

8. Белоус Е. М. Влияние электромагнитного облучения на здоровый образ жизни // Межрегиональная научно-практическая конференция Актуальные проблемы профилактической медицины, посвященная 150-летию со дня рождения академика Н.А. Семашко, 12 декабря 2024. – Кемерово: КемГМУ, 2024. – С. 247-250.

9. Белоус, Е. М. Повреждение тонкого кишечника при лучевой терапии и способы его защиты // Актуальные проблемы радиационной биологии. Модификация радиационно- индуцированных эффектов: Междунар. конф. (Дубна, 16–18 окт. 2024 г.): Матер. конф. – Дубна: ОИЯИ, 2024. – С. 48-50.

10. Белоус, Е. М. Синьковская К. Д. Образование активных форм кислорода в клетках. Роль митохондрий // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии. – 2024: сборник материалов республиканской научно-практической конференции, Гродно, 24 мая 2024 года. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2024. – С. 129–136.

11. Белоус, Е. М. Энергетический метаболизм энтероцитов / Е. М. Белоус // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине : сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2024 года. – Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2024. – С. 152–155.

12. Химические и природные субстанции для защиты от радиационного поражения / А. В. Литвинчук, О. С. Логвинович, А. О. Шпаньков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 16-25. – DOI 10.51523/2708-6011.2024-21-4-02.

РОЛЬ ПИРУВАТА И ЛАКТАТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Виницкая А.Г.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

В настоящее время не вызывает сомнения факт, что в нормальных физиологических условиях глюкоза является основным энергетическим субстратом для клеток головного мозга [1, 5]. Известно, что глюкоза поступает в нейроны посредством переносчика глюкозы (GluT) и метаболизируется в аэробном гликолизе до пирувата. При достаточном поступлении кислорода пируват используется как основной энергетический субстрат для генерации АТФ в митохондриях. При избытке пируват преобразуется в молочную кислоту лактатдегидрогеназой (ЛДГ) в присутствии НАДН [20]. Альтернативные источники энергии для мозга используются значительно реже. Это – кетоновые тела (при голодании), или пируват и лактат [12, 14].

Лактат и пируват. Большая часть лактата в мозге считается «гликолитической», происходящей из метаболизма глюкозы *in situ*, путем

Эмбдена-Мейерхофа, в пируват, за которым следует преобразование пирувата в лактат под действием лактатдегидрогеназы (ЛДГ). К другим источникам лактата в мозге относят поглощение его из кровообращения, синтез лактата из пирувата или из гликолитических субстратов, образованных в неокислительной фазе пентозофосфатного пути [2].

Экзогенный лактат способен проникать в клетки мозга из кровотока посредством переносчиков монокарбоксилата (МСТ). Метаболизм лактата в основном происходит в астроцитах, где он окисляется до пирувата в присутствии НАД⁺. Это объясняет, почему внеклеточный лактат может эффективно служить энергетическим топливом для клеток мозга, особенно в патологических условиях. Было показано, что ряд неврологических расстройств характеризуются окислительным стрессом и повышенным уровнем интерстициального глутамата, которые относятся к факторам развития эксайтотоксичности [20]. Окислительный стресс возникает из-за избыточного синтеза активных форм кислорода (АФК), в то время как глутамат способствует накоплению в цитоплазме ионов Ca^{2+} . Одним из эффектов АФК является повреждение ДНК, что приводит к гиперактивации фермента поли-АДФ рибозополимеразы-1, который активно утилизирует цитозольный НАД⁺ и приводит к снижению его запасов [20]. Именно истощение запасов НАД⁺ при окислительном стрессе вызывает угнетение гликолиза, поскольку для этапа превращения глицеральдегид-3-фосфата в 3-фосфоглицерат, требуются две молекулы НАД⁺. Это приводит к недостаточному выходу пирувата и снижению выработки митохондриального АТФ. Более того, истощение НАД⁺ делает неэффективным превращение лактата в пируват, и лактат больше не может служить энергетическим субстратом [20].

Было показано, что введение экзогенного пирувата оказывало нейропротекторное действие на клетки мозга за счет угнетения им активности PARP-1 что предотвращало истощение пула НАД⁺ для превращения глюкозы по аэробному пути. Пируват также ингибировал экспрессию провоспалительных белков: фактора некроза опухоли, интерлейкина 6 (ИЛ-6) и других [20]. Добавление пирувата также способствовало увеличению запасов гликогена в астроцитах и восстанавливало синаптическую активность в срезах мозга, в условиях лишения клеток глюкозы [10].

Согласно Carpenter K. L., (2014) повышение концентрация лактата в мозге может быть результатом дисфункции митохондрий или общего истощения запасов кислорода или НАД⁺, необходимых для продолжения гликолиза. Известно, что молекулярный кислород является конечным акцептором электронов в цепи переноса электронов (ЦПЭ), и его достаточное присутствие жизненно важно для функционирования митохондрий. Однако митохондрии могут стать дисфункциональными даже в присутствии кислорода, например, при повреждении какого-либо компонента ЦПЭ или любом нарушении активности цикла Кребса [2].

Уровень лактата в мозге определяется не только активностью его синтеза из пирувата, но интенсивностью его потребления в разных клетках мозга. Так, в работе Gallagher C. N., (2009) было показано, что наиболее активно лактат

производится из глюкозы в астроцитах в результате анаэробного гликолиза. Затем лактат активно поглощается нейронами, которые превращают его в пируват, активно используемый для производства энергии в митохондриях [16]. Таким образом, при повреждении нейронов возникает высокий уровень внеклеточного лактата и снижается уровень производимого АТФ за счет разобщения нейронального и глиального метаболизма [16].

На баланс между уровнями пирувата и лактата в мозге влияет характер изоферментов ЛДГ в нейронах и глиальных клетках. Было показано, что в нейронах преобладает изофермент «сердечного типа» - ЛДГ1, особенностью которого является окисление лактата в пируват. преимущественно переводит лактат в пируват, подготавливая его к реакциям ЦТК. Однако в астроцитах обнаружено больше активности изофермента ЛДГ5 («мышечного типа»), который преимущественно переводит пируват в лактат. Активность ЛДГ5 в нейронах выражена в гораздо меньшей степени [13].

Анаплеротическая функция пирувата в энергетическом обмене головного мозга

Важной особенностью энергетического обмена в головном мозге является использование анаплеротических (дополняющих) реакций для поддержания функциональной активности нейронов и протекания в них энергетических реакций. Такую дополняющую функцию выполняет процесс фиксации углекислого газа в реакции, катализируемой пируваткарбоксилазой. Реакция карбоксилирования пирувата с образованием оксалоацетата функционально важна для синтеза глутамата и поддержания активности ЦТК [19] (рисунок 1)

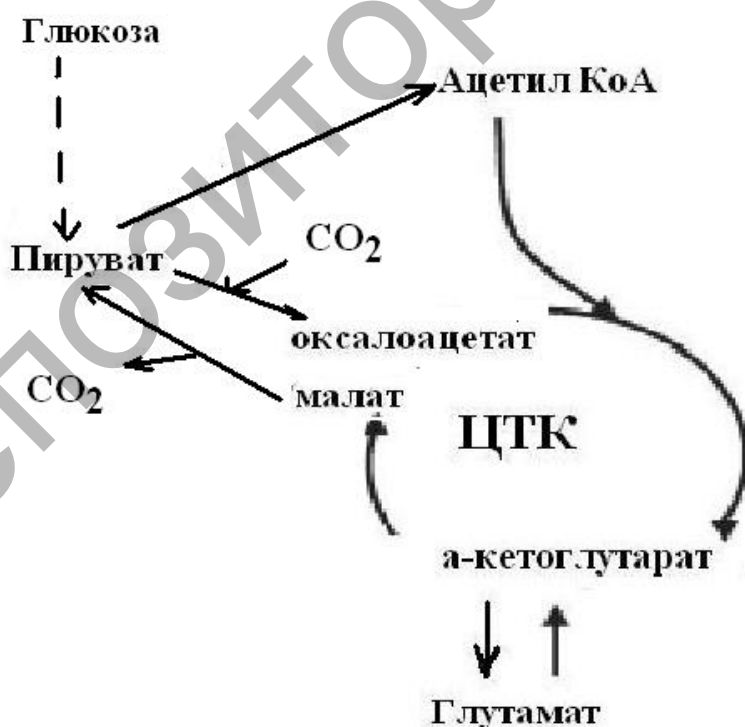


Рисунок 1 – Анаплеротические реакции метаболизма пирувата и глутамата и их роль в функционировании ЦТК в головном мозге (адаптировано из Waagepetersen H.S., et al (2009)[19])

Согласно схеме, представленной в работе Waagepetersen H.S., et al (2009) превращение пирувата в головном мозге происходит с участием **пируваткарбоксилаза (ПК)**, **фосфоенолпируват карбоксикиназа (ФЭПК-КК)** и **малик фермент (МФ)**. Эти ферменты обладают высокой активностью в головном мозге, и наиболее важным из них является ПК [4, 17, 19]. Иммуноцитохимические методы исследования и опыты на культурах клеток выявили специфическую локализацию этих ферментов. Так, было показано, что наибольшая активность цитоплазматических пируваткарбоксилазы и МФ определялась в астроцитах. В то же время, МФ и ФЭПК-КК митохондриальной локализации определялись в обоих типах клеток, но большей степени - в нейронах [8, 15]. Поскольку процесс карбоксилирования пирувата происходит исключительно в астроглиальном компартменте, был сделан вывод об исключительной важности митохондрий астроцитов для синтеза интермедиатов ЦТК [1, 7, 9].

Активность МФ и ФЭПК-КК частично определялась в митохондриях нейронов, что свидетельствует о способности нейронов фиксировать углекислый газ и получать оксалоацетат и малат для активации реакций ЦТК. Это было продемонстрировано в работе Hassel B. (2001) [6], использовавших радиоактивно меченные субстраты, и доказавших наличие карбоксилирования в изолированных глутаматергических нейронах мозжечка. Роль анаэробного карбоксилирования пирувата различалась на разных стадиях онтогенеза. Было показано, что во время постнатального развития карбоксилирование пирувата в мозге особенно активно способствует повышению концентраций глутамата и глутамина, тогда как во взрослом мозге этот процесс менее выражен [1, 18].

В настоящее время, общепринято предположение, взрослый мозг нуждается в восполнении субстратного фонда ЦТК, когда 4 (или более) углеродных атомов покидают мозг в форме синтезированных молекул глутамата или глутамина. Это происходит также, когда пируват метаболизируется до CO_2 в реакциях ЦТК. Последний процесс был назван **рециклинг пирувата** (pyruvate recycling), или повторным синтезом пирувата для нужд ЦТК [1, 9].

Рециклинг пирувата в головном мозге впервые был продемонстрирован Cerdan et al. (1990) [3]. Авторы вводили дважды меченный субстрат [$1,2\text{-}^{13}\text{C}$]-ацетата культивируемым астроцитам и отметили появление радиоактивной метки в продуктах [$1\text{-}^{13}\text{C}$]-ацетил КоА и [$2\text{-}^{13}\text{C}$]-ацетил КоА. Дальнейшее превращение мономеченных молекул ацетил КоА привело к появлению в среде глутамата, с расположением радиоактивной метки, как в С-4, так и в С-5 положениях. Авторы проанализировали возможные пути миграции атомов углерода ^{13}C в реакциях ЦТК и предложили следующее объяснение. Ацетил КоА, образованный из меченого ацетата, был подвергнут одному обороту превращения в ЦТК, в ходе которого сформировался пируват. Этот пируват был повторно метаболизирован в ходе ЦТК, с переводом радиоактивной метки в [$4\text{-}^{13}\text{C}$]-глутамат и [$5\text{-}^{13}\text{C}$]-глутамат. Основываясь на наблюдении, что в ходе реакций радиоактивная метка появилась в молекулах глутамата, а не глутамина,

было сделано предположение, что рециклинг пирувата происходит в нейронах, поскольку в них нет активности глутамин синтетазы [3, 11]. Рециклинг пирувата был позже подтвержден в работе [6], на основании образования $[2-^{13}\text{C}]$ -лактата из $[2-^{13}\text{C}]$ -ацетата и $[1-^{12}\text{C}]$ -глюкозы при введении этих субстратов клеточным культурам нейронов и глиальных клеток. Поскольку основным источником меченого лактата оказался из $[2-^{13}\text{C}]$ -ацетата, а не $[1-^{12}\text{C}]$ -глюкоза, авторы заключили, что местом рециклинга пирувата являются скорее астроциты, чем нейроны [6].

Заключение. Таким образом, лактат и пируват являются важными энергетическими субстратами в головном мозге, с особенностями метаболизма в нейронах и глиальных клетках. Образование пирувата в мозге происходит: при окислении лактата посредством ЛДГ [13]; декарбоксилировании малата в пируват малик-ферментом [8]; превращении оксалацетата в ФЕПК с удалением молекулы CO_2 , катализируемое ФЕПК-карбоксикиназой. Затем в пируваткиназной реакции происходит образование пирувата из ФЕПК [6, 8, 15]. Известно, что образование ФЕПК из оксалацетата относится к реакциям глюконеогенеза, который несвойственен головному мозгу [19]. Следовательно, образование пирувата в мозге используется исключительно в целях окислительного метаболизма субстратов ЦТК и образования из них таких аминокислот, как глутамат, глутамин, аспартат и ГАМК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, В. В. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты) : монография / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Веницкая. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 244 с.
2. Carpenter, K. L. Glycolysis and the significance of lactate in traumatic brain injury / K. L. Carpenter, I. Jalloh, P. J. Hutchinson // *Front Neurosci.* – 2015. N 9. – P. 112. doi: 10.3389/fnins.2015.00112. PMID: 25904838; PMCID: PMC4389375
3. Cerdan, S. Cerebral metabolism of $[1,2-^{13}\text{C}_2]$ acetate as detected by in vivo and in vitro ^{13}C NMR / S. Cerdan, B. Künnecke, J. Seelig // *J Biol Chem.* – 1990. – Vol. 265, N 22. – P. 12916-12926. PMID: 1973931.
4. Cerebral pyruvate carboxylase flux is unaltered during bicuculline seizures / A. B. Patel, G. M. Chowdhury, R. A de Graaf, [et al] // *J Neurosci Res.* – 2005. – Vol. 79, N 1-2. – P. 128-138. doi: 10.1002/jnr.20311.
5. Cisternas, P. Brain glucose metabolism: Role of Wnt signaling in the metabolic impairment in Alzheimer's disease / P. Cisternas, N. C. Inestrosa // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2017. – Vol. 80. – P. 316-328. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.004>.
6. Hassel, B. Pyruvate carboxylation in neurons / B. Hassel // *J Neurosci Res.* – 2001. – Vol. 66, N 5. – P. 755-762. doi: 10.1002/jnr.10044. PMID: 11746399.
7. Kreft, M. Aspects of astrocyte energy metabolism, amino acid neurotransmitter homeostasis and metabolic compartmentation / M. Kreft, L.K. Bak, H.S. Waagepetersen, A. Schousboe // *ASN Neuro.* – 2012. – Vol. 4, N 3 :e00086. doi: 10.1042/AN20120007. PMID: 22435484; PMCID: PMC3338196.

8. Mitochondrial malic enzyme activity is much higher in mitochondria from cortical synaptic terminals compared with mitochondria from primary cultures of cortical neurons or cerebellar granule cells / M. C. McKenna, J. H. Stevenson, X. Huang, [et al] // *Neurochem Int.* – 2000. Vol. 36, N 4-5. – P. 451-459. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00148-5. PMID: 10733013.
9. Olstad, E. Pyruvate recycling in cultured neurons from cerebellum / E. Olstad, G. M. Olsen, H. Qu, U. Sonnewald // *J Neurosci Res.* – 2007. – Vol. 85, N 15. – P. 3318-3325. doi: 10.1002/jnr.21208. PMID: 17304574.
10. Pyruvate incubation enhances glycogen stores and sustains neuronal function during subsequent glucose deprivation / P. K. Shetty, M. P. Sadgrove, F. Galeffi, [et al] // *Neurobiol. Dis.* - 2012. – Vol. 45. – P. 177–187 10.1016/j.nbd.2011.08.002
11. ¹³C Pyruvate Transport Across the Blood-Brain Barrier in Preclinical Hyperpolarised MRI / J. J. Miller, J. T. Grist, S. Serres [et al] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8. P. 15082 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33363-5>
12. Quantifying normal human brain metabolism using hyperpolarized [1–¹³C]pyruvate and magnetic resonance imaging / J. T. Grist, M. A. McLean, F. Riemer, R. F. Schulte, [et al] // *NeuroImage.* – 2019. Vol. 189. – P. 171-179, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.027>.
13. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain / P. G. Bittar, Y. Charnay, L. Pellerin, [et al] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1996. – Vol. 16. – P. 1079–1089. 10.1097/00004647-199611000-00001
14. Sethuraman, M. Chapter 4 – Neurophysiology/ M. Sethuraman. - Editor(s): Hemanshu Prabhakar, *Essentials of Neuroanesthesia*, Academic Press, 2017, Pages 61-90, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805299-0.00004-X>.
15. Shank, R. P. Alpha-ketoglutarate and malate uptake and metabolism by synaptosomes: further evidence for an astrocyte-to-neuron metabolic shuttle / R. P. Shank, G. L. Campbell // *J Neurochem.* – 1984. Vol. 42, N 4. – P. 1153-1161. doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb12724.x. PMID: 6699641.
16. The human brain utilizes lactate via the tricarboxylic acid cycle: a ¹³C-labelled microdialysis and high-resolution nuclear magnetic resonance study / C. N. Gallagher, K. L. Carpenter, P. Grice [et al] // *Brain.* – 2009. – Vol.132, Issue 10. – P. 2839–2849, <https://doi.org/10.1093/brain/awp202>
17. The presence of pyruvate carboxylase in the human brain and its role in the survival of cultured human astrocytes / E. Gondáš, A. Kráľová Trnčíková, J. Šofranko, [et al] // *Physiol Res.* – 2023. – Vol. 72, N 3. – P. 403-414. doi: 10.33549/physiolres.935026. PMID: 37449752; PMCID: PMC10669001.
18. Tkáč. I. Developmental and regional changes in the neurochemical profile of the rat brain determined by in vivo ¹H NMR spectroscopy // I. Tkáč, R. Rao, M. K. Georgieff // *Magn Reson Med.* – 2003. Vol. 50, N 1. – P. 24-32. doi: 10.1002/mrm.10497. PMID: 12815675.
19. Waagepetersen, H. S. Energy and Amino Acid Neurotransmitter Metabolism in Astrocytes / H. S. Waagepetersen, U. Sonnewald, A. Schousboe. -

Astrocytes in (Patho)Physiology of the Nervous System. – 2008. -P.177-200
https://doi.org/10.1007/978-0-387-79492-1_7

20. Zilberter, Y. A unique array of neuroprotective effects of pyruvate in neuropathology / Y. Zilberter, O. Gubkina, A. I. Ivanov // Front Neurosci. – 2015. – Vol. 9:17. doi: 10.3389/fnins.2015.00017. PMID: 25741230; PMCID: PMC4330789.

БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Волчкевич О.М.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из основных причин смертности во всем мире, вызывая значительные экономические и социальные потери. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021 году ССЗ стали причиной почти 18 миллионов смертей, что составляет около 32% всех случаев летального исхода [17]. Эффективная диагностика и прогнозирование этих заболеваний имеют важное значение для снижения заболеваемости и улучшения качества жизни пациентов.

Биомаркеры, которые представляют собой молекулы, выявляемые в организме, играют значимую роль в клинической практике, позволяя проводить раннюю диагностику, оценивать прогрессирование заболевания и определять эффективность терапии. Эти молекулы могут варьироваться от белков и нуклеиновых кислот до метаболитов, каждый из которых имеет свои уникальные характеристики и клиническое применение [15].

Существующие биомаркеры, такие как тропонины, натрийуретические пептиды и С-реактивный белок, уже нашли широкое применение в практике и значительно улучшили возможности ранней диагностики инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [8]. Однако, несмотря на успехи, многие аспекты взаимодействия биомаркеров и патофизиологии ССЗ все еще требуют дальнейшего изучения.

В последние годы наблюдается активный рост интереса к новым биомаркерам, таким как микроРНК и метаболиты, которые могут предложить дополнительные возможности для диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Это открывает новые горизонты для персонализированного подхода в лечении, позволяя более точно прогнозировать риск развития ССЗ у различных групп населения.

Таким образом, изучение биомаркеров в контексте сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой важную область науки, способствующую улучшению клинической практики и повышению эффективности лечения.

Классификация биомаркеров.

Биомаркеры можно классифицировать по различным критериям, что позволяет более четко определить их применение в клинической практике.