

## ИЗМЕНЕНИЯ ФОНДА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В МИКРОБНО-ТКАНЕВОМ КОМПЛЕКСЕ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ УКСУСНОКИСЛОГО СВИНЦА С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ.

*Шейбак В. М., Николаева И. В., Дорошенко Е. М., Смирнов В. Ю.  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

**Актуальность.** Известно, что свинец и его неорганические соединения обладают выраженными мембранотоксическими свойствами, влияют на активность ферментов и протекание биохимических процессов, способны к кумуляции в тканях и при длительном воздействии вызывают отдаленные негативные эффекты [2,5,6]. Цитотоксическое действие соединений свинца обусловлено способностью его катионов связывать, и блокировать активность ферментов и аминокислот, содержащих тиоловые группы, взаимодействием с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров, азотистыми основаниями и нуклеозидами (особенно цитидином). В результате индуцированного катионами свинца окислительного стресса происходит повреждение клеточной мембраны и ДНК [2]. В развитии мембранотропного действия свинца важны явления «молекулярной мимикрии» (организм распознает свинец как  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  или  $\text{Fe}^{2+}$  и одновалентные катионы, такие как  $\text{Na}^+$ ) и одновременная активация трансмембранного переноса свинца вследствие истощения внутриклеточных запасов этих микроэлементов, влияет на процессы межклеточного взаимодействия, адгезии клеток, синтеза белка, ионного транспорта [2,6]. Длительное действие на организм ацетата свинца (минимально допустимых концентраций для которого не существует), приводит к нарушению адаптационных, барьерных, детоксикационных и выделительных механизмов, что сопровождается накоплением токсических соединений в органах и тканях, инициируя стресс эндоплазматического ретикулума. Одновременно кишечник является органом, который подвергается воздействию катионов свинца не только в результате его перорального поступления, но и в результате его рециркуляции в организме с последующим выведением через желудочно-кишечный тракт. Аминокислоты являются ключевыми эффекторами оборота белка в кишечнике, используются для синтеза

регуляторных молекул, определяющих состояние кишечного барьера и функцию многочисленных субпопуляций входящих в его состав клеток. Изменение количественного и качественного спектра аминокислот в свою очередь будет оказывать существенное воздействие на интенсивность транспортных и/или метаболических процессов в клетках [1,5, 6].

**Целью исследования** явился анализ пула свободных аминокислот и их азот-содержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника крыс, в течение 21 суток получавших ацетат свинца.

#### **Методы исследования.**

Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах, массой 140-160 г, которые находились на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на 2 группы: контрольную (n=14) – получавшие питьевую воду, опытную (n=7) – животные, получавшие ацетат свинца в течение 21 дня с питьевой водой (первые 7 дней - 0,2% раствор, в последующем - 0,4% раствор (7 дней) и 0,6% раствор (7 дней). В среднем в сутки одно животное потребляло 8 мл раствора ацетата свинца. Общая доза поступившего в организм животных опытной группы ацетата свинца составила 4,2 г/кг массы (65% от LD<sub>50</sub>). Определение свободных аминокислот микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника проводили в хлорнокислых экстрактах методом ВЭЖХ с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработку данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0.

#### **Результаты и их обсуждение.**

Хроническое введение внутрижелудочно ацетат свинца вызывает у крыс значительные морфологические изменения слизистой кишечника (появление эрозий, отторжение ворсинок, оголение собственной пластинки эпителия, десквамацию эпителиальных клеток). Электронно-микроскопическими исследованиями установлено, что энтероциты, интрамуральная нервная система, клетки эндокринной и иммунной системы тонкого кишечника чувствительны к длительному поступлению свинца в организм, который оказывает на данные структуры сильное токсическое воздействие, проявляющееся в виде дистрофических и

дегенеративных изменений, приводящих к частичному, а порой и к полному разрушению указанных структур [3-4].

Нами обнаружено, что энтеральное поступление ацетата свинца с питьевой водой существенно не изменяет суммарное содержание протеиногенных аминокислот и азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника. Однако анализ индивидуальных концентраций показал наличие выраженного аминокислотного дисбаланса с достоверным уменьшением концентрации аспартата ( $554,6 \pm 30,02$  нмоль/г против  $662,3 \pm 38,67$  нмоль/г в контроле). Возможно, это свидетельствует о свинец-индуцированной деградации энтероцитов и его нарушенной продукции, при одновременном перераспределении аминокислот для активации синтеза муцина [6]. Кроме того, ниже контрольных значений регистрировали концентрацию таурина ( $5070 \pm 421,9$  нмоль/г против  $6156 \pm 263,6$  нмоль/г), цистатинина ( $37,9 \pm 2,72$  нмоль/г и  $69,8 \pm 2,33$  нмоль/г, соответственно) и гидроксизина ( $94,5 \pm 4,37$  нмоль/г и  $213,9 \pm 15,67$  нмоль/г). Можно предположить, что это результат реакции компенсаторных антиоксидантных механизмов, принимающих активное участие в защите белков и липидов мембран от перекисей и свободных радикалов [2,6].

Одновременно в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника обнаружено увеличение концентрации глицина ( $1249 \pm 130$  нмоль/г и  $849 \pm 65$  нмоль/г, соответственно), глутатиона ( $3106 \pm 339$  нмоль/г против  $1920 \pm 86$  нмоль/г). Увеличение внутриклеточного пула восстановленного глутатиона и снижение таурина можно рассматривать как результат активации использования цистеина для синтеза этого трипептида, выполняющего основную роль в неферментативной антиоксидантной системе [6]. Также выше контрольных значений регистрировались уровни фенилаланина ( $968 \pm 105$  нмоль/г и  $674 \pm 76$  нмоль/г) и этаноламина ( $385 \pm 37$  и  $277 \pm 12$  нмоль/г, соответственно). Известно, что этаноламин участвует в синтезе сложных фосфолипидов, что позволяет предположить воздействие ацетата свинца на концентрации базовых фосфолипидов - фосфатидилэтанолamina и фосфатидилсерина в мембранах энтероцитов тонкого кишечника. Повышение продукции фосфоэтанолamina снижает активность кальциевых каналов вследствие изменения электрохимических свойств плазматических мембран и может быть направлено на уменьшение негативных последствий поступления  $Pb^{2+}$  в клетки [1,5].

## Выводы

Ежедневное поступление ацетата свинца с питьевой водой в организм животных в течение 21 суток в суммарной дозе 4,2 г/кг массы вызывает аминокислотный дисбаланс в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника, который характеризуется повышением концентраций глутатиона (на 62%), глицина (на 47%), фенилаланина (на 44%) и этаноламина (на 39%) при одновременном снижении содержания аспарагиновой кислоты (на 16%) и непротеиногенных метаболитов - таурина (на 18%), цистатинина (на 46%) и гидроксизина (на 56%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bertrand, J. Regulation of intestinal protein metabolism by amino acids / J. Bertrand, A. Goichon, P. Déchelotte, M. Coëffier // *Amino Acids*. – 2013. – Vol.45, N3. – P. 443–50.
2. Flora, SJS. Heavy metal induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy / SJS. Flora, M. Mittal, A. Mehta // *Indian Journal of Medical Research*. – 2008– Vol. 128, N4 – P. 501–523.
3. Кузьмичева, Л.В. Гистологическое исследование изменений в тонком кишечнике крысы при воздействии ацетата свинца и пектина. / Л. В. Кузьмичева, Е. Г. Лопатникова, Е. В. Быстрова. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2009. – №7. – С.28-32.
4. Новаковская С.А. Особенности структурно-функциональной организации щитовидной железы и стенки тонкой кишки при хроническом действии солей свинца / С.А. Новаковская, О.А. Манеева // *Ксенобиотики и живые системы: Материалы III международной научной конференции, 22–24 октября 2008 г.: тезисы докл.* – Минск, 2008. – С. 109–111.
5. Patrick, L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. / L. Patrick // *Altern Med Rev* – 2006. – Vol. 11. – P. 2–22.
6. Шейбак, В.М. Свободные аминокислоты плазмы крови как интегральный показатель метаболических нарушений при длительном поступлении в организм малых доз ацетата. / В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, В.Ю. Смирнов // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2017. – № 2. – С.67 – 71.