

толстом кишечнике лактозонегативных микроорганизмов отрицательно коррелировало с заменимыми аминокислотами – аланином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами ($r=-0,89$; $-0,79$ и $-0,82$, соответственно), а также незаменимыми аминокислотами – лизином и тирозином (соответственно $r=-0,86$ и $-0,97$). Количество лактозоположительной *E.coli* отрицательно коррелировало с содержанием в микробно-тканевом комплексе орнитина, тогда как лактозонегативных энтеробактерий имело обратную корреляцию с гидроксизином ($r= -0,85$). Концентрации в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника орнитина, этаноламина, 3-метилгистидина, аминокислотных кислот и аминокислотной кислоты имели отрицательную корреляцию с количеством газообразующей микрофлоры.

Выводы. Таким образом, нами показана связь между аминокислотами и их метаболитами, образующимися в значительной степени микробиотой толстого кишечника и качественным составом микроорганизмов микробно-тканевого комплекса толстого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klaassen C.D., Tsui J.Y. Review: mechanisms of how gut microbiota alter drug and bile acid action // Disposal of drugs – 2015. – Vol.43, N10. – P.1505-1521.
2. Cresci G.A., Bawden E. Gut Microbiome: What we do and don't know // Nutr Clin Pract – 2015. – Vol.30, N.6. – P.734-746.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА МЕЖДУ КИШЕЧНИКОМ И ПЕЧЕНЬЮ В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ АЦЕТАТОМ

Николаева И. В., Шейбак В. М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Среди наиболее опасных техногенных загрязнителей окружающей среды приоритетное положение занимает неорганические и органические соли свинца. Желудочно-кишечный тракт непосредственно подвергается воздействию катионов свинца на этапе его поступления в организм с водой, пищевыми продуктами и с вдыхаемым воздухом, за счет заглатывания со слюной. Цитотоксическое действие соединений свинца обусловлено способностью его катионов связывать и блокировать активность ферментов, содержащих тиоловые группы. Из кишечника в печень свободные аминокислоты поступают по воротной вене, а также по венозной сети из толстого кишечника. Кроме того, фонд свободных аминокислот образован аминокислотами, образующимися при катаболизме белков скелетных мышц (преобладают аминокислоты с разветвленной цепью) [2-3].

«Входными воротами» токсических элементов (свинец) является желудочно-кишечный тракт, где основную роль помимо пищеварительных ферментов играет многообразие микрофлоры – микробиом кишечника. Микробно-тканевой комплекс

тонкого кишечника представляет собой единую морфологическую функциональную систему, объединяющую кишечную микрофлору, пищевые волокна, муцин, гликокаликс, энтероциты, клеточные элементы и компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками APUD-системы и окончаниями сплетений энтеральной нервной системы. Он содержит свободные аминокислоты, которые поступают в клетки из просвета кишечника в процессе расщепления пищевых и эндогенных белков, а также синтезированные местной микробиотой. Соли тяжелых металлов вытесняют эссенциальные микроэлементы и модулируют метаболизм бактерий, что имеет результатом изменение синтеза незаменимых нутриентов – короткоцепочечных жирных кислот, незаменимых аминокислот, витаминов и других биоактивных соединений [1-4] .

На основании принципов метаболомики пул свободных аминокислот следует рассматривать как интегральный показатель метаболизма, объединяющий все метаболические потоки и реагирующий на внутренние и внешние возмущения разнообразных регулирующих систем организма.

Таким образом, инициирующим событием повреждения печени при свинцовой интоксикации является воздействие ацетата свинца на микробиом кишечника и метаболический профиль энтероцитов. От степени их поражения и глубины изменения микробиома будет в последующем развиваться скорость и интенсивность поражения ткани печени [5].

Цель. Анализ структуры пула свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и печени крыс в условиях трехнедельного поступления в желудочно-кишечный тракт ацетат свинца с питьевой водой. Установить возможную корреляционную зависимость между концентрациями свободных аминокислот и их производных в печени и микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника.

Методы исследования. Для эксперимента были использованы 20 беспородных крыс массой 120-140 г, при свободном доступе животных к пище и воде, которые находились на стандартном рационе вивария. Животные опытной группы получали в течение трех недель с питьевой водой ацетат свинца (в суммарной дозе 4,2 г/кг, что составило 65% от LD₅₀ для крыс. Декапитацию животных осуществляли через сутки после последнего поступления ацетата свинца в организм животных.

Определение свободных аминокислот микробно-тканевого комплекса тонкого и толстого кишечника, проводили в хлорнокислых экстрактах методом ВЭЖХ. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции (r) Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Трехнедельное энтеральное поступление ацетата свинца с питьевой водой существенно не изменяет суммарное содержание протеиногенных аминокислот и азотсодержащих производных в микробно-

тканевом комплексе тонкого кишечника крыс. Однако анализ индивидуальных концентраций показал достоверное уменьшение концентрации гидроксизина ($p=0,0003$), цистатионина ($p=0,0003$) и таурина.

В свою очередь, достоверное снижение концентрации цистатионина привело к повышению метаболического индекса серин/цистатионин ($p=0,01$), что отражает изменения метаболизма серосодержащих аминокислот-предшественников – метионина и цистеина. Серин служит предшественником цистеина (внутриклеточного переносчика серы) и глицина. Одновременно в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника обнаружено увеличение концентрации глицина ($p=0,02$) и глутатиона ($p=0,007$), цитруллина ($p=0,05$). Глицин обеспечивает многочисленные реакции общеуглеродного метаболизма и одновременно является тормозным нейромедиатором для клеток ЦНС.

В печени в результате длительного поступления ацетата свинца с питьевой водой достоверно увеличивалось суммарное количество азотсодержащих производных и метаболитов аминокислот (на 17%, $p=0,03$), сумма протеиногенных аминокислот (на 11%, $p=0,03$), сумма заменимых аминокислот (на 10%, $p=0,02$), сумма ароматических аминокислот (на 25%, $p=0,04$). Последнее имело место за счет повышения уровня тирозина (на 34%, $p=0,01$), что отразилось и на снижении индекса АРУЦ/ААК (на 8%, $p=0,01$).

При анализе индивидуальных концентраций свободных аминокислот регистрировали повышение концентраций аспарагина (на 75%, $p=0,01$), глицина (в 2,1 раза, $p=0,002$), глутамата (на 27%, $p=0,006$), при одновременном снижении уровней треонина (на 55%, $p=0,004$) и серина (на 15%, $p=0,02$). Таким образом, анализ аминокислотных фондов и индивидуальных показателей, характеризующих метаболизм свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и печени показывает, что 21-дневное поступление ацетата свинца с питьевой водой различным образом влияет на метаболизм аминокислот и азотсодержащих производных, обеспечивающих антиоксидантную защиту клеток микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника крыс. Подобное воздействие оказывает существенное влияние на формирование фонда серосодержащих аминокислот (ССА) и метаболически родственных соединений. Одновременно, катионы свинца обладают мембранотропным эффектом, повышая концентрации этаноламина и фосоэтаноламина и, таким образом, могут изменять интенсивность синтеза фосфолипидов в энтероцитах тонкого кишечника.

Ежедневное поступление ацетата свинца с питьевой водой в организм животных в течение трех недель в суммарной дозе 4,2 г/кг приводит к аминокислотному дисбалансу в клетках печени. В результате длительного поступления в организм ацетата свинца повышается общее содержание протеиногенных аминокислот (за счет повышения уровней заменимых аминокислот глутамата и глицина, а также ароматической аминокислоты – тирозина), а также суммы азотсодержащих производных аминокислот, на фоне одновременного снижения соотношения протеино-

генные/азотсодержащие метаболиты аминокислот ($p=0,01$) и индекса АРУЦ/ААК ($p=0,01$).

Корреляционный анализ между содержанием протеиногенных аминокислот и азотсодержащих метаболитов в гепатоцитах и микробно-тканевом комплексе толстого кишечника контрольной группы показал наличие положительной корреляционной зависимости только в отношении концентраций аспарагин-глутамат, аспарагин-аланин и отрицательной связи орнитин-фенилэтаноламин, тогда как в опытной группе число корреляций увеличивается в (5 раз) и, кроме того, возникает отрицательная корреляционная связь между концентрациями глутамата и глицина.

Выводы. Таким образом, в условиях длительного поступления катионов свинца через желудочно-кишечный тракт наиболее значимый вклад в формирование аминокислотного дисбаланса в клетках печени вносят изменения индивидуальных концентрации аспартата, глицина, глутатиона, фенилэтанолamina, таурина, этанолamina, цистатионина в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника.

Изменения, регистрируемые в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника, могут быть обусловлены изменениями гидролиза экзогенных белков, транспорта аминокислот из просвета кишечника, метаболизмом абсорбированных и собственных аминокислот в энтероцитах, что модулирует количество и спектр аминокислот, достигающий печени

ЛИТЕРАТУРА

1. Aromatic amino acid metabolism during liver failure / C.H. Dejong [et al.] // J. Nutr. 2007. – Vol. 137, № 1. P.1579S-585S.
2. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / M. I. Nabil [et al.] // Asian Pac J. Trop. Biomed. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 41–46.
3. Garza, A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // Med Sci Monit. – 2006. – Vol. 12– P. 57–65.
4. Liu G. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis / G. Liu Q. Zhao H. Wei // Ann Hepatol. – 2019. – № 30. – P. 675–688
5. Tietge U.J., Bahr M.J., Manns M.P., Böker K.H. Hepatic amino-acid metabolism in liver cirrhosis and in the longterm course after liver transplantation // Trans Int. – 2003. – V.6, N1. – P.1-8.