

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА L-NAME НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Смирнов В.Ю.¹, Бонь Е.И.¹, Дорошенко Е.М.¹, Максимович Н.Е.¹,
Разводовский Ю.Е.²

*Гродненский государственный медицинский университет¹,
Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси²*

Актуальность. Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во многих странах мира [3,6]. Патогенетические механизмы развития ишемического инсульта недостаточно изучены [1]. Исследования, проведенные с использованием ингибиторов различных изоформ NO-синтазы, свидетельствуют о важной роли монооксида азота (NO) в патогенезе ишемического повреждения головного мозга [2]. Одним из направлений детализации патогенетических механизмов ишемического инсульта является изучение изменений пула аминокислот и биогенных аминов головного мозга [5].

Цель. Характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов гиппокампа крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне введения N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME).

Методы исследования. эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. Крысам опытных групп моделировали субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) путём перевязки обеих сонных артерий в течении одного часа. L-NAME вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой общей сонной артерии. Контрольную группу составили ложноперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг).

Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин, α -аминобутират и др.) и биогенные амины. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм (определение АК) и флуориметрическое (для биогенных аминов). Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1 x 150 мм, Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation B.04.01. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. В случае выполнения условий применимости (нормальность выборок и гомогенность дисперсий) применялся

параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений. В случае невыполнения этих условий применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга на множественность сравнений.

Результаты и их обсуждение. При субтотальной ишемии ГМ в гиппокампе крыс наблюдалось повышение уровней фенилаланина, гистидина, 3-метилгистидина (3-MHis), глутамина, α -аминобутирата и аминокислот с разветвлённой углеводородной цепью (АРУЦ). В то же время, происходило снижение уровней треонина, тирозина и α -аминоадипиновой кислоты.

Изменений концентраций биогенных аминов при СИГМ не наблюдалось (за исключением роста уровня диоксифенилацетата, DOPA), однако анализ корреляций позволяет предположить наличие влияния ишемии на их метаболизм. Так в норме серотонин и его метаболит, 5-оксииндолацетат (5-НИАА), коррелируют отрицательно, при СИГМ эта корреляция нарушается, уровень 5-НИАА начинает положительно коррелировать с уровнем 5-окситриптофана (5-НТР). Также, при СИГМ нарушаются корреляции между тирозином и его метаболитами. Все это может свидетельствовать о функциональных нарушениях серотониновой и дофаминовой систем при ишемии, которые, однако, не сопровождаются изменениями уровней их компонентов.

Введение L-NAME предотвращало нарушение уровней фенилаланина, гистидина, 3-метилгистидина, глутамина, α -аминобутирата, α -аминоадипиновой кислоты и DOPA, что может свидетельствовать о нормализующем влиянии L-NAME в отношении пула этих соединений в гиппокампе. С другой стороны, введение L-NAME никак не сказалось на концентрациях АРУЦ, способствовало повышению уровней треонина и аргинина. Снижение уровня тирозина при ишемии усиливалось введением L-NAME. Стоит отметить, что уровни Phe, Gln, His и 3-MHis в гиппокампе и плазме крови изменялись синхронно [4], что, учитывая массовое нарушение отрицательных корреляций между уровнями соединений в плазме крови и гиппокампе (что отражает нарушение целостности гематоэнцефалического барьера при ишемии), может свидетельствовать о периферическом характере этих изменений. Введение L-NAME также не оказывало влияния на уровни биогенных аминов, за исключением нормализации уровня DOPA. В то же время, корреляционный анализ показывает нормализующее действие L-NAME в отношении серотониновой системы гиппокампа.

Выводы. Субтотальная ишемия головного мозга крыс индуцирует нарушение уровней ряда АК и их производных в гиппокампе крыс (в том числе фенилаланина, гистидина, глутамина, тирозина и АРУЦ), а также активности серотониновой и дофаминовой систем. Предварительное введение L-NAME частично нормализует нарушения, вызванные СИГМ в гиппокампе, активность серотониновой системы, снижает уровень тирозина и долю заменимых компонентов пула свободных аминокислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулеш, С. Д. Патогенез ишемического инсульта: Биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот / С. Д. Кулеш // Мед. новости. – 1998. – № 1. – С. 21–24.
2. Максимович, Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга / Н.Е. Максимович // Гродно, ГрГМУ. – 2004. – 180с.
3. Разводовский, Ю.Е. Потребление алкоголя и смертности от инсульта в Беларуси. / Ю.Е. Разводовский // Вопросы наркологии. – 2009. – № 6. – С.82–92.
4. Разводовский, Ю.Е. Пул свободных аминокислот плазмы крови при субтотальной ишемии головного мозга в условиях блокады синтеза монооксида азота метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) / Ю.Е. Разводовский, В.Ю. Смирнов, Н.Е. Максимович, И.Н. Семененя // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. - 2019. - Т.16(2). - С.185-191.
5. Levels of free amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats during unilateral ischemia / Y. E. Razvodovsky [et al.] // Int. J. Neurosci. Behav. Studies. – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. 18–21.
6. Razvodovsky, Y.E. Alcohol attributable fraction of stroke mortality in Russia / Y.E. Razvodovsky // Journal of the Neurological Science. – 2013. – Vol.33, № 1. – P. 231.

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ САРКОИДОЗА У РАБОТНИКОВ ОАО «ГРОДНО АЗОТ»

Смирнова Л.Н.¹, Демидик С.Н.¹, Лукашик Н.Д.², Ушкевич Л.П.²

Гродненский государственный медицинский университет¹,

Медико-санитарной части ОАО «Гродно Азот»²

Актуальность. Саркоидоз – это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующиеся образованием неказеифицирующихся гранулём, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли [1]. До настоящего времени окончательно не установлены факторы риска развития саркоидоза. Однако известно, что решающую роль в развитии заболевания играет воздействия факторов окружающей среды на генетически предрасположенный организм [3]. В последние годы наблюдается рост заболеваемости саркоидозом в мире. В разных странах она варьирует от 0,125 до 24,0 новых случаев на 100 000 в год [2].

Цель. Оценить клиничко-рентгенологические проявления саркоидоза у пациентов, работающих на ОАО «Гродно Азот».