



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 11012 – Конкурсна сесия 2011:

„Витамин К статус и показатели на енергийния метаболизъм в експериментални и клинични условия“

Ръководител: Доц. д-р Мария Делчева Желязкова – Савова, дм

Остеокалцинът (ОС) е витамин К зависим протеин от костен произход. В кръвта се откриват и двете му форми – карбоксилиран (сОС) и некарбоксилиран (ucОС). Въпреки, че се смята за показател на костно формиране, неговата функция в костите остава неясна. Съвременният научен интерес е фокусиран върху ролята на ОС по отношение регулацията на енергийния метаболизъм. Предклинични данни върху генетично модифицирани мишки приписват хормонална активност на ОС. ОС стимулира секрецията на инсулин и подобрява инсулиновата чувствителност на периферните тъкани чрез увеличено отделяне на адипонектин от мастната тъкан. Описват се и ефекти на ОС върху ЦНС, повлияващи благоприятно когнитивни и поведенчески функции. Тези хормонални и поведенчески ефекти се свързват с некарбоксилираната форма на ОС. Високите нива на ucОС са характерни за субклиничен дефицит на витамин К. От друга страна, експериментални и клинични данни говорят за благоприятно действие на самия витамин К върху глюкозната хомеостаза и ЦНС.

Тези противоречия привлякоха нашето внимание. Ние проектирахме експерименти с цел тестване ефектите както на витамин К, така и на ОС в модел на метаболитен синдром (МС) при плъхове. Избрахме тези експериментални животни като животински вид, който не е проучван в този аспект. Използвахме модел, разработен в нашата катедра, базиран на хранене на плъхове с високо съдържание на животински мазнини и фруктоза прибавени към обичайната им храна. Приложението на тази диета в продължение на 8-12 седмици води до проява на белези характерни за МС при хора. Определяхме показатели на енергийния метаболизъм и поведение при интактни животни и такива третирани с витамин К1 или витамин К2.

Интересът ни беше насочен и към потенциалната роля на ОС и витамин К статуса за въглехидратната обмяна при хора. За целта изследвахме нивата на сОС и ucОС при деца с МС и при здрави контроли.

В експерименталната част от нашето проучване установихме намалени нива на ucОС при плъховете с модел на МС и отрицателна корелация с кръвната захар, което потвърждава хормоналната активност на некарбоксилираната форма на ОС при този вид експериментални животни. Суплементирането с двата вида витамин К не промени съществено нивата на ucОС. Приложението на витамин К подобри някои, но не всички прояви на МС. Витамин К1 предизвика повишаване на инсулиновата чувствителност, което би могло да се свърже с проявената антиоксидантна активност по отношение маркерите на оксидативен стрес в серум и черен дроб. В отделна експериментална постановка витамин

K2 доведе до намаляване на кръвната захар при МС. В теста за тревожност, плъховете хранени с висококалорийна диета показаха намалено социално взаимодействие (индекс за висока тревожност). Витамин K2 нормализира тяхното поведение демонстрирайки анксиолитично действие. И двете форми на витамин K антагонизираха проявите на депресия в теста за принудително плуване. Не беше установен ефект на витамин K по отношение на паметовите функции. Получените резултати подкрепят хипотезите за участие както на витамин K, така и на uOC в регулацията на различни аспекти на енергийния метаболизъм и поведенческите функции при плъхове с МС, вероятно осъществявани чрез различни и независещи един от друг механизми.

В клиничната част на проекта осъществихме проучване тип „cross-sectional study“ включващо 89 деца от двата пола, на възраст между 5 и 17 години, разделени според степента на метаболитните им увреждания в три групи – здрави, с наднормено тегло и със затлъстяване. Изследвахме нивата на двете форми на OC – cOC и uOC, лептин и адипонектин в допълнение към конвенционалните показатели характеризиращи МС. В изследванията при деца установихме прогресивно понижаване на нивата на cOC при по-изразените форми на МС. Намерихме негативни корелации на cOC с кръвната захар, индекса за инсулинова резистентност HOMA-IR, триглицериди, лептин, ИТМ, телесно тегло и обиколка на талията. Ниските нива на cOC съответстваха и на по-високи стойности на систолно и диастолно кръвно налягане. Положителна корелация беше установена между нивата на cOC и адипонектин. Като цяло, тези резултати могат да се интерпретират в полза на благоприятната роля на добрия статус на витамин K по отношение на метаболитни и сърдечно-съдови показатели.

Нашите данни подкрепят хипотезата за хормонална активност на остеокалцин, но предполагат видови различия в активността на двете му форми хора и гризачи.

Публикации:

1. Gancheva S, Galunska B, Zhelyazkova-Savova M. Osteocalcin in a rat model of metabolic syndrome. *Adipobiology* 2015;7:31-36
2. Gancheva S, Zhelyazkova-Savova M, Galunska B, Chervenkov T. Experimental models of metabolic syndrome in rats. *Scripta Scientifica Medica* 2015;47(2):23-30
3. Ганчева С, Галунска Б, Желязкова-Савова М. Ефекти на витамин K2 при плъхове с модел на метаболитен синдром. *Scientific researches from the Jubilee Conference “Audacity and youth in pharmacology”*, 2016:89-96
4. Kitanova M, Popov H, Gancheva S, Zhelyazkova-Savova M, Galunska B., Ghenev P. Effects of vitamin K on liver steatosis and pancreatic lipomatosis in experimental model of metabolic syndrome. *Trakia Journal of Sciences* 2016;14(4):351-355
5. Gancheva S, Zhelyazkova-Savova M. Vitamin K2 improves anxiety and depression but not cognition in rats with metabolic syndrome: a role of blood glucose? *Folia Medica* 2016;58(4):264-272