

ФОНД НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПОСЛЕ МЕТИОНИНОВОЙ НАГРУЗКИ

Новгородская Я. И.

*Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Беларусь
yananovogrodskaya@mail.ru*

Актуальность. Роль гомоцистеина при некоторых неврологических заболеваниях остается неизученной. Многими исследователями высказано предположение о том, что он играет важную роль в формировании неврологических расстройств из-за своего нейротоксического действия либо является маркером этих повреждений. *Zou C. G.* с соавт., в своей работе показали, что гомоцистеин способствует пролиферации микроглии, повышает экспрессию маркеров ее активации (CD11b), стимулирует активность НАД(Ф)Н оксидаз, приводя к образованию активных форм кислорода. Исследователи предполагают, что активация НАД(Ф)Н оксидаз гомоцистеином может быть обусловлена его способностью усиливать фосфорилирование p47phox по пути p38 MAPK. [1]. Пролиферация и активация микроглии лежит в основе некоторых нейродегенеративных заболеваний. Активные формы кислорода не только вызывают окислительное повреждение в клетках мозга, но также могут функционировать как молекулы клеточной сигнализации. *Blaise S. A.* с соавт. показали, что у беременных крыс гомоцистеин накапливается в мозжечке, гиппокампе, стриатуме [2]. Остается актуальным изучение метаболизма серосодержащих аминокислот при гипергомоцистеинемии.

Цель исследования: выявить нарушения фонда низкомолекулярных серосодержащих соединений в мозжечке крыс при экспериментальной гипергомоцистеинемии, вызываемой нагрузкой метионином.

Материал и методы. Исследование проводилось на 18 крысах-самцах. Метионин вводили внутривентрикулярно в виде крахмальной суспензии в суточной дозе 3 г/кг в течение 21 суток [2]. В хлорнокислых экстрактах ткани мозжечка определяли концентрации: цистеиновой кислоты (СА), цистеинсульфиновой

кислоты (CSA), глутатиона (GSH), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HpTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA) методом обращенно-фазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом, 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции. Уровень гомоцистеина в плазме крови определяли по [3]. Исследование выполнено с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном обращении с животными и одобрено комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Данные обрабатывали с применением *t*-критерия Стьюдента после контроля нормальности, однофакторного дисперсионного анализа, медианного теста Манна-Уитни. Критический уровень значимости *p* принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Установлено, что метиониновая нагрузка вызывает гипергомоцистеинемию. Уровень Hcy в плазме крови крыс составил 36,28 [32,29; 226,60] против 9,48 [8,05; 10,80] мкмоль/л (медиана [нижняя; верхняя квартиль]). Некоторые исследователи связывают подобные изменения с недостаточной функцией цистатионин-β-синтазы. При этом были отчетливо выражены изменения в метаболизме серосодержащих аминокислот (таблица).

Таблица – Концентрации ССА и их дериватов (нмоль/г) в мозжечке крыс при метиониновой нагрузке (среднее ± средняя ошибка среднего)

Концентрация, (нмоль/г)	Контроль (n=9)	Метионин (n=9)
CA	1,14±0,127	1,66±0,222*
CSA	3,35±0,434	1,87±0,210*
HCA	7,06±0,385	8,30±1,045
Ser	624,79±20,710	320,80±25,346*
Gly	638,91±46,467	699,17±93,482
HpTau	24,19±4,060	106,45±20,105*
Tau	3495,01±123,047	3704,23±210,069
Met	29,05±1,329	99,61±30,140*
Ctn	647,77±34,970	5294,93±792,850*

Примечание: * – статистически достоверные изменения (*p*<0,05)

Повышение уровня метионина в мозжечке крыс, возможно, будет вызывать повышение и продукта ее реметилирования – гомоцистеина, из которого в дальнейшем будет синтезироваться цистатионин. Содержание серина в мозжечке снижается, что может означать, что он активно используется в реакциях транссульфурирования. Концентрация цистатионина также увеличивалась при метиониновой нагрузке. Это может стать дополнительным подтверждением того, что цистатионин-β-синтаза активно переводит гомоцистеин в цистатионин, потребляя при этом значительное количество серина. Синтез таурина происходит преимущественно за счет окисления цистеиновой кислоты, так как ее уровень повысился в 1,5 раза, а путь синтеза таурина за счет окисления гипотаурина, вероятно, заторможен. Это предположение подтверждается снижением уровня цистеинсульфиновой кислоты в 1,8 раза и повышением уровня гипотаурина в 4,4 раза. Подобные изменения были выявлены и в коре больших полушарий крыс [4].

Выводы. Гипергомоцистеинемия приводит к дисбалансу серосодержащих соединений в мозжечке крыс, что может включать повышение скорости транссульфурирования и/или синтеза таурина, или быть дефицитом субстратов для этих реакций.

Литература

1. Zou, C. G. Homocysteine promotes proliferation and activation of microglia / C.G. Zou [et al] // *Neurobiology of Aging*. – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 2069-2079.
2. Blaise, S. A. Gestational vitamin B deficiency leads to homocysteine associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats / S. A. Blaise [et al] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol. 170, № 2. – P. 667–679.
3. Арутюнян, А. В. Использование различных экспериментальных моделей гипергомоцистеинемии в нейрохимических исследованиях / А. В. Арутюнян, Ю. П. Милютина, И. В. Залозная, А. В. Пустыгина, Л. С. Козина, А. В. Корневский // *Нейрохимия*. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 83.
4. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, №5. – С. 552.
5. Новгородская, Я. И. Пул серосодержащих соединений в коре больших полушарий крыс при гипергомоцистеинемии / Я. И. Новгородская // *Актуальные проблемы биохимии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию создания*

кафедры биологической химии ГрГМУ (31 мая 2019 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. В. В. Лелевич. – Электрон. текст. дан. (объем 4.2Мб). – Гродно: ГрГМУ, 2019. – 1эл. опт. Диск (CD-ROM) – Систем. Требования PC класса не ниже Pentium IV; Windows XP и выше; необходимая программа для работы Adobe Reader; ОЗУ 512Мб; CD-ROM 16-х и выше. – Загл. с этикетки диска. – С. 229-232.

Summary

POOL OF LOW-MOLECULAR WEIGHT SULFUR-CONTAINING COMPOUNDS IN THE CEREBELLUM OF RATS FOLLOWING METHIONINE LOAD

Novogrodskaya Ya. I.

*Grodno State Medical University, Grodno
yananovogrodskaya@mail.ru*

We studied the influence of methionine-induced hyperhomocysteinemia on the pool of low molecular weight sulfur-containing compounds in the cerebellum of rats. We found the methionine load to induce pronounced hyperhomocysteinemia accompanied with very active transsulfuration and changes in the synthesis of taurine due to deficient substrates.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ МЕТИОНИНОВОЙ НАГРУЗКИ

Новгородская Я. И.

*Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Беларусь
yananovogrodskaya@mail.ru*

Метионин является основным источником S-аденозилметионина (SAM) и гомоцистеина (Hcy). SAM – донор метильных групп в мозге, обладает свойствами антиоксиданта, стимулирует синтез глутатиона и снижает перекисное окисление липидов. Имеются сообщения о его эффективности в качестве антидепрессанта. Уровень SAM в мозге можно изменить, увеличив поступление метионина [1]. При исследовании регионального распределения SAM в мозге крыс отмечены небольшие различия