

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.822.54:504.75

**ЛЯХ**  
**Иван Владимирович**

**АМИНОКИСЛОТЫ И БИОГЕННЫЕ АМИНЫ  
В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС  
ПРИ ДЕЙСТВИИ НЕЙРОТОКСИНОВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 03.01.04 – биохимия

Гродно 2017

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Шейбак Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Грицук Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей, биоорганической и биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Чиркин Александр Александрович**, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры химии УО «Витебский государственный университет имени П. М. Машерова»

Оппонирующая организация: УО «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета

Защита состоится 15 декабря 2017 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.30.01 при Республиканском научно-исследовательском унитарном предприятии «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» по адресу: 230030, г. Гродно, бульвар Ленинского Комсомола, 50; e-mail: office@bioch.bas-net.by, тел./факс: 8(0152)43-41-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Республиканского научно-исследовательского унитарного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»

Автореферат разослан «    » ноября 2017 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
Д 01.30.01, кандидат биологических наук



Е.Е.Нарута

## **КРАТКОЕ ВВЕДЕНИЕ (АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ)**

Естественные концентрации тяжелых металлов в природе, как правило, невелики. Значительное повышение их содержания в почве связано главным образом с хозяйственной деятельностью человека, с промышленными выбросами отходов предприятиями горнодобывающей и металлургической промышленности, а также машиностроения [Лянгузова, 2005; Тасекеев, 2004]. Среди химических элементов свинец характеризуется большой токсичностью, представляя собой одновременно как вредный производственный, так и неблагоприятный экологический фактор. Попадая из окружающей среды в организм, свинец даже в крайне низких дозах пагубно влияет на здоровье человека, особенно на нервную систему [Dobbs, 2009].

Воздействие свинца продолжает оставаться одной из проблем формирования здоровья, особенно в урбанизированных центрах в развитых странах и часто – странах третьего мира [Tong, 2000]. Функциональные нарушения со стороны ЦНС, которая является основной мишенью воздействия свинца, обычно представлены астеническим синдромом и вегетативными дисфункциями. При тяжелых отравлениях развивается свинцовая энцефалопатия и дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы. Очевидно, что в основе данного эффекта – разрушение мембран нейронов, их апоптоз и последующий некроз, а также изменения на уровне синтеза и распада нейромедиаторов. Между тем, несмотря на активное изучение патохимических механизмов отравления свинцом, многие аспекты его токсического действия остаются неисследованными [Tong, 2000].

Подобную ситуацию можно наблюдать и при контакте с динилом (дифенильная смесь, используемая в химической промышленности), тем не менее, о доказанном негативном воздействии динила на организм явно недостаточно опубликованных данных (в особенности о его воздействии на нервную систему). Заметно повышается риск развития нарушений у людей, которым в силу своей профессиональной деятельности каждый день приходится работать с динилом и его производными. Особо актуальна эта проблема для предприятий химической промышленности, на которых динил используется в технологическом процессе производства химических волокон.

Негативное воздействие алкоголя на клетки мозга как широко распространенного нейротоксиканта [Sajitha et al., 2010] доказано многочисленными исследованиями, однако механизмы совместного воздействия алкоголя и динила, а также алкоголя совместно с соединениями свинца на организм практически не изучены. Известно, что основные негативные эффекты действия свинца на нервную ткань обусловлены его способностью влиять на кальциевый гомеостаз, активные центры металлосодержащих ферментов (в основном цинксодержащих), а также

повышать уровни возбуждающих аминокислот (эксайтотоксичность). В этой связи изучение действия таурина, солей цинка и блокаторов кальциевых каналов для коррекции нарушений нейромедиаторных систем в структурах головного мозга представляется актуальным.

Само по себе негативное воздействие свинца может усиливаться действием ароматических углеводов и алкоголя, оказывая комплексное негативное влияние на здоровье человека, в том числе на метаболизм и функционирование клеток и структур ЦНС. Особую чувствительность к катионам свинца проявляют находящиеся на стадии формирования нейромедиаторные системы головного мозга. В этом плане изучение биохимических особенностей функционирования структур мозга при данных видах воздействия токсикантов на разных сроках онтогенеза может создать основу для разработки профилактических мер, ограничивающих действие вышеуказанных факторов. В связи с вышеизложенным и было предпринято настоящее исследование.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Диссертация выполнена в рамках отраслевой научно-технической программы «Здоровье и окружающая среда», задание «Разработать способы оценки нарушений состояния здоровья, вызываемых низкими дозами динила, свинца (отдельно и в комбинации), а также их профилактики и коррекции» (№ государственной регистрации 20101342, сроки выполнения 2010–2014 гг.), Государственной программы научных исследований «Медицина и фармация», «Особенности адаптации к воздействию внешних факторов на ранних этапах онтогенеза и разработка способов профилактики и коррекции возможных нарушений (клинико-экспериментальное исследование)» (№ государственной регистрации 20112400, сроки выполнения 2011–2013 гг.) и в рамках гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука М», «Способ защиты головного мозга от индуцированной свинцом энцефалопатии» (№ государственной регистрации 20143175, сроки выполнения 2014–2016 гг.).

Направление исследования соответствует перечню приоритетных государственных и прикладных научных исследований на 2006–2010 гг., утвержденных постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 17.05.2005 № 512 (пункт 4 «Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных и иммунобиологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий»); перечню

приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг., утвержденных постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19 апреля 2010 г. № 585 (подпункт 4.1 «Самоорганизация живых систем, закономерности течения патологических процессов, коррекция жизненно важных функций»), а также перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190 (пункт 4. «Медицина и фармацевтика»).

**Цель исследования:** оценка пула биогенных аминов и нейроактивных аминокислот в структурах головного мозга животных при поступлении свинца в организм отдельно и в сочетании с динилом или этанолом, а также коррекция выявляемых нарушений.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать эффекты введения ацетата свинца на спектр нейротрансмиттерных аминокислот и биогенных аминов в структурах головного мозга беременных крыс и их потомства.

2. Исследовать воздействие ацетата свинца на концентрации нейромедиаторных аминокислот и биогенных аминов в структурах головного мозга, а также на гистологическую структуру коры головного мозга взрослых крыс.

3. Провести анализ комплексного воздействия свинца, динила и этанола на содержание биогенных аминов и нейротрансмиттерных аминокислот в структурах головного мозга животных.

4. Провести коррекцию метаболических нарушений в структурах головного мозга крыс, используя композицию «Тауцинк», а также с помощью блокаторов кальциевых каналов.

**Объект исследования:** отделы и структуры головного мозга (гипоталамус, стриатум, средний мозг, большие полушария) белых крыс обоих полов.

**Предмет исследования:** уровни нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в тканях и плазме крови, а также морфофункциональные изменения в нейронах коры больших полушарий экспериментальных животных.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Однократное внутрижелудочное введение ацетата свинца беременным самкам белых крыс за одни и четверо суток до родов сопровождается изменением профиля нейроактивных аминокислот в больших полушариях потомства крыс на разных сроках онтогенеза (7, 14 и 28-е сутки). Многократное введение ацетата свинца беременным самкам на разных сроках беременности сопровождается развитием дисбаланса уровней нейромедиаторов в разных структурах головного мозга самок и в больших полушариях их потомства.

2. Однократное и двукратное введение ацетата свинца взрослым крысам вызывает на 10-е сутки разнонаправленные изменения уровней нейромедиаторов в структурах головного мозга, которые сопровождаются патологическими гистологическими изменениями коры головного мозга. Длительное поступление ацетата свинца в организм животных приводит к выраженному аминокислотному дисбалансу во всех исследуемых структурах мозга.

3. Предварительное однократное введение ацетата свинца потенцирует эффекты этанола при его введении на протяжении 10 дней: рост содержания тормозных аминокислот-трансммиттеров в гипоталамусе, замедление оборота серотонина в коре больших полушарий. Совместное хроническое воздействие динила и ацетата свинца сопровождается более выраженными сдвигами уровней нейромедиаторов в разных структурах головного мозга как у взрослых крыс, так и у крысят в сравнении с отдельным введением динила и ацетата свинца.

4. Применение тауцинка на фоне хронического и субхронического поступления ацетата свинца, а также при сочетанном поступлении ацетата свинца с динилом и этанолом в организм животных препятствует развитию нейромедиаторного дисбаланса в структурах мозга. Блокаторы кальциевых каналов предотвращают появление нейрохимических сдвигов (изменение пула нейроактивных аминокислот) и морфологических изменений (сателлитоз, повышенное количество гиперхромных сморщенных и несморщенных нейронов) в мозге крыс после двукратного введения ацетата свинца.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Автором выполнен анализ литературы, определены состояние проблемы и круг нерешенных вопросов, лично выполнен патентный поиск – личный вклад 100%. Выбор темы, постановка задач, планирование экспериментов, обсуждение результатов исследования осуществлены совместно с научным руководителем.

Диссертантом самостоятельно проведены эксперименты по теме диссертации, проведен забор биологического материала и подготовка проб к исследованию. Определение уровней нейротрансммиттерных аминокислот и биогенных аминов выполнено совместно со старшими научными сотрудниками НИЧ УО «Гродненский государственный медицинский университет» Е. М. Дорошенко и В. Ю. Смирновым – личный вклад 65%.

Статистический анализ и написание глав диссертации осуществлены автором самостоятельно – личный вклад 90%. Интерпретация полученных результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов глав и практических рекомендаций сделаны соискателем лично – личный вклад 90%.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Исследование эффектов введения ацетата свинца на спектр нейротрансммиттерных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге беременных крыс и их потомства отражены в публикациях [1,

8, 10, 15, 19, 23, 24, 33, 34, 36] – личный вклад 85%. Новые данные о воздействии свинца на показатели, характеризующие обмен нейромедиаторных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге взрослых крыс, отражены в публикациях [2, 3, 7, 18, 29–31, 38, 40] – личный вклад 85%. Последствия воздействия свинца на биохимические параметры структур мозга экспериментальных животных при его совместном введении с динилом и этанолом отражены в публикациях [1, 4–6, 10–12, 14, 16, 19, 20, 24, 25, 27, 32, 35–37] – личный вклад 75%. Возможность коррекции нарушений, возникающих при введении алкоголя, динила и/или свинца, с помощью композиции, содержащей таурин и цинка аспартат (тауцинк), отражена в публикациях [5, 9, 12, 13, 17, 20–23, 26, 28, 33, 39] – личный вклад 80%.

Получен патент № 19622 на изобретение «Композиция для коррекции нейромедиаторных нарушений в мозге при свинцовой интоксикации» – личный вклад 75%, 3 акта о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс УО «Гродненский государственный медицинский университет» – личный вклад 70%, 4 рационализаторских предложения – личный вклад 60%.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения работы представлены в виде докладов и обсуждены на научно-практических конференциях студентов и молодых ученых ГрГМУ, посвященных памяти Н. И. Аринчина (Гродно, 2009 г.); И. П. Протасевича (Гродно, 2010 г.); М. П. Шейбака (Гродно, 2011 г.); Д. А. Маслакова (Гродно, 2012 г.); М. В. Кораблева (Гродно, 2013 г.); научно-практической конференции, посвященной 55-летию ГрГМУ (Гродно, 2013 г.); ежегодных научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» ГрГМУ (Гродно, 2009, 2010, 2011, 2013, 2015 гг.); 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (Warsaw, 2013 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию основания учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (Гомель, 2015 г.); 48–49th Meeting of the Polish Biochemical Society (Toruń, 2013 r.; Warsaw 2014 r.); 7th International Forum on Innovative Technologies for Medicine (Białystok, 2015 r.); V Wrocławska Konferencja Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych Puzzel 2016 (Wrocław, 2016 r.).

**Опубликованность результатов диссертации.** По материалам диссертационных исследований опубликовано 42 печатные работы, из них 30 статей, 9 из которых – в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, 21 статья в сборниках научных статей и материалах конференций, 10 тезисов докладов (из них 5 в зарубежных изданиях), а также 1 патент Республики Беларусь и другие публикации – 1. Без соавторов опубликовано 16 научных работ. Объем опубликованных материалов по теме диссертации – 8,45 авторских листа.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка (22 русскоязычных, 146 зарубежных и 42 публикаций автора). Объем диссертации – 150 страниц текста. Работа иллюстрирована 42 рисунками, содержит 75 таблиц и 5 схем.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы и методы исследования

В экспериментах использовано 360 белых беспородных крыс разной массы, разного возраста и пола, все животные находились на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. При выполнении работы соблюдались Европейская конвенция о защите лабораторных животных и нормы биоэтического обращения с подопытными животными (приказ Минздрава РБ № 274 от 17.04.2006 г.). Количество особей в группах составляло 7–10 животных. Проведены 12 экспериментальных моделей, которые можно разделить на 4 серии:

1. Исследование воздействия ацетата свинца на нейрохимические характеристики беременных крыс и их потомства: 1) однократное введение ацетата свинца беременным самкам (модель-1); 2) субхроническое (10 суток) введение ацетата свинца беременным самкам (модель-2); 3) хроническое введение ацетата свинца беременным самкам (модель-3).

2. Исследование эффектов ацетата свинца на нейрохимические показатели головного мозга взрослых крыс: 1) однократное *внутрижелудочное* введение ацетата свинца взрослым крысам (модель-4); 2) однократное *внутрибрюшинное* введение ацетата свинца взрослым крысам (модель-5); 3) двукратное *внутрижелудочное* введение ацетата свинца взрослым крысам с коррекцией тауцином (модель-6); 4) двукратное *внутрижелудочное* введение ацетата свинца взрослым крысам с коррекцией блокаторами кальциевых каналов (модель-7); 5) хроническое поступление ацетата свинца с питьевой водой у взрослых крыс (модель-8).

3. Определение концентраций аминокислот и биогенных аминов в структурах головного мозга крыс после совместного введения ацетата свинца с другими токсикантами: 1) субхроническое (10 суток) совместное воздействие ацетата свинца и этанола (модель-9); 2) хроническое поступление ацетата свинца и динила в организм *крысят* (модель-10); 3) хроническое поступление ацетата свинца и динила в организм *взрослых крыс* (модель-11).

4. Изучение влияния однократного *внутрибрюшинного* введения таурина и соединений цинка на нейрохимические показатели (модель-12).

В работе использовано следующее оборудование: высокоэффективные



жидкостные хроматографы Agilent 1100 и Agilent 1200. В хлорнокислых экстрактах из плазмы и отделов мозга крыс определяли концентрации нейротрансмиттерных аминокислот и биогенных аминов, используя хроматографическую систему Agilent 1100/1200 (США). Прием и обработку данных проводили с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Для морфологических исследований головного мозга крыс отбирали кусочки соматосенсорной коры больших полушарий. Микрофотографирование препаратов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM-1000 и цифровой видеокамеры Panasonic WV-CP410/G.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.437.0 (серийный номер 31415926535897) и Microsoft Excel 2002 (10.2701.2625) (серийный номер 54521-750-6140064-17384). Данные проверяли на нормальность распределения и равенство дисперсий. В случае с нормальным распределением обработку проводили с помощью параметрической статистики (t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Для проверки гипотезы о нормальном распределении использовали критерий Шапиро-Уилка. Если W-статистика была значимой, гипотеза о нормальном распределении значений переменной отвергалась (чем ближе W к 1, тем меньше вероятность ошибочно принять гипотезу о нормальности распределения). Нулевая гипотеза о нормальном распределении не отклонялась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для случаев ненормального распределения статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). Для интегральной оценки метаболических эффектов некоторых исследуемых соединений проведен дискриминантный анализ, для выявления зависимости между изучаемыми параметрами рассчитывали также коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ), а для измерения статистической связи между несколькими выборками в динамических моделях использовали коэффициент конкордации Кендалла. С учетом множественности сравнений применялась поправка Бонферрони, уточняющая уровень значимости  $p$  по формуле  $p_n/n$ , где  $p_n$  – исходно заданный уровень статистической значимости (0,05),  $n$  – количество парных сравнений. Использование процедур апостериорного сравнения средних ANOVA для множественных сравнений не выявило принципиальных различий с использованным нами подходом, поэтому в дальнейшей работе достоверность различий оценивалась с использованием поправки Бонферрони.

**Изменение спектра нейротрансмиттерных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге беременных крыс и их потомства при остром и хроническом введении ацетата свинца. Острое внутрижелудочное введение**

ацетата свинца беременным самкам за одни сутки до родов в дозе 200 мг/кг вызывает минимальные изменения нейрохимических показателей в головном мозге 7-дневных крысят, тогда как при введении свинца за четверо суток до родов наблюдаются изменения большинства исследуемых показателей, которые характеризуются изменением уровней как возбуждающих (ВАК) [рост уровня глутамата (Глу) на 19,2%], так и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот (ТАК): рост уровней  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) на 28,2%, глицина (Гли) – 36,6%, таурина (Тау) – 9,2%.

В головном мозге крысят (14 суток), матери которых получали ацетат свинца за четверо суток до родов, наблюдается снижение уровней ТАК (Тау – 17,4%) и ВАК (аспартата (Асп) на 13%), которое отмечается и на 28 сутки: снижаются уровни Тау на 18,7% и ГАМК на 17,3%. В этом возрасте в мозге крыс отмечено преобладание возбуждающих нейроактивных соединений над тормозными (индекс ТАК/ВАК снижается на 13,6%).

Субхроническое поступление ацетата свинца (1,5 мг/л по иону свинца) с питьевой водой в организм самок на протяжении беременности характеризуется торможением оборота дофамина (ДА) (рост индекса ДА/гомованилиновая кислота (ГВК), на 215%) и повышением индекса ТАК/ВАК (на 20,2%) в среднем мозге. В больших полушариях наблюдается ускорение оборота серотонина (СТ). В гипоталамусе и стриатуме происходит накопление аминокислот-предшественников биогенных аминов: триптофана (Трп, на 52,2%), тирозина (Тир, на 65,7%) и фенилаланина (Фен, на 38,3%). В гипоталамусе за счет повышения уровня ГАМК (на 21,9%) наблюдается увеличение общей концентрации ТАК.

Установлено, что если при воздействии свинца у самок наблюдается снижение уровней ВАК, то у потомства регистрируются более высокие концентрации как ВАК (Глу – 252%, Асп – 114%), так и ТАК (ГАМК – 51%), а также происходит накопление СТ (на 170%) и его метаболита – 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК, на 145%).

Применение раствора тауцинка (цинк аспартат и таурин в соотношении 1:4), который крысы получали в форме раствора для питья (1 г/л), на фоне субхронического введения свинца беременным самкам приводит к нормализации уровня ДА и индекса ДА/ГВК, а также содержания Асп в среднем мозге. В больших полушариях при введении тауцинка также отмечена нормализация содержания Асп. После введения тауцинка наибольший корригирующий эффект отмечается в гипоталамусе, где повышенные свинцом концентрации ГАМК, Тир, Трп, Фен, 5-гидроксириптофана (5-ГТ) и ГВК снижались до контрольных значений. В мозге плодов поступление тауцинка также препятствует сдвигам большинства анализируемых параметров, в том числе содержания ГАМК и СТ.

Поступление ацетата свинца с питьевой водой (1,5 мг/л) за 20 суток до беременности и на 1-10-е сутки беременности сопровождается снижением оборота СТ на 53% в больших полушариях и ростом уровней ТАК в стриатуме беременных крыс. Если в отделах мозга самок наблюдается преобладание процессов торможения, у их потомства как на 7-е, так и на 14-е сутки жизни происходит рост суммарного содержания ВАК (на 153 и на 108%, соответственно).

Как и в случае с 10-кратным введением ацетата свинца, применение тауцинка (1 г/л) на фоне хронической свинцовой интоксикации препятствует развитию процессов торможения в среднем мозге и стриатуме, тормозит деградацию СТ в больших полушариях беременных крыс. Нормализуется уровень норадреналина (НА) в гипоталамусе. В головном мозге 7-дневного потомства применение тауцинка приводит к восстановлению большинства анализируемых параметров, среди которых – концентрация СТ и оборот ДА. Нормализуется индекс ТАК/ВАК. На 14-е сутки после рождения введение тауцинка предотвращает изменение уровней биогенных аминов: ДА, диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), 5-ГТ в головном мозге крысят. Восстанавливается суммарное содержание ТАК.

**Состояние нейромедиаторных систем головного мозга после введения ацетата свинца взрослым крысам.** Наиболее выраженные изменения исследуемых показателей после однократного внутрижелудочного введения ацетата свинца (150 мг/кг,  $\frac{1}{2}$  LD50) регистрируются через сутки в стриатуме и характеризуются снижением показателей активности дофаминергической системы: индексов ДА/ДОФУК, ДА/ГБК, которые возрастают на 24,2 и 25,3%, соответственно. Отмечено преобладание процессов торможения (снижение соотношения ВАК/ТАК на 11,1%). Несмотря на то, что на третьи сутки после введения животным свинца данные показатели восстанавливаются до контрольных значений, на 11-е сутки в стриатуме отмечаются признаки угнетения оборота ДА и преобладания процессов торможения. В среднем мозге и гипоталамусе наибольшие изменения исследуемых показателей наблюдаются через 1 и 10 суток: происходит снижение оборота СТ (на 79,3% в среднем мозге и 62,7% в гипоталамусе) и ускорение деградации ДА (на 45,4%) в среднем мозге. Кроме того, в гипоталамусе на 11-е сутки отмечено повышение уровня Асп на 20,5% и общего содержания ВАК на 18%. В больших полушариях преобладание процессов торможения (снижение индекса ВАК/ТАК на 12%) и другие изменения регистрируются на 11-е сутки эксперимента. Гистологическая картина коры больших полушарий животных, получавших свинец, включает: множественный сателлитоз нейронов разных слоев коры головного мозга,

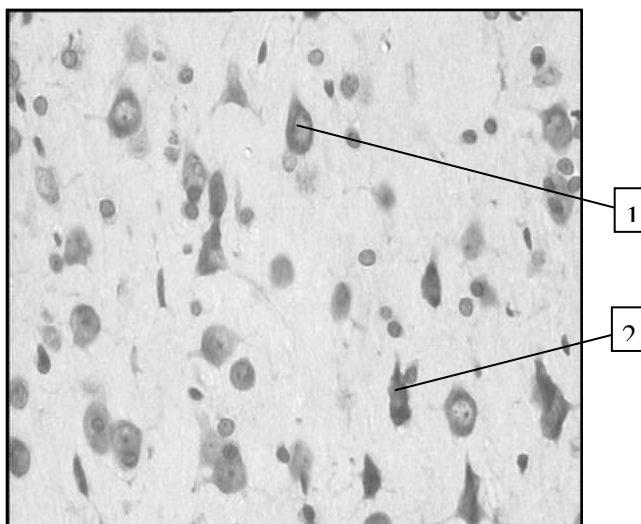
повышенное количество гиперхромных сморщенных и гиперхромных несморщенных нейронов на единицу площади, а также единичные случаи обнаружения детрита (рисунки 1, 2).

В среднем мозге взрослых крыс поступление тауцинка ежедневно в течение 10 суток (100 мг/кг) после однократного введения ацетата свинца препятствует наблюдаемым сдвигам, включая содержание ВАК, а также уровень и оборот СТ. В гипоталамусе курсовое введение тауцинка нормализует содержание Глу, ВАК, фосфоэтанолamina (ФЭА), наблюдается снижение уровней биогенных аминов. Аналогичным образом введение тауцинка (100 мг/кг) на фоне двукратного введения свинца (по 75 мг/кг через 5 дней) препятствует изменениям уровней Асп, Глу и Трп в среднем мозге крыс.

В гипоталамусе использование тауцинка препятствует изменению концентрации Гли и тормозит распад ДА (восстанавливаются индексы ДА/ГВК и ДА/ДОФУК).



**Рисунок 1. – Сателлитоз нейрона клетками глии в коре больших полушарий крысы после двукратного введения ацетата свинца,  $\times 100$ , им. Окраска по Нисслю. Микрофотография**



**1 – гиперхромный несморщенный нейрон, 2 – гиперхромный сморщенный нейрон**  
**Рисунок 2. – Участок коры больших полушарий крысы после двукратного введения ацетата свинца,  $\times 20$ . Окраска по Нисслю. Микрофотография**

Хроническое потребление крысами раствора ацетата свинца (1,5 мг/л по иону свинца) в течение месяца сопровождается выраженным аминокислотным дисбалансом во всех исследуемых структурах мозга и характеризуется изменением уровней компонентов серотонинергической системы в гипоталамусе: повышаются уровни СТ (на 28,6%) и 5-ГИУК (на 20%), а также падает содержание 5-ГТ (на 16,7%). Следует отметить изменение уровней глутамина (Глн) и ФЭА во всех отделах мозга, что может отражать нарушение процессов фиксации аммиака и модификацию мембран в нейронах при

хроническом воздействии свинца (Malgat et al., 1989; Suárez et al., 2002). Выявлены также изменения содержания катехоламинов: увеличение уровня ДА (на 57%), диоксифенилаланина (на 66%) и ГВК (на 60%).

Введение тауцинка (1 г/л) на протяжении 10 суток после хронического поступления свинца в организм крыс нормализует уровни Тау, 5-ГИУК и Трп, а также общее содержание ТАК в стриатуме. В больших полушариях тауцинк препятствует также росту уровней Тау и ТАК, нормализует содержание аспарагина (Асн).

В модели с двукратным введением ацетата свинца показана возможность использования блокаторов кальциевых каналов для снижения нейромедиаторного дисбаланса в отделах головного мозга крыс (таблица 1). При этом в той или иной степени было установлено корригирующее действие на нейрохимические показатели всех трех исследуемых препаратов, но наибольшая эффективность показана для блокатора кальциевых каналов и регулятора мозгового кровообращения циннаризина (1-(дифенилметил)-4-(3-фенил-2-пропенил)-пиперазина).

Таблица 1. – Содержание биогенных аминов в гипоталамусе крыс (нмоль/г ткани) через 10 суток после двукратного введения ацетата свинца и коррекции препаратами,  $M \pm m$

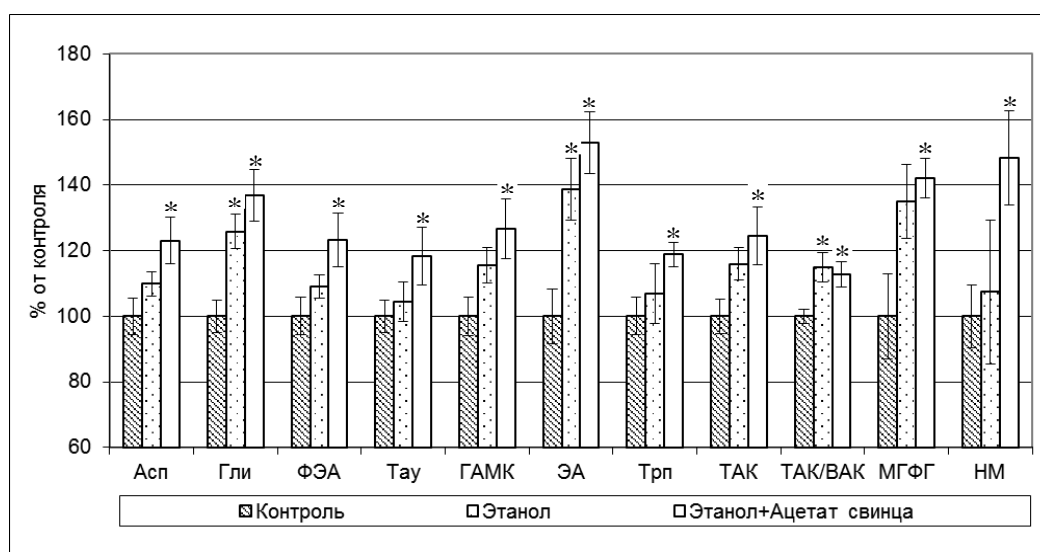
Показатели	Контроль	Ацетат свинца	Ацетат свинца +Нифедипин	Ацетат свинца +Верапамил	Ацетат свинца +Циннаризин
Тур	92,9±4,54	156±8,39*	107±4,70*	142±10,0*	117±5,52*
МНPG	107±4,94	26,8±8,85*	38,8±7,67*	9,84±0,95*	97,5±6,62
5-НТР	0,02±0,001	0,02±0,002	0,02±0,004	0,02±0,002*	0,02±0,002
NM	0,13±0,02	0,99±0,23*	0,17±0,02	0,75±0,26	0,11±0,02
5-НИАА	1,67±0,18	2,24±0,31	1,82±0,18	1,88±0,25	2,24±0,14*
Трп	9,64±0,49	13,2±0,80*	13,4±0,56*	8,59±0,46	9,91±0,48
HVA	0,98±0,10	0,69±0,04*	0,85±0,17	0,96±0,11	0,73±0,07
DA/HVA	11,5±1,16	16,7±1,03*	17,5±2,20*	14,4±1,32	14,8±2,19
5-НТ/5-НИАА	0,55±0,06	0,37±0,03*	0,38±0,05*	0,46±0,04	0,40±0,04

Примечание – \* – различия статистически значимы в сравнении с контролем, t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ )

Гистологическая картина препаратов коры больших полушарий крыс была наиболее близка к контролю в группе с коррекцией воздействия свинца циннаризином, при этом видимая коррекция наблюдается во всех трех опытных группах.

**Нейрохимические изменения в отделах головного мозга при поступлении в организм животных свинца в комбинации с другими**

**токсическими соединениями.** В группе животных, которым однократно вводили ацетат свинца (150 мг/кг), последующее курсовое введение этанола (4,5 г/кг) на протяжении 10 суток приводит к снижению индекса оборота ДА в среднем мозге по сравнению с животными, получавшими только этанол. Предварительное введение ацетата свинца способствует дальнейшему снижению уровня Трп в среднем мозге и в стриатуме при сравнении с животными, получавшими только алкоголь. При этом торможение обмена СТ наблюдается в обеих группах животных. В гипоталамусе совместное введение ацетата свинца и этанола приводит к росту содержания ТАК и уровней метаболитов НА – норметанефрина (НМ) и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МГФГ) (рисунок 3).



\* – различия статистически значимы в сравнении с контролем, t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ )

**Рисунок 3. – Нейрохимические показатели в гипоталамусе крыс после однократного введения ацетата свинца и последующего введения этанола на протяжении 10 суток**

В больших полушариях совместное введение токсикантов сопровождалось ростом процессов торможения (рост индекса ТАК/ВАК на 17,4%), при этом отсутствовали изменения уровней Фен, Трп, ГВК и соотношения СТ/5-ГИУК, наблюдавшиеся при отдельном введении этанола.

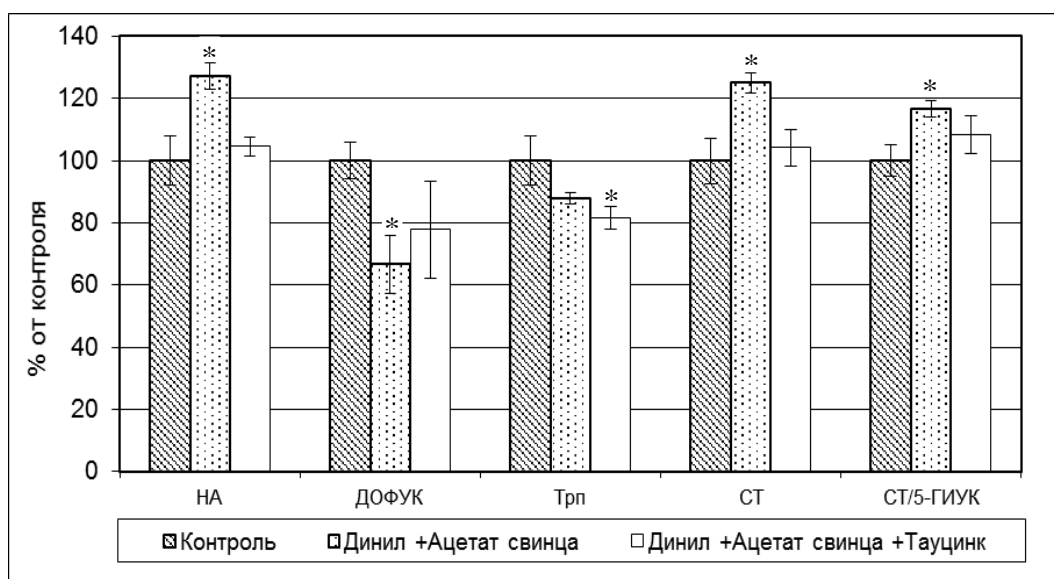
Как раздельное, так и совместное хроническое поступление в организм крысят динила (5 мг/кг) и ацетата свинца (30 мг/кг) сопровождается выраженным дисбалансом нейромедиаторного спектра в головном мозге крысят. Хроническая нагрузка ацетатом свинца сопровождается более выраженными изменениями, нежели аналогичное по времени воздействие динилом. При этом совместное назначение данных соединений молодым животным вызывает более существенные изменения, чем при их раздельном введении как в отношении структуры нейромедиаторного фонда, так и

наблюдаемого дисбаланса индивидуальных нейротрансмиттеров. В гипоталамусе возрастают уровни нейроактивных аминокислот: Глу (на 142%), Асн (на 25%), ФЭА (на 69%) и Трп (на 55%). В стриатуме и среднем мозге происходит снижение уровней таких аминокислот, как Асп, Глу, Глн, ГАМК.

В организме взрослых животных хроническая интоксикация динилом и ацетатом свинца сопровождается менее выраженными изменениями уровней нейротрансмиттеров в отделах мозга, чем у крысят. Это может быть связано с большей адаптационной способностью ЦНС взрослых животных. Однако, как и в случае с крысятами, совместное назначение динила и свинца вызывает более существенные изменения по сравнению с их отдельным введением и отличается от отдельного воздействия этих веществ как по количеству, так и по характеру наблюдаемых изменений. При этом средний мозг и гипоталамус являются отделами мозга наиболее чувствительными к токсикантам.

Ежедневное введение тауцинка (100 мг/кг) на фоне хронического поступления динила и ацетата свинца препятствует изменению уровней Глн, Тир, а также оборота СТ в гипоталамусе крысят. В гипоталамусе взрослых крыс введение тауцинка нормализует оборот СТ, стабилизирует концентрации Асп и биогенных аминов (НА, 5-ГТ, ГВК).

В среднем мозге крысят, получавших тауцинк, также установлено восстановление уровня СТ, нормализуются уровни Глн и 5-ГТ. Подобная ситуация наблюдается и в среднем мозге взрослых крыс, где назначение тауцинка тормозит деградацию СТ (рисунок 4).



\* – различия статистически значимы в сравнении с контролем, t-критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ )

**Рисунок 4. – Нейрохимические показатели в среднем мозге взрослых крыс после хронического введения динила, ацетата свинца и тауцинка**

В стриатуме крысят, получавших динил и свинец, применение тауцинка приводит к нормализации как уровня Тау, так и суммарного содержания ГАК и индекса ГАК/ВАК. В стриатуме взрослых животных применение тауцинка препятствует изменению уровня Фен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Однократное введение ацетата свинца (200 мг/кг) беременным крысам за четверо суток до родов приводит у их 7-суточного потомства к росту содержания в мозге как тормозных (ГАМК, глицин, таурин), так и возбуждающих (глутамат) аминокислот-трансммиттеров, которое в последующем сменяется снижением их уровней на 14-е и 28-е сутки. При поступлении ацетата свинца с питьевой водой (1,5 мг/л) в течение 11–20 суток беременности у самок крыс наблюдается усиление оборота серотонина (по индексу серотонин/5-гидроксииндолуксусная кислота) в больших полушариях и торможение оборота дофамина в среднем мозге, там же снижается уровень аспартата. В ткани мозга плодов повышаются уровни как возбуждающих (глутамат, аспартат), так и тормозных (ГАМК) аминокислот-трансммиттеров. Поступление ацетата свинца с питьевой водой (1,5 мг/л) за 20 суток до беременности и на 1-10 сутки беременности снижает оборот серотонина в больших полушариях и увеличивает уровень тормозных аминокислот в стриатуме беременных крыс. При этом у их потомства как на 7-е, так и на 14-е сутки жизни наблюдается увеличение концентраций возбуждающих аминокислот. Добавление тауцинка (1 г/л) на фоне поступления ацетата свинца препятствует изменению уровней аспартата, ГАМК, дофамина и предшественников биогенных аминов (тирозин, триптофан) в структурах мозга самок крыс, а также препятствует изменению соотношения процессов возбуждения/торможения как в структурах головного мозга (средний мозг, стриатум) самок, так и в больших полушариях мозга 7-дневного потомства. На 14-е сутки жизни у крысят нормализуются уровни дофамина и тормозных аминокислот [6, 7, 12, 13, 19].

2. Через 10 суток после однократного введения ацетата свинца взрослым крысам (150 мг/кг) в больших полушариях установлено повышение концентраций аспартата, глутамата, ГАМК. Снижается оборот серотонина в гипоталамусе и среднем мозге, в среднем мозге также усиливается оборот ДА. В то же время двукратное введение ацетата свинца вызывает торможение оборота дофамина в среднем мозге и, напротив, его ускорение в гипоталамусе. Введение тауцинка (100 мг/кг) на протяжении 10 суток нормализует оборот серотонина в среднем мозге и тормозит метаболизм катехоламинов в



гипоталамусе. Применение тауцинка при субхроническом введении ацетата свинца приводит к нормализации оборота дофамина в гипоталамусе и среднем мозге и препятствует изменению удельных вкладов отдельных нейротрансмиттерных аминокислот в отношении возбуждающие/тормозные аминокислоты. Применение блокаторов кальциевых каналов при двукратном введении свинца препятствует развитию биохимических (изменение пула нейроактивных аминокислот) и морфологических (сателлитоз, повышенное количество гиперхромных сморщенных и несморщенных нейронов) изменений в отделах головного мозга крыс [4, 10, 11, 18, 21, 28, 31, 36, 39, 40].

3. Хроническая интоксикация ацетатом свинца (30 мг/кг) вызывает изменение уровней компонентов серотонинергической системы в гипоталамусе: снижение содержания 5-гидрокситриптофана и увеличение уровней серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты. Поступление ацетата свинца с питьевой водой (1,5 мг/л) на протяжении 30 дней приводит к преобладанию уровней тормозных нейротрансмиттерных аминокислот над возбуждающими аминокислотами во всех структурах мозга. В гипоталамусе повышаются концентрации дофамина, диоксифенилаланина, гомованилиновой кислоты, а также их предшественника – тирозина. Одновременное поступление в организм тауцинка и свинца препятствует изменению уровней нейромедиаторов во всех исследуемых структурах мозга [5, 17, 35].

4. Однократное введение животным ацетата свинца (150 мг/кг) накануне недельного введения этанола (4,5 г/кг) сопровождается разного рода изменениями показателей нейромедиаторного обмена по сравнению с введением только одного этанола. В стриатуме повышается содержание метаболита дофамина – 3-метокситирамина и снижаются уровни глицина, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля и гомованилиновой кислоты. В гипоталамусе эффекты этанола и свинца потенцируются: растет содержание тормозных аминокислот и уровней метаболитов норадреналина – норметанефрина и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля. В больших полушариях восстанавливаются сниженные при введении только этанола уровни фенилаланина, триптофана и гомованилиновой кислоты [3, 11, 25, 26, 38, 40].

5. При совместном введении крысятам ацетата свинца (30 мг/кг) и динила (5 мг/кг) наблюдается усиление дисбаланса уровней нейроактивных соединений в структурах мозга. В гипоталамусе происходит рост уровней аминокислот: глутамата, аспарагина, фосфоэтанолamina и триптофана. В стриатуме и среднем мозге происходит снижение уровней аспартата, глутамата, глутамина и ГАМК. При этом хроническая нагрузка свинцом вызывает более выраженные изменения регистрируемых биохимических показателей, чем аналогичное по времени воздействие динилом. По сравнению

с крысьями у взрослых животных наблюдаются менее выраженные изменения, которые характеризуются ослаблением оборота серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, ростом уровня аспартата в среднем мозге и его снижением в гипоталамусе [1, 2, 8, 9, 10, 13, 28, 34].

6. Курсовое введение тауцинка (100 мг/кг) как у взрослых крыс, так и у крысят оказывает корригирующее действие на уровни нейроактивных соединений при хронической интоксикации ацетатом свинца и динилом. У крысят нормализуется оборот серотонина и отношение возбуждающие/тормозные аминокислоты в гипоталамусе, содержание серотонина в среднем мозге, а также содержание тормозных аминокислот и отношение возбуждающие/тормозные аминокислоты в стриатуме. У взрослых крыс тауцинок препятствует изменениям уровней биогенных аминов в среднем мозге и гипоталамусе: норадреналина, серотонина, аспартата, фосфоэтанолamina, гомованилиновой и диоксифенилуксусной кислоты. Происходит восстановление корреляционных взаимоотношений отдельных нейроактивных аминокислот (таурин, глутамат, ГАМК) с общим содержанием тормозных и возбуждающих нейротрансмиттерных аминокислот [11, 14, 22, 24, 33].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Полученные результаты могут служить основой для разработки способов и схем детоксикационной терапии при воздействии ароматических углеводородов, соединений свинца и/или этанола. Получен патент на изобретение (№ 19622 от 10 декабря 2012 г.) – «Композиция для коррекции нейромедиаторных нарушений в мозге при свинцовой интоксикации».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре общей гигиены и экологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» (3 акта внедрения прилагаются), а также вошли в состав электронных учебно-методических комплексов "Радиационная и экологическая медицина" для 4-х специальностей (4 регистрационных свидетельства прилагаются). Эти сведения рекомендуются к более широкому использованию в учебном процессе учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь и при проведении научных исследований.

В процессе выполнения работы поданы 4 рационализаторских предложения (копии прилагаются).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых научных изданиях

1. Лях, И. В. Спектр нейрорактивных аминокислот в стриатуме крысят при хроническом введении динила и ацетата свинца / И. В. Лях, Е. М. Дорошенко, В. М. Шейбак // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №2 (36). – С. 139–142.
2. Лях, И. В. Влияние внутрижелудочного поступления динила и свинца на концентрации свободных аминокислот в гипоталамусе крысят / И. В. Лях [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – №3 (29). – С. 127–132.
3. Лях, И. В. Влияние совместного воздействия свинца и этанола на спектр нейротрансмиттерных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге крыс / И. В. Лях, В. М. Шейбак, Е. М. Дорошенко // Весці НАН. Серыя медыцынскіх навук. – 2013. – №4. – С.26–29.
4. Лях, И. В. Использование композиций на основе таурина и цинка для коррекции дисбаланса нейрорактивных аминокислот в гипоталамусе крыс, вызванного введением ацетата свинца / И. В. Лях [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №1 (31). – С. 130–135.
5. Лях, И. В. Уровни биогенных аминов в структурах головного мозга крыс в условиях длительного введения динила, ацетата свинца и тауцина / И. В. Лях [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – №4 (38), С. 104–108.
6. Шейбак, В. М. Влияние однократного введения цинка аспартата и таурина на пул свободных аминокислот в головном мозге крыс / В. М. Шейбак, И. В. Лях [и др.] // Весці НАН. Серыя медыцынскіх навук. – 2012. – №3. – С. 77–81.
7. Шейбак, В. М. Моноаминергические системы в ЦНС беременных крыс и плодов после нагрузки ацетатом свинца / В. М. Шейбак, И. В. Лях [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – №4. – С. 95–100.
8. Шейбак, В. М. Нейрорактивные аминокислоты в среднем мозге крысят при хронической интоксикации динилом и свинцом / В. М. Шейбак, И. В. Лях, Е. М. Дорошенко // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та – 2012. – №3 (39). – С. 40–42.
9. Шейбак, В. М. Свободные аминокислоты и азотсодержащие метаболиты в гипоталамусе крыс при острой интоксикации динилом и их корреляции с аминокислотным спектром плазмы крови / В. М. Шейбак, И. В. Лях [и др.] // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 31–35.

### Статьи в сборниках научных трудов и материалах научных конференций

10. Лях, И. В. Влияние хронического и острого воздействия динилом на

уровень биогенных аминов в мозге крыс / Лях И. В. // Наука – 2010 : сб. науч. ст. в 2 ч. / ГрГУ им. Я. Купалы ; А. Ф. Проневич [и др.]. – Гродно, 2010. – Ч. 2. – С. 17–19.

11. Лях, И. В. Воздействие двукратного введения ацетата свинца на уровни нейротрансмиттеров и процессы возбуждения/торможения в головном мозге крыс / И. В. Лях, В. М. Шейбак // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст., посв. пам. проф. М. С. Омелянчика / ГрГМУ ; ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2013. – С. 165–169.

12. Лях, И. В. Динамика изменения уровней нейротрансмиттеров в головном мозге крысят, рожденных от крыс получавших ацетат свинца / И. В. Лях // Актуальные проблемы медицины : материалы научно-практ. конф., посв. 55-летию УО «Гродненский государственный медицинский университет» (3-4 окт. 2013 г.) : в 2-х ч. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 431–434.

13. Лях, И. В. Динамические эффекты острой алкогольной интоксикации в стриатуме и влияние одновременного введения тауцинка / И. В. Лях // Материалы конф. студ. и молодых ученых, посв. памяти проф. Д. А. Маслакова (19–20 апр. 2012 г.) / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2012. – С. 268–269.

14. Лях, И. В. Изменение концентраций аминокислот в плазме и печени крысят при хроническом введении динила и ацетата свинца и корреляция этих изменений с уровнями биогенных аминов в гипоталамусе / И. В. Лях [и др.] // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. итог. научн. конф. (15–16 дек. 2011 г.) / ГрГМУ ; ред. М. Н. Курбат – Гродно, 2011. – С. 355–358.

15. Лях, И. В. Изменение уровней биогенных аминов в среднем мозге и стриатуме крыс при острой интоксикации динилом / Лях И. В. // НИРС – 2010 : сб. науч. раб. студентов РБ. – Минск, 2011. – С. 69.

16. Лях, И. В. Изменения уровней аминокислот в среднем мозге и стриатуме крыс при острой интоксикации динилом / И. В. Лях [и др.] // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодн. итог. науч. конф. (15–16 дек. 2011 г.) / ГрГМУ ; ред. М. Н. Курбат. – Гродно, 2011. – С. 358–361.

17. Лях, И. В. Коррекция нейрохимических нарушений в гипоталамусе и среднем мозге, вызванных хроническим поступлением ацетата свинца и динила / И. В. Лях, В. М. Шейбак, В. Ю. Смирнов // Донозоология-2013. Факторы риска и здоровье населения при использовании наноматериалов и нанотехнологий : материалы 9-й Евразийской научн. конф., Санкт-Петербург, 18–19 дек. 2013 г. ; редкол.: М. П. Захарченко [и др.] – Санкт-Петербург, 2013. – С. 187–189.

18. Лях, И. В. Нейроактивные аминокислоты в головном мозге крыс после однократного введения ацетата свинца / И. В. Лях // Актуальные вопросы

медицинской науки : сб. науч. раб. студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практ. конф. с междунар. уч. «Актуальные вопросы медицинской науки», посв. 85-летию проф. Е. Н. Дормидонтова. – Ярославль, 2013. – С. 44–45.

19. Лях, И. В. Нейроактивные аминокислоты головного мозга крысят в постнатальный период после однократного введения ацетата свинца беременным крысам / И. В. Лях // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 64-й научно-практ. конф. студ. и молодых ученых (17–18 апр. 2012 г.) ; ред. А. А. Новик. – Витебск, 2012. – С. 538–540.

20. Лях, И. В. Нейроактивные аминокислоты и биогенные амины в стриатуме крыс в динамике поступления этанола и тауцинка / И. В. Лях // Материалы конф. студ. и молодых ученых, посв. памяти проф. Д. А. Маслакова (19–20 апр. 2012 г.) / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2012. – С. 269.

21. Лях, И. В. Нейрохимические изменения в стриатуме крыс получавших ацетат свинца и «тауцинк» / Лях И. В. // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. итоговой науч. конф. (22 янв. 2013 г.) / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – С. 25–28.

22. Лях, И. В. Свободные аминокислоты в головном мозге крыс на 1-е, 3-е, 10-е сутки после однократного введения ацетата свинца / И. В. Лях // 77-ая итоговая студенческая научно-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию со дня рожд. проф. П. Г. Макарова и 90-летию со дня рожд. Б. М. Зельмановича : сб. мат. ; ред. И. П. Артюхов. – Красноярск, 2013. – С. 567–570.

23. Лях, И. В. Хроническая свинцовая интоксикация и нейрохимические изменения в структурах головного мозга крыс / И. В. Лях // Материалы конф. студ. и молодых ученых, посв. памяти проф. М. В. Кораблева (18–19 апр. 2013 г.) / ГрГМУ ; Ред. кол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 520.

24. Шейбак, В. М. Влияние тауцинка на уровень катехоламинов в отделах мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак, И. В. Лях, В. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. итог. конф. (17 дек. 2009 г.) / ГрГМУ ; ред. В. М. Шейбак. – Гродно, 2009. – С. 324–326.

25. Шейбак, В. М. Динамика изменения уровней биогенных аминов в головном мозге крысят, рожденных от крыс, получавших ацетат свинца: влияние препарата «тауцинк» / В. М. Шейбак, И. В. Лях [и др.] // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. итог. науч. конф. (22 янв. 2013 г.) / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – С. 307–309.

26. Шейбак, В. М. Дисбаланс аминокислотного пула в гипоталамусе беременных крыс, получавших ацетат свинца, и его коррекция тауцинком

/ В. М. Шейбак, И. В. Лях // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сб. науч. ст, посв. памяти первого зав. каф. общей гигиены и экологии проф. В. М. Нижегородова / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2012. – С. 310–312.

27. Шейбак, В. М. Моноаминоэргические системы головного мозга крыс при совместном воздействии этанола и свинца / В. М. Шейбак, И. В. Лях, Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодн. итог. науч. конф. (22 янв. 2013 г.) / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – С. 28–31.

28. Шейбак, В. М. Эффекты тауцинка на серотонинергическую систему в отделах мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак, В. В. Лелевич, И. В. Лях // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодн. итог. конф. (17 дек. 2009 г.) / ГрГМУ ; ред. В. М. Шейбак. – Гродно, 2009. – С. 322–324.

29. Harskova, D. A. Morfofunkcjonalne zmiany w korze mózgowej szczurów po podprzewlekłym zatruciu ołowiem i sposoby ich korekcji / D. A. Harskova, I. V. Liakh // Puzel 2016 : Praca zbiorowa V Wrocławskiej Konf. Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych ; red. O. Uchański. – Wrocław, 2016. – P. 105–107.

30. Liakh, I. V. Method of reducing the toxic effects of sub-chronic lead administration on the neurotransmitter system of the rat brain / I. V. Liakh, D. A. Harskova // Puzel 2016 : Praca zbiorowa V Wrocławskiej Konf. Studentów Nauk Technicznych i Ścisłych ; red. O. Uchański. – Wrocław, 2016. – P. 182–184.

### **Тезисы докладов научных конференций**

31. Лях, И. В. Влияние однократного поступления свинца в организм животных на обмен катехоламинов в головном мозге / И. В. Лях // Конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. М. П. Шейбака (14–15 апр. 2011 г.) : тез. докл. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2011. – С. 302–303.

32. Лях, И. В. Влияние однократного поступления свинца в организм на состояние серотонинергической системы мозга животных / И. В. Лях // Конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. М. П. Шейбака (14–15 апр. 2011 г.) : тез. докл. / ГрГМУ ; ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2011. – С. 301–302.

33. Лях, И. В. Влияние совместного и отдельного хронического введения свинца и динила на уровень катехоламинов в мозге крыс: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. И. П. Протасевича (15–16 апр. 2010 г.) : тез. докл. / ГрГМУ ; редкол. : П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 264.

34. Лях, И. В. Изменение уровней индоламинов в мозге крыс при

совместном и раздельном введении свинца и динила: возможность коррекции нарушений препаратом «тауцинк» / И. В. Лях // Конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. И. П. Протасевича (15–16 апр. 2010 г.) : тез. докл. / ГрГМУ ; редкол. П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 265.

35. Лях, И. В. Хроническое воздействие свинца и динила на биохимические показатели крови крыс при совместном и раздельном поступлении. Возможная коррекция нарушений препаратом «тауцинк». / И. В. Лях // конф. студентов и молодых ученых, посв. памяти проф. И. П. Протасевича (15–16 апр. 2010 г.) : тез. докл. / ГрГМУ ; редкол. : П. В. Гарелик [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 266.

36. Liakh, I. V. Changes of the biogenic amines levels and their correction by tauzinc in the brain of offspring born from rats, which received alcohol during pregnancy / V. I. Liakh [et al.] // 7th International Forum on Innovative Technologies for Medicine 5, Białystok, Dec. 5–7 : Forum catalogue. – Białystok, 2013. – P. 17.

37. Liakh, I. V. Dynamics of changes in the levels of biogenic amines and neuroactive amino acids in the rat striatum after a single injection of lead acetate / I. V. Liakh [et al.] // Acta Biochimica Polonica : abstracts – Poznan, 2012. – Vol. 59, №3. – P. 222.

38. Liakh, I. V. Impact of the joint introduction of lead acetate and ethanol on the levels of neurotransmitters in the midbrain of rats / I. V. Liakh // Acta Biochimica Polonica : abstracts – Torun, 2013. – Vol. 60, №1. – P. 21.

39. Liakh, I. V. Neuroactive amino acids and biogenic amines in the rat brain after double injection of lead acetate / I. V. Liakh, V. M. Sheibak // Medical Science. 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists Warsaw, May 9–12 : archives. – Warsaw, 2013, – suppl. 1. – P. 4.

40. Liakh, I. V. The toxic effects of lead and dinil on the enzymes activity of growing rats and their correction by a composition of taurine and zinc / I. V. Liakh, V. R. Shulika // Acta Biochimica Polonica : abstracts. – Lodz, 2009. – Vol. 56, №3. – P. 122.

### **Патент на изобретение**

41. Композиция для коррекции нейромедиаторных нарушений в мозге при свинцовой интоксикации : пат. 19622, Респ. Беларусь : МПК А 61 К31/195, А 61 К33/30 (2006.01) / В. М. Шейбак, И. В. Лях; дата публ.: 10.12.2012.

### **Иные публикации**

42. Способ защиты головного мозга от индуцированной свинцом энцефалопатии : отчет о НИР (заключ.) / Гродненский государственный медицинский университет ; рук. И. В. Лях. – Гродно, 2016. – 57 с. – № ГР 20143175.

## РЕЗЮМЕ

**Лях Иван Владимирович**

### **Аминокислоты и биогенные амины в структурах головного мозга крыс при действии нейротоксинов**

**Ключевые слова:** ацетат свинца, динил, этанол, отделы головного мозга, нейротрансмиттеры.

**Объект исследования:** отделы головного мозга (гипоталамус, стриатум, средний мозг, большие полушария) белых беспородных крыс обоих полов.

**Цель работы:** выявить изменения метаболизма биогенных аминов и нейроактивных аминокислот при поступлении свинца в организм животных (отдельно и в сочетании с динилом или этанолом), а также разработать способ коррекции выявляемых нарушений.

**Методы исследования:** лабораторные, биохимические, статистические, высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC Agilent 1100/1200, Agilent Technologies, США).

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые исследовано раздельное и сочетанное влияние солей свинца, этанола и динила на нейрохимические характеристики головного мозга в разные периоды онтогенеза; отмечена коррекция выявленных нарушений композицией на основе аминокислот и микроэлементов, а также блокаторами кальциевых каналов при всех исследуемых способах воздействия на организм, что показывает эффективность их использования.

**Рекомендации по использованию.** Полученные результаты внедрены в учебный процесс Гродненского государственного медицинского университета и могут использоваться для расширения фундаментальных знаний студентов вузов медико-биологического профиля при изучении влияния свинца на мозг. Полученные данные могут быть использованы для разработки лекарственных препаратов на основе таурина и солей цинка для коррекции метаболических нарушений в организме при воздействии ароматических углеводородов, солей свинца и/или этанола. Получен патент (№ 19622 от 10 декабря 2012 г.) – «Композиция для коррекции нейромедиаторных нарушений в мозге при свинцовой интоксикации».

**Область применения:** биохимия, нейрохимия, токсикология.



**РЭЗІЮМЭ****Лях Іван Уладзіміравіч****Амінакіслоты і біягенныя аміны ў структурах галаўнога мозгу пацукоў пры дзеянні нейратаксінаў**

**Ключавыя словы:** ацэтат свінцу, дзініл, этанол, аддзелы галаўнога мозгу, нэйратрансмітары.

**Аб'ект даследавання:** аддзелы галаўнога мозгу (гіпаталамус, стрыятум, сярэдні мозг, вялікія паўшар'я) белых беспародных пацукоў абодвух полаў.

**Мэта даследавання:** выявіць змены метабалізму біягенных амінаў і нейраактыўных амінакіслот пры паступленні свінцу ў арганізм жывёл (асобна і ў спалучэнні з дынілам або этанолам), а таксама распрацаваць спосаб карэкцыі выяўляемых парушэнняў.

**Метады даследавання:** лабараторныя, біяхімічныя, статыстычныя, высокаэфектыўная вадкасная храматаграфія (HPLC Agilent 1100/1200, Agilent Technologies, ЗША).

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню даследаваны раздзельны і сумесны ўплыў соляў свінцу, этанолу і дынілу на нэйрахімічныя характарыстыкі галаўнога мозгу ў розныя перыяды антагенезу; адзначана карэкцыя выяўленых парушэнняў, у выніку якой была паказана эфектыўнасць выкарыстання кампазіцыі на аснове амінакіслот і мікраэлементаў, а таксама блакатараў кальцыевых каналаў пры ўсіх выкарыстаных спосабах уздзеяння на арганізм, што паказвае эфектыўнасць іх выкарыстання.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Атрыманыя вынікі ўкаранёныя ў навучальны працэс Гродзенскага дзяржаўнага медыцынскага ўніверсітэта і могуць выкарыстоўвацца для пашырэння фундаментальных ведаў студэнтаў ВНУ медыка-біялагічнага профілю пры вывучэнні ўплыву свінцу на мозг. Атрыманыя дадзеныя могуць быць выкарыстаныя для распрацоўкі лекавых прэпаратаў на аснове таурыну і соляў цынку для карэкцыі метабалічных парушэнняў у арганізме пры ўздзеянні араматычных вуглеводародаў, соляў свінцу і/або этанолу. Атрыманы патэнт (№ 19622 ад 10 снежня 2012 г.) «Кампазіцыя для карэкцыі нэйрамедыятарных парушэнняў ў мозгу пры свінцовай інтаксікацыі».

**Галіна выкарыстання:** біяхімія, нэйрахімія, таксікалогія.

## SUMMARY

**Liakh Ivan Vladimirovich**

### **Amino acids and biogenic amines in rat brain structures under the action of neurotoxins**

**Key words:** lead acetate, dinil, ethanol, brain regions, neurotransmitters.

**Object of study:** parts of the brain (hypothalamus, striatum, midbrain, hemispheres of white rats of both sexes).

**Aim of study:** evaluation of changes in the metabolism of biogenic amines and neuroactive amino acids after lead injection to animals (separately and in combination with ethanol or dinil), and elaboration of a method for correction of detected changes.

**Methods of study:** general laboratory, biochemical, statistical, high performance liquid chromatography (HPLC Agilent 1100/1200, Agilent Technologies, USA).

**The results obtained and their novelty.** The separate and combined effect of lead ions, ethanol, and dinil on neurochemical characteristics of the brain at different stages of ontogenesis was investigated the first time. It was pointed out the correction of the changes by composition based on amino acids and trace elements, as well as calcium channel blockers, which suggest the supposed efficiency of its use.

**The recommendations for use.** The results were introduced in the educational process of the Grodno State Medical University, and can be used for improvement of fundamental knowledge of medical and biological students studying influence of lead on the brain. The data obtained can be used in elaborating drugs based on zinc salts and taurine for correction of metabolic disorders in the body caused by aromatic hydrocarbons, lead salts and/or ethanol. Patent (№ 19622 on December 10, 2012) – "The composition for correcting neurotransmitter disturbances in the brain in lead intoxication".

**The field of application:** biochemistry, neurochemistry, toxicology.