

Новгородская Я.И.

**СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПЕЧЕНИ КРЫС
ПОСЛЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ
ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ МЕТИОНИНА**

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Курбат М.Н.

Научно-исследовательская лаборатория

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

Актуальность. Метиониновая нагрузка – способ моделирования гипергомоцистеинемии, наблюдающейся при ряде патологических состояний. Однако высокие дозы метионина вызывают также гиперметиляцию, а активность систем метаболизма метионина, включая метионинсинтазу, может быть также высокой. Часть этих дополнительных эффектов метионина может быть нивелирована введением антиметаболита фолиевой кислоты метотрексатом.

Цель: установить характер влияния метотрексата при длительной метиониновой нагрузке на уровни серосодержащих аминокислот и метаболически связанных с ними соединений в печени.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 18 крысах-самцах массой 200-250 г, содержащихся на обычном рационе вивария со свободным доступом к воде. Опытной группе крыс внутрибрюшинно вводили метотрексат (MTX) в дозе 0,1 мг/кг через день и внутрижелудочно суспензию L-метионина в 1% крахмальном растворе в суточной дозе 3 г/кг в течение 21 суток. Контрольная группа получала эквивалентное количество жидкостей. В гомогенатах печени крыс методом обращенно-фазной ВЭЖХ определяли концентрации цистеиновой (CA) и цистеинсульфиновой кислот (CSA), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HrTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA), гомоцистеина (Hcy), цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γ GluCys) и глутатиона (GSH). Проведение эксперимента соответствовало правилам и нормам гуманного обращения с подопытными животными (приказ Минздрава РБ № 274 от 17.04.2006 г) и одобрено комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Математическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. MTX на фоне метиониновой нагрузки повышал уровни HCA, Hcy, Ctn, HrTau, Tau, γ GluCys и GSH и понижал уровни родственных им соединений (Ser, Gly) в печени крыс. Известно, что MTX поступает в клетку путем активного транспорта через SLC-транспортеры мембран и ингибирует метионинсинтазу, нарушая реметиляцию Hcy, повышая его уровень в 3,9 раза. Вероятно, повышение HCA (в 2,2 раза) и GSH (в 1,9 раза) связано с окислительным стрессом, вызванным введением MTX. Известно, что Met активно используется гепатоцитами для синтеза GSH. Уровень Met значимо не изменялся, что может говорить о том, что эндогенный Met идет на синтез Hcy, который в дальнейшем используется в первой реакции транссульфурирования, что подтверждается повышением уровня Ctn (в 7,7 раза) и снижением уровня Ser (в 5,14 раза). Однако, истощение кофактора (B₆) может вызывать нарушение второй реакции транссульфурирования. Снижение уровня Gly (в 3,7 раза), вероятно, обусловлено синтезом Ser, который в последующем расходуется на синтез Cys, возможно, через ацетилсерин. Это может объяснить образование большого количества HrTau (рост в 87 раз) и истощение Ser и Gly. Синтез Tau в печени (уровень Tau повысился в 1,5 раза) осуществляется преимущественно через окисление CA.

Выводы. Ингибирование фолатного цикла на фоне метиониновой нагрузки сохраняет повышение уровня гомоцистеина и других серосодержащих аминокислот в печени крыс, нарушает транссульфурирование и синтез таурина через окисление гипотаурина.