

3) Совместное применение бетулиновой кислоты с ингибиторами липоксигеназ способствует усилению ингибирующего эффекта, который наиболее выражен при сочетанном использовании бетулиновой и нордигидрогуаретовой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kuhn, H. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance / H. Kuhn, S. Banthiya, K. van Leyen // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1851, № 4. – P. 308–30.
2. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part II) / Mioc, M. [et al] // *Int J Mol Sci*. - 2022 – Vol. 23, № 16:8896. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012159/>. – Date of access: 26.03.2024.
3. Singh, P. Pooja. N-1, C-3 substituted indoles as 5-LOX inhibitors--in vitro enzyme immunoassay, mass spectral and molecular docking investigations / P. Singh, Pooja // *Bioorg Med Chem Lett*. – 2013. – Vol. 23, № 5. – P. 1433-7.
4. Терпинская, Т.И. Роль циклооксигеназ и липоксигеназ в канцерогенезе / Т.И.Терпинская // *Новости медико-биологических наук*. – 2018. – Т.18, № 2. – С. 113-122.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЗИДОВУДИН (AZT), AZT И МЕЛАСОН (МЕЛАТОНИН), AZT И ГЕПТРАЛ (SAME) НА УРОВЕНЬ ГЛУТАМАТА В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Филина Н.И.

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

Актуальность. Сегодня клинические и экспериментальные исследования последовательно демонстрируют возникновение митохондриальной дисфункции и усиление окислительного стресса после лечения нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы зидовудин (AZT), что в конечном итоге приводит к повреждению нейронов [5]. Способность S-аденозил-L-метионина и мелатонина действовать как нейропротекторы открывает новые возможности для изучения этих молекул, поскольку они могут быть потенциальным средством лечения патологий, связанных с приемом антиретровирусных препаратов [3,2]. На сегодняшний день имеются скудные и противоречивые данные об изменении глутаматергической нейротрансмиссии под воздействием AZT [1].

Целью данной работы являлось установить возможные изменения содержания глутаминовой аминокислоты (Глу) в стволе, стриатуме и гипоталамусе головного мозга крыс при воздействии лекарственного средства зидовудин (AZT) и в комбинации последнего с препаратами «Меласон» (мелатонин) и «Гептрал» (SAdMe).

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 28-ми 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 получали AZT в дозе 100 мг/кг/сутки 21 сутки («AZT»); особи 2-й группы на фоне AZT получали SAME в дозе 100 мг/кг/сутки, начиная с 8-го дня применения AZT («AZT+ SAME»). Животным 3-й группы на фоне AZT вводили мелатонин в дозе 3 мг/кг/сутки, начиная с 8-го дня применения AZT («AZT+MT»). 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.

Все манипуляции выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном обращении с животными.

Определение свободных аминокислот проводили с помощью обращеннофазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности распределения с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. Все показатели выражали в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Достоверно значимыми различия между группами считали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что во всех исследуемых отделах наблюдается тенденция к снижению концентрации глутамата в группе «AZT» по сравнению с контролем. В стриатуме снижение составило 12%, $p < 0,05$. Отметим достоверное в сравнении с контролем падение уровня возбуждающих аминокислот (Глу+Асп) на фоне незначительного роста тормозных (ГАМК+Гли) у особей той же опытной группы данного отдела.

Многочисленные данные связывают дисфункции митохондриального энергообеспечения и возникающий в результате окислительный стресс с избыточным высвобождением глутамата [4]. Несмотря на доказанную митохондриальную токсичность AZT, эффект избыточного накопления Глу не наблюдался. В дополнение отметим, что применение SAME и мелатонина на фоне воздействия зидовудина привело к еще более значительному снижению концентрации нейромедиатора. В стриатуме падение содержания Глу в сравнении с контролем на 15% и 16% ($p < 0,05$) в группах «AZT+MT» и «AZT+ SAME» соответственно.

В гипоталамусе уменьшение содержания Глу 29% ($p < 0,05$) в группе «AZT+MT» относительно контрольной группы. При этом в той же опытной группе выявлено снижение концентрации глутамата на 40 % ($p < 0,05$) и увеличение содержания ГАМК на 58% ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Последнее может свидетельствовать об усилении декарбоксилирования глутамата. Параллельно возросшей в 2 раза концентрацией глицина отметим падение уровня возбуждающих аминокислот ($p < 0,05$) и рост тормозных ($p < 0,05$) в указанной выше опытной группе в сравнении с контролем.

В стволе в группе «AZT+MT» при снижении уровня Глу падает концентрация глутамата на 29 % ($p < 0,05$) и увеличивается содержание ГАМК на 26% ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Выводы. Применение AZT, AZT и мелатонина, AZT и SAME не приводило к избыточному накоплению глутамата в исследуемых отделах головного мозга крыс, а наоборот показала тенденцию к его снижению. В опытных группах показано изменение функционирования цикла глутамата-глутамата-ГАМК, что, вероятно, связано с изменением уровней ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eck, H. P. T4+ cell numbers are correlated with plasma glutamate and cystine levels: association of hyperglutamataemia with immunodeficiency in diseases with different aetiologies / H. P. Eck [et al.] // Int. Immunol. – 1992. – Vol. 4, № 1. – P. 7-13.
2. Zhang, Y. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation / Yawen Zhang [et al.] // J. Chem. Neuroanat. – 2023. – Vol. 128. – P. 102232.
3. Melhuish Beaupre, L. M. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders / Lindsay M. Melhuish Beaupre, Gregory M. Brown, Vanessa F. Gonçalves, James L. Kennedy // Transl. psychiatry. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 339.
4. Nicholls, D. Mitochondria and neuronal survival / D Nicholls, S. Budd // Physiol. rev. – 2000. – Vol. 80, № 1. – P. 315-360.60.
5. Shah, A. Neurotoxicity in the post-HAART Era: caution for the antiretroviral therapeutics / Ankit Shah, Mohitkumar R. Gangwani, Nitish S. // Neurotox. Res. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 677-697.

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕТИОНИНА И ЕГО АНТИМЕТАБОЛИТА ЭТИОНИНА

Шейбак В.М.¹, Павлюковец А.Ю.¹, Дорошенко Е.М.¹, Селезень Ж.Н.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²УЗ “Городская клиническая больница скорой медицинской помощи,
Гродно”, г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Метионин - незаменимая аминокислота, необходимая для нормального роста и развития млекопитающих. В организме метионин используется в качестве субстрата для синтеза белка, кроме того, активированная молекула метионина (S-аденозилметионин) необходима для осуществления реакции трансметилирования, а производные метионина,