

Литература

1. Байкова, И.Е. Алкогольная болезнь печени. / И.Е. Байкова, И.Г. Никитин, Л.М. Гогова //РМЖ. – 2011. – Т.19, № 17. – С. 1067-1072.
2. Лоранский, Д.Н. Азбука здоровья: Книга для молодежи./ Д.Н. Лоранский, В.С. Лукьянов. М.: Профиздат, 1990. – 176 с.
3. Свободные аминокислоты в лимфоцитах тимуса и селезенки после введения крысам экстракта куколок китайского дубового шелкопряда (*Antheraea pernyi*) / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, Е.М. Дорошенко, А.А. Чиркин // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2011. – № 3. – С. 84-88.
4. Сочетанное влияние таурина и цинка (тауцинка) на содержание свободных аминокислот и их некоторых производных в сыворотке крови и лимфоцитах крыс / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, А.Ю. Капитурко, Е.М. Дорошенко // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 1. – С.45-51.
5. Шейбак, В.М. Аминокислоты и иммунная система. / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая. М.: Пальмир, 2010. – 356 с.

АНТИТЕЛА К ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА (ФНОА) НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА ПОВЫШАЮТ МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕЧЕНИ

Горецкая М.В., Шейбак В.М., Дорошенко Е.М., Кирвель П.Ч.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

У больных с алкогольным гепатитом, наряду с преобладанием секреции провоспалительных цитокинов, циркулирующие лимфоциты оказывают прямое цитотоксическое действие на различные клетки-мишени, т.е. изменяется клеточный иммунитет [1, 2, 4, 6]. В активной стадии алкогольного гепатита в воспалительном очаге содержатся главным образом нейтрофилы, вскоре сменяющиеся лимфоцитами. ФНО α играет важную роль в алкогольном поражении печени. Эффекты ФНО α опосредуются через высокоспецифические клеточные рецепторы. При хроническом употреблении этанола избыток ФНО усиливает апоптоз гепатоцитов, стимулирует экспрессию в печени провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии, которые привлекают лейкоциты [4, 5].

Ремикейд (инфликсимаб) является химерным соединением на основе гибридных моноклональных антител. Обладает высоким аффинитетом к ФНО α . Ремикейд быстро связывается и образует устойчивое соединение с

обеими формами (растворимой и трансмембранной) ФНО α , что приводит к снижению его функциональной активности.

Цель работы - тестирование влияния антител к ФНО α на пул свободных аминокислот в лимфоцитах печени на фоне алкогольного стеатогепатита.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах-самках массой 200г. Контрольные животные (n=8) получали в течение 10 недель искусственный рацион на основе мальтодекстрина. В рационе опытных животных (n=8) мальтодекстрин изокалорийно заменяли этанолом (L.M. DeCarli, C.S.Lieber, 1967). На фоне данного рациона в течение последних 10 дней ежедневно внутривентриально вводили ремикейд в дозе 1 мг/кг (n=8) или 10 мг/кг (n=8). Выделяли лимфоциты печени, в диализатах которых методом ВЭЖХ определяли свободные аминокислоты, азотсодержащие производные и метаболиты, и их содержание рассчитывали на млн клеток.

Результаты. Потребление животными этанола приводило к развитию алкогольного стеатогепатита, который был верифицирован специфическими биохимическими тестами и данными гистологического исследования образцов печени. Известно, что курсовое введение крысам этанола приводит к изменениям фонда свободных аминокислот в печени [3]. В нашем эксперименте хроническая нагрузка этанолом приводила к уменьшению общего количества протеиногенных аминокислот. Этот эффект был обусловлен снижением уровней заменимых аминокислот: глутаминовой кислоты (Glu), глутамина (Gln), гистидина (His), пролина (Pro), цистеина (Cys), а также незаменимых (НА) - валина (Val), лизина (Lys), триптофана (Trp), метионина (Met). При этом соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты (ЗА/НА), как и количество аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), определяющее интенсивность синтеза белка в клетках, практически не изменялось, однако двукратно соотношение АРУЦ и ароматических аминокислот (АРУЦ/ААК) существенно уменьшилось ($1,15 \pm 0,218$ против $2,01 \pm 0,196$). Поскольку АРУЦ и ААК конкурируют за общие транспортные белки, вероятно, это могло быть обусловлено повышением уровней фенилаланина (Phe) и тирозина (Tyr) в плазме крови. Концентрация Phe в лимфоцитах увеличивалась в 2,6 раза, а Tyr на 40%. Тем не менее, не смотря на это относительное количество АРУЦ в пуле НА в лимфоцитах увеличивалось. Поскольку одновременно увеличивалось абсолютное и относительное количество протеиногенных аминокислот (относительно азот-содержащих метаболитов аминокислот и их производных) можно предполагать активацию синтеза белка и, некоторое снижение использования аминокислот в окислительных целях. Среди производных аминокислот следует отметить падение содержания β -аланина (bAla), в 19 раз β -аминомасляной кислоты (bABA), в 2 раза γ -аминомасляной кислоты (GABA), гидроксипролина (HPro), орнитина (Orn), в 1,5 раза этаноламина (EA).

Серосодержащие аминокислоты сами активно участвуют в поддержании антиоксидантного статуса клеток (цистеин, таурин) и их концентрация может быть лимитирующим фактором образования глутатиона (цистеин). В лимфоцитах печени животных длительно потреблявших этанол более чем в 2 раза снижалась общая сумма серосодержащих аминокислот ($12,2 \pm 0,95$ против $27,3 \pm 3,06$ мкмоль/млн), при этом соотношение Cys/Тау увеличивалось относительно контрольных значений, поскольку уровень Cys понизился в 2 раза ($9,13 \pm 0,91$ против $19,33 \pm 4,10$ мкмоль/млн), а Тау - в 3 раза ($1,81 \pm 0,15$ против $5,73 \pm 1,30$ мкмоль/млн). Одновременно концентрация Ctn (предшественника таурина) уменьшалась в 2 раза.

Курсовое введение ремикейда в дозе 1 мг/кг на фоне продолжающегося потребления животными этанола вызывало снижение в 2 раза относительно контрольных значений количества протеиногенных аминокислот, обусловленное уменьшением уровней ЗА и НА. В частности, уменьшалось содержание Glu, однако его концентрация не отличалась от таковой в лимфоцитах печени животных потреблявших этанол и не получавших препарат. Концентрации Ser, Gln, His, Gly, Cys, Trp, Lys, Pro снижались как при сравнении с контрольными значениями, так и относительно животных получавших только этанол. Существенно изменялись уровни Lys - в 6 раз ($4,23 \pm 0,36$ против $25,44 \pm 4,98$ мкмоль/млн), Pro - в 5 раз ($2,23 \pm 0,16$ против $11,55 \pm 2,59$ мкмоль/млн), Gln - более чем в 3 раза, His - в 3 раза ($0,93 \pm 0,10$ против $2,62 \pm 0,58$ мкмоль/млн), Trp - в 2 раза. Содержание АРУЦ увеличивалось в 2 раза относительно контрольного уровня (концентрации Leu - в 3,7 раза; Ile - в 3 раза). При этом уровень валина незначительно отличался от контрольных значений. Аналогично данным, полученным в лимфоцитах печени животных получавших только этанол, резко уменьшалась сумма производных аминокислот ($14,4 \pm 0,99$ против $71,8 \pm 8,14$ мкмоль/млн в контрольной группе). Это проявлялось снижением более чем в 40 раз - β АВА ($0,18 \pm 0,07$ против $7,88 \pm 2,18$ мкмоль/млн), в 8 раз - Orn ($5,99 \pm 0,40$ против $48,10 \pm 9,38$ мкмоль/млн) в 5 раз - α АВА ($0,11 \pm 0,02$ против $0,55 \pm 0,08$ мкмоль/млн), более чем в 4 раза HPro, 1MHis, β Ala, в 3 раза - Ctr. При этом на 62 % увеличилось содержание РЕА. Одновременно в 4 раза уменьшилось общее количество серосодержащих аминокислот. Так, содержание Cys в лимфоцитах снизилось в 9 раз ($2,14 \pm 0,14$ против $19,33 \pm 4,10$ мкмоль/млн), Ctn - в 6,7 раз, Тау - на 42%, Это привело к снижению соотношения Cys/Тау в 5 раз. Концентрация Met, предшественника всех серосодержащих аминокислот, увеличилась практически в 2 раза.

Введение ремикейда в дозе 10 мг/кг вызывало практически двукратное увеличение суммы протеиногенных аминокислот в основном за счет повышения количества заменимых аминокислот (в 2 раза). Возрастала в 6 раз концентрация Tyr, в 4 раза - Asp, Ser, Ala, более чем в 3 раза - Asn, Gly, Arg, в 2 раза - His. Увеличивалось также содержание отдельных незаменимых аминокислот - в 9 раз Leu и Ile, в 7 раз Phe, в 5 раз - Thr и Met, в 3 раза - Val, в 2 раза - Trp. Тем не менее, соотношение ЗА/НА повышалось. Отдельно следует отметить значительное увеличение содержания

АРУЦ (в целом в 5,7 раз). Это привело к нормализации индекса АРУЦ/ААК. При анализе суммы производных аминокислот также отмечали их восстановление практически до контрольных значений. Однако при этом наблюдали увеличение РЕА более чем в 5 раз, ЕА на 60% при одновременном снижении β АВА в 7 раз. Вследствие этого происходило двукратное увеличение отношения суммы протеиногенных аминокислот к производным аминокислот. Введение высокой дозы ремикейда восстанавливало общее количество серосодержащих аминокислот, однако при этом соотношение Cys/Tau значительно снижалось. Одновременно, в 2 раза увеличивалось содержание таурина и в 5 раз метионина.

Заключение. Введение антител к ФНО α на фоне стеатогепатита повышают насыщение лимфоцитов печени аминокислотами и, следовательно, метаболическую активность. Выявлен дозозависимый эффект ремикейда. Эффективной дозой для которого при алкогольном стеатогепатите является 10 мг/кг в течение 10 дней.

Литература

1. Буко, В.У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации. / В.У. Буко, О.Я. Лукиевская, А.М. Хоха. – Мн.:Бел.наука, 2005. – 207 с.
2. Никитин, И.Г. Иммуные механизмы прогрессирования алкогольной болезни печени./И.Г. Никитин// Гепатологический форум.–2005.–№ 4. – С. 8-11.
3. Шейбак, В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации./ В.М. Шейбак. Гродно, 1998. - 153 с.
4. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. / пер. с англ.; Ш. Шерлок, Дж. Дули // М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
5. Mookerjee, R.P. Tumour necrosis factor is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis / R.P. Mookerjee [and al.] // Gut. — 2003. — V.52. — P. 1182-1187.
6. Reuben, A. Alcohol and the liver /A. Reuben// Curr. Opin. Gastroenterol. – 2006. – V.22,N3. – P. 263-271.

РЕСПИРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ РЕПЕРФУЗИИ

*Дремза И. К., Максимович Н.Е., Троян Э.И., Бородинский А.Н.,
Максимович Е.Н.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
ИФБ НАНРБ,
г. Гродно, Республика Беларусь

Успешная реперфузия головного мозга является целью терапевтических мероприятий при ишемии головного мозга, однако наряду с основным – репаративным, восстановительным эффектом, также оказывает и