo A. D., Tana C., Hadi H., Pagano C., Vettor R., Rossato M. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5101. doi:10.3390/ijms20205101.
12. Oladokun O. O., Olaleye T. C., Moses N. M., Oladosu O. A., Babatunde A. A., Adedokun K. I., Owonikoko M. W., Ajeigbe K.O. Tocopherol Enhances the Antioxidant Defense System and Histomorphometric Parameters in The Gastrointestinal Tract of Rats Treated with Sodium Arsenite. *Niger J Physiol Sci*. 2022;37(1):83-92. doi:10.54548/njps.v37i1.11.
13. Liu K. Y., Nakatsu C. H., Jones-Hall Y., Kozik A., Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:180-189. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017.
14. Loginov P. V. The effect of vitamin E (α -tocopherol) on functional condition of hypothalamic-pituitary-testicular complex in wistar male rats. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2005;7:50-51 (in Russ.).
15. El-Aal A. A., El-Ghffar E. A. A., Ghali A. A., Zughbur M. R., Sirdah M. M. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab. Syndr*. 2018;12:483-489.
16. Вольхина И. В., Бутолин Е. Г. Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом. *Педиатр*. 2020;11(1):37-42. doi:10.17816/ped11137-42.
17. Савинова Н. В., Данилова О.В., Переведенцева С. Е., Трофимова С. Р., Наумова Н. Г. Динамика метаболизма коллагена в тканях крыс с экспериментальным диабетом, протекающим на фоне хронического эмоционального стресса. *Молекулярная медицина*. 2021;19(4):52-58. doi:10.29296/24999490-2021-04-09.
18. Воронцова Т. С., Васильева Н. Н., Бутолин Е. Г., Иванов В. Г., Исакова Л. С. Влияние вращающихся электрических полей на биополимеры печени: экспериментальное исследование. *Экология человека*. 2023;30(2):129-138. doi:10.17816/humeco111558.
19. Jiang M., Li X., Zhang J., Lu Y., Shi Y., Zhu C., Liu Y., Qin B., Luo Z., Du Y., Luo L., Peng L., You J. Dual Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidation Stress Manipulates the Polarization of Macrophages under Hypoxia to Sensitize Immunotherapy. *ACS Nano*. 2021;15(9):14522-14534. doi:10.1021/acsnano.1c04068.
20. Щегравина Е. С., Сачкова А. А., Усова С. Д., Нючев А. В., Грачева Ю. А., Федоров А. Ю. Направленная доставка с применением углеводных систем: ожидания и реальность. *Биоорганическая химия*. 2021;47(1):76-105. doi:10.31857/S013234232101022X.
21. Piccoli M., Coviello S., Canali M.E., Rota P., Rocca P., Cirillo F., Lavota I., Tarantino A., Ciconte G., Pappone C., Ghirildi A., Anastasia L. Neu3 Sialidase Activates the RISK Cardioprotective Signaling Pathway during Ischemia and Reperfusion Injury (IRI). *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6090. doi:10.3390/ijms23116090.
22. Fougere A., Pan X., Smutova V., Heveker N., Cairo C. W., Issad T., Larrivée B., Medin J. A., Pshezhetsky A. V. Neuraminidase 1 activates insulin receptor and reverses insulin resistance in obese mice. *Mol. Metab*. 2018;12:76-88. doi: 10.1016/j.molmet.2018.03.017.
23. Miyagi T., Yamamoto K. Sialidase NEU3 and its pathological significance. *Glycoconj J*. 2022;39(5):677-683. doi: 10.1007/s10719-022-10067-7.
24. Bozic J., Markotic A., Cikes-Culic V., Novak A., Borovac J.A., Vucemilovic H., Trgo G., Ticinovic K.T. Ganglioside GM3 content in skeletal muscles is increased in type 2 but decreased in type 1 diabetes rat models: implications of glycosphingolipid metabolism in pathophysiology of diabetes. *J Diabetes*. 2018;10(2):130-139. doi:10.1111/1753-0407.12569.
25. Serna I., Beveridge M., Wilke M., Ryan E., Clandinin M., Mazurak V. Interorgan Metabolism of Ganglioside Is Altered in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2022;10(12):3141. doi:10.3390/biomedicines10123141.
26. Jennemann R., Kaden S., Volz M., Nordström V., Herzer S., Sandhoff R., Gröne H-J. Gangliosides modulate insulin secretion by pancreatic beta cells under glucose stress. *Glycobiology*. 2020;30(9):722-734. doi:10.1093/glycob/cwaa022.
27. Baud G., Raverdy V., Bonner C., Daoudi M., Caiazzo R., Pattou F. Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016;12 -(6):1206-1212.
28. Conte M., Cosorich I., Ferrarese R., Cencicchio M., Nobili A., et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBioMedicine*. 2023;91:104567. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104567.
29. Miyazawa T., Burdeos G., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory

Redox Interactions. IUBMB Life. 2019;71(4):430-441. doi:10.1002/iub.2008.

REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221 (in Russ.). doi:10.14341/DM12759.
2. Ibragimova L. I., Kolpakova E. A., Dzagakhova A. V., Egshatyan L. V., Pokrovskaya E. V., Derevyanko O. S., Nikonova T. V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):62-69 (in Russ.). doi:10.14341/DM10326.
3. Pavlenko O. A., Trynchenkova N. N., Vorozhova I. N., Olejnik O. A., Samojlova Ju. G., Harahulah M. I. Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus. *Medicinskij sovet*. 2022;16(23):168-173 (in Russ.). doi:10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173.
4. Fedorchenko YU. L., Korneeva N. V., Evseev A. N., Martynyuk M. V. *Zabolevaniya verkhnih otdelov zheludочно-kishechnogo trakta u bol'nyh saharnym diabetom*. Habarovsk: Izd. DVGU; 2020. (in Russ.).
5. Thomas H. Diabetes: Circulating factors implicated in diabetic enteropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):688. doi:10.1038/nrendo.2015.184
6. Wiederschein G. Ya. Glycobiology: achievements, problems and prospects. *Biochemistry*. 2013;78(7):877-900.
7. Breugelmans T., Oosterlinck B., Arras W., Ceuleers H., De Man J., Hold G. L., De Winter B. Y., Smet A. The role of mucins in gastrointestinal barrier function during health and disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):455-471. doi:10.1016/S2468-1253(21)00431-3.
8. Vol'hina I. V., Butolin E. G. Clinical and diagnostic significance of the determination of sialic acids in biological objects. *Biomedical Chemistry*. 2022; 68(1):7-17 (in Russ.). doi:10.18097/PBMC20226801007
9. Doostkam A., Malekmakan L., Hosseinpour A., Janfeshan S., Roozbeh J., Masjedi F. Sialic acid: an attractive biomarker with promising biomedical applications. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2022 Aug 31;16(4):153-167. doi:10.2478/abm-2022-0020
10. Ciarcià G., Bianchi S., Tomasello B., Acquaviva R., Malfa G. A., Naletova I., Mantia A., Di Giacomo C. Vitamin E and Non-Communicable Diseases: A Review. *Biomedicines*. 2022;10(10):2473. doi:10.3390/biomedicines10102473.
11. Vincenzo A. D., Tana C., Hadi H., Pagano C., Vettor R., Rossato M. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Metabolic Properties of Tocopherols and Tocotrienols: Clinical Implications for Vitamin E Supplementation in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5101. doi:10.3390/ijms20205101
12. Oladokun O. O., Olaleye T. C., Moses N. M., Oladosu O. A., Babatunde A. A., Adedokun K. I., Owonikoko M. W., Ajeigbe K. O. Tocopherol Enhances the Antioxidant Defense System and Histomorphometric Parameters in The Gastrointestinal Tract of Rats Treated with Sodium Arsenite. *Niger J Physiol Sci*. 2022;37(1):83-92. doi:10.54548/njps.v37i1.11
13. Liu K. Y., Nakatsu C. H., Jones-Hall Y., Kozik A., Jiang Q. Vitamin E alpha- and gamma-tocopherol mitigate colitis, protect intestinal barrier function and modulate the gut microbiota in mice. *Free Radic Biol Med*. 2021;163:180-189. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.017
14. Loginov P. V. The effect of vitamin E (α -tocopherol) on functional condition of hypothalamic-pituitary-testicular complex in wistar male rats. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2005;7:50-51. (in Russ.).
15. El-Aal A. A., El-Ghffar E. A. A., Ghali A. A., Zughbur M. R., Sirdah M. M. The effect of vitamin C and/or E supplementations on type 2 diabetic adult males under metformin treatment: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Diabetes Metab. Syndr*. 2018;12:483-489.
16. Volkina I. V., Butolin E. G. Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small intestine of rats with alloxan diabetes. *Pediatr*. 2020;11(1):37-42 (in Russ.). doi:10.17816/ped11137-42.
17. Savinova N. V., Danilova O. V., Perevedentseva S. E., Trofimova S. R., Naumova N. G. Dynamics of collagen metabolism in tissues of rats with experimental diabetes occurring on the background of chronic emotional stress. *Molekulyarnaya medicina*. 2012;19(4):52-58 (in Russ.). doi:10.29296/24999490-2021-04-09.
18. Vorontsova T. S., Vasileva N. N., Butolin E. G., Ivanov V. G., Isakova L. S. Effects of rotating electric fields on liver biopolymers: an experimental study. *Ekologiya cheloveka*. 2023;30(2):129-138 (in Russ.). doi:10.17816/humeco111558.
19. Jiang M., Li X., Zhang J., Lu Y., Shi Y., Zhu C., Liu Y., Qin B., Luo Z., Du Y., Luo L., Peng L., You J. Dual Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidation Stress Manipulates the Polarization of Macrophages under Hypoxia to Sensitize Immunotherapy. *ACS Nano*. 2021;15(9):14522-14534. doi:10.1021/acsnano.1c04068.
20. Shchegravina E. S., Sachkova A. A., Usova S. D., Nyuchev A. V., Gracheva Y. A., Fedorov A.

Y. Target Delivery Using Carbohydrate Systems: Expectations and Reality. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021;47(1):76-105 (in Russ.). doi:10.31857/S013234232101022X.

21. Piccoli M., Coviello S., Canali M.E., Rota P., Rocca P., Cirillo F., Lavota I., Tarantino A., Ciconte G., Pappone C., Ghirildi A., Anastasia L. Neu3 Sialidase Activates the RISK Cardioprotective Signaling Pathway during Ischemia and Reperfusion Injury (IRI). *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6090. doi:10.3390/ijms23116090.

22. Fougerat A., Pan X., Smutova V., Heveker N., Cairo C. W., Issad T., Larrivée B., Medin J. A., Pshezhetsky A. V. Neuraminidase 1 activates insulin receptor and reverses insulin resistance in obese mice. *Mol. Metab*. 2018;12:76-88. doi:10.1016/j.molmet.2018.03.017.

23. Miyagi T., Yamamoto K. Sialidase NEU3 and its pathological significance. *Glycoconj J*. 2022;39(5):677-683. doi:10.1007/s10719-022-10067-7.

24. Bozic J., Markotic A., Cikes-Culic V., Novak A., Borovac J. A., Vucemilovic H., Trgo G., Ticinovic K. T. Ganglioside GM3 content in skeletal muscles is increased in type 2 but decreased in type 1 diabetes rat models: implications of glycosphingolipid metabolism in pathophysiology of diabetes. *J*

Diabetes. 2018;10(2):130-139. doi:10.1111/1753-0407.12569.

25. Serna I., Beveridge M., Wilke M., Ryan E., Clandinin M., Mazurak V. Interorgan Metabolism of Ganglioside Is Altered in Type 2 Diabetes. *Biomedicines*. 2022;10(12):3141. doi:10.3390/biomedicines10123141.

26. Jennemann R., Kaden S., Volz M., Nordström V., Herzer S., Sandhoff R., Gröne H-J. Gangliosides modulate insulin secretion by pancreatic beta cells under glucose stress. *Glycobiology*. 2020;30(9):722-734. doi: 10.1093/glycob/cwaa022.

27. Baud G., Raverdy V., Bonner C., Daoudi M., Caiazzo R., Pattou F. Sodium glucose transport modulation in type 2 diabetes and gastric bypass surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016; 12 (6): 1206-1212.

28. Conte M., Cosorich I., Ferrarese R., Cencicchio M., Nobili A. et al. Alterations of the intestinal mucus layer correlate with dysbiosis and immune dysregulation in human Type 1 Diabetes. *EBioMedicine*. 2023;91:104567. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104567.

29. Miyazawa T., Burdeos G., Itaya M., Nakagawa K., Miyazawa T. Vitamin E: Regulatory Redox Interactions. *IUBMB Life*. 2019;71(4):430-441. doi:10.1002/iub.2008.