

М.П. Пумпур

**ИЗМЕНЕНИЕ ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ СРЕДНЕГО МОЗГА
КРЫС ПОСЛЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТИОНИНА**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. А.Ю Павлюковец
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга
Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно*

M.P. Pumpur

**CHANGES IN THE POOL OF FREE AMINO ACIDS IN THE MIDBRAIN
OF RATS AFTER INTRAGASTIC ADMINISTRATION OF ETHIONINE**

*Tutor: PhD in biological sciences, associate professor A.Y. Pauliukavets
Department of Microbiology, Virology and Immunology named after. S.I. Gelberg
Grodno State Medical University, Grodno*

Резюме. Этионин – природное соединение растительного происхождения, синтезируемое некоторыми микроорганизмами, которое является S-этиловым аналогом метионина и его антиметаболитом. Он является высокотоксичным карциногеном, способен нарушать биосинтетические и регуляторные процессы в клетках. На органном уровне способен вызывать жировое перерождение печени, острый панкреатит и карциному печени. Также его введение приводит к выраженному аминокислотному дисбалансу в плазме крови, пейеровых бляшках, тканях тимуса и печени. Свободные аминокислоты являются интегральными показателями, используемыми для оценки метаболических нарушений при поступлении ряда токсических веществ.

Ключевые слова: этионин, средний мозг, свободные аминокислоты, крысы.

Resume. Ethionine is a natural compound of plant origin, synthesized by some microorganisms, which is an S-ethyl analogue of methionine and its antimetabolite. It is a highly toxic carcinogen and is capable of disrupting biosynthetic and cellular processes in cells. However, at the organ level it can cause fatty liver degeneration, acute pancreatitis and liver carcinoma. In addition, its administration leads to a pronounced amino acid imbalance in the blood plasma, Peyer's patches, thymus and liver tissues. Free amino acids are integral indicators used to assess metabolic disorders when exposed to a number of toxic substances.

Keywords: ethionine, midbrain, free amino acids, rats.

Актуальность. Этионин – непротеиногенная аминокислота, природное соединение растительного происхождения, также способное синтезироваться некоторыми микроорганизмами, которое является S-этиловым аналогом метионина и его антиметаболитом. Этионин способен влиять на различные клеточные функции, а именно приводить к ингибированию биосинтеза белков, РНК, ДНК и фосфолипидов. Кроме того, этионин способен ингибировать жизнеспособность клеток, нарушая баланс между пролиферацией и апоптозом, предотвращать дифференцировку нервных стволовых клеток в нейроны и астроциты, а также блокировать прогрессирование клеток от фазы G1 до S за счет снижения функции циклина D1 в нервных клетках. Из литературы известно, что такое ингибирующее действие на дифференцировку и жизнеспособность клеток может быть обусловлено увеличением производства активных форм кислорода и окислительным стрессом. Также этионин может быть основной причиной аномальных заболеваний ЦНС, вызванных метаболизмом фолиевой кислоты. Было отмечено негативное влияние этионина и на такие органы как печень,

почки, поджелудочная железа и другие органы. В печени этионин был способен ингибировать жизнеспособность клеток эпителия печени. Кроме того, введение этионина способно приводить к аминокислотному дисбалансу в плазме крови, пейеровых бляшках, тканях тимуса и печени. На органном уровне введение этионина способно приводить к жировому перерождению печени, острому панкреатиту и карциноме печени [1,2,3].

Цель: провести анализ изменений концентраций свободных аминокислот в среднем мозге крыс после внутрижелудочного введения этионина.

Задачи:

1. Определить уровни свободных аминокислот среднего мозга крыс после внутрижелудочного введения антимагнетолита метионина.

2. Провести анализ пула свободных аминокислот в среднем мозге крыс после курсового внутрижелудочного введения этионина.

Материалы и методы. Опыт был выполнен на 10 белых крысах-самках, которые были разделены на 2 группы: «Контроль» и «Этионин». Животным группы «Этионин» внутрижелудочно в течение 10 дней вводили этионин в общей дозе 375мг/кг. Группа «Контроль» 10 дней получала эквивалентное количество физиологического раствора. После 10 дней введения препарата осуществляли декапитацию крыс. Головной мозг быстро извлекали и на холоде выделяли необходимые отделы головного мозга (средний мозг). Из полученных тканей готовили хлорнокислые экстракты. Методом ВЭЖХ определяли уровни свободных аминокислот. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 10.0 для Windows. Анализ проводили методами непараметрической статистики. Контроль нормальности осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Данные представляли в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования нами было установлено, что после внутрижелудочного введения этионина мы наблюдали повышение уровней следующих аминокислот в среднем мозге крыс: γ -аминомасляной кислоты в 1,2 раза (с 5720 [5564;5799] до 6633 [6215;6697]); α -аминомасляной кислоты в 4,7 раз (с 7,8 [6,3;9] до 36,5 [34,5;37,8]); этаноламина в 1,2 раза (с 312 [287,7;327] до 375,5 [371;410]); лизина в 2 раза (с 289,6 [266,3;223,3] до 603 [541,3;631,7]); гидроксипролина в 1,6 раз (с 10,4 [9,3;11,7] до 16,2 [13,4;17,1]).

Средний мозг отвечает за осуществление многих важных физиологических функций зрения и слуха, регуляцию движений и позы, мышечного тонуса, состояний бодрствования и сна, эмоционально-мотивационной активности и некоторых других. Дофаминергические нейроны среднего мозга служат основным источником дофамина в центральной нервной системе млекопитающих. Они представляют собой класс нейронов, критически важных для контроля добровольного движения, мотивации, поведения, поддержания памяти и регуляции эмоций [4]. Нарушения дофаминергической системы среднего мозга лежит в основе многих неврологических и психиатрических расстройств, включая болезнь Паркинсона, шизофрению и наркома-

нию. Можно предположить, что этионин напрямую или опосредованно, через повышение выработки активных форм кислорода, способен оказывать негативное влияние на дофаминергические нейроны среднего мозга. Одновременно можно предположить, что уровень ГАМК, одного из основных компонентов пула свободных аминокислот головного мозга и тормозного нейромедиатора [5, 6], повышался в ответ на высвобождение дофамина. Также о развитии окислительного стресса в нейронах среднего мозга косвенно могут свидетельствовать повышение уровней пролина и его метаболита гидроксипролина, которые способны оказывать антиоксидантное действие.

О повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера в ответ на поступление в организм этионина, свидетельствует увеличение концентрации маркера повышенной проницаемости - α -аминомасляной кислоты.

Следует отметить, что введение этионина не приводит к изменению концентрации метионина в среднем мозге крыс. Однако нами ранее показано значительное увеличение уровня этой аминокислоты в полушариях головного мозга после введения этионина, что может свидетельствовать о избирательном действии антиметаболита метионина на структуры мозга.

Выводы:

1. В среднем мозге крыс 10-ти дневное внутрижелудочное введение этионина приводит к повышению уровней γ -аминомасляной кислоты, α -аминомасляной кислоты, этаноламина, лизина и гидроксипролина.
2. Вероятно, изменения спектра аминокислот в среднем мозге являются следствием окислительного стресса вызванного введением этионина.
3. Выявленные изменения пула свободных аминокислот могут после поступления в организм этионина способны нарушать функции среднего мозга, что требует дальнейшего изучения поведенческих реакций крыс.

Литература

1. Excessive apoptosis and ROS induced by ethionine affect neural cell viability and differentiation / L. Zhang [et al.] // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. – 2020. – Vol. 52, № 10. – P.1156 – 1165.
2. Шейбак В.М. Метаболические эффекты этионина / В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2022, том 20, № 6.
3. Ethionine suppresses mitochondria autophagy and induces apoptosis via activation of reactive oxygen species in neural tube defects / L. Zhang [et al.] // *Front Neurol*. – 2020. – Vol. 11.
4. Bissonette G.B. / Development and function of the midbrain dopamine system: what we know and what we need to / G.B. Bissonette, M.R. Roesch // *Genes Brain Behav*. – 2016. – Vol.15, №1. – P.62 – 73.
5. Zhang C. Dietary gamma-aminobutyric acid (GABA) improves non-specific immunity and alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced immune overresponse in juvenile Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*) / C. Zhang, J. He, X. Wang // *Fish & Shellfish Immunology*. – 2022. – Vol. 124. – P. 480 – 489.
6. Fathia M. Gamma-amino butyric acid (GABA) supplementation alleviates dexamethasone treatment-induced oxidative stress and inflammation response in broiler chickens / M. Fathia, S. Saedyanb, M. Kaosi // *Stress*. – 2023. – Vol. 26, № 1.