

ПОКАЗАТЕЛИ ФОНДА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ДЕРИВАТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ТИОАЦЕТАМИДА

Я. И. Новгородская, М. Н. Курбат



Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель. Оценить влияние длительного введения тиацетамида (ТАА) на уровни свободных аминокислот и родственных соединений в плазме крови и печени крыс.

Материал и методы. Животным вводили ТАА в дозе 200 мг/кг через день, 4 и 12 недель. В плазме крови и печени крыс определяли уровни свободных аминокислот (АК) и низкомолекулярных SH-содержащих соединений методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Длительное введение ТАА вызывало гипераминоацидемию. В печени крыс через 4 недели введения ТАА снижалось содержание серосодержащих соединений, повышалось – протеиногенных АК (в том числе ароматических и АК с разветвленной углеводородной цепью), через 12 недель повышалось содержание всех исследуемых соединений. В печени крыс наибольший вклад в общую дискриминацию опытных групп вносили уровни α -аминобутирата, серина, цистеата и гомоцистеата, в плазме крови – серина, глицина, таурина и глутатиона.

Выводы. Тиацетамидное поражение вызывает аминокислотный дисбаланс, выраженность которого зависит от степени цитолиза в печени, нарушения функционирования γ -глутамильного цикла, что подтверждается повышением уровней ключевых метаболитов этих реакций как в печени, так и в плазме крови.

Ключевые слова: аминокислоты, аминотиолы, печень, плазма крови, тиацетамид.

Для цитирования: Новгородская, Я. И. Показатели фонда свободных аминокислот и их дериватов в плазме крови и печени крыс при введении тиацетамида / Я. И. Новгородская, М. Н. Курбат // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 6. С. 679-685. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-679-685>.

Введение

Введение тиацетамида (ТАА) позволяет получить морфологическую картину мелкоузлового цирроза печени [1]. Ранее нами установлено, что ТАА вызывает деструкцию гепатоцитов, активизирует перекисные процессы, снижает уровни ряда антиоксидантов, повышает активность каталазы в плазме крови, нарушает синтез глутатиона (GSH), таурина (Tau) и транссульфурирование в печени [1-3]. Добавление ТАА в питьевую воду в течение 4 месяцев приводило к гипераминоацидемии (росту уровней заменимых и тенденцию к росту – незаменимых и ароматических АК). В данной метаболической ситуации в плазме крови имело место снижение уровней АК с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), активности трансаминаз, глутаматдегидрогеназы и треониндезаминазы в печени [4]. Данные об изменении аминокислотного пула в тканях при тиацетамидном циррозе печени малочисленные.

В исследованиях парацетамол-индуцированного поражения печени установлено повышение уровня Тау в моче и плазме крови, что, вероятно, связано с повреждением гепатоцитов и по этой причине Тау рассматривают как потенциальный маркер поражения печени [5, 6]. Последний применяли для коррекции ТАА-индуцированного фиброза печени и наблюдали повышение уровня GSH и снижение – малонового диальдегида в печени [5]. С другой стороны, метионин и цистеин также используют для подавления прогрессирования фиброза печени [7]. Это обосновывает роль серосодержащих соединений в механизмах ТАА-индуцированного поражения печени.

Введение ТАА вызывало повышение количества гидроксипролина [8, 9], общего билирубина, С-реактивного белка и лейкоцитов [9], экспрессии мРНК коллагена $\alpha 1$, матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 [10]. В то же время оно приводило к снижению концентрации мочево- вой кислоты, активности глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [11], уровня альбумина и количества тромбоцитов [9].

Цель исследования – оценить влияние длительного введения тиацетамида на уровни свободных аминокислот и родственных соединений в плазме крови и печени крыс.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на половозрелых беспородных крысах-самцах массой в начале эксперимента 165-220 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Животным опытных групп внутрибрюшинно вводили ТАА в дозе 200 мг/кг через день в течение 4 и 12 недель. Контрольная группа крыс получала эквивалентное количество изотонического раствора [1, 2]. Эксперимент выполнен с соблюдением принципов гуманного обращения с животными.

В плазме крови и печени определяли концентрации свободных аминокислот и их метаболитов, а также аминотиолов методом обращенно-фазной ВЭЖХ [12, 13].

Математическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q) с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности с помощью критерия

Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. Гипотезы о равенстве дисперсий распределений проверялись при помощи критерия Фишера. При отклонении распределения от нормального достоверность различий между группами проверяли тестом Манна-Уитни. С целью выявления наиболее значимых признаков, оказывающих влияние на пул низкомолекулярных серосодержащих соединений и родственных им соединений проводили дискриминантный анализ. Результаты выражали в виде среднего и средней ошибки среднего, а для показателей, имеющих различия между группами, достоверные только по непараметрическому тесту – медианы, нижней и верхней квартили.

Результаты и обсуждение

Введение ТАА в течение 4 недель не оказывало значимого влияния на общее количество исследуемых АК и родственных соединений в печени крыс (табл. 1).

В печени крыс на этом сроке введения также имело место повышение уровней протеиногенных АК (незаменимых (всех, кроме His), в том числе ароматических аминокислот (ААК) и АРУЦ) и снижение общего количества серосодержащих соединений (в частности, цистеата (СА), цистеинсульфината (CSA), гомоцистеата (HCA), цистатионина (Ctn), Met, Cys, Tau, GSH [2]). Общее количество всех исследуемых заменимых АК не повышалось, но повышались концентрации Glu, Asn, Tyr, Cys, Gly, Ser. Известно, что заболевания печени могут сопровождаться гипераминоацидемией [14], что наблюдалось в настоящем исследовании. Среди уровней отдельных соединений, наиболее выражено повышались концентрации α ABA, Car, Ans, 1MHis, α AAA, β Ala, Orn, в меньшей степени – β AIBA, PEA, Hse, EA и Ctr. Зарегистрировано снижение уровней Ala и 3MHis.

Через 12 недель введения ТАА повышалось общее количество азотсодержащих соединений в печени. Оно обусловлено ростом уровней протеиногенных АК (Thr, Trp, Lys, Arg, Gly, Ser, Glu, Tyr, Cys, Asp, Asn) (табл. 1). Повышение суммы ААК обусловлено ростом содержания Tyr и Trp в печени. Отмечено повышение уровней и других свободных АК в этой опытной группе: Pse, α AAA, PEA, Ans, Ctr, β Ala, Car, α ABA, β AIBA, GABA, Orn. Снижались уровни Leu, Gln и 3MHis. Несмотря на то, что общее количество серосодержащих АК статистически значимо не изменялось, наблюдалось повышение уровней гипотаурина (HrTau), цистеинилглицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (gGluCys), Cys, GSH при неизменном уровне гомоцистеина (Hcy), Met, Ctn, HCA. С другой стороны, наблюдалось снижение уровней СА, CSA и Tau [2].

В печени при введении ТАА повышались уровни Ser, α ABA, PEA в обеих опытных группах, уровень EA – только через 4 недели, что может быть связано с деградацией мембранных фосфолипидов. В пользу этого свидетельствует повышение концентраций Ser, α ABA, EA в плазме крови на обоих сроках, а также PEA через 4 недели.

Рост уровней Car, Ans в печени на фоне назначения ТАА может быть обусловлен деградацией мышечных белков. В пользу этого говорит также повышение уровня 1MHis через 4 и 12 недель в плазме крови, в печени – через 4 недели. Повышение в печени крыс уровня α AAA, вероятно, связано с деградацией Lys, их уровни повышались в обеих опытных группах.

Ранее нами показано, что введение ТАА в течение 4 и 12 недель вызывает дисбаланс низкомолекулярных серосодержащих АК и родственных им соединений в печени крыс [2]. По результатам дискриминантного анализа, наибольший вклад в общую дискриминацию вносят уровни α ABA, Ser, СА и HCA ($F_{\text{искл.}}=2,15$) в печени. При этом наборе предикторов достигалась высокодостоверная дискриминация групп (лямбда Уилкса=0,00633; $p<0,00001$). На рисунке 1 представлено расположение отдельных реализаций на плоскости двух корней дискриминантных функций. Наибольшие изменения происходили относительно корня 1 дискриминантной функции, объясняющей 80,5% общей дисперсии. Вдоль этой оси наблюдалась максимальная дискриминация контрольной группы и ТАА 4 недели, с одной стороны, и группы ТАА 12 недель – с другой. Наибольший вклад в эту компоненту вносили концентрации α ABA и Ser (отрицательно коррелировали с величиной корня 1); СА и CSA (положительно коррелировали с величиной корня 1), что согласуется с повышением уровней α ABA и Ser, снижением уровней СА и CSA в обеих опытных группах [2]. Группы контроль, ТАА 4 недели и ТАА 12 недель дискриминировали относительно корня 2 (19,5% общей дисперсии). Наибольший вклад в величину корня 2 вносили HCA, Ser и Tau (отрицательно коррелировали с величиной корня 2); α ABA и CSA (положительно коррелировали с величиной корня 2).

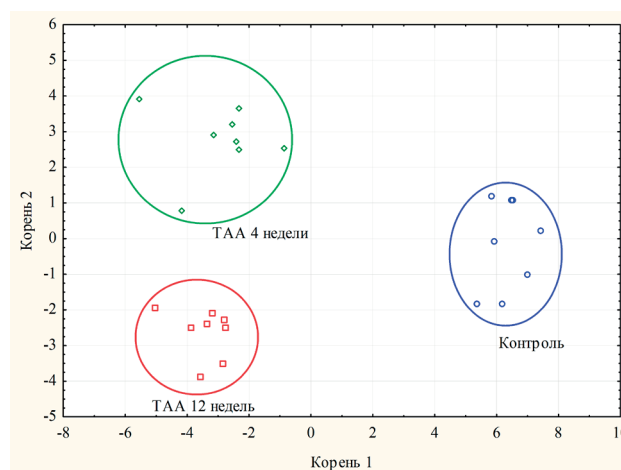


Рисунок 1. – Расположение значений канонических переменных на плоскости двух главных компонент, печень

Figure 1. – Scatterplot of canonical variables, liver

В обеих экспериментальных группах наблюдалась гипераминоацидемия, что может быть связано с повышением катаболизма белков

Таблица 1. – Концентрации свободных АК и родственных соединений в печени крыс при длительном введении ТАА

Table 1. – Concentrations of free amino acids and related compounds in the liver of rats after long-term administration of TAA

Исследуемый показатель, нмоль/г	Контроль	ТАА 4 недели	ТАА 12 недель
1-метилгистидин (1MHis)	1,69±0,213	7,77±0,507*	2,40±0,289
3-метилгистидин (3MHis)	5,59 [5,010; 5,918]	3,88 [2,009; 4,984] *	1,99 [1,615; 3,498] *
α-аминоадипиновая кислота (αAAA)	7,63±0,316	32,6±2,96*	39,0±7,01*
α-аминоасляная кислота (αABA)	4,95±0,973	102,6±9,95*	68,1±11,38*
β-аланин (βAla)	76,2±4,82	277,7±24,27*	260,8±21,87*
β-аминоизомасляная кислота (βAIBA)	8,55±0,762	22,8±2,67*	14,5±2,08*
γ-аминоасляная кислота (GABA)	23,6±1,77	27,7±4,81	56,6±13,21*
Аспаргат (Asp)	255,5±13,50	289,9±15,29	341,0±22,42*
Аланин (Ala)	2757±308,1	1536±142,0*	2477±201,8
Ансерин (Ans)	3,36 [2,456; 4,872]	11,8 [6,98; 27,39] *	12,4 [7,10; 22,25] *
Аргинин (Arg)	10,3±0,48	17,1±1,39*	16,4±0,84*
Аспарагин (Asn)	46,1±1,957	72,9±2,26*	85,3±3,59*
Валин (Val)	119,7±3,53	140,1±4,59*	115,5±5,38
Гистидин (His)	599,1±9,31	565,3±21,48	586,7±22,82
Глицин (Gly)	2768±125,1	3504±103,2*	3379±140,8*
Глутамат (Glu)	1225±98,5	1918±44,36*	2496±148,4*
Глутамин (Gln)	4176 [3979,7; 4800,5]	3658 [3600,1; 4275,0]	3613 [3306,3; 3902,4]*
Гомосерин (Hse)	0,98 [0,623; 1,182]	1,55 [1,205; 2,187] *	0,83 [0,676; 3,291]
Изолейцин (Ile)	75,3±2,24	91,5±2,92*	68,5±2,71
Карнозин (Car)	19,9±1,68	169,1±21,37*	154,6±14,09*
Лейцин (Leu)	175,9±5,36	197,0±5,79*	156,7±7,02*
Лизин (Lys)	164,0±6,70	380,8±33,32*	207,5±13,42*
Метионин (Met)	28,9±1,89	43,2±2,31*	32,6±2,02
Орнитин (Orn)	105,5±4,67	336,9±24,52*	307,2±20,61*
Серин (Ser)	428,6±34,82	1043±62,1*	1195±107,1*
Тирозин (Tyr)	147,3±4,87	194,0±3,76*	181,3±6,06*
Треонин (Thr)	127,9±7,70	342,4±18,29*	307,4±31,75*
Триптофан (Trp)	24,6 [22,18; 26,62]	31,1 [28,98; 33,76] *	29,0 [26,71; 35,27] *
Фенилаланин (Phe)	58,6±1,55	65,3±2,39*	57,9±2,38
Фосфосерин (Pse)	9,60±1,166	7,58±1,335	23,7±1,42*
Фосфотаноламин (PEA)	743,2±36,89	1758±211,7*	1575±154,0*
Цистеин (Cys)	167,8±8,43	350,5±21,25*	441,1±93,53*
Цитруллин (Citr)	29,3±,39	43,5±4,78*	44,9±4,86*
Этанолламин (EA)	1855,8±79,61	2785±135,97*	1907±105,5
Суммарный пул АК	29052±603,9	29691±445,3	32919±724,2*
Протеиногенные АК	13495±350,6	14646±273,8*	16090±448,8*
Незаменимые АК	1384±28,5	1917±72,1*	1580±47,6*
Заменимые АК	12111±338,4	12729±233,8	14510±443,3*
АРУЦ	370,9±10,71	428,6±12,75*	340,7±14,70
Ароматические АК	230,1±6,77	333,1±46,01*	269,7±8,26*
Серосодержащие соединения	12799±701,9	9718±561,4*	12736±734,0

Примечание: концентрации Cys, Met, Ser, Gly, αABA, EA были представлены в [2]. Здесь и далее * – $p < 0,05$ по отношению к контролю

и снижением утилизации АК печени (табл. 2). Отмечалось повышение суммы протеиногенных АК, в частности заменимых (Gly, Ser, Tyr, Asn, Ala, Glu – во всех опытных группах; Asp – в группе ТАА 4 недель; Gln – в группе ТАА

12 недель) и всех исследуемых незаменимых АК (кроме Trp). Одновременно с этим наблюдалось повышение общего количества АРУЦ, ААК (Phe и Tyr), серосодержащих соединений (в частности, Tau, CysGly, Met [2]).

Таблица 2. – Концентрации свободных АК и родственных соединений в плазме крови крыс при длительном введении ТАА**Table 2.** – Concentrations of free amino acids and related compounds in the blood plasma of rats after long-term administration of TAA

Исследуемый показатель, мкмоль/л	Контроль	ТАА 4 недели	ТАА 12 недель
1-метилгистидин (1MHis)	2,38±0,122	5,35±0,426*	3,59±0,187*
3-метилгистидин (3MHis)	9,33±0,446	6,88±0,580*	7,48±0,409*
α-аминоадипиновая кислота (αAAA)	2,22±0,130	2,33±0,218	1,34±0,234*
α-аминоасляная кислота (αABA)	2,96±0,389	46,0±5,85*	28,6±5,87*
β-аланин (βAla)	1,23±0,076	1,47±0,190	1,62±0,150*
β-аминоизомасляная кислота (βAIBA)	0,37±0,055	0,27±0,027	0,24±0,027*
γ-аминоасляная кислота (GABA)	0,63±0,110	1,61±0,942	1,17±0,294
Аспарат (Asp)	9,89±0,447	15,4±1,62*	11,4±0,77
Аланин (Ala)	271,7±16,80	359,6±34,43*	400,2±19,07*
Ансерин (Ans)	8,78±0,519	6,46±0,609*	7,61±1,101
Аргинин (Arg)	97,3±4,07	117,4±7,92*	115,4±8,39*
Аспарагин (Asn)	33,4±1,70	50,5±3,10*	58,1±3,34*
Валин (Val)	94,0±4,47	151,8±10,65*	124,7±5,21*
Гистидин (His)	49,3±1,37	70,4±4,29*	86,3±5,26*
Глицин (Gly)	168,2±5,32	283,6±15,67*	268,7±17,80*
Глутамат (Glu)	118,4 [111,57; 119,46]	244,3 [227,81; 282,21]*	144,9 [134,67; 148,87]*
Глутамин (Gln)	323,5±7,63	341,7±14,72	375,5±14,05*
Гомосерин (Hse)	1,28±0,103	0,87±0,098*	0,65±0,096*
Изолейцин (Ile)	41,8±1,84	75,2±5,32*	53,8±2,06*
Карнозин (Car)	1,93±0,206	1,89±0,399	2,05±0,201
Лейцин (Leu)	80,6±3,51	120,9±8,76*	96,0±4,05*
Лизин (Lys)	150,1±7,03	381,3±16,51*	253,8±20,96*
Метионин (Met)	34,8±0,88	45,5±3,20*	46,0±2,11*
Орнитин (Orn)	16,4±1,51	56,4±6,09*	40,7±2,76*
Серин (Ser)	105,4±2,33	212,8±17,56*	218,8±20,72*
Тирозин (Tyr)	41,5±1,33	55,5±3,64*	59,5±2,83*
Треонин (Thr)	142,4±7,26	261,2±26,71*	245,4±26,98*
Триптофан (Trp)	56,2±2,27	63,8±4,11	62,0±3,83
Фенилаланин (Phe)	34,3±1,03	53,9±2,61*	53,3±2,21*
Фосфосерин (Pse)	0,94±0,074	0,84±0,114	0,84±0,061
Фосфозаноламин (PEA)	12,7±0,34	21,2±2,42*	15,0±1,51
Цистеин (Cys)	68,6±8,32	83,9±7,52	71,4±4,41
Цитруллин (Citr)	37,1±1,63	65,8±7,37*	63,7±7,67*
Этанолламин (EA)	9,55±0,424	13,6±1,26*	13,7±0,59*
Суммарный пул АК	2250±41,9	3570±196,2*	3199±148,9*
Протеиногенные АК	1921±37,7	3003±163,9*	2740±137,9*
Незаменимые АК	780,8±19,67	1341±72,6*	1137±72,7*
Заменимые АК	1140±25,2	1662±102,8*	1603±72,1*
АРУЦ	216,4±9,64	347,9±24,49*	274,6±11,04*
Ароматические АК	132,0±2,69	173,3±8,64*	174,8±7,53*
Серосодержащие соединения	319,2±11,21	456,7±22,81*	381,5±11,09*

Подобные изменения в аминокислотном пуле наблюдали другие исследователи при введении крысам CCl_4 и связывали их с функциональными нарушениями в печени, тяжелой катаболической перестройкой всего метаболизма [15]. Кроме вышеуказанных изменений, которые были характерны для обеих опытных групп, также сни-

жались уровни 3MHis, Hse (βAIBA, αAAA – в группе ТАА 12 недель). Гипераминоацидемию связывали с некрозом паренхимы печени и активацией мышечного протеолиза [4]. Мы наблюдали гибель гепатоцитов, а также некробиотически измененные клетки после введения ТАА [1].

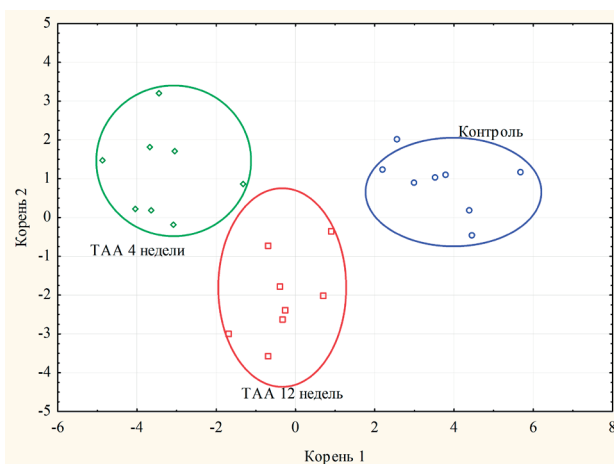


Рисунок 2. – Расположение значений канонических переменных на плоскости двух главных компонент, плазма

Figure 2. – Scatterplot of canonical variables, plasma

Ранее нами было показано, что введение ТАА в течение 4 и 12 недель вызывает повышение уровней Ser, Gly, Tau, Met, α ABA и CysGly в плазме крови [14]. При анализе пула низкомолекулярных серосодержащих и родственных им соединений в плазме крови с помощью дискриминантного анализа удалось установить, что наиболее информативными показателями в дискриминации групп являлись Ser, Gly, Tau и GSH ($F_{иск} = 2,14$). При этом наборе предикторов достигалась высокодостоверная дискриминация между группами (лямбда Уилкса=0,02747; $p < 0,00001$).

На рисунке 2 представлено расположение групп на плоскости двух главных компонент. Наибольшие изменения происходили относительно корня 1 дискриминантной функции, объясняющей 79,8% общей дисперсии. Вдоль этой

оси наблюдалась максимальная дискриминация контрольной группы и ТАА 4 недели, с одной стороны, и группы ТАА 12 недель – с другой. Наибольший вклад в эту компоненту вносили концентрации Gly и CysGly (отрицательно коррелировали с величиной корня 1); Ser и HCA (положительно коррелировали с величиной корня 1). Контрольную группу, ТАА 4 недели и ТАА 12 недель дискриминировали относительно корня 2 дискриминантной функции, который объясняет 19,2% общей дисперсии. Наибольший вклад в величину корня 2 вносили Ser (отрицательно коррелировал с величиной корня 2); Gly (положительно коррелировал с величиной корня 2).

Заключение

1. Введение ТАА в течение 4 и 12 недель вызывает гипераминоацидемию за счет уровней протеиногенных аминокислот (Glu, Asn, Ser, Gly, Thr, Ala, Tyr, Met, Phe, Lys, Arg, АРУЦ) и низкомолекулярных серосодержащих соединений (Met, Tau и CysGly).

2. Длительное поступление ТАА приводит к аминокислотному дисбалансу в печени крыс, который характеризуется увеличением суммарного количества азотсодержащих производных аминокислот, нарушением функционирования γ -глутамильного цикла и разрушением мембран клеток, что подтверждается повышением уровней ключевых метаболитов этих реакций не только в печени, но и в плазме крови.

3. Выраженность аминокислотного дисбаланса в печени, индуцируемого введением ТАА в течение 4 и 12 недель, в целом не различалась, но наибольший вклад в общую дискриминацию вносят уровни α ABA, Ser, CA и HCA. В плазме крови выраженность аминокислотного дисбаланса выше через 4 недели введения ТАА, чем через 12 недель, а наибольший вклад в общую дискриминацию групп вносят Ser, Gly, Tau и GSH.

Литература

1. Способ моделирования экспериментального тиоацетамидного поражения печени у крыс / Я. И. Новгородская [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 90-95. – doi:10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95.
2. Новгородская, Я. И. Гомоцистеин и другие серосодержащие соединения в тканях крыс при тиоацетамидном поражении печени / Я. И. Новгородская // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 12-17. – doi:10.37903/vsgma.2021.2.2.
3. Содержание ретинола и α -токоферола при экспериментальном фиброзе печени у крыс / И. А. Кондратович [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 196-200. – doi:10.25298/2616-5546-2020-4-2-196-200.
4. Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis / L. Fontana [et al.] // Toxicology. – 1996. – Vol. 106, № 1-3. – P. 197-206. – doi:10.1016/0300-483x(95)03177-h.
5. Taurine ameliorates thioacetamide induced liver fibrosis in rats via modulation of toll like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway / N. S. Younis [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 12296. – doi:10.1038/s41598-021-91666-6.
6. Ghandforoush-Sattari, M. Evaluation of taurine as a biomarker of liver damage in paracetamol poisoning / M. Ghandforoush-Sattari, S. Mashayekhi // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 581, №1-2. – P. 171-176. – doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.038.
7. Sulfur-containing amino acids attenuate the development of liver fibrosis in rats through down-regulation of stellate cell activation / H. Matsui [et al.] // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 917-925. – doi: 10.1016/j.jhep.2004.02.011.
8. Effect of lesimarin against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rat / S.-H. Ra [et al.] // Braz. J. Pharm. Sci. – 2019. – Vol. 55. – P. e17821. – doi: 10.1590/s2175-97902019000217821.
9. Novel liver fibrosis model in Macaca fascicularis induced by thioacetamide / M. Matsuo [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – doi: 10.1038/s41598-020-58739-4.
10. Activation of hepatic stellate cells is associated with cytokine expression in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice / R. Salguero Palacios [et al.] // Lab. Invest. – 2008. – Vol. 88, № 11. – P. 1192-1203. – doi: 10.1038/labinvest.2008.91.

11. Level of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and uric acid in thioacetamide-induced cirrhotic rats / H. Abul [et al.] // *J. Vet. Med. Ser. C: Anat., Histol., Embryol.* – 2002. – Vol. 31, № 2. – P. 66-71. – doi: 10.1046/j.1439-0264.2002.00359.x.
12. Дорошенко, Е. М. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминокислот с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е. М. Дорошенко, Я. И. Новогородская // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2020. – Т. 9, № 1-2. – С. 135-143. – doi: 10.34883/PI.2020.9.1.034.
13. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556.
14. Черняк, С. А. Нарушение обмена аминокислот и родственных соединений при гепатобиллиарной патологии / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Л. К. Черняк // *Гепатология и гастроэнтерология.* – 2019. – Т. 3, № 2. – С. 140-144. – doi:10.25298/2616-5546-2019-3-2-140-144.
15. Могилевец, Э. В. Биохимические показатели при циррозе печени под влиянием фотодинамической терапии / Э. В. Могилевец, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // *Наука и инновации.* – 2015. – № 7 (149). – С. 61-65.
6. Ghandforoush-Sattari M, Mashayekhi S. Evaluation of taurine as a biomarker of liver damage in paracetamol poisoning. *Eur J Pharmacol.* 2008;581(1-2):171-176. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.038.
7. Matsui H, Ikeda K, Nakajima Y, Horikawa S, Imanishi Y, Kawada N. Sulfur-containing amino acids attenuate the development of liver fibrosis in rats through down-regulation of stellate cell activation. *J Hepatol.* 2004;40(6):917-925. doi:10.1016/j.jhep.2004.02.011.
8. Ra S-H, Shin R-H, Ri H-C, Ri J-H, Ri H-C, Ri A-J. Effect of lesimarin against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rat. *Braz J Pharm Sci.* 2019;55:e17821. doi: 10.1590/s2175-97902019000217821.
9. Matsuo M, Murata S, Hasegawa S, Hatada Y, Ohtsuka M, Taniguchi H. Novel liver fibrosis model in Macaca fascicularis induced by thioacetamide. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi: 10.1038/s41598-020-58739-4.
10. Salguero Palacios R, Roderfeld M, Hemmann S, Rath T, Atanasova S, Tschuschner A, Gressner AO, Weiskirchen R, Graf J, Roeb E. Activation of hepatic stellate cells is associated with cytokine expression in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in mice. *Lab Invest.* 2008;88(11):1192-1203. doi: 10.1038/labinvest.2008.91.
11. Abul H, Mathew TC, Dashti HM, Al-Bader A. Level of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and uric acid in thioacetamide-induced cirrhotic rats. *J Vet Med Ser C, Anat Histol Embryol.* 2002;31(2):66-71. doi: 10.1046/j.1439-0264.2002.00359.x.
12. Doroshenko Ye, Novogrodskaya Ya. Laboratornodagnosticheskaja tehnologija odnovremennogo opredelenija v probe analiziruемого материала (tkani, biologicheskoi zhidkosti) gomocisteina i drugih fiziologicheskii aktivnyh aminotiolov s ispolzovaniem vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii [Laboratory diagnostic technology for simultaneous determination in a sample of the analyzed material (tissue, biological fluid) of homocysteine and other physiologically active aminothiols using highly efficient liquid chromatography]. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa* [Laboratory Diagnostics. Eastern Europe]. 2020;9(1-2):135-143. doi: 10.34883/PI.2020.9.1.034. (Russian).
13. Doroshenko YeM, Snezhitsky VA, Lelevich VV. Struktura pula svobodnyh aminokislot i ih proizvodnyh plazmy krvi u pacientov s ishemicheskoi boleznyu serdca i pojavlenijami hronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Structure of the pool of free amino acids and their derivatives in plasma of patients with ischemic heart disease and chronic cardiac]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):551-556. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556. (Russian).
14. Chernyak SA, Tsytkunov VM, Chernyak LK. Narushenie obmena aminokislot i rodstvennyh soedinenij pri gepatobilliarnej patologii [Violation of exchange of amino acids and surroundings in hepatobiliary pathology]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2019;3(2):140-144. doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-140-144. (Russian).
15. Mogilevec JeV, Doroshenko EM, Smirnov VJu. Biohimicheskie pokazateli pri cirroze pecheni pod vlijaniem fotodinamicheskoi terapii [Biochemical and amino acid spectrum of blood plasma in CCl4-induced cirrhosis of the liver under the influence of photodynamic therapy]. *Nauka i innovacii* [Science and innovation]. 2015;7(149):61-65. (Russian).
1. Novogrodskaya Ya, Astrowskaja A, Kravchuk R, Doroshenko Ye, Huliai I, Aleschyk A, Shalesnaja S, Kurbat M. Sposob modelirovaniya jeksperimental'nogo tioacetamidnogo porazhenija pecheni u kryss [The method of modelling of experimental thioacetamide liver damage in rats]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2020;4(1):90-95. doi:10.25298/2616-5546-2020-4-1-90-95. (Russian).
2. Novogrodskaya YaI. Gomocistein i drugie serosoderzhashhie soedinenija v tkanjah kryss pri tioacetamidnom porazhenii pecheni [Homocysteine and other low-molecular weight sulfur-containing compounds in tissues of rats with thioacetamide liver damage]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Vestnik of the Smolensk State Medical Academy]. 2021;20(2):12-17. doi:10.37903/vsgma.2021.2.2. (Russian).
3. Kondratovich IA, Novogrodskaya YaI, Andreev VP, Kravchuk RI, Ostrovskaya AB, Gulyai IE, Shalesnaya SYa, Kurbat MN, Tsytkunov VM. Soderzhanie retinola i α -tokoferola pri jeksperimentalnom fibroze pecheni u kryss [Content of retinol and α -tocopherol in experimental liver fibrosis in rats]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2020;4(2):196-200. doi:10.25298/2616-5546-2020-4-2-196-200. (Russian).
4. Fontana L, Moreira E, Torres MI, Fernández MI, Ríos A, de Medina FS, Gil A. Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis. *Toxicology.* 1996;106(1-3):197-206. doi:10.1016/0300-483x(95)03177-h.
5. Younis NS, Ghanim AMH, Elmorsy MA, Metwaly HA. Taurine ameliorates thioacetamide induced liver fibrosis in rats via modulation of toll like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathway. *Sci Rep.* 2021;11(1):12296. doi:10.1038/s41598-021-91666-6.

COMPONENTS OF THE POOL OF FREE AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES IN THE BLOOD PLASMA AND LIVER OF RATS UNDER ADMINISTRATION OF THIOACETAMIDE

Ya. I. Novogrodskaya, M. N. Kurbat

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Summary. *Aim.* To evaluate the effect of long-term administration of thioacetamide (TAA) on the levels of free amino acids and related compounds in the blood plasma and liver of rats.

Material and methods. The animals were given TAA at a dose of 200 mg/kg every other day, 4 and 12 weeks. In the blood plasma and liver of rats levels of free amino acids (AA) and low molecular weight SH-containing compounds were determined by high performance liquid chromatography.

Results. Long-term administration of TAA caused hyperaminoacidemia. In the rat liver, after 4 weeks of TAA administration, the content of sulfur-containing compounds decreased, the content of proteinogenic AAs (including aromatic and branched-chain AAs) increased, and after 12 weeks the concentration of all the studied compounds increased. The levels of α -aminobutyric acid, serine, cysteate, homocysteate in the rat liver, and serine, glycine, taurine, glutathione in blood plasma, made the main endowment to the overall discrimination of the experimental groups.

Conclusions. Thioacetamide damage causes amino acid imbalance, the severity of which depends on the degree of cytolysis in the liver, dysfunction of the γ -glutamyl cycle, which is confirmed by an increase in the levels of key metabolites of these reactions both in the liver and in the blood plasma.

Keywords: amino acids, aminothiols, liver, blood plasma, thioacetamide.

For citation: Novogrodskaya YaI, Kurbat MN. Components of the pool of free amino acids and their derivatives in the blood plasma and liver of rats under administration of thioacetamide. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(6):679-685. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-679-685>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограмма «Диагностика и терапия заболеваний» по заданию «Изучить особенности формирования фонда низкомолекулярных серосодержащих соединений в организме при нарушениях функционирования печени», № ГР 20190400.

Financing. This study was done as a part of State-owned research program «Fundamental and applied science to medicine», sub-program «Diagnostics and therapy of diseases» under research project «Study of specific features of formation of the pool of low-molecular weight sulfur-containing compounds in the body in liver function disorders», No. of state registration 20190400.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Новгородская Яна Иосифовна / Novogrodskaya Yana, e-mail: yananovogrodskaya@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9505-6717

Курбат Михаил Николаевич / Kurbat Mikhail, e-mail: vwmisha@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8518-2450

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 25.10.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.11.2021