

## ИСТОЩЕНИЕ ПУЛА ГЛУТАТИОНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «АМИКАЦИН»

Гладкий М. Л., Курбат М. Н., Дорошенко Е. М., Горева Д. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Введение.** Глутатион (GSH) является важным антиоксидантом, принимающим участие в различных физиологических процессах, включая баланс окислительно-восстановительных реакций и антиоксидантную защиту организма от эндогенных и экзогенных токсических агентов таких как активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота. GSH представляет собой антиоксидантный метаболит, состоящий из аминокислот: глутаминовой кислоты (Glu), цистеина (Cys) и глицина (Gly), и синтезируется в ходе двухстадийной реакции, катализируемой АТФ-зависимыми ферментами. На первом этапе Glu соединяется с Cys с помощью  $\gamma$ -глутамилцистеинсинтетазы (или глутаматцистеинлигазы (GCL)) с образованием  $\gamma$ -глутамилцистеина ( $\gamma$ -Glu-Cys). Этот дипептид далее соединяется с Gly с помощью глутатионсинтетазы (GS) с образованием GSH. Важная роль GSH заключается в детоксикации и удалении ксенобиотиков и других эндогенных соединений, которые конъюгированы с GSH глутатион-S-трансферазой для экспорта из клетки через насосы множественной лекарственной устойчивости (MRP), которые являются основными переносчиками GSH [1].

Лекарственный препарат «Амикацин» представляет собой полусинтетический аминогликозидный препарат III-го поколения, который является продуктом ацетилирования канамицина А (аминогликозид I-го поколения). Данная структурная характеристика делает лекарственный препарат «Амикацин» устойчивым к бактериальным ферментам, которые инактивируют природные аминогликозиды, такие как гентамицин, канамицин и тобрамицин; таким образом, амикацин имеет самый широкий спектр активности среди аминогликозидных препаратов [2]. Введение лекарственного препарата «Амикацин» вызывает генерацию свободных радикалов кислорода. Также в литературных источниках сообщается об эксайтотоксическом эффекте лекарственного препарата «Амикацин», что заключается в деградации синтеза митохондриального белка, а именно в нарушении синтеза комплексов электрон-транспортной цепи в митохондриях, что приводит к их разрушению, а также дополнительному выходу свободных радикалов в клетку; и чрезмерной активации глутаматэргических NMDA-рецепторов, блокаде активируемых кальцием калиевых каналов, повреждении клеточной мембраны, что, наконец, влечет за собой гибель клеток в результате апоптоза [3].

**Цель.** Определить изменение концентрации глутатиона в плазме крыс после введения лекарственного препарата «Амикацин».

**Методы исследования.** Исследования выполнены на 16 белых крысах-самцах массой 200-220 г (5 крыс группы контроля и 5 крыс опытной группы) линии Вистар. Животных содержали в стандартных условиях вивария Гродненского государственного медицинского университета на полноценном рационе. Соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол №5 от 27.02.2020). Введение лекарственного препарата «Амикацин» проводилось крысам опытной группы однократно внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг в течение 14 дней. Крысам из контрольной группы также однократно внутрибрюшинно вводился физиологический раствор 500 мг/кг в течение 14 дней. По истечении 14 дней проводили декапитацию и осуществляли забор крови животных. Плазму крови отделяли центрифугированием при 2000 g. Определение цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинилглицина (CysGly),  $\gamma$ -глутамилцистеина ( $\gamma$ GluCys) и глутатиона (GSH) в плазме крови и тканях крыс проводили по методу [4].

Достоверность различий между группами проверяли медианным тестом Манна-Уитни. Результаты выражали в виде медианы, нижней и верхней квартили (Me [Q25; Q75]).

**Результаты и их обсуждение.** У крыс опытной группы после введения лекарственного препарата «Амикацин» отмечается тенденция к снижению уровня цистеина в плазме крови ( $p < 0,07$ ), однако не достигает статистически достоверных изменений. Уровень глутатиона также ниже в плазме крови крыс опытной группы и достигает достоверных изменений ( $p < 0,05$ ). Вероятно, снижение уровня глутатиона следует вслед за снижением его предшественника – цистеина. Также истощение запаса восстановленного глутатиона является важным маркером при избыточной продукции форм свободных радикалов, что может быть вызвано инъекциями аминогликозида [5].

Таблица – Уровни серосодержащих соединений в плазме крови крыс контрольной и опытной групп.

	Cys	CysGlu	$\gamma$ GluCys	GSH
Контроль	275,09 [206,76; 318,15]	4,27 [3,69; 4,67]	13,33 [11,45; 16,91]	49,85 [40,23; 63,11]
Опыт	209,97 [174,5; 306,8]	3,37 [2,79; 4,27]	14,09 [12,91; 16,91]	46,51* [37,28; 51,30]

Примечание: статистически достоверные изменения по сравнению с контролем,  $p < 0,05$

**Выводы.** 1. Введение внутрибрюшинно аминогликозидного лекарственного препарата «Амикацин» вызывает снижение уровня предшественника глутатиона цистеина.

1. Введение внутрибрюшинно аминогликозидного лекарственного препарата «Амикацин» вызывает снижение уровня глутатиона, что является маркером развития окислительного стресса у крыс опытной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bottino F. et al. In Vivo Brain GSH: MRS Methods and Clinical Applications // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 1–28.
2. Fadlullah A., Dogan R., Ozturan O. An evaluation of the protective effects of thymoquinone on amikacin-induced ototoxicity in rats // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 312–319.
3. Jung S.Y., Kim S.S., Yeo S.G. Impact of endoplasmic reticulum stress in otorhinolaryngologic diseases // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1–26.
4. Дорошенко Е.М., Новгородская, Я.И. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминотиолов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2020. – Т. 9, № 1-2. – С. 135–143.
5. Бабак О.Я. Глутатион в норме и патологии: биологическая роль и возможности клинического применения // Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. – 2015. – № 1. – С. 1–3.

**АПОПТОТИЧЕСКАЯ ДЕГРАДАЦИЯ ЯДЕРНОЙ ДНК  
В КЛЕТКАХ НЕРВНЫХ ГАНГЛИЕВ МОЛЛЮСКА LYMNAEA  
STAGNALIS ПРИ ДЕЙСТВИИ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА**

**Глинская Н. Д., Сидоров А. В.**

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

**Введение.** Нервные клетки беспозвоночных характеризуются высокой степенью устойчивости к действию различных чрезвычайных раздражителей химической или физической природы – их способность к генерации электрических импульсов, например при колебаниях температуры или pH, сохраняется в гораздо большем диапазоне значений, нежели это свойственно нейронам позвоночных [1]. Такому положению дел может способствовать хорошо развитая система антиокислительной защиты в клетках нервных узлов беспозвоночных [2], препятствующая развитию окислительного стресса и вызываемых им функциональных нарушений. В то же время, многие беспозвоночные, особенно водные организмы очень чувствительны к содержанию различных тяжёлых металлов в окружающей среде, в особенности переходных, таких как медь и железо [3], что и позволяет использовать такие виды животных в качестве биоиндикаторов загрязнения окружающей среды. Известно, что переходные металлы способны инициировать образование высоко реакционноспособных молекул, например гидроксильного радикала ( $\cdot\text{OH}$ ) из относительно устойчивых соединений, являющихся участниками нормальных метаболических процессов в клетке. К их числу можно отнести и пероксид водорода, образующегося в цепочке метаболических превращений, сопровождающих процессы окислительного фосфорилирования в