МЕХАНИЗМ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НАКОПЛЕНИЕМ ЦИСТЕИНИЛГЛИЦИНА В ПЕЧЕНИ И СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ЦИСТЕИНА В ВИСОЧНОЙ ДОЛЕ МОЗГА

Гладкий М. Л., Заруба В. А.

Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Введение. Окислительный стресс – это дисбаланс между продукцией активных форм кислорода и возможностями антиоксидантной системы организма. Он лежит в основе развития нейродегенеративных заболеваний, ишемического инсульта, ферроптоза, а также лекарственной ото-, нефро- и гепатотоксичности.

Центральное звено окислительного повреждения – истощение запасов восстановленного глутатиона (GSH), для синтеза которого необходимо наличие аминокислоты цистеина. Головной мозг не способен синтезировать цистеин в достаточных количествах и напрямую зависит от его поступления из крови.

Аминогликозиды (амикацин, гентамицин) остаются незаменимыми при тяжёлых инфекциях, однако их применение сопряжено с риском ото-, нефро- и нейротоксичности. Клинически это проявляется необратимой сенсоневральной глухотой, вестибулярными нарушениями, острым повреждением почек, энцефалопатией и судорогами.

В экспериментах показано, что аминогликозиды индуцируют окислительный стресс и ферроптозную гибель гепатоцитов, однако механизм вторичного поражения центральной нервной системы всё ещё остаётся недостаточно изученным. Предлагаемый механизм – окисление GSH до GSSG, его гидролиз ГГТ до Cys-Gly, усиленный захват цистеина печенью и его системный дефицит – объясняет, почему страдает височная доля мозга. Понимание этого пути важно для своевременной нейропротекции, а также мониторинга состояния пациентов, получающих аминогликозиды.

Цель. Описать механизм, связывающий накопление цистеинилглицина в печени и снижение уровня цистеина в височной доле мозга при действии антибиотиков класса аминогликозидов.

Методы исследования. Проведён анализ литературы по теме, отражающей современные представления о роли окислительного стресса и нарушений метаболизма серосодержащих аминокислот в патогенезе поражения печени и головного мозга. Отбирались оригинальные экспериментальные и обзорные статьи, соответствующие тематике исследования. На основании полученной информации описан механизм, связывающий накопление Cys-Gly в печени со снижением уровня Cys в височной доле мозга.

Результаты и их обсуждение. Под действием аминогликозидов происходит массовое поражение печени, как итог – развитие ферроптоза

Репозиторий ГрГМУ

гепатоцитов, который сопровождается интенсивным окислительным стрессом [1, с. 5].

При этом восстановленный глутатион (GSH) активно расходуется на нейтрализацию активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов [2, с. 408].

На фоне дисбаланса антиоксидантной системы и критического падения уровня NADPH активность глутатионредуктазы оказывается недостаточной для регенерации GSH из GSSG, поэтому избыточный окисленный глутатион выводится из клеток во внеклеточное пространство.

Внеклеточный окисленный GSH (GSSG) подвергается гидролизу ферментом γ-глутамилтранспептидазой (ГГТ), локализованным на мембранах гепатоцитов. В результате этой реакции от GSSG отщепляется глутамат (Glu), а оставшаяся часть представляет собой дипептид цистеинилглицин (Cys-Gly).

Дальнейшее расщепление Cys-Gly до свободных аминокислот цистеина (Cys) и глицина (Gly) осуществляется дипептидазами, но при интенсивном и длительном окислительном стрессе скорость образования Cys-Gly превышает каталитическую способность дипептидаз, что приводит к значительному накоплению Cys-Gly в ткани печени [3, с. 899].

Высвобождающийся при гидролизе Cys-Gly свободный Cys частично возвращается в гепатоциты и используется для синтеза нового GSH. В условиях интенсивной гибели клеток и окислительного стресса потребность печени в Cys для ресинтеза GSH остаётся критически высокой.

Для того, чтобы нивелировать этот дефицит, гепатоциты активируют механизмы захвата свободного Cys из плазмы крови. Это приводит к снижению концентрации свободного Cys системном кровотоке.

Поскольку головной мозг лишён возможности синтезировать Cys de novo в необходимых количествах и практически полностью зависит от его поступления из крови через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), системный дефицит Cys отражается на его количестве в нервной ткани. Транспорт Cys через ГЭБ осуществляется градиентно-зависимыми механизмами и при падении его уровня в плазме поступление аминокислоты в нейроны и глию снижается [4, с. 410].

В частности, в височной доле, обладающей высокой метаболической активностью и чувствительностью к повреждениям, вызванным окислительными реакциями, происходит снижение уровня свободного Cys, что коррелирует с падением его концентрации в крови.

Выводы. Таким образом, выявленная закономерность – рост Cys-Gly в печени при одновременном снижении Cys в височной доле, объясняется единым патогенетическим механизмом: окисление GSH до GSSG, его внеклеточный гидролиз до Cys-Gly (с накоплением последнего), усиленный захват свободного Cys из крови печенью для восполнения пула GSH и, как следствие, истощение плазменного фонда Cys, приводящее к дефициту данной аминокислоты в мозге. Полученные данные подтверждают присутствие

Репозиторий ГрГМУ

системного дисбаланса серосодержащих метаболитов, вызванного гепатотоксичностью, и указывают на важную роль нарушения γ-глутамилового цикла в развитии вторичных метаболических нарушений со стороны центральной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Synergistic effect of regorafenib with aminoglycosides in ferroptosis-mediated liver injury / M. Raja Dahar, S. Zhou, H. Hu [et al.] // Front Pharmacol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1–18.

2. The effects of dietary sulfur amino acid deficiency on rat brain glutathione concentration and neural damage in global hemispheric hypoxia-ischemia. / P. J. Bobyn, J. L. Franklin, C. M. Wall [et al.] // Nutr Neurosci. – 2002. – Vol. 5. – P. 407–416.

3. Identification of the mixed disulfide of glutathione and cysteinylglycine in bile: dependence on gamma-glutamyl transferase and responsiveness to oxidative stress. / C. Madhu, Z. Gregus, C. C. Cheng [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1992. – P. 896–900.

4. Valdovinos-Flores, C. The role of amino acid transporters in GSH synthesis in the blood-brain barrier and central nervous system. / C. Valdovinos-Flores, M. E. Gonsebatt // Neurochem Int. – 2012. – Vol. 61. – P. 405–414.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОРБЦИОННОЙ РАНЕВОЙ ПОВЯЗКИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СЕРЕБРО И МЕДЬ

Глуткин А. В.

Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Введение. К традиционным вариантам местного лечения ожоговых ран относятся перевязочные материалы, такие как марлевые салфетки, пропитанные антисептиками. Несмотря на то, что основным предназначением данных средств является механическая защита раневой поверхности и абсорбция экссудата, а также на их доступность и простоту использования, они не отвечают современным принципам раневого заживления. Их применение нередко сопряжено с травматизацией раны в процессе перевязок и дегидратацией раневого ложа [1].

В лечении кожных ран в стационарных и в амбулаторных условиях раневые повязки остаются необходимыми изделиями, которые могут использоваться в комплексном подходе и как самостоятельные средства [2].

Несмотря на масштабный мировой рынок по производству перевязочных материалов, на территории Республики Беларусь отсутствует широкое применение зарубежных раневых повязок, а отечественные изделия представлены единично. Учитывая вышеизложенное, разработка и

Репозиторий ГрГМУ