



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50

## Исследование всасывания моносахаридов в изолированной петле тонкой кишки и устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии у крыс при введении antimicrobных препаратов

Буровенко И. Ю.<sup>1,2</sup>, Борщев Ю. Ю.<sup>1,2,4</sup>, Минасян С. М.<sup>1,5</sup>, Процак Е. С.<sup>1,5</sup>, Шептицкий В. А.<sup>2,3,4</sup>, Галагудза М. М.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Приднестровский государственный университет им. Т. Г. Шевченко, Тирасполь, Молдавия

<sup>3</sup> Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Молдавия

<sup>4</sup> ООО «НИЦ Пробиокод СП», Москва, Россия

<sup>5</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

## The study of absorption of monosaccharides in the isolated intestine and resistance of the myocardium to ischemia-reperfusion in rats after administration of antimicrobial agents

I. Yu. Burovenko<sup>1,2</sup>, Yu. Yu. Borshchev<sup>1,2,4</sup>, S. M. Minasian<sup>1,5</sup>, E. S. Protsak<sup>1,5</sup>, V. A. Sheptitskii<sup>2,3,4</sup>, M. M. Galagudza<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, 197341, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Shevchenko Transnistria State University, 3300, Tiraspol, Moldova

<sup>3</sup> Institute of Physiology and Sanocreatology, MD-2028, Chisinau, Moldova

<sup>4</sup> Scientific Research Center "Probiocode SP", 143026, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 197022, St. Petersburg, Russia

**Для цитирования:** Буровенко И. Ю., Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., Процак Е. С., Шептицкий В. А., Галагудза М. М. Исследование всасывания моносахаридов в изолированной петле тонкой кишки и устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии у крыс при введении antimicrobных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 43–50. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50

**For citation:** Burovenko I. Yu., Borshchev Yu. Yu., Minasian S. M., Protsak E. S., Sheptitskii V. A., Galagudza M. M. The study of absorption of monosaccharides in the isolated intestine and resistance of the myocardium to ischemia-reperfusion in rats after administration of antimicrobial agents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 43–50. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-43-50

**Буровенко Инесса Юрьевна**, аспирант

**Борщев Юрий Юрьевич**, к.б.н., заведующий научно-исследовательским отделом

**Минасян Саркис Минасович**, к.м.н., старший научный сотрудник

**Процак Егор Сергеевич**, студент

**Шептицкий Владимир Александрович**, д.б.н., заведующий кафедрой

**Галагудза Михаил Михайлович**, д.м.н., чл.- корр. РАН, директор института

Inessa Yu. Burovenko, PhD student

Yurii Yu. Borshchev, PhD, head of research department

Sarkis M. Minasian, PhD, senior researcher

Egor S. Protsak, student

Vladimir A. Sheptitskii, PhD, DB, head of research department

Michael M. Galagudza, PhD, MD, corresponding member of RAS, director of the institute

✉ **Corresponding author:**

**Галагудза**

**Михаил Михайлович**

Michael M. Galagudza

galagudza@almazovcentre.ru

Работа выполнена в Научно-исследовательском отделе токсикологии Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Резюме

**Цель исследования:** изучить влияние смеси антимикробных препаратов широкого спектра действия (АМП): амоксициллина, метронидазола и кларитромицина на процесс всасывания нутриентов в изолированной петле тонкого кишечника и устойчивость миокарда изолированного сердца к ишемическому-реперфузионному повреждению (ИРП).

**Материалы и методы:** эксперименты были выполнены на взрослых крысах-самцах стока Wistar в условиях улучшенного конвенционального вивария. Всасывание моносахаридов в тонкой кишке проводили на модели изолированной петли по Тири-Веллу при введении в полость изолированной петли тонкой кишки смеси АМП, а исследование на изолированном сердце – на модернизированной установке для перфузии по Лангендорфу после перорального введения АМП.

**Результаты:** смесь АМП существенно подавляет всасывание глюкозы в изолированной петле тонкой кишки, в основном, за счет значительной редукции активного компонента, опосредованного натрий-зависимым глюкозо-транспортным Т-белком SGLT1, а также всасывание фруктозы. У крыс с введением АМП показано уменьшение систолического давления в левом желудочке на 20% при реперфузии, снижение давления в период глобальной ишемии от 33 до 500%, увеличение скорости коронарного потока от 28 до 82%, а также увеличение площади некроза миокарда на 22% по сравнению с контролем.

**Заключение:** характер торможения всасывания глюкозы и фруктозы под влиянием АМП свидетельствует о наличии быстрых перестроек всасывания нутриентов, в основном, в связи с ингибированием активного транспорта. Степень изменения морфофункциональных характеристик изолированного сердца: гемодинамических показателей и снижение устойчивости к ИРП, указывает на ухудшение морфофункциональных параметров миокарда под воздействием АМП. Необходимо исследование механизмов изменений в энтероцитах и кардиомиоцитах в единых методических условиях.

**Ключевые слова:** антибиотики, изолированная петля тонкой кишки, всасывание нутриентов, изолированное сердце, размер инфаркта

## Summary

**Aim:** we aimed to study the effect of the mixture of three broad-spectrum antimicrobials (amoxicillin, metronidazole, clarithromycin, AMC) on monosaccharide absorption in the isolated intestinal loop and on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury (IRI).

**Materials and Methods:** experiments were performed on adult male Wistar rats housed in conventional area. Glucose and fructose absorption was studied in the model of in situ isolated intestinal loop according to Thiry-Vella after administration of AMC into the intestinal lumen. Isolated heart studies were done using modified Landendorff setup after oral treatment of the animals with AMC.

**Results:** AMC significantly inhibited glucose absorption in the isolated intestinal loop, mainly due to pronounced reduction of active, sodium-dependent glucose cotransporter 1-mediated transport. AMC also caused inhibition of fructose absorption. The animals treated with AMC showed decreased systolic pressure in the left ventricle up to 20% upon reperfusion, decreased pressure in the left ventricle during global ischemia (by 33–500%), increased coronary flow by 28–82%, and also insignificant trend to greater infarct size.

**Conclusion:** AMC-induced inhibition of glucose and fructose absorption provides evidence for the existence of rapid changes in nutrient absorption, mainly due to inhibition of active transport. AMC treatment also resulted in deterioration of morphological and functional parameters of the isolated heart. The data obtained warrant further studies on the antibiotic-induced associated changes in enterocytes and cardiomyocytes.

**Keywords:** antibiotics, isolated intestinal loop, absorption, monosaccharides, isolated heart, infarct size

## Введение

Проблема влияния антимикробных препаратов (АМП) на уровне гидролитических и транспортных систем тонкой кишки в отношении доступности питательных веществ для макроорганизма является весьма актуальной. В клинической практике отсутствует ясное понимание последствий, связанных с антибиотикотерапией, как для самой пищеварительной системы, с учетом изменений

кишечного бактериоценоза и метаболизма, для оценки риска применения лекарственных препаратов и доступности определенных пищевых веществ, так и для организма в целом, и сердечно-сосудистой системы в частности. Хорошо известно, что антибиотикотерапия часто приводит к таким неблагоприятным реакциям со стороны желудочно-кишечного тракта, как тошнота, диарея, рвота

и т.д. [1], что, наряду с другими причинами, может быть связано с токсическим влиянием АМП на гидролиз и всасывание пищевых веществ в тонкой кишке. Признание влияния кишечной микробиоты на практически все физиологические процессы и её роли в развитии различных заболеваний [2] в сочетании с исследованиями о влиянии диеты, antimicrobных и пробиотических препаратов на состав кишечной микробиоты [3], определяют необходимость получения сведений о прямом (токсическом) и опосредованном через антибиотик-индуцированный дисбиоз (АИД) влиянии АМП на процессы всасывания нутриентов в тонкой кишке в связи с их кардиотропным действием.

Несмотря на очевидную важность данной проблемы, влияние АМП различных групп на всасывание нутриентов и, в частности, моносахаридов, в тонкой кишке исследовано недостаточно, а полученные результаты зачастую являются противоре-

чивыми [4, 5], в то время как влияние питательных веществ на абсорбцию в тонкой кишке антибиотиков исследовано достаточно детально [6]. До настоящего времени отсутствуют данные о влиянии смеси таких часто используемых в эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике АМП, как амоксициллин, метронидазол, кларитромицин на всасывание пищевых веществ в тонкой кишке. Также не проводилось исследований влияния АМП какой-либо группы на всасывание фруктозы в тонкой кишке с учётом микробиологического статуса экспериментальных животных. Данные о влиянии АМП широкого спектра действия на устойчивость миокарда изолированного сердца к ишемическому-реперфузионному повреждению также немногочисленны, что требует проведения исследований всасывания нутриентов в тонкой кишке и устойчивости миокарда к ИРП в контролируемых микробиологических условиях.

## Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах крыс стока Wistar с улучшенным конвенциональным статусом, массой 250–300 г в соответствии с Директивой Европейского Совета по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными. Крысы, получавшие стандартный корм *ad libitum* распределялись на четыре группы ( $n = 10$  в каждой группе): 1) контрольным крысам (КТР) для исследований на изолированном сердце в течение 3-х дней внутрижелудочно вводили по 1 мл физиологического раствора, 2) крысам группы АМК в том же режиме вводили 1 мл физиологического раствора со смесью АМП (амоксициллин, метронидазол, кларитромицин) в суточной дозе по 15 мг каждого АМП на крысу. Крысы для исследований на изолированной петле тонкой кишки были распределены в группы 3) КТВ – контроль и 4) АМВ – исследование АМП. Состав растворов для перфузии изолированной петли тонкой кишки крыс групп КТВ и АМВ указан для каждого конкретного опыта.

Для исследования процесса всасывания моносахаридов крыс предварительно оперировали под изофлурановым наркозом по методу Тири-Велла в модификации А. М. Уголева и Б. З. Зарипова [7]. После вскрытия брюшной полости изолировали отрезок проксимальной части тонкой кишки длиной около 20 см на расстоянии 15 см дистальнее двенадцатиперстной кишки. Используя специальный способ крепления, в оба конца изолированной петли вставляли и фиксировали титановые фистульные трубки. Перфузию проводили с помощью многоканального перистальтического насоса «Zalimp» (Польша), обеспечивающего стабильную, близкую к физиологической скорости перфузии (около 0,5 мл/мин) [8]. Использовали растворы глюкозы с начальными концентрациями субстрата 12,5; 25; 50; 75 и 110 мМ и фруктозы с концентрацией 50 мМ. Субстраты готовили на растворе Рингера (рН 7,4) с таким расчетом, чтобы осмотическая перфузионного раствора составляла около 300 мОсм [9]. При исследовании кинетики всасывания

глюкозы пробы перфузионного раствора собирали в промежутке между 50-й и 60-й минутами после начала экспериментальной перфузии. Для исследования эффекта смеси АМП (амоксициллин, метронидазол, кларитромицин) на процесс всасывания моносахаридов их добавляли в раствор для перфузии в концентрации 0,7 мг/мл для каждого АМП. Таким образом, концентрация каждого из АМП в перфузионном растворе составляла 0,7%. Для оценки активного компонента транспорта глюкозы, связанного с натрий-глюкозным транспортером 1 (SGLT1), использовали результаты опытов с введением в полость изолированного отрезка тонкой кишки с перфузионным раствором конкурентного ингибитора SGLT1 флоридина в концентрации 2 мМ. Концентрацию глюкозы в перфузионных растворах определяли с помощью наборов «Bio-Test» (Чехия) на основе модифицированного глюкозооксидазного метода [10]. Для определения концентрации фруктозы использовали колориметрический мышьяково-молибденовый метод Нельсона в модификации Уголева А. М. и Иезуитовой Н. Н. [11].

Наркотизированным крысам групп КТР и АМК через 5 дней после окончания введения АМП вскрывали грудную клетку и осуществляли удаление сердца для последующей перфузии по Лангендорфу. В ходе перфузии изолированного сердца регистрировали частоту сердечных сокращений (уд/мин.), коронарный поток (мл/мин.), величины конечно-диастолического (КДДЛЖ, мм рт. ст.) и систолического (СДЛЖ, мм рт. ст.) давления в левом желудочке на персональном компьютере с помощью программы PhysExp 3.0 [12]. После завершения реперфузии осуществляли планиметрическую оценку размера инфаркта путём окраски срезов сердца 1% трифенилтетразолием хлоридом. Размер инфаркта выражали в процентах от общей площади среза и вычисляли среднее значение для данного сердца по результатам анализа 5 срезов [13]. После вскрытия животных измерялась масса основных внутренних органов. На протяжении всего эксперимента, ежедневно с 9 до 10 утра

**Таблица 1.**  
Средние значения массы тела, потребления воды и корма (n=10).

Группа	Масса тела, г (1-й день)	Масса тела, г (9-й день)	Потребление воды, мл/сутки	Потребление корма, г/сутки
Контроль	289 ± 24	316 ± 31	31,8 ± 4,5	16,2 ± 3,6
АМК	296 ± 27	320 ± 29	34,2 ± 6,9	14,5 ± 6,0

**Таблица 2.**  
Средние значения массы внутренних органов (n=10), \* P<0,05 в сравнении с контролем.

Группа	Желудок, г	Печень, г	Почки, г	Селезёнка, г	Слепая кишка, г
Контроль	3,66 ± 1,25	9,95 ± 0,44	2,13 ± 0,19	0,67 ± 0,07	4,19 ± 0,56
АМК	3,32 ± 0,87	9,92 ± 0,61	2,21 ± 0,08	0,72 ± 0,09	17,28 ± 1,09*

проводили оценку клинического статуса животных, потребления корма и воды, а также массы тела животных.

Для каждого из определяемых показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное

отклонение (±m). Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (программный пакет STATISTICA 9.0). Значимыми считались различия при P<0,05.

## Результаты исследования

Масса тела, потребление воды и корма крысами в контрольной группе и в группе с введением АМП значимо не различались между группами (Таблица 1).

Масса внутренних органов существенно не отличалась у крыс разных групп, за исключением массы слепой кишки, которая достоверно увеличилась в группе АМК в 4 раза (Таблица 2).

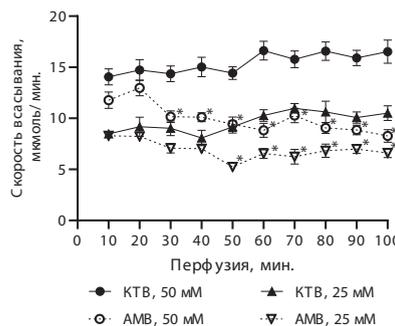
### Результаты исследований на изолированной петле тонкой кишки

Величины интенсивности всасывания глюкозы (25 и 50 мМ) на протяжении экспериментальной перфузии в «обычных» условиях и при введении в перфузионный раствор смеси АМП существенно отличаются (рис. 1). В первом случае наблюдается некоторое увеличение скорости всасывания, особенно на завершающем этапе, во втором происходит заметное ее торможение. При более высокой концентрации глюкозы снижение скорости ее всасывания зафиксировано уже на 30 минуте экспериментальной перфузии с АМП. Эффект АМП увеличивается вплоть до окончания эксперимента, таким образом, что скорость всасывания глюкозы становится в 2 раза ниже контрольных значений. При концентрации глюкозы 25 мМ ингибиторный эффект антибиотиков менее выражен, а именно, значимое угнетение транспортного процесса наступает лишь на 50-й минуте, а величина ингибиторного эффекта заметно ниже. Следовательно, смесь АМП существенно подавляет всасывание глюкозы, а величина ее эффекта зависит от продолжительности перфузии раствором, содержащим АМП, и концентрации глюкозы в исходном перфузионном растворе.

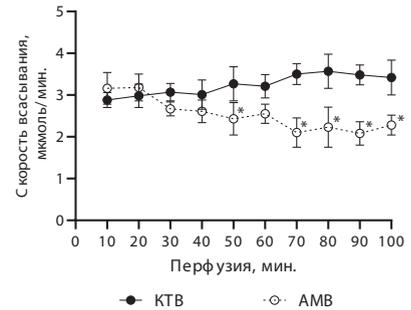
При исследовании динамики всасывания фруктозы (50 мМ) обнаружено, что введение с перфузатом АМП заметно понижает интенсивность всасывания моносахарида на заключительном этапе эксперимента (рис. 2). Ингибиторный эффект АМП в отношении фруктозы менее выражен по сравнению с глюкозой с той же инициальной концентрацией (50 мМ). Начиная с 70-й минуты перфузии, всасывание фруктозы стабилизируется на уровне 60–65% от контрольного. Таким образом, АМП заметно подавляет всасывание фруктозы (в меньшей степени, чем всасывание глюкозы), а величина их эффекта не зависит от продолжительности перфузии раствором, содержащим АМП, начиная с 70-й минуты эксперимента.

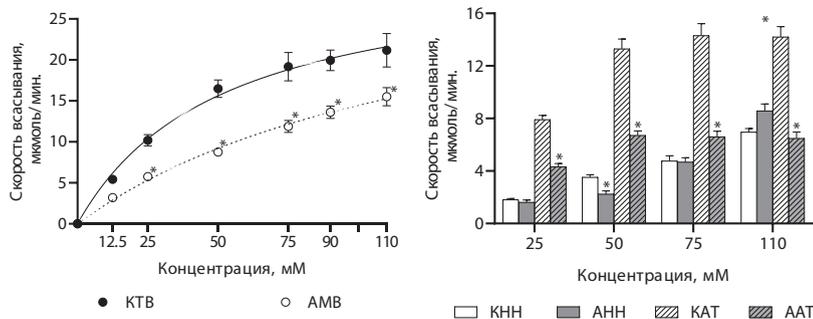
Данные экспериментов о влиянии перфузии петли тонкой кишки раствором, содержащим смесь АМП, на всасывание глюкозы при различных ее концентрациях (12,5; 25; 50; 75 и 110 мМ) позволили построить кривую кинетики всасывания в условиях максимального снижения скорости всасывания (50–60-я минуты перфузии) (рис. 3). Всасывание глюкозы снижается при всех ее исходных концентрациях в перфузионном растворе, за исключением 12,5 мМ.

**Рисунок 1.**  
Влияние АМП на всасывание глюкозы (25 и 50 мМ) в тонкой кишке, n=10.  
Группа КТВ – контроль: раствор глюкозы 50 мМ и раствор глюкозы 25 мМ. АМВ – опыт: раствор глюкозы 50 мМ + 0,7% АМК и раствор глюкозы 25 мМ + 0,7% АМК.  
\* – значимые различия по сравнению с соответствующим контролем (P < 0,05).

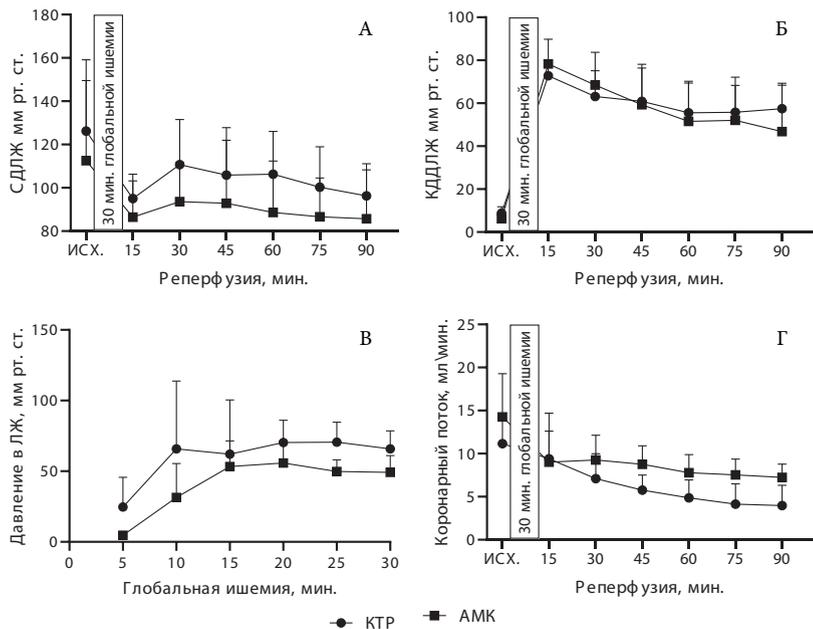


**Рисунок 2.**  
Влияние АМП на всасывание фруктозы (50 мМ) в тонкой кишке, n=10.  
Группа КТВ – контроль: раствор фруктозы 50 мМ. АМВ – опыт: раствор фруктозы 50 мМ + 0,7% АМК. \* – значимые различия по сравнению с контролем (P<0,05).





**Рисунок 4.**  
Влияние антибиотиков на различные компоненты всасывания глюкозы в тонкой кишке по данным опытов с флоридином, n=10.  
КНН – контроль: ненасыщаемый компонент, АНН – опыт: смесь АМП и ненасыщаемый компонент, КАТ – контроль: активный транспорт, ААТ – опыт: смесь АМП и активный транспорт. \* – значимые различия по сравнению с контролем (P < 0,05).



Максимальная степень снижения всасывания наблюдается при концентрации глюкозы 50 мМ; эффект антибиотиков уменьшается как при снижении исходной концентрации глюкозы, так и при ее увеличении. По сравнению с кинетикой контроля, кривая кинетики всасывания глюкозы под влиянием АМП имеет более ранний «излом», понижающий угол ее наклона по отношению к оси абсцисс (в области концентрации глюкозы 25 мМ), а затем приобретает более сглаженный характер в форме прямой линии, что может косвенно свидетельствовать об изменении соотношения вклада той или иной транспортной системы в процесс ее всасывания.

Опыты с применением конкурентного ингибитора транспортера глюкозы SGLT1 флоридина (2 мМ) показали, что АМП по-разному влияют на активный и пассивный компоненты всасывания глюкозы. В наших экспериментах флоридин существенно снижает скорость всасывания глюкозы в контрольных условиях (на 65–80% в зависимости от концентрации глюкозы в исходном перфузионном растворе), что свидетельствует о ее преимущественно активном всасывании в данных условиях. Под влиянием АМП активный транспорт угнетается в большей мере, чем ненасыщаемый компонент всасывания. Исходя из данных опытов с флоридином, при наиболее низкой из использованных концентраций глюкозы (25 мМ) под влиянием АМП не

наблюдается изменений ненасыщаемого компонента всасывания глюкозы, в то время как активный транспорт снижается почти в 2 раза (рис. 4). При исходной концентрации глюкозы 50 мМ зафиксировано понижение пассивного компонента ее всасывания на 36%, а активного – в 2 раза. При исходной концентрации глюкозы 75 мМ под влиянием АМП не наблюдается изменений ненасыщаемого компонента всасывания глюкозы, в то время как интенсивность активного переноса глюкозы через апикальную мембрану энтероцита снижается несколько более, чем в 2 раза. При наибольшей из использованных концентраций глюкозы (110 мМ) активный транспорт глюкозы под влиянием смеси АМП понижается в той же степени, что и при концентрации глюкозы в исходном перфузате 75 мМ, в то время как ненасыщаемый компонент всасывания увеличивается на 24%. Таким образом, снижение всасывания глюкозы в тонкой кишке под влиянием смеси АМП происходит, в основном, за счет существенной редукции активного компонента ее транспорта, опосредованного транспортным белком SGLT1, в то время как величина ненасыщаемого компонента всасывания глюкозы под влиянием АМП не меняется (при исходной концентрации глюкозы 25 и 75 мМ), понижается (при концентрации глюкозы 50 мМ), либо повышается (при концентрации глюкозы 110 мМ).

## Результаты исследований на изолированном сердце

КДДЛЖ, исходно и во всех исследуемых точках при реперфузии в обеих группах было одинаковым, тогда как тенденция к снижению СДЛЖ на 12% в исходном состоянии в группе АМК сохранилась и при реперфузии, максимально снижаясь на 20% через 45 мин после глобальной ишемии (Рис. 5 А, Б). Динамика изменения давления в левом желудочке в ходе 30-минутной глобальной ишемии также показывает, что в группе АМК оно было ниже, чем в контроле, в 5 раз на 5 минуте глобальной ишемии и на 33% – на 30 минуте (Рис. 5 В). Эти данные свидетельствуют о меньшей выраженности

ишемической контрактуры миокарда у крыс с введением АМП.

Исходное значение скорости коронарного потока в группе АМК было выше, чем в контроле, на 28%. Спустя 15 минут реперфузии этот показатель был равен контролю, но через 30 мин. был больше на 30%, увеличиваясь к финалу наблюдения на 82%. (Рис. 5 Г). В контроле площадь некроза составила  $50,1 \pm 3,18\%$ . В группе АМК была отмечена тенденция к увеличению размера некроза по сравнению с контролем до  $61,1 \pm 7,14\%$ , которая, однако, не была статистически значимой ( $P > 0,05$ ).

## Обсуждение

Согласно современным представлениям, глюкоза переносится через апикальную мембрану кишечной клетки с помощью  $\text{Na}^+$ -зависимого вторичного активного транспорта, опосредованного транспортным белком SGLT1, а также путем облегченной диффузии с участием транспортера GLUT2 [14, 15]. Фруктоза транспортируется через мембрану щеточной каймы по механизму облегченной диффузии транспортером GLUT5; определенную роль в переносе фруктозы через апикальную мембрану кишечной клетки играет транспортер GLUT2 [16]. Оба моносахарида переносятся через базолатеральную мембрану кишечной клетки в межклеточное пространство, а затем в кровь с участием транспортера GLUT2 [17].

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии быстрых перестроек всасывания глюкозы и фруктозы под воздействием АМП. Современные представления о регуляции транспорта глюкозы в тонкой кишке предполагают наличие на уровне кишечной клетки 4-х параметров, изменение которых может повлечь за собой сдвиги интенсивности абсорбции моносахаридов. Это число  $\text{Na}^+$ -зависимых и  $\text{Na}^+$ -независимых транспортеров глюкозы, локализованных на мембране щеточной каймы; активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азы базолатеральной мембраны, обеспечивающей энергией транспортный процесс; активность  $\text{Na}^+$ -независимых транспортеров и, наконец, парацеллюлярный транспорт, регулируемый проницаемостью плотных контактов [14, 18]. Исходя из данных о хорошей корреляции физиологических показателей активного транспорта глюкозы и молекулярного анализа содержания SGLT1 в мембране щеточной каймы [17, 19], можно предположить, что сдвиги в скорости всасывания глюкозы под влиянием антибиотиков обусловлены, в частности, редукцией числа  $\text{Na}^+$ -зависимых транспортеров на апикальной мембране кишечной клетки.

Выявленное изменение характера кинетической кривой всасывания глюкозы может свидетельствовать о том, что насыщение глюкозных  $\text{Na}^+$ -транспортеров происходит при более низкой концентрации глюкозы в исходном перфузате (что может указывать на снижение их количества), а также об изменении соотношения вклада той или иной транспортной системы в процесс ее всасывания в пользу ненасыщаемого компонента всасывания.

Эти предположения доказывают опыты с ингибитором транспортера SGLT1, которые показывают, что торможение всасывания глюкозы под влиянием АМП происходит, в основном, в связи с ингибированием активного транспорта. Исходя из данных опытов с флоридзином при исходной концентрации глюкозы 50 мМ видно, что подавляется и система транспорта глюкозы, опосредуемая транспортером GLUT2 (облегченная диффузия). В таком случае, можно предположить, что повышение ненасыщаемого компонента всасывания глюкозы под влиянием АМП при более высокой концентрации моносахарида связано со стимуляцией его парацеллюлярного переноса [18].

Данные исследования морфофункциональных показателей миокарда изолированного сердца подтверждают результаты наших более ранних работ с использованием подобного протокола и смеси АМП (ампициллин, метронидазол) [20]. Ранее в работе по изучению действия этих АМП на кишечные пищеварительные ферменты, нами было показано развитие АИД, деструкция ворсинок тонкого кишечника, снижение массы слизистой оболочки как тонкой, так и толстой кишки, увеличение массы слепой кишки, снижение гидролитической активности ряда мембранных ферментов [21, 22]. Необходимо учитывать, что исследования влияния АМП на здоровых животных носит специфический характер и, зачастую, могут давать ложные или статистически незначимые результаты в отношении сердечно-сосудистой системы. Так, в литературе наряду с данными о повреждающем воздействии АМП на миокард, есть сведения о кардиопротективном влиянии некоторых антибиотиков [23, 24]. В наших работах по исследованию влияния различных АМП, в т.ч. смеси ампициллина, метронидазола, кларитромицина, показана тенденция к ухудшению гемодинамических показателей изолированного сердца с увеличением площади некроза, зависящие в т.ч. и от микробиологического статуса экспериментальных животных [25, 26]. Однако при моделировании коморбидных состояний обнаружены как нейтральные, так и существенные негативные эффекты воздействия, особенно смеси АМК, на иммунную и пищеварительную системы, а также морфофункциональные показатели миокарда, что обоснованно указывает на потенциальную сумма-

цию незначимых патофизиологических факторов, в т.ч. АИД, вплоть до жизнеугрожающих состояний (готовится к печати). Первой линией защиты внутренней среды от экзогенных повреждающих факторов, наряду с кожными покровами и респираторным эпителием, является слизистая оболочка ЖКТ, которая функционально реагирует на АМП снижением гидролизного и абсорбционного потенциала, с соответствующими морфофункциональными изменениями. В данной работе показано, что значимое снижение всасывания нутриентов

у здоровых животных при введении АМП широкого спектра действия осложняется АИД, что в итоге может проявляться в виде ухудшения морфофункциональных параметров миокарда при ишемическом-реперфузионном повреждении. В связи с этим требуется дальнейшее углубленное изучение антибиотик-индуцированных сопряженных функциональных изменений пищеварительной и сердечно-сосудистой систем на биомедицинских моделях коморбидности для трансляции новых сведений в клиническую практику.

## Литература | References

1. Thiemann S., Smit N., Strowig T. Antibiotics and the Intestinal Microbiome: Individual Responses, Resilience of the Ecosystem, and the Susceptibility to Infections. // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2016. – № 398. – P. 123–146.
2. Postler T. S., Ghosh S. Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 26. – P. 110–130.
3. Аверина О. В., Ермоленко Е. И., Ратушный А. Ю. и соавт. Влияние пробиотиков на продукцию цитокинов в системах *in vitro* и *in vivo*. // *Мед. иммунол.* – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 443–454.  
*Averina O. V., Ermolenko E. I., Ratushniy A. Y., et al.* Influence of probiotics on cytokine production in the *in vitro* and *in vivo* systems. *Medical Immunology (Russia).* 2015;17(5):443–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-443-454>
4. Alcalde A. I., Barcina Y., Ilundain A., Larralde J. Effect of amoxicillin on galactose transport across rat small intestine // *Drug Nutr Interact.* – 1987. – Vol. 5, № 2. – P. 71–9.
5. Sanyal S. N., Jamba L., Channan M. Effect of the anti-protozoal agent metronidazole (Flagyl) on absorptive and digestive functions of the rat intestine // *Ann Nutr Metab.* – 1992. – Vol. 36 № 4. – P. 235–43.
6. Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G. Z. et al. «ed». *Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice*, 2nd Edition. – Amsterdam: Academic Press, 2017. – P. 1176.
7. Уголев А. М., Зарипов Б. З. Методические приемы для изучения мембранного пищеварения и всасывания в тонкой кишке в условиях хронического эксперимента на крысах и некоторых других животных. // *Физиологический журнал СССР.* – 1979. – № 12. – С. 1850–1854.  
*Ugolev A. M., Zaripov B. Z.* Metodicheskiye priemy dlya izucheniya membrannogo pishchevareniya i vsasyvaniya v tonkoj kishke v usloviyakh khronicheskogo eksperimenta na krysakh i nekotorykh drugikh zhivotnykh [Methodologic approaches to studying membrane digestion and absorption in the small intestine during chronic experiments on rats and certain other animals]. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR – Physiological Journal of the USSR.*, 1979, no. 12, pp. 1850–1854.
8. Уголев А. М., Зарипов Б. З., Иезуитова Н. Н. и др. Особенности мембранного гидролиза и транспорта в тонкой кишке в условиях, близких к физиологическим. // *Биол. мембраны.* – 1984. – Т. 1, № 10. – С. 997–1018.  
*Ugolev A. M., Zaripov B. Z., Iyezuitova N. N. et al.* Osobennosti membrannogo gidroliza i transporta v tonkoj kishke v usloviyakh, blizkikh k fiziologicheskim [Particularities of membrane digestion and transport in the small intestine under physiological conditions]. *Biologicheskiye membrany – Biological Membranes*, 1984, T.1, no. 10, pp. 997–1018.
9. Громова Л. В., Кузнецов В. Л., Груздков А. А. и др. Всасывание глюкозы и галактозы в тонкой кишке крыс *in vivo*. // *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 1996. – Т. 82, № 3. – С. 46–56.  
*Gromova L. V., Kuznetsov V. L., Gruzdkov A. A., Vershinina E. A.* Vsasyvaniye glyukozy i galaktozy v tonkoj kishke kryis in vivo [Glucose and galactose absorption in the small intestine of rats in vivo] *Fiziol Zh Im I M Sechenova – Journal of Physiology of I.M. Sechenov*, 1996, vol. 82, no. 3, pp. 46–56.
10. Fischer J., Chromy V., Voznicek J. Enzymatic determination of glucose. I. Method and optimal reaction conditions. // *Biochemia clinica Bohemoslovaca.* – 1981. – Vol. 10, № 1. – P. 41–45.
11. Уголев А. М., Иезуитова Н. Н. Исследование пищеварительного аппарата у человека (обзор современных методов). – Л.: Наука. – 1969. – С. 192–194.  
*Ugolev A. M., Iyezuitova N. N.* Issledovaniye pishchevaritel'nogo apparata u cheloveka (obzor sovremennykh metodov) [Research of human digestive system (modern methods review)]. Leningrad, Nauka, 1969. pp. 192–194.
12. Королев Д. В., Александров И. В., Галагудза М. М. и др. Автоматизация получения и обработки данных физиологического эксперимента. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2008. – № 7 (2). – P. 79–84.  
*Korolev D. V., Alexandrov I. V., Galagoudza M. M., Syrensky A. V. et al.* Automation of data acquisition and processing in physiological experiments. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2008;7(2):79–84. (Russ)
13. Минасян С. М., Бадриханова Л. Р., Галагудза М. М., Курапеев Д. И. Сравнительное исследование защитного эффекта гипотермии, ишемического preconditionирования и модифицированных кардиоплегических растворов при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2008. – № 2 (26). – P. 72–78.  
*Minasian S. M., Badrikhanova L. R., Galagudza I. I., Kurapeev D. I.* Comparative assessment of the protective effect of hypothermia, ischemic preconditioning and modified cardioplegic solutions against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2008;7(26):72–78. (Russ)
14. Karasov W. H. Integrative physiology of transcellular and paracellular intestinal absorption. // *J. Exp. Biol.* – 2017. – Vol. 220, № 14. – P. 2495–2501.
15. Kelett G. L. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. // *Annu. Rev. Nutr.* – 2008. – Vol. 28. – P. 35–54 doi: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518

16. Patel C., Douard V., Yu S. et al. Transport, metabolism, and endosomal trafficking-dependent regulation of intestinal fructose absorption. // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, № 9. – P. 4046–4058.
17. Poulsen S. B., Fenton R. A., Timo R. Sodium-glucose cotransport. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – Vol. 24, № 5. – P. 463–469.
18. Pappenheimer J. R., Michel C. C. Role of villus microcirculation in intestinal absorption of glucose: coupling of epithelial with endothelial transport. // *J. Physiol.* – 2003. – № 1. – P. 561–574.
19. Wright E. M., Loo D. D., Hirayama B. A. Biology of human sodium glucose transporters. // *Physiol Rev.* – 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 733–794
20. Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., Буровенко И. Ю. и соавт. Влияние пробиотического штамма *E. Faecium* L3 на устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии в модели антибиотик-индуцированного дисбиоза кишечника // *Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова.* – 2016. – Т. 102, № 11. – С. 1323–1332.  
*Borshchev Yu. Yu., Minasian S. M., Burovenko I. Yu., et al.* Influence of probiotic strain *E. Faecium* L3 on myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the model of antibiotic-induced intestinal dysbiosis. *Russian Journal of Physiology.* 2016;102(11):1323–1332. (Russ)
21. Громова Л. В., Борщев Ю. Ю., Ермоленко Е. И. и соавт. Действие antimicrobных препаратов на кишечные пищеварительные ферменты у крыс. // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* – 2012. – № 3. – С. 161–170  
*Gromova L. V., Borshchev Yu. Yu., Ermolenko E. I., et al.* Influence of antimicrobial drugs on intestinal digestive enzymes of rats. *Vestnik St. Petersburg University.* 2012, no. 3, pp. 161–170.
22. Борщев Ю. Ю., Громова Л. В., Ермоленко Е. И. и соавт. Реакция пептидгидролаз тонкой и толстой кишки крыс на введение антибиотиков. // *Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова.* – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 724–733.  
*Borshchov Yu. Yu., Gromova L. V., Ermolenko E. I., et al.* Responses of peptide hydrolases of the small and large intestines in rats on the administration of antibiotics. *Russian Journal of Physiology.* 2012;98(6):724–733. (Russ)
23. Lam V., Su J., Hsu A., et al. Intestinal Microbial Metabolites Are Linked to Severity of Myocardial Infarction in Rats. // *PLoS One.* – 2016. – 11(8): e0160840. doi: 10.1371/journal.pone.0160840.
24. Zhu H, Sun X, Wang D, Hu N, Zhang Y. Doxycycline ameliorates aggregation of collagen and atrial natriuretic peptide in murine post-infarction heart. // *Eur J Pharmacol.* – 2015. – P. 66–72. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.026.
25. Борщев Ю. Ю., Синуца А. В., Захарченко М. М., и соавт. Влияние антибиотикоиндуцированного дисбиоза и его коррекции пробиотиками на устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению у крыс SPF категории. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2018. – Т. 166, № 10. – С. 426–430.  
*Borshchev Yu. Yu., Sinita A. V., Zakharchenko M. M., et al.* Effect of Antibiotic-Induced Dysbiosis and Its Correction with Probiotics on Myocardial Tolerance to Ischemia-Reperfusion Injury in SPF Rats. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny,* Vol. 166, No. 10, pp. 426–430
26. Борщев Ю. Ю., Минасян С. М., Буровенко И. Ю., и соавт. Антибиотик-индуцированный дисбиоз кишечника и устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению у крыс с различным микробиологическим статусом. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2018. – № 10 (158). – С. 62–67.  
*Borshchev Yu. Yu., Minasian S. M., Burovenko I. Yu., et al.* Antibiotic-induced intestinal dysbiosis and myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in rats with different microbiological status. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;158(10): 62–67. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-158–10–62–67

---

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18–15–00153)

---