

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ КРЫСЯТАМ ЦИНКА АСПАРТАТА И ЦИНКА СУЛЬФАТА НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА АМИНОКИСЛОТ В ТКАНЯХ И СОСТОЯНИЕ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА

В. М. Шейбак, М. В. Горецкая¹

Энтеральное 10-кратное введение крысам массой 50–60 г цинка аспартата (33 мг/кг) или цинка сульфата (25 мг/кг) вызывает аминокислотный дисбаланс в плазме, печени и миокарде. В ткани печени и миокарде цинка сульфат вызывает гораздо более выраженные изменения аминокислотного состава по сравнению с крысами, получавшими цинка аспаргат. Одним из механизмов вышеуказанных изменений может быть воздействие солей цинка на процессы абсорбции нутриентов и особенности метаболизма катионов цинка в тонком кишечнике.

Ключевые слова: цинка аспаргат; цинка сульфат; печень; миокард; аминокислоты

ВВЕДЕНИЕ

Цинк является незаменимым микроэлементом и компонентом более чем 300 ферментов и еще большего числа пептидов и факторов транскрипции, которые задействованы в матричных биосинтезах. Абсорбируется цинк в тонком кишечнике и распределяется между тканями посредством транспорта в связанной с белками форме (альбумином, α -микроглобулином, трансферрином) [3, 4, 7].

Несмотря на важность этого микроэлемента для организма, его недостаточность широко распространена в мире [3, 4]. Необходимость дополнительного введения в организм цинка и создание лекарственных препаратов, используемых для ликвидации или профилактики дефицита, а также лечения состояний, сопровождающихся развитием цинк-дефицита, поставила вопрос о биодоступности и эффективности его различных солей. Так, сравнительное исследование биотрансформации цинка сульфата и цинка, связанного с аминокислотами — глицином, гистидином или метионином, вводимых в эксперименте на фоне предварительно вызванной недостаточности, выявило практически одинаковое увеличение концентрации цинка в сыворотке и тканях, а также восстановление активности щелочной фосфатазы [9]. Показатели прироста массы тела, содержания цинка в бедренной кости и активности ферментов сыворотки крови достоверно не различались у крыс линии Вистар, получавших корм, обогащенный цинком в составе его органически связанной формы с ферментативным гидролизатом белков коровьего молока или цинка сульфатом, и были

достоверно выше, чем у крыс, получавших базовый полусинтетический цинкдефицитный рацион [1].

Исследования ингибиторного эффекта цинка ацетата, цинка лактата и цинка сульфата на репликацию вируса герпеса в синцитиальном слое клеток респираторного тракта *in vitro* показало, что конечный результат зависит от концентрации катиона цинка, а не от используемой соли [13]. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что цинка-аспаргат и цинка-глицинат при внутрибрюшинном введении в одинаковой степени снижают число и глубину резерпин-индуцированных язв слизистой желудка [8, 12]. Между тем так и не получено прямого ответа на вопрос, отличаются ли метаболические эффекты органических и неорганических солей цинка при их курсовом введении. Поскольку препараты цинка, как правило, назначаются либо в детском возрасте, либо людям пожилого возраста, именно эти периоды следует рассматривать в качестве базовых при определении возможных различий.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Беспородным белым крысам массой 50–60 г в течение 10 дней ежедневно внутрижелудочно зондом вводили цинка аспаргат (3,3 % раствор, 33 мг/кг массы, $n = 7$), либо цинка сульфат (2,5 % раствор, 25 мг/кг массы, $n = 7$). Контрольная группа получала физиологический раствор ($n = 7$). На протяжении 10 суток эксперимента животные получали стандартный рацион вивария. Через 24 ч после последнего введения препаратов животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Для исследования забирали образцы плазмы, печени, миокарда и к тощей кишки. В депротенизированных хлорной кислотой образцах плазмы и тканей на аминокислотном анализаторе ААА-339 (Чехия) определяли концентрации свободных аминокислот [5]. Участок

¹ Учреждение образования “Гродненский государственный медицинский университет”, 230009, Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80.
E-mail: vsheibak@gmail.com

тонкого кишечника фиксировали в 4 % формалине для гистологического исследования. Математическую обработку полученных данных проводили с помощью параметрической статистики (t-критерий Стьюдента для независимых выборок) в случае с нормальным распределением, используя компьютерные программы из пакета Statistica 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Курсовое введение цинка сульфата и цинка аспартата не влияло на прибавку массы тела у крысят, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препаратов цинка на общефизиологические процессы.

Гистологическое исследование участка тонкого кишечника показало, что после энтерального введения цинка аспартата ворсинки удлиняются и становятся более узкими. Одновременно увеличивается высота каемчатого эпителия в верхней части ворсинок, что может свидетельствовать об усилении абсорбционной функции тощей кишки и стимуляции гиперпластических процессов. У крысят, получавших цинка сульфат, ворсинки, напротив, укорачиваются и становятся более широкими. Ворсинки тонкого кишечника являются местом выполнения специфических функций и основным показателем функциональной способности является общая длина и площадь поверхности ворсинок. Абсорбтивные клетки имеют колончатую или ци-

Концентрации свободных аминокислот и их производных в плазме и в тканях печени и сердца крысят после 10-кратного введения соединений цинка ($M \pm m$)

Показатели	Плазма, мкмоль/л		
	Контроль (n = 7)	Цинка аспаргат (n = 7)	Цинка сульфат (n = 7)
Таурин	190 ± 12,8	293 ± 34,5*	235 ± 23,4
Треонин	124 ± 13,7	217 ± 28,8*	204 ± 25,4*
Глутамат	160 ± 9,6	134 ± 12,1	122 ± 6,4*
Пролин	231 ± 16,1	807 ± 510	342 ± 31,4*
Глицин	658 ± 34,3	606 ± 17,5	522 ± 43,9*
Аланин	674 ± 45,5	767 ± 21,3	816 ± 36,3*
α-Аминомасляная кислота	37 ± 5	21 ± 6	14 ± 1,6*
Этаноламин	70 ± 1,9	39 ± 6,6*	42 ± 9,4*
Лизин	384 ± 51,6	224 ± 29,7*	303 ± 30,9
	Печень, нмоль/г		
Фосфоэтаноламин	1459 ± 170	1013 ± 85,6*	836 ± 80,3*
Аспаргат	3501 ± 144	4443 ± 262*	3959 ± 168
Треонин	177 ± 20,0	263 ± 31,3*	197 ± 22,8
Пролин	553 ± 412	3205 ± 605*	2739 ± 2549
Аланин	1163 ± 65	1569 ± 133*	1803 ± 185*
Цитруллин	45 ± 5,7	106 ± 5,2*	120 ± 9,9*
α-Аминомасляная кислота	77 ± 8,3	30 ± 9,2*	26 ± 3,1*
Валин	206 ± 12,5	245 ± 11,6*	203 ± 16,5
Метионин	41 ± 3,0	47 ± 4,7	31 ± 2,3*
Лейцин	170 ± 11,8	240 ± 12,8*	205 ± 11,0*
Фенилаланин	68 ± 7,2	111 ± 3,0*	101 ± 4,7*
Тирозин	153 ± 8,9	144 ± 4,5	131 ± 9,0
β-Аланин	232 ± 17,5	182 ± 19,4	138 ± 8,0*
Орнитин	268 ± 10,7	285 ± 31,2	224 ± 11,4*
Лизин	354 ± 29,7	238 ± 34,7*	205 ± 26,6*
	Сердце, нмоль/г		
Фосфоэтаноламин	1830 ± 148	1413 ± 99,0	1267 ± 120*
Аспаргат	4488 ± 242	3926 ± 108	3689 ± 137*
Пролин	543 ± 72,5	284 ± 24,3*	368 ± 94,1
Цитруллин	514 ± 45,0	341 ± 18,9*	298 ± 24,5*
Тирозин	253 ± 12,6	201 ± 9,2*	215 ± 7,1*
Этаноламин	864 ± 90,3	506 ± 79,0*	556 ± 45,5*
Лизин	848 ± 55,9	474 ± 81,3*	537 ± 90,4*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

линдрическую форму и уплощение ворсинок может оказывать влияние на абсорбцию нутриентов [6].

Курсовое введение крысятам цинка аспартата повышало в плазме содержание таурина (на 54 %) и треонина (на 75 %). Одновременно уменьшались концентрации лизина, а также метаболитов аминокислот — этаноламина и α -аминомасляной кислоты (таблица). У животных, получавших цинка сульфат наблюдали более выраженные изменения аминокислотного пула плазмы. Наряду с достоверным повышением содержания треонина, повышались концентрации пролина и аланина, тогда как уровни глутамата, глицина, этаноламина и α -аминомасляной кислоты были ниже контрольных значений, а содержание таурина только имело тенденцию к повышению. Очевидно, что цинка сульфат при его курсовом энтеральном введении изменяет в плазме, главным образом, концентрации заменимых аминокислот — глутамата, пролина и аланина (таблица). Существенное влияние исследуемые соединения, вероятно, оказывают на метаболизм фосфолипидов, поскольку во всех опытных группах животных в плазме изменялось количество свободного этаноламина. При введении животным цинка аспартата в плазме возрастает относительное количество аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ) и, в итоге, повышается ($3,28 \pm 0,09$ против $2,96 \pm 0,07$) соотношение АРУЦ/ААК (ароматические аминокислоты), что может быть как следствием активации метаболизма в мышечных тканях, так и их повышенной абсорбции в кишечнике [9]. В целом курсовое внутрижелудочное введение органической и неорганической соли цинка вызывает однотипные изменения аминокислотного пула в плазме, в большей степени выраженные в случае поступления в организм цинка сульфата. Дисбаланс метаболического спектра может отражать активное использование заменимых аминокислот в качестве окислительных субстратов, активацию глюконеогенеза и утилизацию этаноламина для синтеза фосфолипидов плазматических мембран. Повышение в плазме треонина может свидетельствовать о более активном всасывании этой аминокислоты в кишечнике, где она используется для синтеза белков мукозного слоя [14]. Известно, что деградация треонина осуществляется, в основном, в печени с участием ряда ферментов и кофакторов. Окислительный катаболизм треонина проходит по глицин-независимому или глицин-зависимому путям. Глицин-независимый путь катализируется серин/треонин-дегидратазой, которая необратимо превращает треонин в α -кетобутират. α -Кетобутират затем декарбоксилируется с образованием пропионил-КоА. Активность фермента регулируется содержанием белка в пище, собственно самим треонином, а также гормонами (инсулин, глюкагон, кортизол). Глицин-зависимое окисление включает превращение треонина в глицин и ацетил-КоА сопряженной ферментной системой, включающей треонин-

дегидрогеназу и 2-амино-3-оксобутират-КоА-лигазу [15]. Образующийся в результате глицин используется в метаболизме или расщепляется с образованием CO_2 и аммиака глицин-расщепляющей ферментативной системой. Следовательно, более высокие концентрации треонина могут быть проявлением повышенной потребности в нем в ситуации высокой скорости биосинтеза белка.

В печени крысят курсовое введение цинка аспартата и цинка сульфата вызывало однотипные изменения: снижалось количество фосфоэтанолламина, α -аминомасляной кислоты и лизина (таблица). Одновременно повышались концентрации аспартата, аланина, цитруллина, лейцина и фенилаланина. Введение каждого соединения повышало практически в 2 раза соотношение фенилаланин/тирозин, снижало общее количество азотсодержащих производных аминокислот, что приводило, в конечном итоге, к увеличению соотношения протеиногенные аминокислоты/производные аминокислот (с 5,45 в контрольной группе, до 7,11 и 8,09 после введения цинка аспартата и цинка сульфата, соответственно). Однако если в печени крысят, получавших цинка аспартат, регистрировали повышение уровней треонина, пролина, валина и фосфоэтанолламина, то при введении цинка сульфата снижались концентрации метионина, β -аланина, орнитина и гистидина. Эти различия могут быть обусловлены поступлением в печень сульфата, что, вероятно, может оказывать влияние на генерацию SO_2 из цистеина и рассматривающегося в настоящее время, наряду с NO , в качестве сигнальной молекулы [11]. Клетки печени обладают полным набором ферментов, необходимых для метаболизма аминокислот, их расщепления, модификации и синтеза новых азотистых соединений. Из печени аминокислоты и другие азотсодержащие продукты поступают в кровь, а оттуда в другие клетки организма, где и включаются в процессы ассимиляции [2]. Очевидно, что курсовое энтеральное введение исследуемых солей цинка увеличивает в ткани печени количество гликогенных и кетогенных (лейцин) субстратов, снижает уровень отдельных метаболитов свободных аминокислот.

Определение концентраций свободных аминокислот и их производных в ткани сердца крысят показало, что как в случае курсового введения цинка аспартата, так и цинка сульфата уменьшались концентрации пролина, тирозина и лизина, а также производных аминокислот — цитруллина и этаноламина (таблица). Кроме того, в ткани сердца крысят, получавших цинка сульфат, становится меньше аспартата и фосфоэтанолламина. Подобное совпадение эффектов исследуемых солей цинка позволяет утверждать, что они обусловлены курсовым поступлением в организм крысят катиона цинка, тем более, что в сердцах крысят, получавших цинка аспартат также наблюдается тенденция к снижению уровней фосфоэтанолламина и аспартата. Следовательно, введение солей цинка оказывает по сущест-

ву однотипные эффекты на фонд свободных аминокислот в ткани сердца, характеризующиеся снижением уровней аминокислот, участвующих в генерации NO (цитруллин), катехоламинов (тирозин), биогенезе фосфолипидов (этанолламин) и биосинтезе белка (лизин) [7]. Это позволяет предполагать значимую роль катиона цинка в разнообразных метаболических процессах в ткани миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Курсовое энтеральное введение крысам солей цинка аспартата (33 мг/кг) и цитрата (25 мг/кг) массы вызывает значимые колебания аминокислотного пула плазмы, ткани печени и сердца. Эти изменения затрагивают метаболизм практически всех аминокислот и свидетельствуют об их активной утилизации в качестве предшественников в биосинтезе белка и окислительных субстратов.

2. В исследованных тканях назначение крысам сульфата цинка вызывает гораздо более выраженные сдвиги в аминокислотном составе плазмы, ткани печени и сердца, по сравнению с цинка аспартатом.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Баяржаргал, И. С. Зилова, С. Н. Зорин и др., *Вопр. питания*, **77**(1), 34 – 37 (2008).
2. М. В. Горецкая, В. М. Шейбак, *Имуногепатология: роль печени в иммунной системе*, Пальмир, Москва (2010).
3. В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, В. И. Шелковский, *Леч. врач*, № 1, 44 – 47 (2012).
4. В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак, *Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов*, Гродно (2003).
5. В. М. Шейбак, В. Ю. Смирнов, М. В. Горецкая, Р. И. Кравчук, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(3), 40 – 42 (2007).
6. В. М. Шейбак, Р. И. Кравчук, Я. Р. Мацюк, М. В. Горецкая, *Бюл. exper. биол.*, **143**(2), 231 – 235 (2007).
7. В. М. Шейбак, М. В. Горецкая, *Аминокислоты и иммунная система*, Пальмир, Москва (2010).
8. F. Barbarino, E. Toganel, C. Brilinschi, et al., *Biol. Trace Elem. Res.*, **163**(3), 253 – 267 (1988).
9. J. Brosnan, M. Brosnan, *J. Nutr.*, **136**(2) 207S – 211S (2006).
10. D. A. Hill, E. R. Jr. Peo, A. J. Lewis, J. D. Crenshaw, *J. Anim. Sci.*, **63**(1) 121 – 130 (1986).
11. L. Luo, S. Chen S., H. Jin, et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, **415**(1) 61 – 67.
12. R. O. Suara, J. E. Jr. Crowe, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**(3) 783 – 790. (2004).
13. W. Opoka, D. Adamek, M. Plonka, et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, **61**(5), 581 – 591 (2010).
14. M. van der Sluis, M. W. Schaart, B. A. de Koning, et al., *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, **49**(1), 99 – 107 (2009).
15. J. Wang, P. Alexander, S. L. McKnight, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.*, **76**, 183 – 193 (2011).

Поступила 22.04.13

ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF ZINC ASPARTATE AND ZINC SULFATE ON AMINO ACID METABOLISM INDICATORS IN TISSUES AND THE MORPHOLOGY OF SMALL INTESTINE IN YOUNG RATS

V. M. Sheibak* and M. V. Goretskaya

Grodno State Medical University, ul. Gor'kogo 80, Grodno, 230009 Belarus

* e-mail: vsheibak@gmail.com

Enteral administration (every day, 10 times) of zinc aspartate (33 mg/kg) or zinc sulfate (25 mg/kg) to young rats weighing 50 – 60 g induces an amino acid imbalance in the blood plasma, liver, and myocardium. Zinc sulfate causes much more pronounced changes in the amino acid balance in the liver and myocardium, as compared to that in rats treated with zinc aspartate. One possible mechanism of the above changes can be the effect of zinc salts on nutrient absorption processes and metabolic features of zinc cations in the small intestine.

Keywords: zinc aspartate; zinc sulfate; liver; myocardium; amino acids