

кислоты (на 23%), цитруллина (на 31%); увеличивало содержание α-аминомасляной кислоты (в 5 раз) и 3-метилгистидина (в 1,6 раза).

#### **Выводы.**

1. Введение метронидазола приводит к аминокислотному дисбалансу в пейеровых бляшках крыс, характеризующемуся снижением концентрации аминокислот участвующих в обеспечении энергией клеток иммунной системы.
2. Адекватная обеспеченность незаменимыми и функциональными (аргинин, глутамин, триптофан и таурин) аминокислотами имеет важное значение для развития и функционирования иммунной системы, в частности лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой кишечника.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Cummings, J.H. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. / J.H. Cummings // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 1997. – Vol. 21, N6. – P. 357-365.
2. Mikelsaar, M. Metronidazole and the Intestinal Microecology of Rats./ M. Mikelsaar, U. Siigur // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2009. – Vol.5. – P. 139-146.
3. Neis, E.P.J.G. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. / E.P.J.G. Neis, C.H.C. Dejong, S.S. Rensen // Nutrients. – 2015. – Vol.7. – P. 2930–2946

#### **ЦИНК: ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ, ПОТРЕБНОСТЬ, ДЕФИЦИТ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

**Шейбак В.М., Павлюковец, А.Ю., Николаева И.В.**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь*

Биологические эффекты цинка ( $Zn^{2+}$ ) основаны на его внутри- и внеклеточных регуляторных функциях и его взаимодействиях с белками. Микроэлемент является важным компонентом для каталитической активности более 300 ферментов всех 6 классов, входит в структуру различных факторов транскрипции, является вторичным мессенджером и сигнальной молекулой, регулируя активность гормонов, рецепторов гормонов и экспрессию генов. Он обладает антиоксидантным действием и влияет на окислительно-восстановительный метаболизм, хотя  $Zn^{2+}$  является редокс-инертным. Цинк необходим для осуществления функций врожденного и приобретенного иммунитета, а также для регуляции многочисленных реакций гемостаза и тромбоза.

Цинк необходим для агрегации тромбоцитов и образования фибрина, взаимодействия между клетками и эндотелием, а также для коагуляции,

антикоагуляции и фибринолиза. Он играет роль кофактора во многих факторах транскрипции и ферментных системах, включая миграцию кератиноцитов во время заживления ран и цинк-зависимые металлопротеиназы, которые усиливают аутотрансформацию. Цинк также придает устойчивость к апоптозу эпителиальных клеток (цитопротекция) за счет антиоксидантной активности богатых цистеином металлотионинов. Концентрация общего цинка в тканях также сильно варьирует, так цинк содержится в больших количествах в скелетных мышцах, костях, простате и поджелудочной железе (200 мкг/г), тогда как сердце, мозг и плазма содержат более низкую концентрацию (1-23 мкг/г). Только ~0,1% цинка в организме содержится в плазме, где он преимущественно связывается альбумином (~80%) и  $\alpha$ 2-макрोगлобулином (~20%).

Цинк регулирует активность различных белков, например, протеинтирозинфосфатаз. Биоинформатический анализ предсказывает, что такие белки составляют 4–5% протеомов бактерий и архей, в то время как млекопитающие экспрессируют более 3000 цинк-содержащих белков, что составляет не менее 9–10% от общего протеома [1].

В организме человека содержится около 2-4 граммов цинка, из которых только 12-16 мкмоль/л содержится в плазме. Цинк принадлежит к группе нутриентов 2 типа (как например, незаменимые аминокислоты, белки, альбумин, магний и калий). В отличие от питательных веществ 1-го типа, таких как железо, тиамин, ниацин, витамин С и фолиевая кислота, которые выполняют ряд специфических функций и дефицит которых приводит к специфическим метаболическим нарушениям, нутриенты 2-го типа необходимы для огромного количества метаболических процессов. Недостаточное их усвоение или потеря организмом, связанная с заболеванием, чтобы избежать дефицита приводит к заметному снижению экскреции. Здоровый человек ежедневно теряет 2–3 мг цинка. Суточная потребность здоровых взрослых в цинке составляет 7–11 мг (для детей в возрасте 1–10 лет: 3–7 мг). Во время болезни, а также при тяжелых физических нагрузках, выведение цинка с фекалиями, мочой, потом и кожей может сильно колебаться. Повышенная потребность в цинке (10–15 мг) отмечена во время беременности.

Содержание цинка в пищевых продуктах не является показателем его биодоступности. Некоторые злаки содержат существенные количества цинка, но он не высвобождается во время помола. Мало содержится цинка в горохе, чечевице и фасоли [2].

В клетках выработались механизмы поддержания гомеостаза цинка, особенно механизмы адаптации к субоптимальным уровням цинка. Цинк поддерживает функцию и структуру кишечного барьера, что особенно важно из-за постоянного воздействия вредных агентов и патогенов. Дефицит цинка вызывает язвы в тонком кишечнике, изменяет проницаемость и усиливает деграцию некоторых внутриклеточных комплексов. Цинк служит кофактором металлоферментов, которые

необходимы в процессе метаболизма нуклеиновых кислот. Цинк является компонентом ДНК-связывающих белков, которые содержат цинковые пальцы и другие структурные особенности. Цинк является важным компонентом механизмов синтеза белка и экспрессии генов. Любой значительный дефицит цинка может вызвать прерывание важных клеточных процессов и привести к патологиям [3].

Независимо от причины, дефицит цинка характеризуется нарушением иммунной функции, потерей аппетита и задержкой роста. Более серьезные случаи дефицита цинка вызывают диарею, задержку полового созревания, выпадение волос, поражения глаз и кожи, импотенцию и гипогонадизм у мужчин. Также могут наблюдаться потеря веса, нарушения вкуса, замедленное заживление ран и летаргия. Наиболее часто используемыми показателями для оценки дефицита цинка являются уровни цинка в сыворотке или плазме крови, но из-за жестких механизмов гемостатического контроля эти концентрации не обязательно отражают клеточный статус цинка. Таким образом, клиницисты должны в первую очередь учитывать факторы риска и симптомы дефицита при определении потребности в дополнительном введении препаратов цинка [4].

Дефицит цинка может привести к замедленному заживлению ран и патологическим изменениям. Исследования показали, что пациенты с хроническими язвами имеют низкий уровень цинка в сыворотке и аномальный метаболизм цинка. Добавление сульфата цинка может быть эффективным при низком уровне цинка в сыворотке. Дефицит цинка вызывает изменения в иммунных ответах организма на патогены, что повышает восприимчивость к инфекциям, например, вызывающим диарею. Исследования показали, что после приема добавок цинка у детей с мальнотрицией в Юго-Восточной Азии, Южной Америке, Африке и Индии наблюдается положительный эффект и уменьшение продолжительности диареи. Доза цинка, полученная в этих исследованиях, составляла от 4 до 40 мг в день в форме сульфата цинка, ацетата цинка и глюконата цинка. Однако эффекты приема добавок цинка детьми с адекватным цинковым статусом и диареей не очевидны. ЮНИСЕФ и ВОЗ в настоящее время рекомендуют кратковременный прием препаратов цинка (20 мг цинка в день или 10 мг для младенцев в возрасте до 10-14 дней) для лечения острой диареи у детей.

Дефицит цинка ухудшает функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, естественных клеток-киллеров и комплемента. Снижается количество гранулоцитов и фагоцитоз. Цинк также влияет на уровни различных цитокинов, которые являются модуляторами иммунной системы. При инкубации мононуклеаров периферической крови с цинком изменяется секреция IL-1, IL-6, ФНО- $\alpha$ , растворимых рецепторов IL-2 и IFN- $\gamma$ . В качестве одного из возможных механизмов показано, что высвобождение ФНО- $\alpha$  после стимуляции цинком вызвано не усиленной трансляцией уже экспрессированной матричной рибонуклеиновой кислоты

(мРНК), а скорее транскрипцией мРНК de novo. Также было показано, что у людей с дефицитом цинка наблюдается снижение реакции пролиферации лимфоцитов на митогены и другие изменения, которые корректируются добавлением цинка.

Влияние дефицита цинка на функцию иммунной системы помогает объяснить повышенную восприимчивость к пневмонии и другим инфекциям у детей с низким цинковым статусом в развивающихся странах [4]. Благоприятные эффекты цинка при инфекционной диарее можно объяснить, как иммуномодулирующим действием цинка, так и снижением секреции ионов в кишечнике. Так, показало, что цинк приводит к значительному уменьшению концентрации цАМФ и секреции ионов в ответ на холерный токсин [5].

Таким образом, цинк является важным микроэлементом для всех быстро размножающихся клеток организма человека. Он играет решающую роль в модулировании устойчивости к инфекционным агентам и снижает продолжительность, тяжесть и риск диарейных заболеваний. Дефицит цинка характеризуется нарушением иммунной функции, потерей аппетита и задержкой роста. Это исследование предоставило обзор молекулярной и генетической регуляции цинка в различных клеточных процессах и органах, связи между цинком и диарейными заболеваниями, рекомендуемого потребления цинка с пищей и влияния дефицита цинка на организм человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hambidge, M. Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. / M. Hambidge, N.F. Krebs // *Annu. Rev. Nutr.* – 2001. – Vol. 21. – P. 429–452.
2. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. / T. Kambe [et.al] // *Physiol. Rev.* – 2015. – Vol. 95. – P.749–784.
3. Role of Zinc in Mucosal Health and Disease: A Review of Physiological, Biochemical, and Molecular Processes / A. Hassan [et.al] // *Cureus.* – 2020. – Vol.; 12. – P.81-97.
4. Prasad, AS. Effects of zinc deficiency on immune functions / A.S. Prasad // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2000. – V.13. – P.1–20.
5. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF- $\kappa$ B / S. Bao [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol/Physiol.* – 2010. – V.5. – P.744–754.

## ТРИПТОФАН И ЕГО КАТАБОЛИЗМ В КИШЕЧНИКЕ: ВКЛАД МИКРОБИОТЫ В МОДУЛЯЦИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ХОЗЯИНА

Шейбак В.М., Жмакин А.И., Николаева И.В., Иванова А.Д.  
УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь

Микробиота кишечника оказывает важное влияние на ряд ключевых физиологических функций хозяина, включая метаболический и пищевой гомеостаз, созревание и стимуляцию иммунной системы и функций мозга. Эти эффекты опосредуются прямыми межклеточными взаимодействиями и метаболитами, которые либо продуцируются микробами, либо образуются в результате трансформации молекул окружающей среды или хозяина. Во взаимодействии между хозяином и микробиотой участвуют, главным образом, три класса метаболитов: (1) короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями в результате ферментации пищевых волокон; (2) желчные кислоты, продуцируемые в печени и трансформируемые микробиотой кишечника и (3) метаболиты триптофана (Trp) [3].

ВОЗ рекомендует потребление Trp в количестве 4 мг/кг/день, но на сегодняшний день не сообщалось о побочных эффектах избытка Trp в рационе. Триптофан поступает с пищевым белком. Хотя большая часть потребляемого белка переваривается и всасывается в тонком кишечнике, значительные количества белков и аминокислот (6–18 г/день) могут достигать толстой кишки, где их расщепляют различные комменсальные бактерии.

Постепенное истощение углеводных субстратов при продвижении химуса от проксимального к дистальному отделу толстой кишки, вызывает сдвиг бактериального катаболизма с сахаролитической ферментации на протеолитическую. Концентрации фенольных соединений от разложения ароматических аминокислот в содержимом кишечника более чем в четыре раза выше в дистальном отделе толстой кишки, чем в проксимальном. Образование индола происходит под действием фермента триптофаназы, которая экспрессируется у многих грамотрицательных, а также грамположительных видов бактерий, включая *E.coli*, *Clostridium* и *Bacteroides*. Однако, кишечные микробы продуцируют различные катаболиты триптофана и другими метаболическими путями, образуя триптамин, индолуксусную кислоту и индолпропионовую кислоту. Аналогичным образом, *Peptostreptococcus* spp. в том числе *P. russellii*, *P. Anaerobius* и *P. dentalis*, как известно, превращают триптофан в индолакриловую кислоту и индолпропионовую кислоту. Лактобациллы (*Lactobacillus* spp.) превращают триптофан в индолальдегид и индоллактат через аминотрансферазу ароматических аминокислот и дегидрогеназу индол-молочной кислоты. Ряд видов *Bacteroides*, а также *Clostridium bartlettii* продуцируют индоллактат и индолацетат.