

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-161

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА МЕТАБОЛОМНЫЙ ПРОФИЛЬ КРЫС OXYS-МОДЕЛИ СПОРАДИЧЕСКОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**THE EFFECT OF MELATONIN ON THE METABOLIC PROFILE OF OXYS RATS-A MODEL OF SPORADIC FORM OF THE ALZHEIMER'S DISEASE**А. А. Смоленцев^{1,3}, О. А. Снытникова¹, Н. Г. Колосова², Д. В. Телегина², Ю. П. Центалович¹¹Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск²Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск³Новосибирский государственный университетA. A. Smolentsev^{1,3}, O. A. Snytnikova¹, N. G. Kolosova², D. V. Telegina², Y. P. Tsentlovich¹¹International Tomography Center SB RAS, Novosibirsk²Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk³Novosibirsk State University

✉ a.smolentsev3@g.nsu.ru

Аннотация

Мелатонин является перспективным лекарственным или профилактическим препаратом при болезни Альцгеймера (БА). В работе проведен сравнительный количественный метаболомный анализ коры головного мозга и сыворотки крови крыс OXYS — модели преждевременного старения, одной из характерных черт модели является развитие комплекса признаков характерных для БА. В работе использован метод ЯМР спектроскопии.

Abstract

Melatonin is a promising drug or prophylactic drug for Alzheimer's disease (AD). The paper presents a comparative quantitative metabolomic analysis of the cerebral cortex and blood serum of OXYS rats — a model of premature aging. A features of this model is the development of a complex of signs characteristic of AD. The method of NMR spectroscopy is used in the work.

Метаболомные исследования являются важными для понимания патогенеза различных заболеваний, так как позволяют определять количественные концентрации биологически важных низкомолекулярных соединений — метаболитов. Эта информация позволяет определить молекулярные механизмы различных патологий и выявить их потенциальные биомаркеры. Животные модели являются экспериментальными моделями заболеваний человека и необходимы для изучения влияния различных препаратов на патогенез заболевания. Животные модели также нужны для изучения механизмов биохимических процессов, протекающих в норме и при патологии. Болезнь Альцгеймера (БА) — самое распространенное нейродегенеративное заболевание, которое приводит к снижению когнитивных функций и потере памяти в пожилом возрасте. Причиной этому являются необратимые изменения в головном мозге, приводящие к гибели нейронов. Не существует эффективных лекарств и средств профилактики БА, однако мелатонин является потенциально перспективным кандидатом на эту роль, так как он обладает регуляторными, нейропротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Использование животной модели — крыс OXYS, для которых характерны все ключевые патогенетические и «клинические» признаки БА, позволяет изучать влияние мелатонина на протекание заболевания.

В работе метод ЯМР применяется для метаболомного профилирования коры головного мозга и сыворотки крови с целью выявления изменений в метаболизме, вызванных терапевтическим действием мелатонина. Используются группа крыс OXYS, принимавших мелатонин, группа крыс OXYS, не принимавших мелатонин, и группа крыс Wistar в качестве контроля. Определено 44 метаболита в коре головного мозга и 55 метаболитов в сыворотке крови. Для них установлены диапазоны варьирования и средние значения концентраций. Установлено, что метаболомный профиль коры головного мозга слабо зависит от линии крыс, а также не претерпевает значительных изменений вследствие приема мелатонина. Тем не менее, было обнаружено различие в метаболических путях между группами крыс Wistar и OXYS, не принимавшими мелатонин: различаются пути метаболизма таурина и гипотаурина, а также биосинтез убихинона и других терпеноидов-хинонов. Установлено, что метаболомный

профиль сыворотки крови крыс чувствителен к приему мелатонина. Значительно отличаются концентрации аргинина и метионин сульфоксида у крыс OXYS, принимавших и не принимавших мелатонин. Эти метаболиты могут быть показателями нормальной работы систем, регулирующих окислительный стресс, воспалительные процессы и включения нейропротекторных механизмов. Между крысами OXYS, принимавшими и не принимавшими мелатонин, значимые различия обнаружались в нескольких метаболических путях. Этими путями являются метаболизм фруктозы и маннозы, метаболизм аminosахаров и нуклеотидных сахаров, а также метаболизм аргинина и пролина. Эти изменения могут свидетельствовать об изменении энергетического метаболизма и включении антиоксидантной регуляции вследствие приема мелатонина.