

Выводы. При моделировании острой ишемии миокарда у крыс наблюдается снижение ряда структурных антиоксидантов: α -токоферола на 46,2% ($p<0,001$), ретинола – на 38,8% ($p<0,01$), коэнзима Q10 – на 35,2% ($p<0,01$); содержания GSH – на 10,5% ($p<0,05$). Повышение активности каталазы в тканях сердца по отношению к контролю на 38,7% ($p<0,05$) свидетельствует о росте процессов пероксидации в сердце после ОИМ. Данные изменения сопровождаются повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ДК, ТК и МДА), что указывает на тяжелые нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс при моделировании острой ишемии миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk / M. Vaduganathan, G. A. Mensah, Ju. V. Turco [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2022. – Vol. 80, № 25. – P. 2361-2371.
2. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231-2264.
3. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review) / J. He, D. Liu, L. Zhao [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 430.
4. Chapman, A. R. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice / A. R. Chapman, P. D. Adamson, N. L. Mills // Heart. – 2017. – Vol. 103. – P. 10–18.
5. Myocardial infarction classification and its implications on measures of cardiovascular outcomes, quality, and racial/ethnic disparities / A. L. Hilliard, D. E. Winchester, T. D. Russell, R. D. Hilliard // Clinical Cardiology. – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1076-1083.

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ ТРИПТОФАНА И ЦИНКА ДИАСПАРТАТА НА ФОРМИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА МИКРОБНО-ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА ТОНКОГО КИШЕЧНИКА И ТКАНИ ПЕЧЕНИ

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

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Ось кишечник-печень – это сложная система взаимодействия между микробиомом кишечника, кишечным барьером и печенью. Термин «ось кишечник-печень» отражает совокупность влияния микробных компонентов и метаболитов, генерируемых кишечной микробиотой, состояния проницаемости кишечного барьера и возможной бактериальной транслокации на метаболизм в печени. Центральным элементом этой оси является кровь

портальной вены, которая несет питательные вещества, абсорбируемые в кишечнике, микробные метаболиты в печень [1].

Энтеральное введение триптофана, незаменимой аминокислоты, лимитирующей многие жизненноважные процессы в организме, способствует развитию кишечника; ингибирует старение клеток кишечника. Однако, чрезмерные концентрации этой аминокислоты в желудочно-кишечном тракте могут негативно влиять на морфологию кишечника и проницаемость кишечного барьера [2]. В клетках организма триптофан: 1) используется для синтеза пептидов; 2) превращается в амины, содержащие индольное кольцо (т.е. серотонин, мелатонин, N-ацетил-5-НТ); 3) метаболизируется по кинурениновому пути. Небольшая часть триптофана (примерно 5% от того, что не используется для синтеза белка) превращается в серотонин (5-НТ). Более 90% 5-НТ продуцируется в кишечном тракте энтерохромаффинными клетками ферментом триптофангидроксилазой 1 (ТНН1), оставшиеся 10% образуются в нейронах ЦНС [3]. Серотонин – это нейромедиатор, который регулирует перистальтику и секрецию в кишечнике и играет важную роль в ЦНС, контролируя настроение и физиологическую активность, включая сон и аппетит [2, 3]. Примерно 90% триптофана катаболизируется в печени по кинурениновому пути, где локализован ключевой фермент триптофан-2,3-диоксигеназа. Далее кинуренин катаболизируется до двух провоспалительных нейроактивных медиаторов - кинуреновой и хинолиновой кислот. Хинолиновая кислота далее катаболизируется в ниадин и НАД⁺. Ароматические аминокислоты ослабляют воспаление кишечника путем активации кальций-чувствительного рецептора (CaSR) [4].

Эффективность неорганических и органических соединений цинка при нарушениях функции кишечника тесно связана с его способностью модулировать кишечную микробиоту, увеличивая пролиферацию полезных бактерий и выработку бутирата, снижать количество патогенов и [5].

Таким образом, целью работы явилось изучение модуляции триптофаном и/или цинком метаболических процессов, происходящих в микробно-тканевом комплексе (МТК) кишечника, морфологию кишечника и влияние этих нутриентов на концентрации свободных аминокислот в печени.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на крысах-самках с массой 160-190 г. В течении 10 дней ежедневно вводили триптофан внутривентрально, в дозе 40 мг/кг массы. Вторая группа получала композицию, состоящую из триптофана в дозе 40 мг/кг и цинка диаспартата в дозе 25 мг/кг массы. Для комплексной оценки использовали асептически выделенный МТК тонкого кишечника, а также образцы печени. Определение свободных аминокислот производили методом ВЭЖХ. Морфологические исследования проводили в парафиновых срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Шабдаш. В муциновом слое определяли содержание: бифидобактерий, лактобацилл, бактерий группы кишечной палочки.

Результаты и их обсуждение. У животных, получавших триптофан структура тощей кишки не отличалась от контрольной, как и содержание гликопротеинов в поверхностной слизи, а также наполненность бокаловидных

клеток крипт. Вместе с тем, после внутрижелудочного поступления триптофана снижается толщина слизистой и высота ворсинок. Совместное введение цинка и диспартата и триптофана также не выявило существенных различий по сравнению с образцами от контрольных животных. Проведенный бактериологический анализ не выявил значимых количественных изменений микробиоты в пристеночном муцине тонкого кишечника.

Однако, внутрижелудочное введение триптофана в течение 10 суток снижает суммарное количество азот-содержащих метаболитов аминокислот (на 19%) в МТК тонкого кишечника. Ниже контрольных значений регистрировали уровни β -аминомасляной (на 37%) и α -аминомасляной кислот (на 46%). Одновременно регистрировали увеличение концентрации глутатиона. Совместное курсовое введение триптофана и цинка диаспартата в еще большей степени вызывает снижение общего количества азот-содержащих производных и метаболитов (на 22%, с до 7915 ± 331 нмоль/г). Наиболее выраженные изменения наблюдали в отношении концентраций таурина (на 29%), орнитина (на 20%), а также 3-метилгистидина (на 53%). Одновременно происходило уменьшение концентрации ключевого для клеток кишечника субстрата - глутамата (с 1498 ± 71 до 1260 ± 70 нмоль/г). В аминокислотном фонде МТК тонкого кишечника снижаются метаболические соотношения, контролирующие транссульфирование: метионин/цистатинин и серин/цистатинин (на 28 и 29%, соответственно). Одновременно выше контрольных значений (на 24%) было соотношение аргинин/орнитин, обусловленное снижением концентрации орнитина (на 20%), а также глутамин/глутамат (на 11%), за счет падения уровня глутамата (на 16%). В сравнении с группой животных, получавших триптофан, дополнительное включение цинка диаспартата статистически значимо снижало содержание α -аминоадипиновой кислоты (на 47%) и 3-метилгистидина (на 54%).

В печени крыс, получавших триптофан выявлено увеличение концентраций триптофана (на 28%), глутамата (на 13%), гистидина (на 28%), орнитина (на 18%) и α -аминоадипиновой кислоты (на 58%). Одновременно были снижены уровни глицина (на 20%), изолейцина (на 16%), этаноламина (на 19%) и β -аминомасляной кислоты (на 41%). Совместное курсовое введение триптофана и цинка диаспартата приводит к обеднению фонда протеиногенных аминокислот в печени (на 10%) за счет снижения общего количества АРУЦ (на 15%) и заменимых аминокислот (на 11%). Одновременно общее количество азот-содержащих производных и метаболитов было повышено (на 35%). Анализ индивидуальных концентраций показал уменьшение концентраций изолейцина (на 22%), лейцина (на 15%), метионина (на 36%), глутамина (на 13%), цитруллина (на 35%), этаноламина (на 43%), α -аминомасляной (на 61%) и β -аминомасляной кислот (на 45%), β -аланина (на 26%). При этом сохранялись повышенными концентрации аргинина (на 66 %), гистидина (на 40%), триптофана (на 27 %), орнитина (на 17 %), α -аминоадипиновой кислоты (на 85%), а также глутатиона (на 58%). По сравнению с группой животных, получавших триптофан, регистрировали снижение суммы ароматических аминокислот (на 15 %), а также индивидуальных концентраций метионина (на 29 %), глутамина (на 16%), глицина (на 20%), этаноламина (на 43 %), 3-

метилгистидина (на 60 %), β-аланина (на 22 %) α-аминомасляной кислоты (на 49 %). Проведенный корреляционный анализ между МТК тонкого кишечника и печени в группе животных, получавших триптофан, выявил 14 корреляционных связей (из которых положительных – 6, отрицательных - 8. После введения триптофана совместно с цинка диаспартатом количество корреляций снижается (в 2,3 раза). При этом следует отметить сохранение корреляции треонин-цитруллин, которая регистрируется в обоих опытных группах.

Выводы. 1. Тонкий кишечник является основным локусом абсорбции аминокислот и микроэлементов, что подтверждает быстрое уменьшение содержания свободных аминокислот в МТК. 2. Присутствующая в тонком кишечнике микрофлора активно утилизирует поступающие в просвет аминокислоты. 3. Уменьшение концентраций протеиногенных аминокислот в печени после совместного введения цинка диаспартата и триптофана может свидетельствовать о стимулирующем действии композиции на биосинтез белка, в которой именно включение цинка диаспартата имеет ключевое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Review Article: The Gut Microbiome as a Therapeutic Target in the Pathogenesis and Treatment of Chronic Liver Disease / C. A. Woodhouse, V. C. Patel, A. Singanayagam, D. L. Shawcross // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47, № 2. – P. 192-216.

2. Dietary L-Tryptophan modulates the structural and functional composition of the intestinal microbiome in weaned piglets / H. Liang, Z. Dai, L. Liu [et al.] // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1736.

3. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells / C. S. Reigstad, C. E. Salmonsén, J. F. Rainey [et al.] // *Faseb J.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P.1395-1403.

4. Grifka-Walk, H. M. Amino Acid Trp: The Far Out Impacts of Host and Commensal Tryptophan Metabolism / H. M. Grifka-Walk, B. R. Jenkins, D. J. Kominsky // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 653208

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.