

В заключение можно сделать вывод о значимости понимания механизмов возникновения диабетической нейропатии. Гипергликемия играет ведущую роль в формировании неврологических осложнений при сахарном диабете. Таким образом, она посредством влияния на метаболические, генетические, и сосудистые факторы вносит свой вклад в формирование неврологических осложнений при СД.

Список литературы

1. Диабетическая нейропатия // Википедия. 2020.
2. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов // Поликлиника. 2015. № 1–2.
3. Марченкова Л.А. et al. Способ лечения пациентов с диабетической нейропатией.
4. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение и профилактика // Рмж. 2015. Vol. 23. № 8.
5. Научная Сеть Диабетическая невропатия [Электронный ресурс]. URL: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1183719&uri=index2.html> (accessed: 09.01.2021).
6. Худякова Н.В. et al. Диабетическая Нейропатия: Молекулярные Механизмы Развития И Возможности Патогенетической Терапии // *Juvenis Sci.* 2019. № 4.
7. Balducci S. et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2006. Vol. 20, № 4. P. 216–223.
8. Diabetic neuropathy | Nature Reviews Disease Primers [Electronic resource]. URL: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0092-1> (accessed: 09.01.2021).
9. Ekberg K., Brismar T., Johansson B.L., et al. Amelioration of sensory nerve dysfunction by C-peptide in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:536–541.
10. Kluding P.M. et al. The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy // *J. Diabetes Complications.* 2012. Vol. 26. № 5. P. 424–429.
11. Martin C.L. et al. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study // *Diabetes Care.* American Diabetes Association, 2014. Vol. 37. № 1. P. 31–38.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Соловьева Я.А., Борочева А.С.,
Соколова А.В., Власова А.А.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России – ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский» университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, направление подготовки «Биология», Волгоград, e-mail: yana.study20@gmail.com

Симбиоз микро- и макроорганизма достаточно сложен и реализуется на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и генетическом уровне. В связи с открытиями новых функций микрофлоры, особенно актуальным является изучение роли микробиома в этиопатогенезе самых различных заболеваний. Манипуляции этими взаимосвязями могут оказаться критическими как для профилактики, так и для лечения различных заболеваний человека. Механизм симбиоза очень сложен и требует дальнейшего изучения. В данной статье был произведен анализ литературного материала, посвященного изучению состава и функций кишечной микро-

биоты метаболических аспектов функционирования и фармакологических аспектов регуляции кишечной микробиоты.

Кишечная микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов, которые населяют пищеварительный тракт. Микробиота содержит огромное множество микроорганизмов, включая, по меньшей мере, 1000 различных видов известных бактерий, подавляющее большинство из которых принадлежат к типам *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Кишечный микробиом содержит примерно в 150 раз больше генов, чем геном человека.

Отношения между макроорганизмом и микробиотой симбиотические – кишечник макроорганизма предоставляет место для роста бактерий, и также обеспечивает питание в виде непереваренной пищи и удаленной слизи, в то же время бактерии способствуют развитию тканей и способствуют иммунитету кишечника. Эти резидентные бактерии образуют сложную сеть, использующую различные источники энергии от хозяина или других бактерий для выживания в среде кишечника [1, с. 27].

От отдела пищеварительного тракта зависят состав и численность кишечной микробиоты. Микробиота толстого кишечника – самая многочисленная, и составляет она 60% всего микробиома организма. Представлена она преимущественно анаэробными бактериями [2, с. 20].

Микрофлора кишечника участвует в ферментации нерасщепленных ранее компонентов пищи, главным образом углеводов крахмал, олиго- и полисахаридов (в том числе и целлюлозы), а также белков и жиров. Не всосавшиеся в тонкой кишке белки и углеводы в слепой кишке подвергаются более глубокому бактериальному ферментированию.

Среди важнейших системных функций кишечной микробиоты является поставка субстратов глюконеогенеза, липогенеза, а также участие в метаболизме белков и рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул [3, с. 3-9].

Кишечная микробиота может влиять на перистальтику кишечника: за счет стимуляции синтеза окиси азота и активации клеток кишечника может замедлять моторику в тонкой кишке и проксимальных отделах толстой кишки, а также за счет короткоцепочечных жирных кислот, синтезированных микрофлорой, и в дистальных отделах толстой кишки стимулируют усиление моторики.

Микроорганизмы, населяющие кишечник человека и животных, продуцируют и утилизируют многие витамины: группы К, В1, В2, В3, В5, В6, В12. Кишечная микробиота стимулирует развитие лимфоидного аппарата кишечника и местный иммунитет, как было сказано выше, а также приводит к системному повышению тонуса иммунной системы с активацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

За последние двадцать лет были проведены многочисленные исследования для выявления метаболитов, продуцируемых микробиотой кишечника. Эти метаболиты, в основном, включают SCFAs, производные индола, полиамины, органические кислоты, витамины.

Из вышеназванных метаболитов наиболее изучены короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs). Они представляют собой насыщенные алифатические органические кислоты с основной цепью от одного до шести атомов углерода. Короткоцепочечные жирные кислоты в основном продуцируются в толстом кишечнике путем ферментации кишечной микробиотой углеводов растительного происхождения, которые не перевариваются и не всасываются в тонком кишечнике. Наиболее распространенными короткоцепочечными жирными кислотами в желудочно-кишечном тракте является ацетат, пропионат и бутират.

Ацетат, может производиться из пирувата многими кишечными бактериями либо через ацетил-СоА, либо через путь Вудалюндаля, в котором ацетат синтезируется через две ветви: первая – восстановление CO₂ до формиата, и вторая – восстановление CO₂ до СО, который далее объединяется с метильной группой с образованием ацетил-КоА. В результате превращения сукцината в метилмалонил-КоА по сукцинатному пути образуется пропионат. Пропионат также можно синтезировать из акрилата с лактатом в качестве предшественника через акрилатный путь и через путь пропандиола, в котором дезокси-гексозные сахара (фукоза и рамноза) являются субстратами. Бутират образуется в результате конденсации двух молекул ацетил-КоА и последующего восстановления до бутирил-КоА, который может быть преобразован в бутират посредством так называемого классического пути фосфотрансбутирилазы и бутираткиназы. Бутирил-КоА также может быть преобразован в бутират с помощью пути бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы. Некоторые микроорганизмы в кишечнике могут использовать и лактат, и ацетат для синтеза бутирата, который предотвращает накопление лактата и стабилизирует кишечную среду [4, с. 1332].

Бутират – основной метаболический субстрат для колоноцитов, обеспечивающий не менее 60–70% их потребности в энергии, необходимой для их пролиферации и дифференцировки.

Короткоцепочечные жирные кислоты являются биохимическими маркерами симбиоза человеческого организма и населяющей его микрофлоры, а также основным источником энергии для клеток слизистой толстого кишечника.

Физиологические роли SCFAs шире, чем местное воздействие на кишечник на энтероциты и пищеварительную функцию; они действи-

тельно играют важную иммунологическую роль как системно, так и локально в кишечнике.

В настоящее время известно, что состав микробиоты кишечника может колебаться в ответ на внешние факторы, такие как антибиотики. Было проведено исследования, в котором наблюдалось снижение микробного разнообразия и сокращение основной филогенетической микробиоты при лечении антибиотиками. Другое исследование было посвящено долгосрочным последствиям применения антибиотиков. Некоторые антибиотики особенно активны против анаэробных бактерий, которые доминируют и играют важную роль в микробиоте кишечника человека.

Обработанный антибиотиками микробиом высвобождает такие углеводы слизистой оболочки, как фукоза и сиаловая кислота. Повышенный уровень этих веществ способствует распространению в кишечнике условно-патогенных микроорганизмов *Salmonella typhimurium* и *C.difficile*.

Антибиотики могут негативно повлиять на микробиоту, однако избежать приема антибиотиков часто невозможно, потому что они могут победить множество инфекций. Чтобы уменьшить неблагоприятные изменения микробиоты кишечника человека, вызванные терапией антибиотиками, в настоящее время широко используются коммерческие пробиотики [5, с. 5-7].

Пробиотики – живые микроорганизмы, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека. Пробиотики оптимизируют кишечную экосистему, воздействуя на иммунные механизмы слизистой оболочки кишечника, в том числе посредством стимулирования синтеза цитокинов, секреции IgA, фагоцитоза и производства веществ, оказывающих ингибирующее влияние на все факторы бактериальной агрессии.

Пребиотики – специальные ингредиенты немикробного состава, которые избирательно стимулируют рост и развитие нормальной микрофлоры кишечника (инулин, лактулоза). Добавление пребиотика может усилить действие пробиотиков. Пребиотики действуют путем модуляции профиля микробиоты кишечника и служат в качестве субстрата для производства метаболически активных веществ, в частности короткоцепочечных жирных кислот.

Исследования свойств пробиотиков продолжаются. У многих данных исследований имеются различные уровни доказательности. Тем не менее следует признать, что в последние годы в медицине бурно развиваются различные аспекты применения про- и пребиотиков [6, с. 10-12].

Список литературы

1. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. The Journal of Medical Investigation. 2016. Vol. 63. P. 27-28.

2. Никонов Е.Л., Попова Е.Н. Микробиота. М., 2019. С. 20-21.
3. Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L.R., Scalfarri F., Pulcini G., Donato Miggiano G.A., Gasbarrini A., Mele M.C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. P. 2-23.
4. Koh A., Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Backhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016. Vol 165. P. 1332-1334.
5. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med*. 2017. P. 5-7.
6. Markowiak P., Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. 10-12.

**ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ВЛИЯНИЯ РЕАКТИВНЫХ
МЕТАБОЛИТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ (НА ПРИМЕРЕ
МЕТАБОЛИТОВ ПАРАЦЕТАМОЛА)
НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ**

Солодовник В.В., Ильясова М.А.,
Муравьев Г.С., Васина П.И.

*ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России –
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский»
университет Министерства здравоохранения
Российской Федерации, направление подготовки
«Биология», Волгоград,
e-mail: solodovnik-victory@mail.ru*

Поражения печени из-за приема лекарственных средств составляет от 2 до 5% случаев госпитализаций пациентов по поводу желтухи, примерно 10% случаев гепатита у взрослых и больше 40% случаев гепатитов у больных старше 50 лет. В данной статье описано то, как пагубно парацетамол в больших количествах влияет на функциональную активность гепатоцитов. При этом показано, что при длительном применении парацетамола в больших дозах препарат может оказывать гепатотоксическое действие.

Поражения печени из-за приема лекарственных средств составляет от 2 до 5% случаев госпитализаций пациентов по поводу желтухи, примерно 10% случаев гепатита у взрослых и больше 40% случаев гепатитов у больных старше 50 лет. На индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам влияют возраст, пол, факторы питания, генетическая предрасположенность, одновременное введение нескольких лекарств.

Различные лекарственные препараты в больших объемах токсичны для печени. Отдельные лекарства вызывают повреждения печени лишь у отдельного числа больных, даже при малом количестве употребления. Данная токсичность лекарственных препаратов называется идиосинкратической, она связана с вовлечением иммунной системы. Профиль цитохромов P450 пред-

располагает больного к гепатотоксичности, что происходит двумя путями:

1. лекарственный препарат сам по себе гепатотоксичный, тогда нарушение его детоксикации предрасполагает к развитию гепатотоксичности;
2. безопасный лекарственный препарат метаболизируется цитохромом P450 в потенциально токсичный метаболит.

В качестве примера гепатотоксичности, развивающейся по второму пути, приведет передозировку парацетамола.

Парацетамол – лекарственное средство, анальгетик и антипиретик из группы анилидов, оказывает жаропонижающее действие. В западных странах известен под названием ацетаминофен. Название образовано как сокращение от полного названия в химической номенклатуре: параацетиламинофен [2].

Данный анальгетик является широко распространенным центральным ненаркотическим анальгетиком, обладает довольно слабыми противовоспалительными свойствами. При приеме больших доз может вызывать нарушения работы печени, почек и кровеносной системы. Риск нарушений работы данных органов и систем увеличивается при одновременном приеме спиртного, поэтому лицам, употребляющим алкоголь, рекомендуют употреблять пониженную дозу парацетамола.

По данным многих исследований, у детей старше 12 лет при приеме лекарственного средства свыше 3,0 гр. развивается сильное отравление. На начальном этапе проявляются нейросенсорные и общесоматические нарушения. В большинстве случаев этим проявление интоксикации заканчивается. На более позднем этапе могут появиться нарушения желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болевым синдромом, тошнотой, рвотой и поражением печени с развитием гепатита. Нельзя не упомянуть, что бесконтрольный прием парацетамола часто становится причиной желудочно-кишечных кровотечений, для лечения которых обязательна госпитализация. В редких случаях наступает летальный исход [3].

Парацетамол не считается нестероидным противовоспалительным препаратом, механизм его действия совершенно другой. Он входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ [1].

В основном токсичность парацетамола связана с истощением в организме запасов глутатиона и накоплением промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием. А точнее образованием из парацетамола в системе микросомальных ферментов цитохрома P450 N-ацетил-p-бензохинонимина (NAPQI). Парацетамол с цитохромом P450 подвергается гидроокислению, что может привести к образованию токсично-