

# РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТИОАЦЕТАМИДНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Новгородская Я. И.

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Степень поражения печени при действии тиоацетамида зависит от длительности воздействия и применяемой дозы. Ранее нами было установлено, что длительное введение тиоацетамида (ТАА) вызывает фиброз печени с формированием псевдодолек, повышает концентрации диеновых/триеновых конъюгатов, активность каталазы и снижает уровень церулоплазмينا в плазме крови [1], может вызывать изменения в содержании свободных аминокислот в плазме крови и тканях. Известно, что введение ТАА в дозе 300 мг/кг в течение 2 дней вызывает печеночную энцефалопатию, метаболические проявления которой частично связаны с повышением уровней ароматических аминокислот, метионина, гистидина, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и нарушением цикла мочевинообразования (снижение аргинина, повышение орнитина при неизменном уровне цитруллина) в плазме крови [6]. В такой же ситуации в больших полушариях мозга, гиппокампе и стриатуме крыс наблюдалось снижение уровней  $\gamma$ -аминомасляной и глутаминовой кислот, а также таурина, концентрации глицина и аспартата при этом не изменялись или увеличивались [3]. Ядра нейронов и астроцитов набухали без признаков дегенерации нейронов [2, 3]. При более длительном введении ТАА у крыс в головном мозге повышались концентрации триптофана, серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, а в плазме крови и печени – только триптофана. Как и в наших исследованиях, массы тела животных снижались и при этом животные сохраняли высокую физическую активность, что связывали с высоким уровнем серотонина [4]. В других исследованиях отмечено снижение когнитивных показателей в тесте распознавания нового объекта, увеличение подвижности в тесте принудительного плавания, повышение содержания аммония в крови, метаболической активности серотонин- и норадренергических нейронов в головном мозге крыс при хроническом введении ТАА [5]. Для воссоздания целостной картины поражения головного мозга при тиоацетамидной интоксикации нами проведен сравнительный анализ содержания низкомолекулярных серосодержащих аминокислот, в частности аминотиолов, в мозге крыс.

**Цель.** охарактеризовать пул серосодержащих аминокислот и родственных им соединений в головном мозге крыс при тиоацетамидном поражении печени.

**Методы исследования.** В эксперименте было использовано 27 половозрелых крыс-самцов. Особи опытных групп внутрибрюшинно получали раствор ТАА в дозе 200 мг/кг через день в течение 4 и 12 недель. Животные контрольной группы получали 0,9 % раствор хлорида натрия.

В гомогенатах ткани головного мозга методом ВЭЖХ исследовалось содержание цистеиновой, гомоцистеиновой и цистеинсульфиновой кислот, серина, гли-

цина, гипотаурина, таурина, метионина и цистатионина [7]. Концентрации цистеина, гомоцистеина, цистеинилглицина,  $\gamma$ -глутамилцистеина и глутатиона определяли в больших полушариях мозга и мозжечке [8].

Математическую обработку данных проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа с критерием Тьюки для выборок равных объемов, а также U-теста, с помощью которого подтверждали достоверность различий при отклонении распределения от нормального.

**Результаты и их обсуждение.** Введение ТАА в течение 4 недель приводило к снижению уровней гомоцистеиновой кислоты (с  $71,2 \pm 5,74$  до  $40,0 \pm 6,45$  нмоль/г, здесь и далее  $p < 0,05$ ), метионина (с  $34,5 \pm 0,69$  до  $26,1 \pm 1,27$  нмоль/г) и повышению уровней глицина (с  $579,2 \pm 27,85$  до  $695,1 \pm 27,11$  нмоль/г), гипотаурина (с  $49,4 \pm 3,66$  до  $89,9 \pm 12,47$  нмоль/г) и таурина (с  $3964 \pm 123,7$  до  $4898 \pm 98,76$  нмоль/г) в больших полушариях мозга крыс. В мозжечке при этом наблюдалось снижение только уровня цистеинсульфиновой кислоты. Напротив, в среднем мозге отмечалось повышение цистеинсульфината (более чем в 3 раза), серина (в 1,2 раза) и снижение уровня метионина (в 1,5 раза). В гипоталамусе наблюдалось снижение уровней метионина (с  $38,3 [32,07; 43,79]$  до  $27,0 [25,05; 30,44]$  нмоль/г) и таурина (с  $2945,1 \pm 282,52$  до  $2298,3 \pm 98,17$  нмоль/г). В стриатуме в данных условиях повышалось содержание гипотаурина (с  $38,0 [28,43; 51,06]$  до  $77,7 [63,13; 110,96]$  нмоль/г) и также происходило снижение содержания метионина (с  $37,0 \pm 1,27$  до  $30,0 \pm 1,60$  нмоль/г).

Введение ТАА в течение 12 недель приводило к повышению уровней таурина (с  $3964 \pm 123,7$  до  $5391 \pm 293,8$  нмоль/г), цистеинилглицина (с  $25,1 \pm 1,47$  до  $38,2 \pm 1,59$  нмоль/г) и снижению уровней гомоцистеина (с  $0,70 \pm 0,094$  до  $0,30 \pm 0,038$  нмоль/г),  $\gamma$ -глутамилцистеина (с  $9,37 \pm 0,774$  до  $0,778 \pm 0,103$  нмоль/г) и глутатиона (с  $1552 \pm 120,2$  до  $1257 \pm 58,7$  нмоль/г) в больших полушариях мозга крыс. Самые заметные изменения происходили в мозжечке. Они проявлялись в повышении уровней серина (с  $492,6 \pm 33,95$  до  $606,8 \pm 28,08$  нмоль/г), метионина (с  $24,0 [22,66; 28,44]$  до  $32,6 [30,16; 34,53]$  нмоль/г), цистатионина (с  $202,6 \pm 27,55$  до  $315,3 \pm 43,31$  нмоль/г) и снижении уровней цистеина (с  $126,2 \pm 16,39$  до  $59,7 \pm 10,66$  нмоль/г), гомоцистеина (с  $1,69 \pm 0,398$  до  $0,64 \pm 0,087$  нмоль/г),  $\gamma$ -глутамилцистеина (с  $9,48 \pm 0,959$  до  $0,87 \pm 0,197$  нмоль/г), глутатиона (с  $1666 \pm 113,0$  до  $1015 \pm 63,4$  нмоль/г) и цистеинсульфиновой кислоты (с  $3,3 \pm 0,39$  до  $1,5 \pm 0,13$  нмоль/г). В среднем мозге через 12 недель от начала введения ТАА напротив наблюдался рост цистеинсульфиновой кислоты, а также серина и таурина. В гипоталамусе крыс повышались только уровни серина (с  $385,7 \pm 13,47$  до  $441,0 \pm 14,24$  нмоль/г) и цистатионина (с  $26,6 \pm 3,67$  до  $42,9 \pm 4,66$  нмоль/г). В стриатуме крыс, как и через 4 недели введения ТАА, происходило повышение уровня гипотаурина (с  $38,0 [28,43; 51,06]$  до  $74,4 [58,19; 92,43]$  нмоль/г).

**Выводы.** В формировании центральных проявлений хронической тиаоацетамидной интоксикации участвует аминокислотный дисбаланс в различных отделах

головного мозга. Выраженность нарушений определяется длительностью введения тиоацетамида. Метаболический ответ со стороны аминокислотного пула при введении тиоацетамида в течение 12 недель отличался для каждой из исследуемых структур, но имел ряд схожих проявлений:

- в больших полушариях и мозжечке – снижение уровня гомоцистеина и нарушение ресинтеза глутатиона;
- в больших полушариях и среднем мозге – увеличение уровня таурина;
- в мозжечке и гипоталамусе – увеличение содержания серина и цистатионина.

При введении тиоацетамида в течение 4 недель общей чертой явилось снижение концентрации метионина во всех исследованных отделах головного мозга, кроме мозжечка.

В обеих экспериментальных группах введение тиоацетамида вызывает повышение уровня таурина в больших полушариях, его предшественников цистеинсульфината и серина – в среднем мозге, гипотаурина – в стриатуме, а также снижение уровня цистеинсульфиновой кислоты в мозжечке.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Новогородская, Я.И. Способ моделирования экспериментального тиоацетамидного поражения печени у крыс / Я. И. Новогородская, О. Б. Островская, Р. И. Кравчук, Е. М. Дорошенко, И. Э. Гуляй, А. Ю. Алещик, С. Я. Шалесная, М. Н. Курбат // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 90–95.
2. Shulpekova, Yu.O. Special agents for parenteral nutrition for treatment of metabolic disorders at hepatic encephalopathy / Yu. O. Shulpekova, M. V. Mayevskaya // Farmateka: International medical journal. – 2006. – Vol. 1. – P. 55–60.
3. Hepatic encephalopathy in thioacetamide-induced acute liver failure in rats: Characterization of an improved model and study of amino acid-ergic neurotransmission / C. Zimmermann [et al.] // Hepatology. – 1989. – Vol. 9, № 4. – P. 594–601.
4. Is anorexia in thioacetamide-induced cirrhosis related to an altered brain serotonin concentration? / S. Haider [et al.] // Pol. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 56, № 1. – P. 73–78.
5. Behavioral and biochemical characterization of rats treated chronically with thioacetamide: proposal of an animal model for hepatic encephalopathy associated with cirrhosis / H. Kawai [et al.] // J. Toxicol. Sci. – 2012. – Vol. 37, № 6. – P. 1165–175.
6. Hepatic encephalopathy in thioacetamide-induced acute liver failure in rats: Characterization of an improved model and study of amino acid-ergic neurotransmission / C. Zimmermann [et al.] // Hepatology. – 1989. – Vol. 9, № 4. – P. 594–601.
7. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлением хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–555.

8. Дорошенко, Е.М. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминокислот с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е. М. Дорошенко, Я. И. Новгородская // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т.9. – №1-2. – С. 135–143.

## НАРУШЕНИЯ МЕТИОНИНОВОГО ЦИКЛА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТИОАЦЕТАМИДА

Новгородская Я. И.

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Метионин – незаменимая серосодержащая аминокислота, является предшественником гомоцистеина, цистеина, таурина и ряда других биологически активных соединений. Значимая часть этой аминокислоты подвергается превращениям в печени, а острые и хронические заболевания печени сопровождаются изменением концентраций метионина, гомоцистеина и других серосодержащих соединений. Пациенты с циррозом печени имеют выраженный дефицит S-аденозилметионина из-за снижения экспрессии и активности метионинаденилтрансферазы, снижение уровня восстановленного глутатиона, что также связывают со снижением активности данного фермента, ограничивающей поток метионина по пути трансметилирования/транссульфирования [1]. Однако в доступной литературе имеются лишь отрывочные сведения о содержании продуктов метаболизма метионина, в частности гомоцистеина, цистеина и других аминокислот, в печени при ее поражениях. Для моделирования последних используют ряд гепатотоксических веществ, включая тиацетамид (ТАА), вызывающий некроз, сопровождающийся интенсивной генерацией активных форм кислорода [2, 3].

**Цель.** охарактеризовать нарушения обмена метионина и его метаболитов в печени после длительного введения тиацетамида.

**Методы исследования.** Эксперимент выполнен на 27 крысах-самцах массой в начале эксперимента 165-220 г. Моделирование поражения печени осуществляли путем внутрибрюшинного введения раствора ТАА в дозе 200 мг/кг через день в течение 4 и 12 недель. Животные контрольной группы получали 0,9 % хлорида натрия.

После декапитации извлекали ткани, в хлорнокислых экстрактах которой определяли концентрации цистеиновой (CA) и цистеинсульфиновой кислот (CSA), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HrTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA) по методу [4], а концентрации цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинилглицина (CysGly),  $\gamma$ -глутамилцистеина ( $\gamma$ GluCys) и глутатиона (GSH) по методу [5]. Активность