

## **Динамика активности глутаминсинтетазы на фоне прогрессирования нейродегенерации**

**Хаирова В.Р.**

Институт физиологии имени академика Абдуллы Караева Национальной академии наук Азербайджана. Азербайджан, AZ1100, Баку, ул. Шарифзаде, д. 78

## **Dynamics of glutaminynthetase activity against the background of neurodegeneration progression**

**Khairova V.R.**

Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, Sharifzadeh Str. 78, AZ1100 Baku, Azerbaijan

В связи с увеличением средней продолжительности жизни возраст-ассоциированные нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорья Гентингтона и др) приобретают особую социальную значимость, что обусловлено прогрессирующим ростом числа больных, большими затратами на лечение, и, несмотря на вложенные инвестиции в разработку методов ранней диагностики и лечения, до сих пор не утверждён клинический протокол адекватного лечения этой патологии, что в конечном итоге приводит к нарушению социальной адаптивности, инвалидизации и к летальному исходу. Данная проблема обостряется поздним диагностированием заболевания, когда уже прогрессирует гибель нервных клеток и нарастающая атрофия соответствующих отделов головного мозга, а также истощаются компенсаторные резервы мозга и проявляются характерные симптомы заболевания. [1]. В этом аспекте, актуальным является выявление молекулярно-клеточных механизмов нейродегенерации, разработка принципов ранней диагностики, профилактики и лечения, предупреждающих или купирующих гибель нейронов.

Предполагается, что глутамат-опосредованная эксайтотоксичность может выступать в качестве одного из основных молекулярных механизмов развития нейродегенеративных процессов. Глутамат – преобладающий возбуждающий нейротрансмиттер в центральной нервной системе. Глутаминсинтетаза (GS) представляет собой АТФ-зависимый фермент, локализующийся исключительно в астроцитах, который превращает глутамат в глутамин, контролируя тем самым внутриклеточную концентрацию глутамата. Изменение активности GS, а также экспрессии его генов, наряду с эксайтотоксичностью выявлены при ряде нейродегенеративных патологий. [2, 3].

**Целью** представленной работы являлось определение активности GS в некоторых структурах головного мозга – кора, мозжечок, гипоталамус, гиппокамп – старых крыс.

**Материалы и методы.** В эксперименте использовались крысы линии Вистар с искусственно созданной моделью болезни Альцгеймера. Исследование проводилось согласно Директиве Европейского Парламента и Совета Европейского Союза (2010/63/ЕС) по защите животных, используемых в научных целях. Для имитации болезни Альцгеймера (БА) была создана стрептозотин-индуцированная модель на крысах, основанная на интрацеребровентрикулярном введении малых доз стрептозотина.

Согласно методике, экспериментальные животные были распределены по группам: 1) старые интактные крысы; 2) ложно-оперированные контрольные крысы; 3) крысы с внутрижелудочковым введением стрептозотина. Под общим наркозом (калпосол + ксилазин интратонеально) крысам из 3-тней группы с использованием Hamilton микрошприца интрацеребровентрикулярно (в правый и левый желудочек мозга, медленно, 1µl/min) вводили стрептозотин (3mg/kg, 5µl), а ложно-оперированным крысам – аналогичную дозу стерильного физиологического раствора.

Далее, все экспериментальные группы крыс были декапитированы спустя 1 и 3 месяца. После извлечения головного мозга и разделения его на соответствующие области, ткань мозга была гомогенизирована с помощью тefлонового гомогенизатора в 0,32М растворе сахарозы. Активность глутаминсинтетазы определяли в митохондриальной фракции, полученной методом дифференциального центрифугирования.

**Результаты.** Исходя из полученных данных, у интактных старых крыс отмечался низкий уровень активности GS в сравнении с особями более молодого возраста. У крыс, декапитированных спустя месяц после введения стрептозотина, выявлено снижение активности изучаемого фермента во всех исследуемых структурах головного мозга относительно контрольных показателей (*t*-student,  $p < 0,001$ ). Прогрессирующий спад активности GS и высокий уровень глутамата отмечалось и по истечении 3 месяцев со дня оперативного вме-

шатательства. Согласно исследованиям, снижение уровня GS связано с наличием отложений бета-амилоида, что продемонстрировано у мышей на модели болезни Альцгеймера [4], а также свидетельствует об усилении окислительных модификаций белков в мозге при БА, подтверждая возрастную восприимчивость GS к окислительному стрессу и важную роль окисления GS в содействии нейродегенерации [5].

Таким образом, исходя из наших результатов, можно предположить, что снижение экспрессии GS может лежать в основе нарушения жизненно важного астроцит-зависимого пути превращения глутамата в глутамин, что, в свою очередь, может нарушать гомеостаз глутамата, приводя к сбоям в синаптических связях с расстройствами познания и памяти. Понимание процессов, лежащих в основе нарушений глутаматного метаболизма и опосредованных им нейродегенеративных процессов, будет способствовать разработке новых подходов для диагностики и фармакотерапии этих заболеваний.

## Список литературы

1. Евсегнеев Р.А. Болезнь Альцгеймера как общемедицинская и социальная проблема: достижения последнего десятилетия. *Медицинские новости*. 2021; 5(320): 37–40.
2. Esposito Z., Belli L., Toniolo S., Sancesario G., Bianconi C., Martorana A. Amyloid  $\beta$ , glutamate, excitotoxicity in Alzheimer's disease: are we on the right track? *CNS Neurosci. Ther.* 2013; 19(8): 549–555. DOI: 10.1111/cns.12095
3. Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Glutamine Synthetase: Role in Neurological Disorders. *Adv. Neurobiol.* 2016; 13: 327–350. DOI: 10.1007/978-3-319-45096-4\_13
4. Olabarria M., Noristani H.N., Verkhatsky A., Rodríguez J.J. Age-dependent decrease in glutamine synthetase expression in the hippocampal astroglia of the triple transgenic Alzheimer's disease mouse model: mechanism for deficient glutamatergic transmission? *Mol. Neurodegener.* 2011; 6: 55. DOI: 10.1186/1750-1326-6-55
5. Castegna A., Aksenov M., Aksenova M., Thongboonkerd V., Klein J.B., Pierce W.M., Booze R., Markesbery W.R., Butterfield D.A. Proteomic identification of oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease brain. Part I: creatine kinase BB, glutamine synthetase, and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L-1. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 33(4): 562–571. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)00914-0