

4. Лазебник Л. Б. Старение: профессиональный врачебный подход / Л.Б. Лазебник, А.Л. Верткин, Ю.В. Конев // Национальное руководство. - М.: Эксмо. - 2014. - С. 320
5. Лишневская В.Ю. Стратегия ведения больных старших возрастов с фибрилляцией предсердий / В.Ю. Лишневская // Новости медицины и фармации. Кардиология. - 2009. - № 305.
6. Люсов В.А., Колпаков, Е.В. Аритмии сердца / В.А. Люсов, Е.В. Колпаков // Терапевтические и хирургические аспекты. - М. - 2009. - С. 142-157
7. Миллер О.Н. Фибрилляция предсердий. Тактика введения пациентов на догоспитальном этапе / О.Н. Миллер, Ф.И. Беляков // РКЖ. - 2013. - № 4. - С. 94-95
8. Профессиональные ассоциации: Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Старческая астения: клинические рекомендации / Российская ассоциация геронтологов и гериатров. - Москва, 2018.
9. Ушкалова Е.А. Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий / Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, Е.В. Думченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2017. - № 13(2). - С. 275- 284
10. Фибрилляция и трепетание предсердий: клинические рекомендации МЗ РФ (утв. в 2017 г.)
11. Benetos A, Bulpitt C J, Petrovic M, et al. An Expert opinion from the European society of hypertension – European union geriatric medicine society working group on the management of hypertension in very old, frail subjects. Hypertension 2016; 65 (5): 820–5
12. Zão, A, Magalhães S. Frailty in cardiovascular disease: Screening tools. Revista portuguesa de cardiologia: orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia / Zão, A, Magalhães S, Santos M. // Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology. - 2019.- P. 143-158

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТИМУСА ЖИВОТНЫХ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭТИОНИНА – СТРУКТУРНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО АНТИМЕТАБОЛИТА МЕТИОНИНА

Шейбак В. М.¹, Павлюковец А. Ю.², Смирнов В. Ю.¹

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь¹,
Гродненский областной центр трансфузиологии²*

Актуальность. Этионин - S-этиловый аналогом метионина. Эта замена значительно увеличивает размер и длину молекулы. Из-за снижения количества S-аденозилметионина (SAM) при синтезе ДНК, РНК и белков он полностью изменяет действие метионина. Показано, что SAM является универсальным метаболитом

том и донором метильных групп, который способствует выживанию клеток. SAM синтезируется в цитозоле и ядрах, но значительное количество (около 30%) обнаруживается в митохондриях (mSAM), где он может играть критическую роль в метилировании митохондриальных компонентов [1]. Встраиваясь в белковую молекулу, этионин понижает специфическую активность белка либо инактивирует его [3]. В митохондриях он нарушает локальные процессы транскрипции и трансляции, что ведет к нарушению энергетического обмена [4]. Чрезвычайная токсичность этионина объясняется его способностью участвовать во многих биосинтетических и регуляторных процессах (аналогично вездесущности SAM. В частности, в эукариотических клетках *in vivo* этионин ингибирует синтез АТФ и полиаминов, индуцирует постсинтетическое этилирование макромолекул и ингибирует метилирование, подавляет синтез и созревание рРНК, влияет на ферментативную активность, вызывает изменения в субъединицах рибосом и диссоциацию полисом, ингибирует процесс репликации ДНК и т.д. На органном уровне (опыты *in vivo*) поступление этионина в организм вызывает жировое перерождение печени, острый панкреатит, стимулирует карциногенез печени. Ингибитор метионинового цикла - этионин, может действовать через изменение экспрессии генов, избыточное производство активных форм кислорода, снижение потенциала митохондриальной мембраны, усиление лизосомальной щелочности, подавление аутофагии митохондрий, индуцирование апоптоза клеток. Вопрос о существовании этионина в природе дискутируется, однако эта аминокислота широко используется в исследованиях разнообразных аспектов метаболизма (изучение темпов старения клеток, особенностей обмена метионина, ферментативной активности в эукариотических клетках и т.д.) [2].

Тимус достаточно консервативный орган иммунной системы, осуществляющий производство и селекцию клонов иммунных клеток. Вмешательство в процессы копирования ДНК, образование белковых молекул, энергетику и продукцию свободных радикалов должны находить отражение в дисбаланс метаболитов тимоцитов и вспомогательных клеток. Интегральным показателем метаболического благополучия является фонд свободных аминокислот, формирование которого обеспечивается как процессами эндогенного синтеза, так и поддерживается за счет утилизации собственных белков.

Цель. Отсутствие данных о эффектах этионина на структуру фонда свободных аминокислот и сопряженных с ними метаболитов и явилось целью исследования.

Методы исследования. Эксперимент проведен на белых беспородных крысах самках весом 120-140 г. Животные были разделены на 2 группы: 1 – контрольная животные получали эквивалентное количество физиологического раствора; 2 – животным вводили этионин в виде 2,5 % раствора в течение 3-х суток (6 раз) с интервалом в 12 часов в дозе 62,5 мг/кг (общая доза составила 375 мг/кг). Животных декапитировали через 12 часов после последнего введения этионина. Все опыты

проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для анализа использовали ткань. 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 проводили 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. Антиметаболит метионина, этионин, однозначно нарушает процессы трансляции белковых молекул в клетках тимуса. Нами показано, что введение этионина снижало общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов на 18,6% (с 28500 ± 687 нмоль/г до 23194 ± 540 нмоль/г), что, вероятно, было обусловлено уменьшением процессов деградации аминокислот: общее количество азотсодержащих метаболитов аминокислот было снижено (16123 ± 566 нмоль/г в контрольной группе против 11007 ± 327 нмоль/г у животных получавших этионин). Одновременно в ткани тимуса повышалось общее количество незаменимых аминокислот (с 892 ± 51 нмоль/г до 1262 ± 57 нмоль/г), аминокислот с разветвленной углеродной цепью (с 345 ± 15 нмоль/г до 423 ± 17 нмоль/г), ароматических аминокислот (с 148 ± 6 нмоль/г до 207 ± 10 нмоль/г). Основным источником незаменимых аминокислот в условиях метаболического стресса являются процессы апоптоза и лизосомной деградации собственных клеточных белков. Этионин индуцирует апоптоз что показала активация экспрессии связанных с аутофагией индикаторов - LC3B, P62, Beclin-1, а также связанных с апоптозом маркеров BCL-2 и каспазы-3 [5]. Соотношение аргинин/орнитин (с $4,9 \pm 0,62$ нмоль/г до $7,0 \pm 0,38$ нмоль/г) является маркером подавления образования полиаминов, необходимых для пролиферации клеток тимуса.

Среди индивидуальных концентраций свободных аминокислот увеличивались концентрации заменимых аминокислот: аспартата (в 1,1 раза), аспарагина (в 1,5 раза), серина (в 2,7 раза), тирозина (в 1,8 раза); незаменимых аминокислот: треонина (в 2,4 раза), валина (в 1,2 раза), фенилаланина (в 1,4 раза), изолейцина (в 1,2 раза), лейцина (в 1,3 раза); азотсодержащих метаболитов аминокислот: α -аминоадипиновой аминокислоты (в 1,3 раза), 3-метилгистидина (в 5 раз), β -аланина (в 1,5 раза), α -аминомасляной кислоты (в 7,1 раза) и цистатионина (в 2,8 раза). Снижались уровни глицина (на 36,5%), аргинина (на 15,2%), метионина (на 25%), триптофана (на 22 %), фосфэтаноламина (на 57,3%), γ -аминомасляной кислоты (на 42,2%), этаноламина (на 26,9%) и орнитина (на 48,1%).

Выводы. Таким образом, введение этионина (в общей дозе 375мг/кг) приводило к развитию аминокислотного дисбаланса в ткани тимуса, характеризующе-

муся увеличением общего количества свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов. Повышение содержания незаменимых аминокислот и аминокислот с разветвленной углеродной цепью, вероятно, свидетельствует о нарушении биосинтетических процессов в клетках тимуса, что несомненно является предиктором развития иммунодефицитного состояния.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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
2. 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
3. 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
- 4 Tani, H. Decrease of the hepatic ATP content and gluconeogenesis in ethionine-treated rats. / H. Tani, K. Ogata. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1970 Vol. 215. – P. 264–272.
5. Ethionin suppresses mitochondrial autophagy and induces apoptosis by activating reactive oxygen species in neural tube defects/ Zhang L. [et al.] // *Front Neurol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 242.

СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА В СЫВОРОТКЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Шейбак Л. Н.¹, Новик Т. Н.², Шиманчик Т. А.³

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь¹,

Гродненская областная детская клиническая больница²,

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно³

Актуальность. Достижения неонатальной медицины, стремительно развивающейся в последнее десятилетие в нашей стране, привели к значительному повышению выживаемости недоношенных детей. Однако у выживших недоношенных детей наблюдается повышенный риск неврологических расстройств, как в неонатальном периоде, так и в отдаленном периоде. Достаточно часто у них выявляются вентрикулодилатация и перивентрикулярные кровоизлияния, что, в дальнейшем, определяет повышенный риск развития моторных и когнитивных нарушений. Одним из важных биологически активных веществ, регулирующих приспособление ребенка к изменившимся условиям окружающей среды, является серотонин. Из-