

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 517.112.3:[611.341.018+611.36.018]:661.852'071.2-092.9

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-2-197-205>

Поступила в редакцию 31.12.2021

Received 31.12.2021

И. В. Николаева, В. М. Шейбак, Е. М. Дорошенко

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

УРОВЕНЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В МИКРОБНО-ТКАНЕВОМ КОМПЛЕКСЕ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА И ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ АЦЕТАТА СВИНЦА

Аннотация. Известно, что инициирующим событием повреждения печени при свинцовой интоксикации является воздействие ацетата свинца на микробном кишечника и метаболический профиль энтероцитов.

Цель исследования – выявление зависимости концентраций свободных аминокислот и их производных в печени от аминокислотного фонда микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника в условиях свинцовой интоксикации.

В работе были использованы крысы массой 120–140 г, которым внутривентрикулярно в течение 3 недель с питьевой водой вводили ацетат свинца. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе кишечника и печени.

Установлено, что энтеральное поступление ацетата свинца с питьевой водой изменяет профиль свободных аминокислот и их производных в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника, что коррелирует с нарушением гомеостаза аминокислот в печени. Анализ корреляционных связей определяемых нами показателей указывает на существенную роль азотсодержащих метаболитов аминокислот – этаноламина и фосфоэтанолламина, таурина, а также цистатионина в обеспечении антиоксидантной защиты клеток тканей в условиях свинцовой интоксикации.

Таким образом, направленность корреляционных взаимоотношений между различными азотсодержащими метаболитами микробно-тканевого комплекса и печени можно рассматривать как показатель дискоординации гомеостаза.

Ключевые слова: свободные аминокислоты, азотсодержащие метаболиты, тонкий кишечник, микробно-тканевой комплекс, печень

Для цитирования: Николаева, И. В. Уровень свободных аминокислот и их метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и печени в условиях введения ацетата свинца / И. В. Николаева, В. М. Шейбак, Е. М. Дорошенко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2022. – Т. 67, № 2. – С. 197–205. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-2-197-205>

Irina V. Nikalayeva, Vladimir M. Sheibak, Evgeniy M. Doroshenko

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

AMINO ACID BALANCE OF MICROBIAL-TISSUE COMPLEX IN THE SMALL INTESTINAL AND LIVER UNDER ADMINISTRATION OF LEAD ACETATE

Abstract. It is known that the initiating event of liver damage during lead intoxication is the effect of lead on the intestinal microbiome and the metabolic profile of enterocytes. The aim of the study was to reveal the dependence of the concentrations of free amino acids and their derivatives in the liver on the amino acid pool of the microbial-tissue complex of the small intestine.

We used rats weighing 120–140 g, which were injected intragastrically for three weeks with drinking water with lead acetate. Free amino acids and their nitrogen-containing metabolites in the microbial-tissue complex of the intestine and liver were determined by HPLC.

Enteral intake of lead acetate with drinking water changes the profile of free amino acids and their derivatives in the microbial-tissue complex of the small intestine, which correlates with a violation of amino acid homeostasis in the liver. The analysis of the correlations of the indicators we determined indicates the essential role of nitrogen-containing metabolites of amino acids – ethanolamine and phosphoethanolamine, taurine, and cystathionine.

The direction of the correlation relationship between various nitrogen-containing metabolites of the microbial-tissue complex and the liver can be considered as marker of discoordination of homeostasis.

Keywords: free amino acids, nitrogen-containing metabolites, intestines, microbial-tissue complex of the small intestine, liver

For citation: Nikalayeva I. V., Sheibak V. M., Doroshenko E. M. Amino acid balance of microbial-tissue complex in the small intestinal and liver under administration of lead acetate. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2022, vol. 67, no. 2, pp. 197–205 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-2-197-205>

Введение. Среди наиболее опасных техногенных загрязнителей окружающей среды приоритетное положение занимают неорганические и органические соли свинца. Желудочно-кишечный тракт непосредственно подвергается воздействию катионов свинца на этапе их поступления в организм с вдыхаемым воздухом, водой и пищевыми продуктами, заглатываемыми со слюной. Металлокомплекс свинца с белками проникает через основную мембрану в соответствующую слизистую пластинку тонкого кишечника и далее в кровеносные сосуды [1–4]. Затем кровь, содержащая катионы свинца, из тонкого кишечника по воротной вене попадает в печень. Свинец частично метаболизируется, и в гепатоцитах печени образуются сложные соединения с желчью и таурохолевой кислотой. Таким образом, в этой форме он повторно выделяется в просвет тонкого кишечника с током желчи. Часть свинца обычно удаляется вместе с фекалиями, а другая часть снова всасывается, обеспечивая печеночно-кишечную рециркуляцию. Ткань печени является главной мишенью окислительного стресса, вызванного поступлением свинца в организм. При внутрибрюшинном его введении в гепатоцитах уменьшается активность супероксиддисмутазы и каталазы, снижается уровень глутатиона [5].

Печень – центральный метаболический орган, основное место обмена аминокислот и синтеза белков плазмы крови. Свободные аминокислоты поступают в печень по воротной вене из тонкого кишечника, а также по венозной сети из толстого кишечника. Одновременно аминокислотный фонд печени формируют аминокислоты, образующиеся при катаболизме эндогенных белков (в первую очередь белков скелетных мышц), а также собственных белков клеток печени [6, 7].

Цитотоксическое действие соединений свинца обусловлено взаимодействием свинца с карбоксильными и фосфатными группами биополимеров, способностью связывать и блокировать активность ферментов и тиоловых групп аминокислот, азотистыми основаниями и нуклеотидами (особенно цитидином), а также вытеснять из активных центров ферментов двухвалентные катионы. В результате индуцированного катионами свинца окислительного стресса происходит повреждение митохондриальной и плазматической мембран, а также макромолекул, включая ДНК [8]. В развитии мембранотропного действия свинца важны явления «молекулярной мимикрии» (организм распознает свинец как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} или как одновалентные катионы, например Na^+) [9, 10]. Длительное поступление в организм ацетата свинца, даже в относительно нетоксичных концентрациях, приводит к нарушению функции адаптационных, барьерных, детоксикационных и выделительных систем [11, 12].

Очевидно, что «входными воротами» для токсинов (свинец) является желудочно-кишечный тракт, где важную роль помимо энтероцитов, энтероэндокринных клеток и клеток иммунной системы, пищеварительных ферментов и секретов играет микробиом кишечника. В результате формируется микробно-тканевой комплекс тонкого кишечника, который представляет собой единую морфофункциональную систему, объединяющую кишечную микрофлору, кишечный барьер, муцины, гликокаликс, энтероциты, другие клеточные элементы (в том числе продуцирующие различные гормоны и биологически активные соединения). Эта система функционирует по принципу взаимосвязи «ось кишечник–печень», определяющую направленность регуляции гомеостатических параметров организма [13–15].

Важное значение для физиологии и биохимии кишечного барьера имеют компоненты межклеточного матрикса стромы слизистой оболочки кишечника с питающими ее сосудами, лимфоидными фолликулами, клетками APUD-системы и окончаниями энтеральной нервной системы. Свободные аминокислоты, которые генерирует в том числе микрофлора, поступают в клетки из просвета кишечника в процессе расщепления пищевых и эндогенных белков. Кроме того, воздействуя на окончания энтеральной нервной системы, они обеспечивают прямую связь кишечник–мозг [16].

Свинец, как и другие соли тяжелых металлов, вытесняет эссенциальные микроэлементы и влияет на метаболизм бактерий, что провоцирует возникновение дисбиоза, в результате чего изменяется синтез эссенциальных регуляторных нутриентов – короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, пропионата, ацетата), незаменимых аминокислот, некоторых витаминов (в частности, никотиновой кислоты) и других биоактивных соединений. Эти соединения, поступая в кровоток, играют важную роль в формировании гомеостаза хозяина [12, 17].

В результате изменяются структура пула свободных аминокислот в тканях и концентрация отдельных аминокислот в печени (вызванные последующей интенсификацией процессов пищеварения, аутолиза собственных белков, гормональными и метаболическими колебаниями), что, очевидно, оказывает существенное воздействие на интенсивность транспортных и/или метаболических процессов в гепатоцитах [18].

Таким образом, инициирующим событием повреждения печени при свинцовой интоксикации является воздействие ацетата свинца на микробиом кишечника и метаболомику микробно-тканевого комплекса кишечника. От степени и глубины изменений в этом комплексе будет в последующем зависеть скорость и интенсивность поражения ткани печени [19].

Целью исследования являлось выявление зависимости концентраций свободных аминокислот и их производных в печени от изменений аминокислотного фонда микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника в условиях свинцовой интоксикации.

Материалы и методы исследования. В эксперименте были использованы 30 беспородных крыс массой 120–140 г. Животные находились на стандартном рационе вивария и имели свободный доступ к пище и воде. Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Животные были разделены на две группы – контрольную и опытную. Крысы опытной группы в течение 3 недель получали с питьевой водой ацетат свинца (в суммарной дозе 420 мг/кг, что составило 65 % от LD_{50}). Декапитацию животных осуществляли через сутки после последнего поступления ацетата свинца в организм. Для анализа использовали печень и микробно-тканевый комплекс тонкого кишечника. Образцы тканей для определения свободных аминокислот забирали и замораживали в жидком азоте. Для количественной и качественной идентификации свободных аминокислот и их дериватов использовали метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм), для определения содержания ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) – метод ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм для триптофана). Все определения осуществляли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработку данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке. Для анализа данных использовали пакет программ Statistica 6.0.437.0 (серийный номер 31415926535897) и Microsoft Excel 2002 (10.2701.2625) (серийный номер 54521-750-6140064-17384), для корреляционного анализа – коэффициент корреляции (r) Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Энтеральное поступление ацетата свинца с питьевой водой существенно не изменяет в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника крыс суммарное содержание протеиногенных аминокислот и азотсодержащих производных. Однако анализ индивидуальных концентраций показал достоверное уменьшение их азотсодержащих метаболитов – гидроксизина ($p = 0,0003$), цистатинина ($p = 0,0003$) и таурина ($p = 0,04$) (табл. 1).

Известно, что таурин играет важную роль в стабилизации клеточных мембран, модуляции внутриклеточного уровня ионов кальция, осморегуляции, детоксикации, клеточной дифференциации и росте. Поэтому очевидно, что снижение его уровня свидетельствует об отвлечении метаболитов от пути транссульфирования (цистеин, цистатинин) для синтеза основного антиоксиданта клеток – глутатиона, т. е. направлено на обеспечение антиоксидантной защиты клеток тканей в условиях свинцовой интоксикации [17, 20, 21]. Еще одной причиной уменьшения количества таурина в энтероцитах может быть торможение транспорта экзогенного таурина вследствие токсического действия катионов свинца на белок-транспортер таурина [20, 21].

Достоверное снижение концентрации цистатинина приводило к повышению метаболического индекса серин/цистатинин ($p = 0,01$), что отражает изменения метаболизма серосодержащих аминокислот-предшественников – метионина и цистеина. Серин является предшественником цистеина (внутриклеточного переносчика серы), а также соединением, активно участвующим в одноуглеродном обмене [22]. Одновременно в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника обнаружено увеличение концентраций глицина ($p = 0,02$), глутатиона ($p = 0,007$)

и цитруллина ($p = 0,05$). Глицин участвует в многочисленных реакциях одноуглеродного обмена, является предшественником глутатиона и одновременно тормозным нейромедиатором для клеток нервной системы [21]. Метаболизм цитруллина в кишечнике тесно сопряжен с образованием аргинина, являющегося предшественником оксида азота [23, 24].

Известно, что при содержании метионина выше физиологической концентрации (несмотря на его незаменимость для организма, он является токсичной аминокислотой вследствие способности образовывать гомоцистеин) скорость метаболических процессов резко изменяется и клетка переключается на превращение избытка метионина в цистеин, а затем в трипептид глутатион [9, 12, 21]. Можно предположить, что это результат истощения компенсаторных механизмов, включающих основные антиоксиданты клетки, принимающие активное участие в защите белков и липидов мембран.

Повышение внутриклеточного пула восстановленного глутатиона можно рассматривать как адаптивный механизм, защищающий плазматические и клеточные мембраны от действия перекисей и свободных радикалов, образующихся в клетках под влиянием ионов свинца [8, 17, 18, 21].

Кроме того, выше контрольных значений регистрировались уровни α -аминомасляной кислоты ($p = 0,05$), которая является продуктом окислительной дегградации некоторых аминокислот [5, 12]. Увеличение концентраций фосфоэтаноламина ($p = 0,04$) и этаноламина ($p = 0,004$) (табл. 1), вероятно, обусловлено воздействием катионов свинца на процессы образования основных мембранных фосфолипидов – фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина в энтероцитах тонкого кишечника. Известно, что повышение продукции фосфоэтаноламина снижает активность кальциевых каналов вследствие изменения электрохимических свойств плазматических мембран, которое может быть направлено на уменьшение негативных последствий поступления ацетата свинца в клетки [22].

Т а б л и ц а 1. Изменение концентраций свободных аминокислот, азотсодержащих метаболитов и метаболических индексов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника крыс, получавших ацетат свинца (суммарная доза 420 мг/кг), нмоль/г, Ме (25 %; 75 %)

T a b l e 1. Change in the concentrations of free amino acids, nitrogen-containing metabolites and metabolic indices in the microbial-tissue complex of the small intestine of rats treated with lead acetate (total dose 420 mg / kg), nmol/g, Iu (25 %; 75 %)

Исследуемый показатель	Контроль	Ацетат свинца
Глицин	768,3 (640,7; 1085)	1199 (1033; 1614)*
Глутатион	1864 (1747; 2021)	3372 (2486; 3713)*
Цитруллин	81,0 (51,34; 114,0)	124,6 (106,4; 169,6)*
Фосфоэтаноламин	588,6 (388,1; 926,7)	897,4 (729,5; 1262)*
Таурин	5858 (5447; 7078)	5405 (4542; 5728)*
α -Аминомасляная кислота	6,0 (4,49; 8,75)	9,3 (8,04; 10,62)*
Этаноламин	285,4 (246,3; 305,9)	357,7 (322,9; 423,7)*
Цистатионин	70,2 (62,21; 74,89)	37,1 (34,66; 45,32)*
Гидроксилизин	201,8 (182,9; 2300)	97,6 (91,15; 99,11)*
Индекс серин/цистатионин	7,6 (6,32; 8,05)	15,7 (14,13; 16,80)*
Индекс аргинин/орнитин	2,0 (1,73; 2,38)	1,5 (1,23; 1,66)*

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2: * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Снижение индекса аргинин/орнитин ($p = 0,03$), который в печени отражает катаболизм аргинина в орнитинном цикле с образованием мочевины (вероятно, вследствие активации синтеза полиаминов как маркеров и регуляторов пролиферации энтероцитов), может свидетельствовать о стимуляции аргиназного пути в клетках тонкого кишечника [23, 24].

В печени в результате длительного поступления ацетата свинца с питьевой водой достоверно увеличивались 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 (ААК: тирозин, метионин, триптофан) (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 %, $p = 0,01$) (АРУЦ: валин, лейцин, изолейцин – сумма аминокислот с разветвленной углеродной цепью) (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Изменение содержания свободных аминокислот и их производных и метаболических индексов, в печени крыс, получавших ацетат свинца (суммарная доза 420 мг/кг), нмоль/г, Ме (25 %; 75 %)

T a b l e 2. Changes in the concentrations of free amino acids, nitrogen-containing metabolites and metabolic indices in the liver of rats treated with lead acetate (total dose 420 mg / kg), nmol/g, Iu (25 %; 75%)

Исследуемый показатель	Контроль	Ацетат свинца
Глутамат	2129 (1829,6; 2288)	2701 (2448,71; 2900,74)*
Аспарагин	53,6 (46,10; 78,89)	93,9 (79,52; 96,93)*
Серин	999,8 (962,1; 1152)	846,8 (639,29; 974,43)*
Глицин	886,8 (758,3; 1271)	1865 (1520,19; 2059,37)*
Сумма заменимых аминокислот	11795 (10914; 12447)	13011 (12575,74; 14272,24)*
Тирозин	66,1 (61,12; 71,07)	88,4 (72,62; 96,76)*
Треонин	469,7 (389,5; 508,6)	209,9 (103,04; 326,74)*
Сумма ароматических аминокислот	168,9 (160,2; 195,4)	210,9 (193,05; 222,02)*
Цистеиновая кислота	11,7 (10,87; 12,26)	14,0 (12,48; 20,33)*
Глутатион	5153 (4464; 5392)	5873,9 (5416,09; 8371,34)*
Фосфоэтаноламин	439,6 (286,4; 692,8)	1034,5 (671,72; 1346,93)*
β-Аминомасляная кислота	3,4 (3,02; 4,03)	5,2 (4,05; 10,42)*
γ-Аминомасляная кислота	38,1 (36,54; 43,69)	51,8 (45,27; 59,44)*
Этаноламин	99,2 (91,98; 101,3)	146,7 (132,05; 153,11)*
Цистатионин	115,3 (106,5; 158,6)	199,3 (130,82; 270,01)*
Гидроксизин	43,1 (37,29; 45,34)	76,8 (71,88; 83,62)*
Сумма азотсодержащих производных	7418 (6560; 8001)	9383 (8663,59; 10838,37)*
Индекс АРУЦ/ААК	2,7 (2,65; 2,87)	2,5 (2,35; 2,61)*
Индекс глутамин/глутамат	0,4 (0,41; 0,45)	0,6 (0,44; 0,72)*

При анализе индивидуальных концентраций свободных аминокислот выявлено повышение уровней протеиногенных заменимых аминокислот аспарагина (на 75 %, $p = 0,01$), глицина (в 2,1 раза, $p = 0,002$), глутамата (на 27 %, $p = 0,006$) и одновременно снижение уровней треонина (на 55 %, $p = 0,004$) и серина (на 15 %, $p = 0,02$).

Глутаминовая кислота участвует, с одной стороны, в процессах переаминирования аланина и аспартата, а с другой – в межорганном транспорте азота, являясь в то же время предшественником основного клеточного антиоксиданта – глутатиона. Увеличение концентрации свободного глицина, вероятно, указывает на нарушение использования этой аминокислоты в фолатном цикле и других реакциях одноуглеродного метаболизма (обмен глицина в клетке тесно сопряжен с метаболизмом серина, а значит, и с обменом серосодержащих аминокислот) [25].

Таким образом, комплексный анализ показателей, характеризующих статус свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и печени крыс показывает, что длительное поступление ацетата свинца с питьевой водой различным образом влияет на метаболизм аминокислот и азотсодержащих производных в этих тканях. Воздействие ацетата свинца оказывает существенное влияние на формирование фонда серосодержащих аминокислот и метаболически родственных соединений. В то же время катионы свинца обладают мембранотропным эффектом, повышая концентрации этаноламина и фосфоэтанолламина и, таким образом, изменяя интенсивность синтеза фосфолипидов в энтероцитах тонкого кишечника, что опосредованно влияет на транспорт нутриентов в энтероциты [7, 8].

Очевидно, что поступление ацетата свинца с питьевой водой в организм животных в течение 3 недель в суммарной дозе 420 мг/кг приводит к аминокислотному дисбалансу в гепатоцитах.

В результате повышается общее содержание протеиногенных аминокислот (главным образом за счет повышения уровней заменимых аминокислот глутамата и глицина, а также ароматической аминокислоты – тирозина) и суммы азотсодержащих производных аминокислот. При этом отмечается снижение соотношения протеиногенные/азотсодержащие метаболиты аминокислот ($p = 0,01$) и увеличение индекса АРУЦ/ААК ($p = 0,01$), что свидетельствует о токсическом поражении печени.

Т а б л и ц а 3. Отдельные коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между аминокислотами и их производными, выделенными из микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника и печени животных контрольной группы и животных, получавших ацетат свинца с питьевой водой в течение 3 недель (кишечник–печень)

Table 3. Separate coefficients of Spearman's rank correlation between amino acids and their derivatives isolated from the microbial-tissue small intestine complex and the liver of the of the animals of control group and animals treated with lead acetate with drinking water for 3 weeks (intestine–liver)

Контроль	Коэффициент корреляции	Ацетат свинца (через 3 недели)	Коэффициент корреляции
Аспарагин–глутамат	0,81	Глутамат–глицин	–0,82
Аспарагин–аланин	0,75	Аспарагин–глутамин	0,79
Орнитин–фосфоэтанолламин	–0,86	Метионин–треонин	0,82
		Фенилаланин–метионин	0,90
		Фенилаланин–фенилаланин	0,90
		Лизин–тирозин	0,86
		Лизин–валин	0,86
		Лизин–изолейцин	0,86
		Лизин–лейцин	0,86
		Лизин–сумма АРУЦ	0,86
		Сумма серосодержащих аминокислот–цистатионин	0,75
		Таурин–глутатион	0,75
		Таурин–цитруллин	0,75
		Этанолламин–глутатион	0,96
Этанолламин–цитруллин	0,96		

Корреляционный анализ между содержанием протеиногенных аминокислот и азотсодержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и гепатоцитах животных контрольной группы показал наличие положительной корреляционной связи между концентрациями аспарагина и глутамата, аспарагина и аланина и отрицательной связи между уровнями орнитина и фосфоэтанолламина (табл. 3). В то же время в опытной группе число корреляций между азотсодержащими соединениями увеличилось в 5 раз, а кроме того, возникла отрицательная корреляционная связь между концентрациями глутамата и глицина. Наблюдаемая нами метаболическая ситуация в исследуемых тканях (микробно-тканевой комплекс тонкого кишечника и печень) после воздействия ацетата свинца указывает на существенные сдвиги, которые, вероятно, инициируются в микробно-тканевом комплексе и находят свое отражение в метаболизме аминокислот в печени. Существенное различие корреляционных взаимосвязей между родственными азотсодержащими субстратами можно рассматривать как показатель дискоординации метаболизма.

Заключение. Длительное поступление ацетата свинца с питьевой водой инициирует статистически значимые изменения азотсодержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника, что инициирует последующие изменения аминокислотного обмена в печени.

В условиях длительного поступления катионов свинца через желудочно-кишечный тракт наиболее значимый вклад в формирование аминокислотного дисбаланса в гепатоцитах вносит изменение индивидуальных концентраций аспартата, глицина, глутатиона, фосфоэтанолламина, этанолламина, таурина, цистатионина.

Изменения, регистрируемые в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника, могут быть обусловлены влиянием катионов свинца, нарушающих гидролиз экзогенных белков, транспорт аминокислот из просвета кишечника, а также прямым воздействием метаболитов микробиоты на энтероэндокринные и иммунные клетки кишечника, что модулирует количество аминокислот, достигающих печени.

Список использованных источников

1. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat / M. I. Nabil [et al.] // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2012. – Vol. 2, N 1. – P. 41–46. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60187-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60187-1)
2. Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children / M. Ahamed [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2005. – Vol. 346, N 1–3. – P. 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.12.019>
3. Garza, A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // *Med. Sci. Monit.* – 2006. – Vol. 12, N 3. – P. RA57–RA65.
4. Valko, M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M. T. D. Cronin // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, N 10. – P. 1161–1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
5. De Aguiar Vallim, T. Q. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism / T. Q. De Aguiar Vallim, E. J. Tarling, P. A. Edwards // *Cell Metab.* – 2013. – Vol. 17, N 5. – P. 657–669. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>
6. Hepatic amino-acid metabolism in liver cirrhosis and in the longterm course after liver transplantation. / U. J. Tietge [et al.] // *Trans. Int.* – 2003. – Vol. 16, N 1. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00147-002-0484-z>
7. Aromatic amino acid metabolism during liver failure / C. H. Dejong [et al.] // *J. Nutr.* – 2007. – Vol. 137, N 6, suppl. 1. – P. 1579S–1585S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1579S>
8. Flora, S. J. S. Heavy metal induced oxidative stress its possible reversal by chelation therapy / S. J. S. Flora, M. Mittal, A. Mehta // *Indian J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 128, N 4. – P. 501–523.
9. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: an update / P. Mitra [et al.] // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2017. – Vol. 54, N 7–8. – P. 506–528. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1408562>
10. Role of DNA methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body / T. A. Shumatova [et al.] // *Pacif. Med.* – 2013. – N 4. – P. 39–43.
11. Toxicity of environmental lead and the influence of intestinal absorption in children / L. M. Heath [et al.] // *Rev. Environ. Health.* – 2003. – Vol. 18, N 4. – P. 231–250. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2003.18.4.231>
12. Liu, G. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis / G. Liu, Q. Zhao, H. Wei // *Ann. Hepatol.* – 2019. – Vol. 18, N 6. – P. 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.020>
13. Albillos, A. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy / A. Albillos, A. Gottardi, M. Rescigno // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 72, N 3. – P. 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
14. Szabo, G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease / G. Szabo // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148, N 1. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.042>
15. Yu, L. X. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation / L. X. Yu, R. F. Schwabe // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 14, N 9. – P. 527–539. <https://doi.org/10.1038/rgastro.2017.72>
16. Wang, S. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis / S. Wang, Y. J. Yu, K. Adeli // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, N 4. – Art. 527. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040527>
17. Hultberg, B. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol / B. Hultberg, A. Andersson, A. Isaksson // *Toxicology.* – 2001. – Vol. 156, N 2–3. – P. 93–100. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00331-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00331-0)
18. Effect of dietary sulfur-containing amino acids on growth parameters, intestinal morphology, activity of enzymes and nutrient carriers in weaned piglets / E. Zong [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2018. – Vol. 96, N 3. – P. 1130–1139. <https://doi.org/10.1093/jas/skx003>
19. Fukui, H. Leaky gut and gut-liver axis in liver cirrhosis: clinical studies update / H. Fukui // *Gut Liver.* – 2021. – Vol. 15, N 5. – P. 666–676. <https://doi.org/10.5009/gnl20032>
20. Taurine alleviates intestinal injury by mediating tight junction barriers in diquat-challenged piglet models / C. Wen [et al.] // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11, N 449. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00449>
21. Hunaiti, A. Lead concentration and the level of glutathione, glutathione S-transferase, reductase and peroxidase in the blood of some occupational workers from Irbid City, Jordan / A. Hunaiti, M. Soud, A. Khalil // *Sci. Total Environ.* – 1995. – Vol. 170, N 1–2. – P. 95–100. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04606-2](https://doi.org/10.1016/0048-9697(95)04606-2)
22. Vance, J. E. Formation and function of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells / J. E. Vance, G. Tasseva // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1831, N 3. – P. 543–554. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.08.016>
23. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu [et al.] // *Amino Acids.* – 2009. – Vol. 37, N 1. – P. 153–168. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0210-y>
24. Arginine metabolism and its protective effects on intestinal health and functions in weaned piglets under oxidative stress induced by diquat / P. Zheng [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 117, N 11. – P. 1495–1502. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001519>
25. Chandel, N. S. Amino acid metabolism / N. S. Chandel // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2021. – Vol. 13, N 4. – Art. a040584. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040584>

References

1. Nabil M. I., Esam A. E., Hossam S. El., Yasmin E. A. Effect of lead acetate toxicity on experimental male albino rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2012, vol. 2, no. 1, pp. 41–46. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(11\)60187-1](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(11)60187-1)
2. Ahamed M., Verma S., Kumar A., Siddiqui M. K. J. Environmental exposure to lead and its correlation with biochemical indices in children. *Science of the Total Environment*, 2005, vol. 346, no. 1–3, pp. 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.12.019>
3. Garza A., Vega R., Soto E. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Medical Science Monitor*, 2006, vol. 12, no. 3, pp. RA57–RA65.
4. Valko M., Morris H., Cronin M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, vol. 12, no. 10, pp. 1161–1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
5. De Aguiar Vallim T. Q., Tarling E. J., Edwards P. A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metabolism*, 2013, vol. 17, no. 5, pp. 657–669. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>
6. 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 International*, 2003, vol. 16, no. 1, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00147-002-0484-z>
7. Dejong C. H., van de Poll M. C., Soeters P. B., Jalan R., Damink Olde S. W. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *Journal of Nutrition*, 2007, vol. 137, no. 6, suppl. 1, pp. 1579S–1585S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1579S>
8. Flora S. J. S., Mittal M., Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*, 2008, vol. 128, no. 4, pp. 501–523.
9. Mitra P., Sharma Sh., Purohit P. Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: an update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2017, vol. 54, no. 7–8, pp. 506–528. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1408562>
10. Shumatova T. A., Prikhodchenko N. G., Odenbakh L. A., Efremova I. V. Role of DNA methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body. *Pacific Medical*, 2013, vol. 4, pp. 39–43.
11. Heath L. M., Soole K. L., McLaughlin M. L., McEwan G. T. A., Edwards J. W. Toxicity of environmental lead and the influence of intestinal absorption in children. *Reviews on Environmental Health*, 2003, vol. 18, no. 4, pp. 231–250. <https://doi.org/10.1515/REVEH.2003.18.4.231>
12. Liu G., Zhao Q., Wei H. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Annals of Hepatology*, 2019, vol. 18, no. 6, pp. 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.06.020>
13. Hultberg B., Andersson A., Isaksson A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Toxicology*, 2001, vol. 156, pp. 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003>
14. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 2015, vol. 148, no. 1, pp. 30–36. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.042>
15. Yu L. X., Schwabe R. F. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2017, vol. 14, no. 9, pp. 527–539. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.72>
16. Wang S. Y. J. Yu., Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 4, art. 527. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040527>
17. Hultberg B., Andersson A., Isaksson A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Toxicology*, 2001, vol. 156, no. 2–3, pp. 93–100. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(00\)00331-0](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(00)00331-0)
18. Zong, E. Huang P., Zhang W., Li J., Li Y., Ding X., Xiong X., Yin Y., Yang H. Effect of dietary sulfur-containing amino acids on growth parameters, intestinal morphology, activity of enzymes and nutrient carriers in weaned piglets. *Journal of Animal Science*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 1130–1139. <https://doi.org/10.1093/jas/skx003>
19. Fukui H. Leaky gut and gut-liver axis in liver cirrhosis: clinical studies update. *Gut and Liver*, 2021, vol. 15, no. 5, pp. 666–676. <https://doi.org/10.5009/gnl20032>
20. Wen C., Guo Q., Wang W., Duan Y., Zhang L., Li J., He S., Chen W., Li F. Taurine alleviates intestinal injury by mediating tight junction barriers in diquat-challenged piglet models. *Frontiers in Physiology*, 2020, vol. 11, no. 449. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00449>
21. Hunaiti A., Soud M., Khalil A. Lead concentration and the level of glutathione, glutathione S-transferase, reductase and peroxidase in the blood of some occupational workers from Irbid City, Jordan. *Science of the Total Environment*, 1995, vol. 170, no. 1–2, pp. 95–100. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04606-2](https://doi.org/10.1016/0048-9697(95)04606-2)
22. Vance J. E., Tasseva G. Formation and function of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, vol. 1831, no. 3, pp. 543–554. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.08.016>
23. Wu G., Bazer F. W., Davis T. A., Kim S. W., Li P., Rhoads J. M., Satterfield M. C., Smith S. B., Spencer T. E., Yin Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*, 2009, vol. 37, no. 1, pp. 153–168. <https://doi.org/10.1007/s00726-008-0210-y>
24. Zheng P., Yu B., He J., Yu J., Mao X., Luo Y., Luo J., Huang Z., Tian G., Zeng Q., Che L., Chen D. Arginine metabolism and its protective effects on intestinal health and functions in weaned piglets under oxidative stress induced by diquat. *British Journal of Nutrition*, 2017, vol. 117, pp. 1495–1502. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001519>
25. Chandel N. S. Amino acid metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2021, vol. 13, no. 4, p. a040584. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040584>

Информация об авторах

Николаева Ирина Владимировна – ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: nikolayeva_i@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5715-7963>

Шейбак Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: vsheibak@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6829-447X>

Дорошенко Евгений Михайлович – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: dgi03@mail.ru

Information about the authors

Irina V. Nikolayeva – Senior lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: nikolayeva_i@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5715-7963>

Vladimir M. Sheibak – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: vsheibak@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6829-447X>

Evgeniy M. Doroshenko – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: dgi03@mail.ru