

# ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

## ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОСТОЯЩЕЙ ИЗ ТАУРИНА И ЦИНКА СУЛЬФАТА, НА УРОВЕНЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ПЕЧЕНИ

В. М. Шейбак, В. Ю. Смирнов, Г. М. Сухоцкая, М. В. Горецкая<sup>1</sup>

Введение композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата (400 мг/кг внутривнутрибрюшинно однократно), приводит к значительному повышению уровня таурина в плазме крови, модулирует обмен серусодержащих аминокислот.

**Ключевые слова:** таурин, цинка сульфат, свободные аминокислоты, плазма крови, печень

### ВВЕДЕНИЕ

Таурин — (2-аминоэтансульфоновая кислота) является условно незаменимой аминокислотой, которая не используется в синтезе белка и обнаруживается в тканях в составе простых пептидов или в свободном виде. Доказано участие таурина в конъюгации желчных кислот, стабилизации мембран, осморегуляции, модуляции клеточного уровня кальция, стабилизации антиоксидантного состояния. Низкие уровни таурина сопровождаются различными патологическими состояниями, включая кардиомиопатию, дегенерацию сетчатки, задержку роста, гиперхолестеринемия, нарушения функции печени, муковисцидоз [2, 7]. Показано, что при стрессе общий пул свободных аминокислот плазмы крови резко повышается, в том числе и уровень таурина, а дополнительное введение таурина защищает печень от гепатотоксического действия ксенобиотиков [1, 7]. Цинк входит в состав большого количества ферментов, в том числе антиоксидантной системы, регулирующих апоптоз и экспрессию генов. Взаимодействие таурина с  $Zn^{2+}$  во многом определяют развитие многих органов, в том числе ЦНС [3, 4].  $ZnSO_4$  иногда используют в качестве пищевой добавки, т.к. эта соль цинка признана безопасной. В литературе описаны в основном токсические проявления парентерально вводимых солей цинка, которые включают гипотензию, диарею, рвоту, отёк лёгких, желтуху, гиперамилазмию, олигурию, анемию, тромбоцитопению [3, 4]. Есть основания полагать, что совместное введение таурина и цинка может не только нивелировать негативные влияния последнего, но и обеспечивать усиление эффектов вводимой аминокислоты [6, 8]. Между тем в литературе практически отсутствуют данные о метаболических эффектах совместно вводимых в фармакологических дозах таурина и цинка.

Целью работы явилось изучение изменений в пуле свободных аминокислот плазмы крови и ткани печени после однократного совместного введения в организм животных таурина и цинка сульфата.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самках линии Вистар массой 220 – 260 г. Композицию, состоящую из таурина (“Fluka”) и цинка сульфата (“Белреакхим”, хч)(16:1), вводили внутривнутрибрюшинно однократно в дозе 400 мг/кг массы из расчета 1 мл смеси на 100 г массы животного. Вводимая доза таурина составляла примерно 1/15  $DL_{50}$  [2], а цинка сульфата — 1/4 от высшей разовой дозы [4]. Декапитацию проводили через 1 и 24 ч. Животные контрольной группы получали инъекцию физиологического раствора. В депротенинизированных 0,2н хлорной кислотой образцах плазмы крови и ткани печени определяли содержание свободных аминокислот на автоматическом анализаторе аминокислот Т339М (Чехия). В качестве внутреннего стандарта использовали норлейцин. Математическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ из пакета Statistica.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что однократное введение животным высокой дозы таурина (650 мг/кг, 1/10  $LD_{50}$ ) приводит к 2 – 3-кратному увеличению содержания таурина в плазме крови и ткани печени. При этом показано уменьшение уровня других аминокислот — метионина, аланина, серина, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и ароматических аминокислот. Регистрируется активация реакций гликолиза и ферментов цикла трикарбоновых кислот [1]. В нашем эксперименте через 1 ч содержание таурина в плазме крови резко повышалось (табл. 1), а общее количество достигало 10 % введенной дозы. Это, вероятно, приводит к торможению метаболизма цистина (цистеина), уровень которого повышался почти в 3 раза (см. табл. 1).

Анализ аминокислотного пула плазмы крови выявил общее снижение концентраций большинства аминокислот через 1 ч после введения композиции (см. табл. 1). Содержание заменимых аминокислот умень-

<sup>1</sup> ЦНИЛ (зав. — В. М. Шейбак) Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь, Гродно, 230015, ул. Горького, 80.

Таблица 1. Концентрации свободных аминокислот в плазме крови крыс после введения композиции, содержащей таурин и цинка сульфат, мкМ

Аминокислота	Контроль	1 ч	24 ч
Таурин	180 ± 13,5	12231 ± 1777*	145 ± 19,6 <sup>#</sup>
Аспартаг	27 ± 1,3	25 ± 2,92	22 ± 2,05
Треонин	381 ± 60,3	123 ± 16,4*	328 ± 48,1 <sup>#</sup>
Серин	420 ± 38,4	305 ± 17,1*	437 ± 39,4 <sup>#</sup>
Глутамин	1344 ± 71,1	998 ± 39,6*	1335 ± 84,3 <sup>#</sup>
Глутамат	297 ± 9,66	197 ± 13,6*	274 ± 15,3 <sup>#</sup>
Пролин	194 ± 34,9	219 ± 21,6	158 ± 33,0
Глицин	486 ± 34,2	425 ± 28,5	447 ± 59,2
Аланин	522 ± 31,2	497 ± 19,8	592 ± 87,2
Цитруллин	83 ± 13,5	97 ± 6,40	87 ± 10,4
α-Аминомасляная кислота	49 ± 3,75	38 ± 5,80	38 ± 3,87
Валин	141 ± 9,1	95 ± 3,53*	131 ± 6,99 <sup>#</sup>
Цистин	35 ± 2,9	108 ± 17,0*	36 ± 3,87 <sup>#</sup>
Метионин	43 ± 2,6	34 ± 2,48*	37 ± 5,65
Изолейцин	69 ± 9,3	40 ± 4,13*	65 ± 6,24 <sup>#</sup>
Лейцин	113 ± 11,6	72 ± 5,64*	99 ± 7,08 <sup>#</sup>
Тирозин	29 ± 4,0	19 ± 4,19	21 ± 2,52
Фенилаланин	37 ± 3,2	26 ± 2,11*	34 ± 2,04 <sup>#</sup>
Орнитин	208 ± 37,2	162 ± 7,79	205,1 ± 34,8
Лизин	21 ± 1,2	13 ± 1,14*	17 ± 2,82
Гистидин	390 ± 27,8	167 ± 6,13*	309 ± 28,9 <sup>#</sup>

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 различия достоверны ( $p < 0,05$ ) относительно: \* — контроля, <sup>#</sup> — значений через 1 ч.

шилось в среднем на 19 %, а незаменимых на 44 %. В результате соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты увеличилось с 2,76 в контрольной группе до 3,87 через 1 ч после введения композиции. Это обусловлено, главным образом, падением концентраций треонина (на 68 %), валина (на 23 %), метионина (на 21 %), изолейцина (на 42 %), лейцина (на 36 %), фенилаланина (на 30 %) и лизина (на 38 %). Среди заменимых аминокислот достоверно меньше контрольных уровней были концентрации серина (на 27 %), глутамина (на 26 %), глутамата (на 44 %) и гистидина (на 57 %).

Через 1 ч после введения композиции почти в 4,5 раза увеличилась концентрация таурина в ткани печени (табл. 2), при этом уровень цистина в этой ткани снизился почти в 2 раза (на 46 %). Увеличение содержания в печени аланина (на 120 %) и падение уровней глутамина, глицина и гистидина (на 54, 35 и 50 % соответственно), наряду с известным повышением после введения таурина активности митохондриальных ферментов [1], подтверждает активацию метаболизма глюкозы после введения исследуемой композиции. При этом снижение уровня гистидина может быть связано с усиленной нагрузкой биогенного амина гистамина.

Через 24 ч после парентерального введения композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата, в плазме крови уровни свободных аминокислот по существу не отличались от контрольных значений (см. табл. 1)

тем не менее соотношение фенилаланин/тирозин было выше, чем в контрольной группе (1,62 против 1,28), так же как и соотношение разветвленные аминокислоты/ароматические аминокислоты (5,36 против 4,89). В ткани печени через сутки после введения композиции обнаружено снижение уровней метионина и цистина (на 47 и 42 % соответственно), а также концентраций орнитина (на 34 %) и фосфоэтаноламина (на 41 %), см. табл. 2.

Взаимодействие таурина с катионом  $Zn^{2+}$ , вероятно, является существенным механизмом многих эффектов, в которых участвует таурин, и которые, в свою очередь, могут влиять на тканевое содержание таурина. Показано, что совместное введение таурина и цинка стабилизирует клеточные мембраны [7]. Можно предположить конкуренцию между  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  на уровне плазматических мембран, поскольку изменением концентрации последнего обусловлены многие известные эффекты таурина [5, 8, 9].

## ВЫВОД

Однократное внутрибрюшинное введение животным композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата в дозе 400 мг/кг, приводит к 60 – 70-кратному повышению уровня таурина в плазме крови, что является потенциально нетоксичным, способствует снижению содержания аминокислот в плазме крови, модулирует обмен серусодержащих аминокислот.

Таблица 2. Концентрации свободных аминокислот в ткани печени крыс после введения композиции, содержащей таурин и цинка сульфат, мкМ

Аминокислота	Контроль	1 ч	24 ч
Цистеиновая кислота	1080 ± 121	1031 ± 160	1043 ± 143
Таурин	5573 ± 1056	26156 ± 814*	5941 ± 2823 <sup>#</sup>
Фосфоэтаноламин	2267 ± 229	2417 ± 316	1342 ± 219* <sup>#</sup>
Аспаргат	27169 ± 2895	27274 ± 1899	31690 ± 1825
Треонин	3942 ± 745	2035 ± 363	2335 ± 913
Серин	4989 ± 277	5756 ± 1008	4726 ± 400
Глутамат	3577 ± 148	2626 ± 599	4627 ± 716
Глутамин	50847 ± 1506	23596 ± 4298*	52276 ± 2767 <sup>#</sup>
Пролин	35 ± 10	50 ± 7	61 ± 9
Глицин	11799 ± 862	7742 ± 623*	10008 ± 787 <sup>#</sup>
Аланин	3132 ± 626	6922 ± 839*	4343 ± 474 <sup>#</sup>
Цитруллин	158 ± 12	294 ± 52*	222 ± 37
α-Аминомасляная кислота	207 ± 41	99 ± 19*	154 ± 60
Валин	395 ± 22	398 ± 25	367 ± 25
Цистин	76 ± 10	41 ± 6*	44 ± 9
Метионин	128 ± 7	116 ± 31	81 ± 17*
Цистатионин	109 ± 21	134 ± 34	92 ± 27
Изолейцин	348 ± 28	343 ± 47	289 ± 17
Лейцин	694 ± 50	628 ± 64	576 ± 26
Тирозин	286 ± 24	278 ± 52	277 ± 22
Фенилаланин	474 ± 38	423 ± 24	473 ± 36
α-Аланин	222 ± 9	182 ± 19	240 ± 18
Этаноламин	1894 ± 248	1925 ± 210	1516 ± 251
Орнитин	504 ± 40	475 ± 22	386 ± 20* <sup>#</sup>
Лизин	1197 ± 139	1131 ± 95	859 ± 81
Гистидин	1460 ± 91	729 ± 141*	1258 ± 41 <sup>#</sup>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Нефедов, В. М. Шейбак, Ю. М. Островский, *Вопр. питания*, 6, 30 – 34 (1990).
2. Л. И. Нефедов, *Весці АН Беларусі*, 3 – 4, 99 – 106 (1992).
3. В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак, *Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов*, Гродно (2003).
4. K. Grungreiff, *J. Trace Elements in Experimental Medicine*, **15**, 67 – 78 (2002).
5. A. E. Idrissi and E. Trenkner, *Adv. Exp. Med Biol.*, **526**, 527 – 36 (2003).
6. L. Lima, F. Obregon, and S. Cubillos, *Nutr Neurosci.*, **4**(6), 439 – 43 (2001).
7. H. Pasantes-Morales, C. E. Wright, and G. E. Gaull, *J. Nutr.*, **114**(12), 2256 – 61 (1984).
8. G. B. Schuller-Levis and E. Park, *FEMS Microbiol Lett.*, **226**(2), 195 – 202 (2003).
9. P. P. Stapleton, H. P. Redmond, and D. J. Bouchier, *Adv. Exp. Med Biol.*; **442**, 183 – 92 (1998).

Поступила 04.12.06

## INFLUENCE OF TAURINE – ZINC SULFATE COMPOSITION ON THE FREE AMINO ACID LEVEL IN BLOOD PLASMA AND LIVER

V. M. Sheibak, V. Yu. Smirnov, G. M. Sukhotskaya, and M. V. Goretskaya

Grodno State Medical University, ul. Gor'kogo 80, Grodno, 230015 Belarus

The intraperitoneal injection of taurine – zinc sulfate composition (400 mg/kg body weight) led to a considerable increase in the plasma taurine levels, activated the hepatic uptake of free amino acids, and modulated the metabolism of sulfur-containing amino acids.