

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА УРОВНЕ МИКРОБИОТЫ И СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КИШЕЧНИКА ВЛИЯЮТ НА КОНЦЕНТРАЦИИ АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ СМЕСИ АМИНОКИСЛОТ И ЦИНКА ДИАСПАРТАТА

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

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Несмотря на важность влияния приема аминокислот на состав кишечной микробиоты, этот вопрос практически не изучался. Между тем, энтеральное введение смесей аминокислот и микроэлементов представляется одним из эффективных подходов в коррекции нутритивных и метаболических нарушений в организме. Функциональная обоснованность коррекции нарушений обмена веществ в тканях и органах начиная с кишечника доказана существованием осей кишечник-печень и кишечник-мозг, указывая на возможности двусторонней регуляции [1]. На основании существования этих осей и понимания их метаболической значимости создан ряд эффективных методов лечения.

Функционально значимыми для организма могут быть не только незаменимые аминокислоты. Так, аргинин оказывает положительное влияние на кишечный барьер за счет снижения трансэпителиальной проницаемости, особенно при вирусных инфекциях и энтеритах микробной этиологии, улучшает барьерные функции слизистой оболочки кишечника, подавляет экспрессию воспалительных цитокинов, способствует оптимизации структуры кишечника. В митохондриях энтероцитов тонкого кишечника из глутамина, глутамата, пролина синтезируется цитруллин, который необходим для выработки аргинина [2].

Добавки таурина снижают общее содержание желчных кислот в фекалиях и изменяют их состав. При этом таурохолаты, как источник свободного таурина в микробов толстого кишечника, увеличивает количество бифидобактерий. *Bifidobacterium* не только содержат гидролазу желчных солей, но и тауринаминотрансферазу, которая катализирует первый этап катаболизма таурина. В результате добавления таурина содержание и доля конъюгированных с таурином желчных кислот значительно повышались, о чем свидетельствует измерение качества фекальных желчных кислот. Профилактическое введение таурина мышам с экспериментальным колитом ограничивает поражение кишечника, снижает интенсивность воспаления и повышает активность антиоксидантной системы. Гистологический анализ ткани слизистой оболочки желудка показал, что комплекс таурина с цинком $[Zn (NH_3CH_2CH_2SO_3)_2]$ (100, 200 мг/ кг) (SD) при моделировании язвенной болезни у крыс, вызванной этанолом, оказывал гастропротекторное действие, путем повышения уровня антиоксидантов, снижения перекисного окисления липидов и ингибирования образования оксида азота. Защитное

действие комплекса цинка с таурином также частично опосредовано эндогенным продуцированием PGE2 [3].

Триптофан поступает в организм с белковой пищей в значительной степени всасывается в тонком кишечнике. Концентрации триптофана являются самыми низкими среди всех протеиногенных аминокислот, но он не только быстро включается в синтез белка, но и является инициатором кинуренинового пути, производящего огромное количество биологически активных метаболитов. Микроорганизмы используют индоловый путь, перерабатывают триптофан в индолсодержащие соединения. Эти метаболиты могут действовать как лиганды, активируя соответствующие рецепторы, улучшая целостность кишечного барьера и снимая воспаление. Триптами́н, катаболит триптофана, продуцируемый *C. sporogenes* и *Ruminococcus gnavus*, представляет собой нейротрансмиттер кишечных нейронов. Триптами́н может выступать в качестве сигнальной молекулы, которая влияет на время транзита по кишечнику, что тесно связано с микробиотой кишечника, ее разнообразием и метаболизмом в организме человека, а также с *nervus vagus* [4].

Добавки цинка в рацион усиливают физическую барьерную функцию кишечника, уменьшают продукцию свободных радикалов, влияют на микробиом и морфологию кишечника [5].

Целью исследования явилось продолжение изучения важности функционирования оси кишечник-печень на уровне микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника при курсовом (10-суточном) внутрижелудочном введении минизоля состоящего из аргинина, триптафана, таурина и цинка диаспартата.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на белых беспородных крысах-самках с массой 140-180 г. Животным в течении 10 дней ежедневно вводили минизо́ль, в дозе 500 мг/кг массы, внутрижелудочно на протяжении 10 суток. Декапитировали животных через 24 ч. после последнего введения. Для комплексной оценки использовали асептически выделенный микробно-тканевой комплекс тонкого кишечника, а также образцы печени. Определение свободных аминокислот в безбелковых хлорнокислых экстрактах образцов производили методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Микробиологическое исследование проводили по стандартной методике. Окончательный результат количественного содержания бактерий выражали как lg КОЕ/г.

Результаты и их обсуждение. Следствием введения минизо́ля явились количественные изменения в пристеночной микробиоте толстого кишечника, которые характеризуются, повышением численности анаэробной флоры (на 12%). Общее количество анаэробных микроорганизмов (кlostридий) отрицательно коррелирует с концентрацией глутамата, серина, глутамина, гистидина, тирозина, валина, метионина, фенилаланина, изолейцина, лейцином.

Обнаружено увеличение общего количества свободных аминокислот и азот-содержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника (на 30%), за счет повышения концентраций глицина (71%),

цитруллина (на 59%), β-аминомасляной кислоты (на 46%), 1-метилгистидина (на 57%).

В аминокислотном фонде печени, регистрировали более выраженные изменения: снижалось общее содержание аминокислот и их производных, вследствие увеличения суммарного количества азотсодержащих метаболитов (с 8006 ± 633 до 10103 ± 659 нмоль/г). При этом сохраняется снижение концентраций протеиногенных аминокислот: аминокислот с разветвленной углеродной цепью (с 352 ± 36 до 283 ± 12 нмоль/г), суммы ароматических аминокислот (с 153 ± 13 до $140 \pm 3,7$ нмоль/г), а также общей суммы заменимых аминокислот (с 10514 ± 452 до 9808 ± 266 нмоль/г). Выше контрольных значений были концентрации гистидина (на 11%), таурина (в 3,6 раза), γ-аминомасляной кислоты (на 53%), β-аминомасляной кислоты (на 9%). Напротив, статистически значимо снижались концентрации валина (на 16%), изолейцина (на 23%), лейцина (на 16%), фенилаланина (на 18%), триптофана (на 12%), метионина (на 24%), глутамата (на 24%), аспартата (на 6%), аргинина (на 39%), α-аминоадипиновой кислоты (на 12%), α-аминомасляной кислоты (на 34%), 1-метилгистидина (на 32%), орнитина (на 26%).

Проведенный корреляционный анализ выявил между аминокислотами микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника и печени в группе животных, получавших минизоль, 27 корреляционных связей (из которых положительных – 22, отрицательных – 5, что существенно ниже значений у контрольных животных).

Выводы. 1. Доказана взаимосвязь изменений микробиома кишечника и концентраций аминокислот в микробно-тканевом комплексе кишечника с энтерально поступающими аминокислотами. 2. Показана связь изменений аминокислотного баланса в печени с содержанием аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника. Между свободными аминокислотами микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника и печени после курсового введения животным смеси аминокислот и цинка диаспартата образуются новые многочисленные корреляционные связи, отражающие происходящие в этих тканях метаболические изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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, No. 4. – P. 2930-2946.
2. Унжаков, А. Р. Роль L-аргинина в метаболизме животных (обзор) / А. Р. Унжаков, Н. П. Чернобровкина, Е. В. Робонен // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2021. – № 2. – С. 38-51.
3. Biochemical and Structural Investigation of Taurine:2-Oxoglutarate Aminotransferase from *Bifidobacterium Kashiwanohense* / M. Li, Y. Wei, J. Yin [et al.] // *Biochem. J.* – 2019. – Vol. 476, № 11. – P. 1605–1619.
4. Tryptophan metabolism: A link between the gut microbiota and brain / K. Gao, C. L. Mu, A. Farzi, W. Y. Zhu // *Nutr.* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 709–723.

5. The effects of dietary supplementation with porous zinc oxide on growth performance, intestinal microbiota, morphology, and permeability in weaned piglets / P. Peng, J. Chen, K. Yao [et al.] // Anim. Sci. J. – 2019. – Vol. 90, № 9. – P. 1220–1228.

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦИТОПЛАЗМЕ СПЕРМАТОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС НА 10-ЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. В современном мире бесплодие занимает место одной из глобальных проблем здравоохранения, затрагивая, по данным ВОЗ, около 17,5% взрослого населения (примерно каждый шестой человек). Бесплодие является важной медико-социальной проблемой мирового уровня, и если в прошлом столетии процент бесплодных пар составлял всего 5%, то сейчас – это уже 15% и, по мнению многих специалистов, данный показатель, к сожалению, будет только увеличиваться. Мужское бесплодие – это многофакторный синдром, включающий широкий спектр различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма: эндокринную, нервную, кровеносную, иммунную [3]. За последние годы произошло увеличение доли мужского фактора в бесплодном браке и составляет 40-50%. Современные исследования подтверждают, что мужской фактор играет критическую, зачастую определяющую роль в сохранении беременности и её невынашивании. Генетические нарушения сперматозоидов, фрагментация ДНК и окислительный стресс могут приводить к остановке развития эмбриона, превосходя по значимости некоторые женские факторы [1]. Исследования показывают, что сперматозоиды, даже со значительным количеством повреждений ДНК, могут сохранять способность оплодотворять яйцеклетки, но в дальнейшем эмбриональное развитие может быть нарушено, что приводит к прерыванию беременности [2].

Сперматогенез является одним из наиболее динамичных процессов в организме человека и животных. Нормальное его протекание требует скоординированного влияния многочисленных факторов, что делает этот процесс весьма чувствительным для всякого рода негативных воздействий, в том числе и бактериальных липополисахаридов (ЛПС). Бактериальные ЛПС имеют различные точки приложения своего действия, обладая и выраженным токсическим эффектом [3]. В многочисленных работах, как клинических, так и экспериментальных, представлены различные нарушения дифференцировки и созревания полового эпителия. При этом, вопрос о влиянии бактериальных ЛПС на гистохимические изменения в клетках полового эпителия представляет несомненный интерес.