

10. Jakubowski, H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase / H. Jakubowski // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, № 6. – P. 3957–3962.
11. Влияние гомоцистеина и его производных на спонтанную сетевую активность в гиппокампе новорожденных крысят / Е. Д. Курмашова [и др.] // *Российский физиологический журнал*. – 2019. – № 10. – С. 1236–1246.
12. Sturman, J. A. Cystathionine synthesis and degradation in brain, liver and kidney of the developing monkey / J. A. Sturman, G. E. Gaull, W. H. Niemann // *Journal of Neurochemistry*. – 1976. – Vol. 26, № 3. – P. 457–463.
13. Kalhan, S.C. Resurgence of serine: an often neglected but indispensable amino acid / S. C. Kalhan, R. W. Hanson // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – Vol. 287, № 24. – P. 19786–19791.
14. Holeček, M. Serine metabolism in health and disease and as a conditionally essential amino acid / M. Holeček // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 1–15.
15. Коцюба, А. Е. Иммунолокализация цистатионин β-синтазы в ядрах моста головного мозга человека / А. Е. Коцюба, В. М. Черток // *Морфология и патоморфология*. – 2013. – Т. 155, № 2. – С. 247–250.
16. Hydrogen sulfide raises cytosolic calcium in neurons through activation of L-type Ca^{2+} channels / M. A. Garcia-Bereguian [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal*. – 2008. – Vol. 10. – P. 31–42.
17. MicroRNA-mediated regulation of glutathione and methionine metabolism and its relevance for liver disease / S. C. Lu [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2016. – Vol. 100. – P. 66–72.
18. Нефёдов, Л. И. Таурин (биохимия, фармакология и медицинское применение). – Мн.: 1999. – 145 с.
19. Rafiee, Z. Taurine supplementation as a neuroprotective strategy upon brain disfunction in metabolic syndrome and diabetes / Z. Rafiee, A. M. Garcia-Serrano, J. M.N. Duarte // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 1–20.
20. Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis and layers of regulation / S. Baliou [et al.] // *Mol. Med. Rep*. – 2020. – Vol. 22, № 3. – P. 2163–2173.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ И САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Савко А. И.

*УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,
г.Гродно, Республика Беларусь*

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и салициловая кислота (СК) — это два соединения, которые известны своими лечебными свойствами на протяжении веков. АСК широко используется в качестве анальгезирующего, жаропонижающего и противовоспалительного средства. СК встречается во многих растениях и известна своими противовоспалительными свойствами [8].

Однако недавние исследования показали, что АСК и СК имеют большие перспективы использования, выходящие за рамки описанных выше.

В этой обзорной статье мы стремимся представить всесторонний обзор роли АСК и СК и рассмотреть перспективы использования. Мы рассмотрим молекулярные механизмы, лежащие в основе различных фармакологических эффектов этих соединений, а также их потенциальное терапевтическое применение при различных патологиях. Мы также обсудим потенциальные неблагоприятные эффекты длительного использования этих соединений.

Использование салицилатов в лечебных целях восходит к древним египтянам, которые использовали кору ивы для лечения боли и лихорадки. Кора ивы, содержащая салицин, использовалась Гиппократом, отцом современной медицины, в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. В 19 веке химикам удалось выделить из коры ивы активный ингредиент, который был идентифицирован как салициловая кислота. Однако было обнаружено, что чистая форма салициловой кислоты негативно сказывается на желудочно-кишечном тракте, и ее использование было ограничено [8].

Только в 1897 году немецкий химик Феликс Хоффманн открыл способ ацетилирования салициловой кислоты с получением ацетилсалициловой кислоты. Хоффманн работал в немецкой фармацевтической компании Bayer и искал способ разработать болеутоляющее средство, которое бы в меньшей степени влияло на желудочно-кишечный тракт, чем салициловая кислота. Хоффманн синтезировал АСК путем ацетилирования салициловой кислоты и обнаружил, что она гораздо более эффективна и безопасна, чем ее предшественник. Компания Bayer запатентовала АСК и начала продавать его под названием «Аспирин», которое вскоре стало нарицательным.

Открытие АСК произвело революцию в лечении болевого синдрома и лихорадки, а аспирин быстро стал одним из наиболее широко используемых лекарственных средств в мире. Аспирин принимают для облегчения головных и менструальных болей, артрита и сердечно-сосудистых заболеваний. Во времена Первой мировой войны аспирин использовался для лечения солдат на поле боя, и его популярность продолжала расти и в послевоенные годы.

Салициловую кислоту активно применяют при лечении кожных заболеваний. В 20 веке были разработаны и использовались производные салициловой кислоты (метилсалицилат и салицилат натрия) в качестве анальгетиков и жаропонижающих средств. Эти соединения также использовались при разработке других лекарственных форм (фенилбутазон) для лечения артрита.

Открытие механизмов действия АСК и СК во второй половине 20 века привело к лучшему пониманию их фармакологических свойств и проложило путь к разработке новых лекарственных препаратов. Было обнаружено, что АСК и СК действуют путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который участвует в производстве простагландинов – медиаторов воспаления. Это привело к разработке новых препаратов, ингибирующих определенные изоформы фермента, например ЦОГ-2, которые используются при лечении артрита и других заболеваний [11].

Сегодня АСК и СК продолжают широко использоваться в различных формах. Аспирин по-прежнему является одним из наиболее часто назначаемых лекарственных средств в мире. Использование АСК и СК в различных формах, от таблеток до кремов и мазей, подчеркивает их универсальность и важность в современной медицине, кроме того, было показано, что терапия низкими дозами аспирина эффективна для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на долгую историю использования, АСК и СА не лишены рисков и побочных эффектов. Наиболее распространены побочные эффекты, связанные с развитием желудочно-кишечных кровотечений и язв. Для решения этой проблемы были разработаны препараты АСК с энтеросолюбильным покрытием, которое растворяется в тонком кишечнике, а не в желудке, снижая риск развития побочных эффектов. Салицилаты не рекомендуется принимать детям в возрасте до 16 лет вследствие риска развития синдрома Рея. Салициловая кислота может вызывать раздражение кожи, поэтому ее не рекомендуется использовать на поврежденной или воспаленной коже.

Хотя их использование не лишено проблем, АСК и СК остаются важными компонентами современной медицины, при этом продолжают исследования, направленные на изучение новых терапевтических применений этих древних средств.

Механизм действия. Ацетилсалициловая и салициловая кислоты оказывают свое терапевтическое действие за счет ингибирования активности ферментов циклооксигеназы, ответственных за синтез простагландинов (ПГ), тромбоксанов и других эйкозаноидов [11]. Существуют две основные изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 – экспрессируется во многих тканях и отвечает за выработку ПГ, поддерживающих гомеостаз в желудке, почках и тромбоцитах; и ЦОГ-2, которая индуцируется воспалительными стимулами и продуцирует ПГ, которые опосредуют воспаление [3].

АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 путем ацетилирования остатка серина в положении 530 в активном центре фермента. Это препятствует доступу арахидоновой кислоты к активному центру, тем самым препятствуя образованию ПГ и тромбоксанов. Необратимый характер ингибирования ЦОГ-1 АСК объясняет его большую продолжительность действия (4–6 часов). Ингибируя ЦОГ-1, АСК также снижает выработку ПГ, защищающих слизистую оболочку желудка от действия соляной кислоты и пепсина, что может привести к диспепсии, гастриту и язве желудка.

СК, с другой стороны, является обратимым ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но менее эффективна, чем АСК. Механизм действия СК включает связывание с гидрофобным каналом фермента ЦОГ, что предотвращает доступ арахидоновой кислоты к активному центру фермента.

Помимо ингибирования ЦОГ, СК также активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМРК), которая участвует в различных метаболических и противовоспалительных реакциях [4]. СК также ингибирует активацию ядерного фактора транскрипции (NF-κB), который регулирует экспрессию провоспалительных генов [1].

Токсичность. Несмотря на своё широкое применение, ацетилсалициловая и салициловая кислоты обладают выраженными побочными эффектами, особенно в случае передозировки. Понимание механизмов токсичности и факторов риска, связанных с этими препаратами, необходимо для предотвращения и устранения возможных побочных эффектов [3]. Факторами риска токсичности АСК и СК являются высокие дозы, длительное применение и одновременное применение других препаратов, которые могут увеличить риск побочных эффектов. Кроме того, некоторые группы пациентов могут быть более восприимчивы к токсичности, в том числе пожилые пациенты, пациенты с ранее существовавшими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек или печени, а также пациенты с нарушениями свертываемости крови или аллергическими реакциями на АСК или СК в анамнезе.

Желудочно-кишечная токсичность является частым побочным эффектом АСК и СК. Эти препараты могут вызывать повреждение слизистой оболочки желудка за счет снижения выработки защитных простагландинов, что приводит к образованию язв и кровотечений. Риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивается с увеличением дозы АСК. Другие факторы риска желудочно-кишечной токсичности включают язвенную болезнь в анамнезе, сопутствующее применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или антикоагулянтов и пожилой возраст.

Почечная токсичность – еще один потенциальный побочный эффект АСК и СК. Эти препараты могут вызывать острую почечную недостаточность, особенно у пациентов с ранее существовавшим заболеванием почек, гиповолемией или сопутствующим приемом нефротоксичных препаратов. Механизм почечной токсичности связан с ингибированием синтеза простагландинов, что может нарушать почечный кровоток и снижать скорость клубочковой фильтрации.

Печеночная токсичность встречается редко, но может возникать при приеме высоких доз АСК и СК, особенно у пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени. Механизм гепатотоксичности не совсем понятен, но считается, что он связан с метаболизмом салицилатов в печени, что может вызвать окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию.

Токсичность центральной нервной системы является потенциальным побочным эффектом АСК и СК, особенно в случаях передозировки. Эти препараты могут вызывать широкий спектр неврологических симптомов, включая спутанность сознания, делирий, судороги и кому. Механизм токсичности центральной нервной системы связан с ингибированием синтеза простагландинов, что может привести к накоплению салициловой кислоты в головном мозге и вызвать метаболический ацидоз.

Митохондриотропные эффекты. Митохондрии являются электростанциями клеток, вырабатывающими АТФ посредством окислительного фосфорилирования. ЭТЦ создает протонный градиент на внутренней митохондриальной мембране, который является источником энергии для синтеза АТФ с помощью комплекса АТФ-синтазы. Нарушение функции митохондрий

может иметь серьезные последствия для клеточного энергетического метаболизма и способствовать развитию широкого спектра заболеваний.

Кальций является вездесущим вторичным мессенджером, который играет решающую роль во многих клеточных процессах, включая клеточное деление, дифференцировку, секрецию и гибель клеток. Гомеостаз ионов кальция жестко регулируется организмом, что имеет решающее значение для нормального физиологического функционирования клеток и тканей. Митохондрии, являясь одним из депо кальция в клетке, вовлечены в его гомеостаз и связанные с ними сигнальные пути. Нарушение функции митохондрий и метаболизма кальция являются сопутствующим элементом многих заболеваний. Понимание точек регуляции этих процессов открывает новые горизонты в лечении заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией [14].

Один из механизмов, с помощью которых СК и АСК влияют на функцию митохондрий, заключается в том, что они действуют как протонофоры. Протонофоры представляют собой соединения, которые нарушают митохондриальный протонный градиент, необходимый для синтеза АТФ, путем транспорта протонов через митохондриальную мембрану. Протонный градиент создается электрон-транспортной цепью, которая перекачивает протоны из митохондриального матрикса в межмембранное пространство, создавая электрохимический градиент, который используется АТФ-синтазой для производства АТФ. Протонофоры могут элиминировать протонный градиент, что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования.

Показано, что протонофорная активность СК и АСК зависят от их значений pK_a , которые определяют их способность действовать как кислоты и акцептировать протоны. Салициловая кислота имеет pK_a 2,97, тогда как АСК имеет pK_a 3,5. При оценке значений pH эти препараты в основном имеют анионные формы, которые могут протонироваться внутри митохондриального матрикса и действовать как протонофоры [6].

Исследования показали, что СК и АСК обладают протонофорной активностью в изолированных митохондриях. Например, Аль-Замиль и соавторы [7] исследовали влияние СК на дыхательную активность митохондрий печени крыс. Авторы обнаружили, что СК увеличивает скорость потребления кислорода митохондриями, предполагая, что она разъединяет окислительное фосфорилирование. Дальнейшие эксперименты показали, что СК нарушает потенциал митохондриальной мембраны и снижает синтез АТФ. Авторы предположили, что за эти эффекты ответственна протонофорная активность СК.

Точно так же было показано, что АСК обладает протонофорной активностью в митохондриях. Мартинс и соавторы [8] исследовали влияние АСК на митохондриальную биоэнергетику тромбоцитов человека. Авторы обнаружили, что АСК снижает потенциал митохондриальной мембраны и увеличивает скорость потребления кислорода, указывая на разобщение окислительного фосфорилирования. Авторы предположили, что за эти эффекты ответственна протонофорная активность АСК.

Нами было показано, что АСК и СК (0,5–2 мМ) влияют на окислительное фосфорилирование изолированных митохондрий печени крыс. Обнаружено,

что АСК снижает скорость АДФ-стимулируемого дыхания и повышает скорость субстрат-зависимого потребления кислорода. Салициловая кислота обладает схожим эффектом в более выраженном виде, что свидетельствует о разобщении процессов окисления и фосфорилирования [15].

Йошида и соавторы обнаружили, что СК увеличивает скорость набухания митохондрий зависимым от концентрации образом. Они также заметили, что СК вызывает снижение коэффициента фосфорилирования и увеличение частоты дыхания в состоянии V_4 , что указывает на нарушение связи между окислительным фосфорилированием и транспортом электронов. Кроме того, авторы продемонстрировали, что ингибирующее действие СК на дыхание было обратным при добавлении Ca^{2+} к митохондриальной суспензии, предполагая, что вызванное СК ингибирование митохондриального дыхания частично связано с нарушением гомеостаза Ca^{2+} . Авторы пришли к выводу, что СК влияет на функции митохондрий и что Ca^{2+} играет решающую роль в индуцированных СК изменениях митохондриального дыхания [13].

Фудзикава и соавторы стремились исследовать влияние АСК на ремоделирование митохондриального Ca^{2+} в опухолевых клетках. Исследование показало, что лечение аспирином увеличивает образование активных форм кислорода (АФК), что приводит к деполяризации потенциала митохондриальной мембраны и последующей активации потенциалзависимых кальциевых каналов. Это приводило к повышению уровня митохондриального Ca^{2+} , что, в свою очередь, индуцировало митохондриальную дисфункцию и апоптоз в опухолевых клетках. Авторы пришли к выводу, что индуцированное АСК ремоделирование митохондриального Ca^{2+} , опосредованное АФК и потенциалзависимыми входными каналами Ca^{2+} , может быть потенциальной терапевтической мишенью для лечения онкологических заболеваний. Они предположили, что аспирин может быть эффективной адъювантной терапией в сочетании с другими противоопухолевыми средствами. Исследование дает новое представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе противоопухолевого действия АСК, и может способствовать разработке новых терапевтических стратегий лечения рака [2].

Перепрофилирование НПВП. Салициловая кислота и ее производное, ацетилсалициловая кислота, веками использовались в качестве анальгетиков, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Однако недавние исследования выявили новые свойства этих соединений, которые могут расширить их потенциальное медицинское применение.

Одним из наиболее многообещающих новых свойств салициловой кислоты и АСК является их способность действовать как противоопухолевые средства. Исследования показали, что СК и АСК могут вызывать апоптоз (запрограммированную гибель клеток) в опухолевых клетках и могут ингибировать рост и распространение опухолей в моделях на животных [7]. Считается, что этот эффект частично обусловлен способностью СК и АСК модулировать различные сигнальные пути, участвующие в развитии и прогрессировании опухолей.

Еще одним потенциальным применением салициловой кислоты и АСК является лечение нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Исследования показали, что СК и АСК могут уменьшить накопление бета-амилоидного белка, ключевого компонента бляшек, образующихся в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Кроме того, было показано, что эти соединения улучшают когнитивные функции и память в моделях на животных [12].

Заключение. История АСК и СК является свидетельством непреходящей важности натуральных средств в современной медицине. С древних времен и до наших дней эти соединения использовались для облегчения болевого синдрома, в качестве жаропонижающего средства и др. Открытие АСК и СК произвело революцию в лечении воспаления и проложило путь к разработке новых лекарственных средств. Современный этап развития ознаменовался поиском новых терапевтических эффектов уже знакомых препаратов. АСК и СК демонстрируют свой потенциал в терапии опухолей и нейродегенеративных заболеваний. Также открываются и новые механизмы воздействия АСК и СК на организм человека: они участвуют в регуляции кальциевого гомеостаза и функционировании электрон-транспортной цепи митохондрий. Этот факт открывает новый простор для дальнейшего изучения АСК и СК. Выявление новых механизмов действия АСК и СК расширяет спектр их терапевтического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Activation of NF-kappa B by extracellular matrix and inflammation mediators in chondrocytes / E. Schreiber [et. al] // *Osteoarthr. Cartil.* – 2002. – Vol. 10, № 1. – P.156–162.
2. Aspirin Induces Mitochondrial Ca^{2+} Remodeling in Tumor Cells via ROS-Depolarization-Voltage-Gated Ca^{2+} Entry / I. Fujikawa [et. Al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2020 – 21, № 13. – P. 1–15.
3. Bindu, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective / S. Bindu, S. Mazumder, U. Bandyopadhyay // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 180. – P. 114–147.
4. Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRADalpha/beta and MO25alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade / S.A. Hawley [et. al] // *J. Biol.* – 2003. – Vol. 2, № 28. – P.28.
5. Elwood, P. C. Aspirin: past, present and future / P. C. Elwood // *Clin. Med. (Lond).* – 2001. – Vol. 1, № 2. – P. 132–137.
6. Geisler, J. G. Proton conduction through aspirin and salicylic acid in phospholipid bilayer membranes / J. G. Geisler, A. Marosi, J. Halpern // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes.* – 1985. – Vol. 814, № 3. – P. 453–459.
7. Gupta, R. A. Colorectal Cancer Prevention and Treatment by Inhibition of Cyclooxygenase-2 / R. A. Gupta, R. N. Dubois // *Nature Reviews Cancer.* – 2001. – Vol. 1, № 1. – P.11–21.
8. Montinari M. R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary / M. R. Montinari, S. Minelli, R. De Caterina // *Vascul Pharmacol.* – 2019. – Vol. 113. – P. 1–8.

9. Salicylic acid induced mitochondrial biogenesis and modulation of oxidative stress in plant mitochondria / H. Al-Zamil [et. al] // Mitochondrion. – 2015. – Vol. 25. – P.28–37.
10. The mitochondrial bioenergetics of aspirin-induced platelet apoptosis / L. A. Martins [et. al] // Journal of Bioenergetics and Biomembranes. – 2015. – Vol. 47, № 3. – P.207–215
11. Vane, J. R. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. R. Vane, R.M. Botting // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 104. – P. 2S–8S.
12. Yanagisawa, K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of Alzheimer's disease / K. Yanagisawa // Drugs in R&D. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 93–103.
13. Yoshida, Y. Effect of salicylic acid and calcium on mitochondrial functions / Y. Yoshida, I. Singh, C.P. Darby // Acta. Neurol. Scand. – 1992. – Vol. 85, № 3. – P. 191–196.
14. Zavodnik, I. B. Mitokhondrii, kal'tsievyi homeostaz i kal'tsievaia signalizatsiia [Mitochondria, calcium homeostasis and calcium signaling] / I. B. Zavodnik // Biomed. Khim. – 2016. – Vol. 62, № 3. – P. 311–317.
15. Савко А. И. Ацетилсалициловая и салициловая кислоты как экологические факторы, регуляция ими функциональной активности митохондрий печени / А. И. Савко // Сб. мат. Респ. науч.-практ. конф. Радиационная и экологическая медицина: современные проблемы, взгляд в будущее. – 2022. – С. 229–233.

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА И L-ТРИПТОФАНА НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ МОЗЖЕЧКА И КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КРЫС ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Смирнов В.Ю.¹, Разводовский Ю.Е.², Троян Э.И.¹, Максимович Н.Е.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет,

² Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

Аминокислоты (АК) и их производные играют важную роль в функционировании головного мозга, участвуя в биосинтезе мембранных белков, сигнальных молекул и регуляторных пептидов. Поэтому нарушение соотношений их концентраций в головном мозге может стать причиной возникновения различных нервно-психических расстройств [6, 11]. Актуальным является поиск нейропротекторных средств, улучшающих восстановление нервных клеток, поврежденных ишемией-реперфузией, среди биологически активных соединений и естественных метаболитов, к которым и относятся аминокислоты.

Незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником нейромедиатора серотонина, участвующего в регуляции различных процессов, происходящих в центральной нервной системе [13, 14]. Уровень серотонина в головном мозге находится в прямой зависимости от содержания триптофана в