Разница в энергии связывания одинаковых олигопептидов с различными формами ФНО- α обусловлена различной энергией межмолекулярного взаимодействия тримера и мономера с олигопептидом.

Выводы. Оценка эффективности связывания олигопептидов с ФНО- α позволила установить особенности взаимодействия олигопептидов с провоспалительными цитокинами и определить наиболее перспективные олигопептиды для дальнейшего исследования. Полученные результаты показывают, что трипептиды являются оптимальными по длине для связывания с поверхностью молекулы цитокина. Тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val, являющийся структурным аналогом цитокинсвязывающей области TNFRSF1B среди всех исследуемых олигопептидов имеет максимальное по модулю значение свободной энергии связывания с ФНО- α $|7,2 (7,1; 7,5)|$ ккал/моль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kang S., Kishimoto T. TNF α and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) // *Microscopy Research and Technique*. – 2000. – Vol. 50. – P. 184–195.
2. Aggarwal B. B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, No. 3. – P. 651–665.
3. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2012. – Vol. 76, No. 1. – P. 16–32.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЗИДОВУДИНА И S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА Филина Н.И.

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

Нуклеозидный аналог азидотимидин (AZT, 3'-азидо-3'-дезокситимидин, зидовудин) – лекарственное средство, которое активно используется в клинике для проведения антиретровирусной терапии. Препарат обладает доказанной нейротоксичностью, которая обусловлена изменением липидного и белкового метаболизма, повреждением митохондрий и окислительным стрессом, что в конечном итоге приводит к повреждению нейронов [1]. Именно поэтому исследование возможных механизмов нивелирования этих эффектов, т.е. поиск корректоров, является актуальным.

В отношении S-аденозилметионина (SAM), широко известного как донора метила, ряд последних исследований направлен на оценку нейропротекторного действия, что связано с ингибированием окислительного стресса и нейровоспаления. Показано, что SAM снижает потерю нейронов, повышает уровень мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе,

ингибирует уровень амилоидо- β и активацию микроглии, а также уровни провосполительных факторов в гиппокампе и сыворотке [2]. Однако имеются противоречивые данные о том, что S-аденозилметионин вызывал значительное окисление липидов и белков, снижал концентрацию глутатиона и изменял активность важных антиоксидантных ферментов в коре головного мозга и полосатом теле в модели внутримозгового желудочкового введения. В совокупности предполагается, что нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза, возможно, связанное с активацией микроглии и дисфункцией нейронов, вызванной SAM, может представлять собой вредные патомеханизмы, участвующие в патофизиологии повреждения головного мозга при дефиците S-аденозилгомоцистеина гидролазы [3].

Цель. Выявить влияние S-аденозилметионина на содержание свободных протеиногенных аминокислот в коре больших полушарий (КБП) и стволе головного мозга крыс при длительном воздействии лекарственного средства азидотимидин (AZT).

Методы исследования. Эксперимент выполнен на 42-х особях белых беспородных крыс-самцов массой 200-240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария без ограничения доступа к воде. Крысы были разделены на 4 группы: контрольную и три опытные по 7 особей в каждой группе. Все препараты вводили внутривентрикулярно (в/ж) через зонд в суспензии на 0,9% растворе натрия хлорида. Животные 1-й группы – SAM в дозе 10 мг/кг/сутки 14 сут («SAM»), 2-й группы – AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 21 сут («AZT»). Животным 3-й группы на фоне AZT вводили SAM, начиная с 8-го дня применения AZT («AZT+SAM»). Контрольные животные получали в/ж эквивалентное количество 0,9% раствора натрия хлорида. За 12 часов до забоя животных лишали пищи с сохранением воды в качестве источника питья.

После декапитации животных извлекали головной мозг, промывали охлажденным 0,9% раствором натрия хлорида и выделяли исследуемые отделы, которые замораживали в жидком азоте.

Определение свободных аминокислот и их производных проводили в хлорнокислых экстрактах с помощью обращеннофазной ВЭЖХ.

Статистическую обработку данных проводили с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок с использованием пакета статистических программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты и их обсуждение. Воздействие препарата AZT вызывает дисбаланс содержания протеиногенных АК в сторону снижения в исследуемых структурах (таблица).

Таблица – Содержание свободных протеиногенных аминокислот в коре больших полушарий и стволе головного мозга крыс (нмоль/г) при воздействии препарата AZT и S-аденозилметионина

Аминокислота	контроль	SAM (1-я группа)	AZT (2-я группа)	AZT+SAM (3-я группа)
Кора больших полушарий				
Аспаргат	2403,37±89,63	1467,92±55,83*	2374,79±46,31	1392,53±43,52*+
Глутамат	8068,39±190,64	6765,84±151,44*	8085,13±179,56	6349,14±143,41*+
Глицин	398,82±18,40	767,25±51,97*	376,00±17,36	658,70±19,23*+
Треонин	376,47±16,64	231,5±11,76*	295,02±25,75*	194,36±8,68*+●
Валин	71,98±2,80	46,91±1,11*	61,49±3,30*	45,63±1,62*+
Метионин	28,85±1,44	13,30±0,51*	21,63±1,02*	14,14±0,87*+
Фенилаланин	42,85±1,64	30,10±1,16*	35,70±0,53*	27,77±1,62*+
Изолейцин	25±1,30	14,93±0,30*	18,60±0,96*	15,57±0,59*+
Лейцин	53,11±2,72	41,27±1,36*	42,05±1,84*	40,82±1,64*
Лизин	137,08±4,68	71,65±5,44*	92,3±8,33*	76,62±5,90*
Тирозин	115,89±6,20	85,37±6,34*	106,07±8,53	85,88±7,65*
Триптофан	19,32±1,46	24,74±1,31*	13,17±0,62*	23,88±1,81+
Ствол				
Аспаргат	1286,16±19,81	1096,15±30,98*	1198,98±33,46*	1050,29±30,75*+
Гистидин	35,18±2,44	53,49±3,41*	45,50±3,66*	59,91±2,97*+
Глицин	464,50±62,41	579,39±32,86	433,57±46,55	642,29±51,86*+
Аргинин	41,61±2,54	33,57±1,49*	37,28±0,72	34,27±0,51*+●
Валин	26,08±1,04	15,94±0,65*	22,03±0,91	17,13±0,58*+
Метионин	35,58±1,87	31,38±0,66*	34,11±1,13*	29,66±0,77*+
Фенилаланин	16,53±1,77	12,08±0,63*	12,90±0,68	12,75±0,38*+
Изолейцин	39,26±3,61	34,51±1,76*	33,09±1,01	34,33±0,78
Лизин	269,88±11,41	143,92±7,09*	175,63±7,41*	162,20±5,71*
Тирозин	118,77±5,05	92,09±4,45*	118,20±10,86	94,27±5,25*

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем; ● – с 1-й группой + – с 1-й группой; p<0,05.

Отметим для 2-й опытной группы падение концентраций незаменимых АК на 19% в КБП и на 25% – в стволе (p<0,05); уменьшение содержания АРУЦ в сравнении с контролем в КБП на 20% в стволе – на 16% (p<0,05); уровни возбуждающих, тормозных и ароматических АК значительно не изменились, показав тенденцию к снижению.

В КБП в группе «AZT+SAM» в сравнении с группой «AZT» снижается концентрация возбуждающих АК на 26%, при этом содержание тормозных увеличивается на 64% (p<0,05). Соотношение возбуждающие/тормозные составляет 3,62 в группе «AZT+SAM» и 8,03 в группе «AZT». Содержание АРУЦ уменьшилось на 17% в 3-й опытной группе в сравнении со 2-й (p<0,05).

В стволе в группе «AZT+SAM» в сравнении с группой «AZT» при неизменном уровне возбуждающих АК содержание тормозных повысилось на 42% (p<0,05). Концентрации АРУЦ и ароматических АК уменьшились незначительно.

При одновременном применении с ингибитором обратной транскриптазы AZT препарат SAM нивелирует выраженность изменений уровней АК во 2-й опытной группе, количественные выражения которых сводятся к таковым 1-й группы («SAM»).

Выводы. Применение SAM на фоне введения AZT минимизирует дисбаланс содержания незаменимых протеиногенных аминокислот (метионин, фенилаланин, лизин, триптофан, треонин, аргинин, гистидин) и АРУЦ в коре больших полушарий и стволе головного мозга крыс. Таким образом, S-аденозилметионин в использованной дозе может быть применен для коррекции нарушений аминокислотного обмена, обусловленного использованием антиретровирусных препаратов, в том числе и AZT.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ankit, S. Neurotoxicity in the post-HAART Era: caution for the antiretroviral therapeutics/ Ankit Shah, Mohitkumar R. Gangwani, Nitish S. // Neurotox Res. 2016. – Vol. 30, iss. 4. – P. 677-697.
2. Zhang, Y. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D -galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation / Yawen Zhang, Rui Ma, Qian Deng // Chem Neuroanat. – 2023. – Vol. 128.
3. Seminotti, B. Disruption of Brain Redox Homeostasis, Microglia Activation and Neuronal Damage Induced by Intracerebroventricular Administration of S-Adenosylmethionine to Developing Rats / Bianca Seminotti, Ângela Zanatta, Rafael Teixeira Ribeiro, Mateus Struecker da Rosa, Angela T S Wyse, Guilhian Leipnitz, Moacir Wajner // Mol Neurobiol. 2019. – Vol. 56 iss.4. – P . 2760-2773.

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ВОДИРУ-СОДЕРЖАЩИХ ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ β -ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Хорецкий М.С.¹, Чилик Ю.А.², Добровольская П.В.¹,
Горбацевич Г.С.¹, Шкуматов В.М.¹

¹Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»;

²Научно-испытательный центр ООО "КАМПИЛАБ",
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Ежегодно значительная доля человеческих смертей является следствием инфекционных бактериальных заболеваний. Это обуславливается широким разнообразием патогенных микроорганизмов, наличием сопутствующих неинфекционных болезней, а также географическими и социокультурными факторами. Важнейшим средством в борьбе с бактериальными заболеваниями на сегодняшний день являются антибиотики. Среди известных классов антибиотиков первыми в практику вошли пенициллины, различные производные которых продолжают широко