

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА

Николаева И.В., Смирнов В.Ю., Шейбак Л.Н., Шейбак В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

Метронидазол – антимикробный препарат широкого спектра действия группы 5-нитроимидазола, используется для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями (*Clostridium*, *Bacteroides*, *Peptococcus* *Peptostreptococcus*), факультативными анаэробами и микроаэрофилами (*Gardnerella*, *Helicobacter*), а также простейшими (*Trichomonas* spp., *Entamoeba* *hystolytica*, *Lambblia* *intestinalis*). Метронидазол выводится главным образом почками, но 6-15% от введенной дозы в неизменном виде выводится с желчью и фекалиями [1].

Количественный и качественный дисбаланс таксономического состава кишечной флоры, обозначаемый как «дисбактериоз», оказывает влияние на процессы связанные с поражением печени, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом раздраженного кишечника, и многими другими [2, 3].

Роль микробиоты в системном метаболизме остается в значительной степени неизученной. Однако исследования последних лет показывают, что микрофлора кишечника участвует в синтезе витаминов и аминокислот, катаболизме макромолекул, обеспечении энтероцитов энергией, метаболизме лекарств и токсинов в печени, и сохранении целостности кишечного барьера [4].

Печень – центральный орган метаболизма, основное место обмена аминокислот и синтеза белков плазмы крови. В печень свободные аминокислоты после гидролиза пищевых белков поступают по воротной вене из тонкого кишечника, а также по венозной сети из толстого кишечника. В частности, печень модулирует состав микробиоты кишечника, выполняя множество функций и участвуя в энтерогепатической циркуляции, которая отвечает за чувствительность к конечным продуктам кишечных бактерий и питательным веществам, получаемым через воротную вену [5-6]. Образующиеся при катаболизме аминокислот микрофлорой токсические вещества также попадают в организм через печень, что позволяет утверждать о тесной морфофункциональной связи кишечник-печень, оказывающей влияние на гомеостаз всего организма.

Целью исследования явилась определение структуры микробиоценоза толстого кишечника и аминокислотного фонда печени при экспериментальном дисбиозе вызванном энтеральным 10-дневным введением метронидазола.

Объекты и методы исследования. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 120-180 г. Животные получали: контрольная (n=6) – энтерально 0,95% раствор хлорида натрия; вторая группа (n=7) – метронидозол 70 мг/кг массы тела внутривентрально в течении 10 дней. Через 24 ч после последнего введения животных декапитировали, асептически вскрывали брюшную полость, выделяли печень и толстый кишечник. Образцы толстого кишечника собирали в стерильные флакончики, в которых они немедленно доставлялись в бактериологическую лабораторию для бактериологического исследования пристеночной микробиоты по стандартной методике. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов в печени проводилась с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Анализ бактериологического исследования пристеночной микрофлоры толстого кишечника показал наличие выраженных изменений со стороны как анаэробного, так и аэробного компонентов кишечного биоценоза, по сравнению наблюдаемыми в контрольной группе животных. В муциновом слое статистически значимо увеличивается численность аэробной флоры (на 30%), за счет повышения количества лактозанегативных энтеробактерий (в 1,9 раза), эшерихий с нормальной ферментативной активностью (в 2,1 раза). У 100 % животных регистрировали наличие *Proteus vulgaris* в титре 10^5 , тогда как в контрольной группе данные микроорганизмы не были выявлены. Следует отметить, что внутривентральное введение метронидазола приводит к обеднению популяции молочнокислых бактерий: бифидобактерий, лактобактерий (на 12%), повышая содержание общего числа банальных анаэробов (клубридий и бактероидов) (на 11 %), в сравнении с контрольной группой. Изменяется соотношение между основными популяциями микроорганизмов: наблюдается обеднение популяции бифидобактерий (47% к 59%, соответственно) на фоне увеличения аэробных условно-патогенных лактозанегативных микроорганизмов (35% к 21% в контроле).

Проведенный анализ индивидуальных концентраций протеиногенных аминокислот и их азотсодержащих производных и метаболитов в ткани печени показал, что курсовое поступление метронидазола приводит к падению содержания заменимых аминокислот аргинина (на 55%, $p=0,007$), глицина (на 24%, $p=0,01$), аланина (на 44%, $p=0,004$), на фоне повышении количества серина (на 51%, $p=0,02$), лизина (на 57%, $p=0,004$). Одновременно регистрировали значимые изменения содержание

концентраций азотсодержащих производных аминокислот. Выше контрольных значений были концентрации таурина (в 3 раза, $p=0,03$) α -аминомасляной кислоты (в 6 раз, $p=0,003$), β -аминомасляной кислоты (на 17%, $p=0,03$), β -аланина (на 38%, $p=0,03$), фосфоэтаноламина (на 36%, $p=0,03$), на фоне падения концентрации цистатионина (на 54%, $p=0,03$). Вышеуказанные изменения свидетельствуют о нарушении функционирования ЦТК, субстраты которого являются ключевыми предшественниками в синтезе заменимых аминокислот. Снижение концентрации аргинина может указывать на снижение абсорбции в кишечнике орнитина и, главным образом, цитруллина, из которых образуется аргинин. Метаболизм серина тесно связан и обменом глицина, тогда как повышение содержания лизина указывает на его недостаточную утилизацию в тканях.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что курсовое 10-дневное энтеральное введение метронидазола приводит к микробному дисбалансу в пристеночной микрофлоре толстого кишечника, который характеризуется угнетением активности индигенного анаэробного компонента нормофлоры и ростом титра аэробных условно-патогенных энтеробактерий. Кроме того, на фоне снижения численности бифидобактерий наблюдается рост популяции банальных анаэробов (клостридий), которые являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, поддерживающих энергетический статус и функционирование энтероцитов и гепатоцитов.

Поступление метронидазола в желудочно-кишечный тракт оказывает существенное воздействие на аминокислотный баланс клеток печени. Вероятно обусловленный изменением процессов пищеварения в желудочно-кишечном тракте, а также гидролизом собственных белков а, следовательно, гормональными и метаболическими сдвигами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. / Z.H Guo et al. // *Bioorg Med Chem.* – 2015. – Vol. 23, – №18. – P. 6148–56. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.075
2. Yin Y, Wang C, Wang PF, Zhang XT, Wang ZC, Zhu HL
2. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? / G.L Hold et al // *J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, P. 1192 – 1210.
3. Commensal Clostridia: Leading players in the maintenance of gut homeostasis / L.R. Lopetuso et. al. // *Gut. Pathog.* – 2013. – Vol. 5, – P. 23 – 28.
4. Alcohol, liver disease and the gut microbiota / J.S. Bajaj et al. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 16, – P. 235–246

5. Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption / S.T. Bjørkhaug et al. // J. Gut Microbes. – 2019. – Vol. 20. – P. 1–13.

6. De Aguiar Vallim T. Q. / Pleiotropic roles of bile acids in metabolism // T. Q. Vallim, E. J. Tarling, P. A. Edwards Cell Metab. – 2013. – Vol. 17. – P. 657–669.

**АЗОТ-СОДЕРЖАЩИЕ КОМПОНЕНТЫ МИКРОБНО-
ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА (МТК) ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНО-
МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

Николаева И.В., Шейбак В.М., Жмакин А.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

Многочисленные исследования последних лет показывают, что аминокислоты (треонин, лизин, метионин, аргинин, глицин, глутамат, глутамин) играют решающую роль в функционировании и поддержании МТК кишечника [1]. Треонин – незаменимая аминокислота – которая используется для синтеза муцина, а также повышает выработку секреторных и сывороточных иммуноглобулинов [1,2]. Аргинин – фактор роста эндотелия слизистой оболочки, одновременно усиливает барьерную функцию, снижает трансэпителиальную проницаемость, подавляет экспрессию воспалительных цитокинов [1,3]. Глутамин – модулирует метаболизм бактериями других аминокислот, включая аргинин, серин, аспартат. Кроме того, он влияет на кишечный барьер (увеличивает высоту ворсинок и глубину крипт). Помимо функции нутриента, глутамин инициирует сигнальные пути, связанные с биосинтезом нуклеиновых кислот и белка. Введение таурина снижает интенсивность иммунного ответа на липополисахарид, ограничивает степень воспалительного поражения кишечника и повышает активность антиоксидантной системы [1,4]. Дефицит цинка приводит к угнетению пролиферативных процессов и синтезу инсулина клетками поджелудочной железы, к дефициту пищеварительных ферментов и транспортных белков, снижению аппетита и нарушению пищеварения [5]. Широкое использование аминокислот в виде диетических добавок, к сожалению, не сопровождается таким же активным изучением состояния микробиоты кишечника при их использовании и ее влиянием на процессы, происходящие в тканях и органах, функции которых сопряжены с функциональным состоянием кишечника.

Микробно-тканевой комплекс кишечника представляет собой единую морфофункциональную систему, объединяющую кишечную микрофлору, кишечный барьер, муцин, гликокаликс, энтероциты, другие