

2. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка при алкогольном и вирусном поражении печени (обзор литературы) / В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, А. Ю. Павлюковец // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 2. – С. 14–20.

3. Aimo, L. Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through nadph oxidase and nitric oxide synthase activation / L. Aimo, G. N. Cherr, P. I. Oteiza // Free Radic Biol Med. – 2010. – Vol. 48. – P. 1577–1587

4. Maret W. Exploring the zinc proteome. J Anal At Spectrom. 2004;19:15–9.

5. The role of zinc in genomic stability / R. Sharif [et al.] // Mutat Res. – 2012. – Vol. 733. – P. 111–121.

6. Zinc through the three domains of life / C. Andreini [et al.] // J Proteome Res. – 2006. – Vol. 5. – P. 3173–3178.

АНТИМЕТАБОЛИТ МЕТИОНИНА (ЭТИОНИН) ВЫЗЫВАЕТ АМИНОКИСЛОТНЫЙ ДИСБАЛАНС В ПЕЧЕНИ

Шейбак В.М., Новгородская Я.И., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Для раскрытия механизмов развития аминокислотного дисбаланса наиболее эффективным является использование антиметаболитов аминокислот, функция которых достаточно хорошо изучена. Одним из таких антиметаболитов является этионин, который представляет собой искусственно синтезированный аналог метионина.

Метионин - незаменимая аминокислота, необходимая для нормального роста и развития млекопитающих. В организме метионин используется в качестве субстрата для синтеза белка, кроме того, активированная молекула метионина (S-аденозилметионин) необходима для осуществления реакции трансметилирования, а производные метионина, образующиеся в результате реакции транссульфирования, участвуют в формировании неферментативного фонда антиоксидантов (табл. 1).

Известно, что этионин считается высокотоксичным канцерогеном, оказывающим повреждающее действие на печень, почки, поджелудочную железу и другие органы, а также подавляет рост некоторых микроорганизмов [2]. Структурное сходство молекул метионина и этионина объясняет его способность участвовать во многих биосинтетических и регуляторных процессах. Встраиваясь в белковую молекулу, этионин влияет на специфическую активность самых разнообразных белков, в том числе участвующих в энергетическом обмене клеток [3]. Кроме того, что *in vivo* этионин ингибирует синтез АТФ, S-аденозилметионина и полиаминов, он подавляет синтез и созревание РНК, вызывает структурные изменения в субъединицах рибосом и диссоциацию полисом, ингибирует процесс репликации ДНК [3].

Таблица 1. – Биологическая роль метионина

Биохимические процессы	Функция		Литература
Синтез белка	Субстрат		Березов, 2004
	Иницирует трансляцию		Северин, 2009
Глюконеогенез	Может являться источником глюкозы в организме		Tavares et al., 2016
Транссульфирование	Таурин Глутатион	Антиоксидантная защита клеток	Cheong, 2013 Morales, 2005
Трансметилирование	S-аденозилметионин	Синтез: полиаминов, адреналина, фосфатидилхолина, креатина метилирование азотистых оснований в нуклеотидах инактивация метаболитов и обезвреживание чужеродных соединений	Чиркин, 2012 Sauter, 2013 Tsao, 2011 Visioli, 1998 Elshorbagy, 2016 Zhang, 2018 Corrales, 1992

Замена метионина этионином приводит к образованию S-аденозилэтионина. Накоплением S-аденозилэтионина в гепатоцитах объясняет то многообразие эффектов, которое регистрируется при поступлении в организм животных этионина. В частности, дефицит АТФ в клетках, вызываемых аккумуляцией аденозильной части АТФ в виде S-аденозилэтионина, и препятствующий последующему метилированию макромолекул (белков-гистонов, ДНК, РНК и мембранных фосфолипидов), не только модулирует экспрессию генов, но и вызывает энергетический коллапс в клетке [4].

На органном уровне метаболические эффекты этионина реализуются развитием жировой дистрофии печени, острого панкреатита, а при длительном поступлении малых доз карциномы печени [1].

Цель. Целью данного исследования явился анализ изменений аминокислотного спектра в ткани печени крыс после острого воздействия этионином.

Методы исследования. Эксперимент проводили на 20 крысах-самках массой 120-140 г, при свободном доступе животных к пище и воде. Животные были разделены на 2 группы: 1-й контрольной группе – внутрибрюшинно вводили физраствор (0,9% раствор натрия хлорида), 2-й группе животных внутрибрюшинно вводили этионин (L-Ethionine Product Number: E1260, CAS Number: 13073-35-3, MDL: MFCD00002626; Sigma-Aldrich) 2,5 % раствор трехкратно с интервалом в 2,5 часа (в общей дозе 375мг/кг). Декапитацию животных осуществляли через 24ч после последнего введения этионина. Для

анализа использовали ткань печени. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения осуществляли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. Внутривенное введение этионина (в общей дозе 375 мг/кг) вызывало увеличение пула аминокислот и их азотсодержащих метаболитов (с 21770 ± 62 до 30590 ± 496 нмоль/г), общего количества протеиногенных аминокислот: заменимых аминокислот с 14964 ± 432 до 18902 ± 569 нмоль/г и незаменимых аминокислот с 2176 ± 161 до 3178 ± 307 нмоль/г. Обнаружено снижение соотношения АРУЦ (лейцин, изолейцин, валин)/ААА (фенилаланин, тирозин, триптофан) с $2,5 \pm 0,01$ до $1,7 \pm 0,18$. Изменяется утилизация аргинина в пути мочевинообразования в печени и синтеза полиаминов – соотношение аргинин/цитруллин падает с $0,41 \pm 0,026$ до $0,05 \pm 0,009$, а аргинин/орнитин с $0,11 \pm 0,018$ до $0,06 \pm 0,006$. Острый эффект этионина обнаруживается и в реакциях метаболизма фосфолипидов – увеличивается соотношение фосфоэтанолламин/этанолламин (с $10,8 \pm 2,47$ до $21,6 \pm 2,40$). Среди индивидуальных показателей свободных аминокислот в ткани печени следует отметить повышение концентрации заменимых аминокислот аспартата (в 1,75 раза), глутамата (в 1,5 раза) и глутамина (в 1,4 раза), незаменимых аминокислот фенилаланина (2,1 раза) и лизина (в 2,3 раза). Увеличение содержания свободных аминокислот в гепатоцитах, вероятно, обусловлено нарушением синтеза белка. Известно, что введение этионина подавляет глюконеогенез в гепатоцитах, что так же может быть причиной накопления свободных аминокислот [4]. Следует отметить, что введение этионина (антиметаболита метионина) не изменяло содержание метионина в ткани печени. Одновременно, в печени животных получавших этионин, снижались уровни глицина (на 16%), гистидина (на 31%) и триптофана (на 29%).

Избыток свободных аминокислот в клетках ведет к усилению их катаболизма и увеличению содержания азотсодержащих производных аминокислот - γ -аминомасляной кислоты (в 2 раза), цистатионина (в 2,5 раза), фосфоэтанолламина (в 2,2 раза), 1-метилгистидина (в 1,6 раза), цитруллина (в 9 раз), β -аланина (в 1,3 раза), гидроксизина (в 1,4 раза), орнитина (в 1,8 раза), 3-метилгистидина (в 3 раза). Повышение содержания в ткани печени орнитина и фосфоэтанолламина после введения этионина может являться результатом торможения синтеза полиаминов и свидетельствовать об изменениях в биосинтезе и метаболизме фосфолипидов.

Острое введение антиметаболита метионина, вероятно, не способно полностью вытеснить метионин из метаболических путей (учитывая его достаточно большой пул как в виде свободной формы, так и в составе пептидов и белков). В этой связи эффекты, обнаруживаемые через 24 ч после введения этионина, могут рассматриваться только с точки зрения внедрения антиметаболита в лабильный пул метионина и указывать на возможность быстрой модуляции метаболизма серосодержащих аминокислот в экспериментальных целях. Между тем, следует подчеркнуть, что даже этот быстрый эффект сопровождается появлением «мускатной» печени, что свидетельствует о развитии острой печеночной недостаточности. Это подтверждает и увеличение аминотрансфераз в плазме крови ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, введение этионина (в общей дозе 375 мг/кг) приводило к развитию аминокислотному дисбалансу в ткани печени, характеризующемуся увеличением общего количества свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов (вероятно, в результате нарушения биосинтетических процессов). В эксперименте введение этионина может быть использовано для моделирования аминокислотного дисбаланса в ткани печени с целью разработки методов его последующей коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alix J. V. Molecular aspects of the in vivo and in vitro effects of ethionine, an analog of methionine / J. V. Alix // Microbiological Reviews. – 1982. – Vol. 46. – N 3. – P. 281–295
2. Farber E. Ethionine Carcinogenesis / E. Farber // Advances in Cancer Research. – 1963. – Vol. 7. – P. 383–474. 64. Mendonca L. C. S. Metabolism of ethionine in ethionine-sensitive and ethionineresistant cells of the enteric yeast *Candida slooffii* / L. C. S. Mendonca, L. R. Travassos // Journal of Bacteriology. – 1972. – Vol. 110. – N 2. – P. 643–651
3. Shivapurkar N. Hypomethylation of DNA in ethionine-fed rats / N. Shivapurkar, M. J. Wilson, L. A. Poirier // Carcinogenesis. – 1984. – Vol. 5. – N 8. – P. 989–992
4. Tani, H., and K. Ogata. 1970. Decrease of the hepatic ATP content and gluconeogenesis in ethionine-treated rats. Biochim. Biophys. Acta. 215: 264-272.

ПОКАЗАТЕЛИ КАТЕХОЛАМИНОВОГО ОБМЕНА В СЫВОРОТКЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Шейбак Л.Н.¹, Каткова Е.В.²

*Гродненский государственный медицинский университет¹,
УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»²*

Актуальность. На процесс адаптации к внеутробной жизни новорожденных детей большое влияние оказывает симпатoadреналовая система, состояние