

УДК [612.36+612.33]:616.36-008.6:616.89-008.441.13

*В. М. ШЕЙБАК, И. В. НИКОЛАЕВА, В. Ю. СМИРНОВ, О. Б. ОСТРОВСКАЯ,
Р. И. КРАВЧУК, С. А. ОСТРОВЦОВА*

ВКЛАД ТОНКОГО И ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА В АМИНОКИСЛОТНЫЙ ДИСБАЛАНС ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

В работе приведен анализ структуры микробно-тканевого комплекса тонкого, толстого кишечника, а также аминокислотного фонда печени крыс после однократного внутрижелудочного введения этанола в дозе 4,5 г/кг массы. Гистологический анализ препаратов тощей кишки у крыс, получавших этанол, показал умеренное повышение наполнения секретом бокаловидных клеток крипт и ворсинок слизистой оболочки, а также выраженное утолщение гликопротеинсодержащего слоя, покрывающего боковые поверхности ворсинок. Анализ аминокислотного фонда в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника этих животных выявил снижение концентрации треонина, ключевой аминокислоты для синтеза муцинов и формирования гликокаликса, а также белков, необходимых для пролиферации клеток и осуществления межклеточных коммуникаций (глицин, цистатионин, орнитин, аланин и фосфоэтаноламин). При этом в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника регистрировали увеличение численности условно-патогенных лактозонегативных бактерий группы кишечной палочки, а также анаэробных спорообразующих бактерий на фоне обеднения популяции лактозопозитивных энтеробактерий. Анализ концентраций свободных аминокислот и их производных в исследуемых тканях выявил выраженный аминокислотный дисбаланс, во многом обусловленный (как показал корреляционный анализ) изменениями, наблюдаемыми в толстом кишечнике.

Ключевые слова: этанол, кишечник, печень, свободные аминокислоты.

Введение. Абсорбция этанола в желудочно-кишечном тракте осуществляется через слизистую оболочку путем простой диффузии, в основном (70 %) – в тонком кишечнике. Метаболизм алкоголя начинается в клетках кишечника, но, главным образом, происходит в гепатоцитах, алкогольдегидрогеназами (ADH), каталазой или цитохромом P450 2E1 до ацетальдегида, который затем окисляется до ацетата альдегиддегидрогеназой (ALDH) [3]. При умеренном потреблении алкоголя 90 % его метаболизируется за счет окислительного превращения ферментами алкогольдегидрогеназы, в то время как микросомальная этанол-окислительная система (MEOS) обрабатывает оставшиеся 10 %. Последний путь приобретает большее значение при значительном увеличении потребления алкоголя. В свою очередь, именно MEOS приводит к образованию свободных радикалов кислорода, которые могут вызывать повреждение клеток. Помимо печени, ферменты, участвующие в окислительном метаболизме алкоголя, присутствуют в слизистой оболочке кишечника, поскольку кишечные бактерии производят ацетальдегид [17].

Исследования показали, что дисбиоз кишечника, который сопровождается чрезмерным ростом грамотрицательных бактерий, может быть вызван токсическим действием этанола или косвенными механизмами, такими как изменение перистальтики кишечника, выделением желудочного сока, нарушенным метаболизмом желчных кислот и повышением pH в просвете кишечника [3, 12, 15, 20, 21]. Поступление этанола изменяет биоразнообразие кишечного микробиоценоза и приводит к резким колебаниям структуры микробиоценоза, способствуя развитию дисбактериоза и воспалению кишечника [6, 14, 25]. При различных экспериментальных вариантах введения этанола у животных наблюдается

тенденция к уменьшению количества бактерий с противовоспалительной активностью, таких как типы *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, и увеличению количества бактерий с провоспалительной активностью (*Proteobacteria*) [14, 25]. В отличие от хронического употребления алкоголя, экспериментальные модели интенсивной алкоголизации не показывают однозначных результатов даже при использовании аналогичных экспериментальных дизайнов [9, 22].

Интенсивная алкоголизация приводит к нарушению целостности кишечного барьера, что в сочетании с повреждением слизистой оболочки, увеличивает его проницаемость [25]. Метаболиты этанола (ацетальдегид), а также провоспалительные изменения микробиома кишечника подавляют экспрессию белков плотных контактов, в результате чего эпителиальный слой становится более проницаемым. Таким образом, токсическое действие этанола дополняется перемещением бактерий или компонентов микробных мембран в кровотоки [16, 18, 25].

Основные продукты ферментации пищевых волокон, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, ацетат, пропионат и бутират), считаются одним из основных прямых или косвенных посредников взаимодействия микробиоты, кишечника и мозга. Наибольшая продукция КЦЖК происходит в проксимальном отделе толстой кишки, где они быстро и эффективно всасываются, поскольку с фекалиями выводится только 10 % образующихся соединений [10, 13]. Следует отметить, что поступление этанола вызывает существенные изменения транспортных потоков аминокислот в кишечнике, которые во многом определяются продолжительностью и интенсивностью алкогольной интоксикации [6, 7].

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах массой 180–220 г, при свободном доступе животных к пище и воде, которые находились на стандартном рационе вивария. 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 разделены на две группы. Контрольной группе внутрижелудочно вводили 1 мл на 100 г/массы физиологического раствора NaCl. Опытной группе – 25 % раствор этанола в дозе 4,5 г/кг массы тела однократно. Декапитацию животных осуществляли через сутки. Для анализа использовали печень и микробно-тканевый комплекс тонкого и толстого кишечника [1]. Бактериологическое исследование проводили по стандартной методике [2]. Образцы тканей для определения свободных аминокислот забирали и замораживали в жидком азоте. Количественная и качественная идентификация свободных АК и их дериватов проводилась методом обращеннофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм) [2]. Образцы тонкого кишечника фиксировали в жидкости Карнуа и заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 и 10 мкм окрашивали гематоксилином-эозином, содержание мукополисахаридов оценивалось ШИК-реакцией. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leica DFC 320, Германия) и программы анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0.437.0 (серийный номер 31415926535897) и Microsoft Excel 2002 (10.2701.2625) (серийный номер 54521-750-6140064-17384). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции (r) Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Однократное внутрижелудочное введение этанола в дозе 4,5 г/кг массы приводило к снижению в муциновом слое толстого кишечника численности лактоза-позитивных бактерий группы кишечной палочки (БГКП) (на 41 %), при повышенном содержании условно-патогенных лактоза-негативных энтеробактерий (на 59 %), а также анаэробной спорообразующей флоры (на 16 %). Следует отметить, что количество лактобактерий и бифидобактерий достоверно не изменялась (таблица 1).

Таблица 1. Изменения пристеночной микрофлоры толстого кишечника крыс при внутрижелудочном однократном введении этанола в дозе 4,5 г/кг (нмоль/г ткани, Ме (25;75%))

Изучаемый показатель	Содержание живых бактерий в микробно-тканевом комплексе, lg КОЕ/г., (Ме (25;75%))	
	Контроль	Этанол 1
БГКП (лактозапозитивные)	6,6 (5,41; 6,67)	3,9* (2,70; 3,95)
БГКП (лактозанегативные)	3,2 (2,95; 3,09)	4,8* (4,08; 4,85)
Общее число аэробов	6,7 (5,71; 6,85)	5,8 (5,60; 6,34)
Лактобактерии	5,0 (4,78; 5,15)	5,3 (5,08; 5,78)
Общее количество спорообразующих анаэробов (клостридии)	5,6 (5,60; 6,00)	6,5* (6,30; 7,30)
Бифидобактерии (по наличию в мазке из соответствующего разведения)	6,8 (6,30; 6,95)	6,6 (6,08; 6,85)

Примечание: * – отмечены статистически значимые отличия $p \leq 0,05$

Гистологический анализ препаратов тощей кишки показал, что в контрольной и в опытной группе не наблюдалось существенных изменений в собственно слизистой оболочке, кровеносных сосудах и мышечном слое стенки тонкого кишечника. Вместе с тем, отмечается умеренное повышение наполнения секретом бокаловидных клеток крипт и ворсинок слизистой оболочки, а также выраженное утолщение гликопротеинсодержащего слоя, покрывающего боковые поверхности ворсинок (рисунок 1).

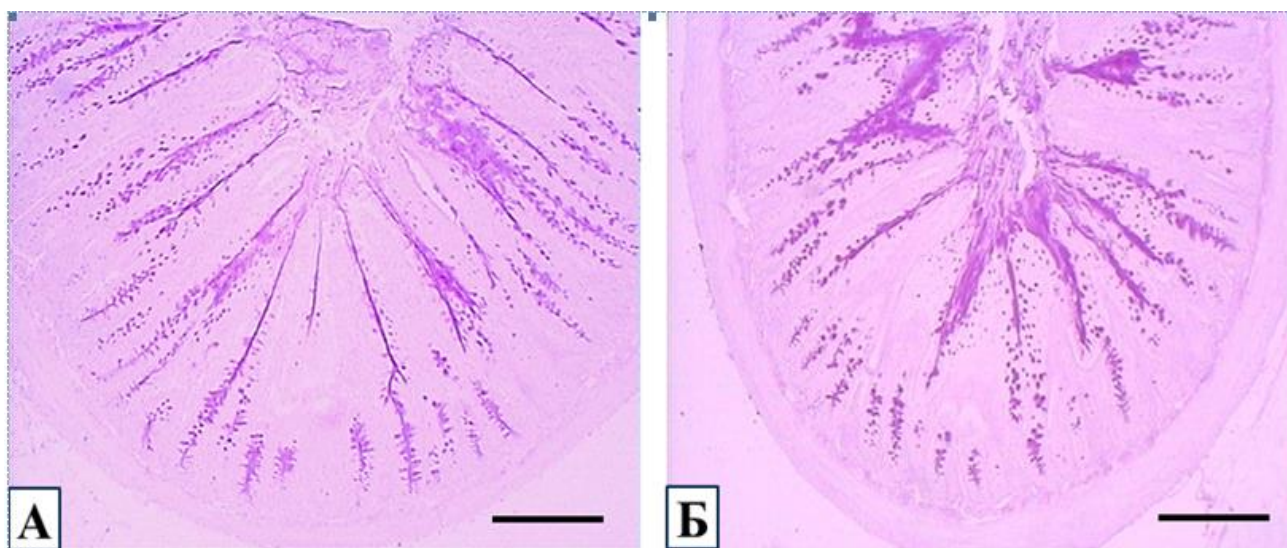


Рисунок 1. Стенка тощей кишки. А – «Контроль», Б – «Этанол». Окраска гематоксилином и эозином. Мерный отрезок 200 мкм

Через сутки после однократного введения этанола в дозе 4,5 г/кг массы в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника происходит увеличение содержания треонина (на 41 %) при одновременном снижении уровней глицина (на 38 %) и аланина (на 10 %), что отразилось на уменьшении индекса заменимые/незаменимые аминокислоты (на 15 %), свидетельствующий о преимущественном вкладе незаменимых аминокислот в обогащении аминокислотного пула энтероцитов тонкого кишечника. Повышение пула треонина является доказательством торможения его использования для биосинтеза муцинов кишечника [11]. Одновременно, ниже контрольных значений регистрировали концентрации фосфоэтаноламина (на 30 %), что свидетельствует о влиянии этанола на метаболизм фосфолипидов в мембранах энтероцитов, влекущее за собой изменения в транспорте нутриентов [24]. Обнаружено значительное снижение концентрации цистатионина (на 34 %)

привело к повышению метаболического индекса серин/цистатинин (13,5 против 7,6 в контроле), который отражает нарушения метаболизма аминокислот, предшественников метионина и цистеина по пути транссульфирования [11].

Кишечник, один из органов (кроме печени), содержащих все ферменты цикла мочевинообразования и снижение уровня орнитина (на 45 %), возможно, свидетельствует о повышенной его утилизации для детоксикации аммиака или переключение метаболизма аммиака на синтез глутамина с помощью фермента глутаминсинтетазы [4]. Одновременно, орнитин может быть использован для продукции полиаминов, необходимых для регенерации энтероцитов. Неметаболизируемые в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника для синтеза белка аминокислоты катаболизируются, о чем свидетельствует увеличение концентрации α -аминомасляной кислоты (на 95 %), которая является продуктом окислительной деградации аминокислот [20] (таблица 2).

Таблица 2. Концентрации свободных аминокислот и азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника крыс, получавших этанол однократно в дозе 4,5 г/кг (нмоль/г ткани, Ме (25;75%), представлены только статистически значимые отличия

Показатели	Контроль	Этанол (4,5 г/кг)
Треонин	550 (443; 625)	775* (633; 812)
Глицин	768 (641; 1085)	475*(455;530)
Фосфоэтаноламин	589 (388;927)	410* (337; 551)
Цистатинин	70,2 (62,21; 74,89)	46,2* (32,69;55,78)
Аланин	1301 (1251;1561)	1182* (1030; 1293)
α - аминомасляная кислота	6,0 (4,49; 8,75)	11,7* (9,90; 16,27)
Орнитин	130 (114;144)	72,2* (69,00;80,93)
Соотношение заменимые.незаменимые	2,7 (2,40; 3,29)	2,3 (1,96; 2,36)
Соотношение серин/цистатинин	7,6 (6,32; 8,05)	9,38* (8,16;13,45)

Примечание: * – отмечены статистически значимые отличия $p \leq 0,05$

Толстый кишечник. Через сутки после однократного внутрижелудочного введения этанола в дозе 4,5 г/кг массы в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника происходит увеличение концентрации треонина (на 43 %), цитруллина (на 64 %), β -аминомасляной кислоты (на 58 %), α -аминомасляной кислоты (на 91 %). Одновременно ниже контрольных значений были концентрации цистатинина (на 37 %), фосфоэтанолamina (на 31 %), гидроксизина (на 42 %). Повышение концентрации цитруллина отразилось на метаболическом соотношении аргинин/цитруллин, которое регистрировали выше контроля (в 3 раза). Одновременно были увеличены соотношения серин/цистатинин (на 63 %) и метионин/цистатинин (на 59 %) (таблица 3). Как показывают данные литературы, увеличение концентрации свободного треонина может свидетельствовать о снижении наработки бокаловидными клетками муцина. Повышение количества азотсодержащих метаболитов аминокислот свидетельствует об использовании микрофлорой внутрикишечных аминокислот в качестве источника азота. Активация пролиферации микробиома подтверждается увеличением количества цитруллина [11]. Снижение уровня цистатинина указывает на возможное торможение в энтероцитах пути транссульфирования и снижение синтеза цистеина (а в последующем и глутатиона).

Таблица 3. Концентрации свободных аминокислот и азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника крыс, получавших этанол однократно в дозе 4,5 г/кг (нмоль/г ткани, Ме (25;75%), представлены только статистически значимые отличия

Показатели	Контроль	Этанол (4,5 г/кг)
Треонин	532,4 (427;572)	763* (686;842)
Цистатинин	107 (90,36;114,58)	67,3* (51,05;77,85)
Цитруллин	39,5 (33,07;49,11)	14,1* (11,87;19,53)
бАВА	2,9 (2,13;4,11)	4,7* (3,94;5,22)
α -аминомасляная кислота	15,9 (13,37;19,94)	30,3* (24,76;32,44)
Фосфозаноламин	877 (758;969)	608* (438;689)
Гидроксилизин	155 (121;192)	88,9* (81,55;95,87)
Показатели	Контроль	Этанол (4,5г/кг)
Треонин	532,4 (427;572)	763* (686;842)

Примечание: * – отмечены статистически значимые отличия $p \leq 0,05$

Печень. Через 24 часа после внутрижелудочного поступления этанола в печени увеличивалось суммарное количество азотсодержащих производных и метаболитов аминокислот (на 20 %, $p = 0,02$), что привело к снижению индекса протеиногенные аминокислоты/производные (на 34 %). Несмотря на отсутствие колебаний индивидуальных концентраций незаменимых аминокислот, наблюдали тенденцию к повышению их общей суммы (1533 нмоль/г и 1908 нмоль/г, соответственно), что отразилось на уменьшении индекса заменимые/незаменимые аминокислоты (на 19 %). Аналогичным образом были снижены концентрации заменимых аминокислот: глутамата и аланина (на 26 и 27 %), аргинина (на 31 %), гистидина (на 42 %); на фоне увеличения уровней глицина (в 2,5 раза), а также небелковых аминокислот: таурина (на 37 %), гомосерина (на 74 %), цистатинина (на 69 %), α -аминомасляной кислоты (в 2,6 раза) (таблица 4).

Таблица 4. Концентрации свободных аминокислот и азотсодержащих производных в печени крыс, получавших этанол однократно в дозе 4,5 г/кг (нмоль/г ткани, Ме (25;75%), представлены только статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$)

Показатели	Контроль	Этанол (4,5 г/кг)
Аргинин	12,42 (10,06;14,15)	8,54* (6,75;10,05)
Глутамат	2103 (1726;2320)	1558* (1403;1727)
Глицин	878 (727;1244)	2195* (2102;2546)
Гистидин	502 (487;549)	293* (206;324)
Аланин	1635 (1491;1883)	1197* (1099;1296)
Таурин	748 (650;847)	1023* (951;1378)
Цистатинин	114 (106;161)	193* (168;219)
α -аминомасляная кислота	28,90 (19,92;43,77)	70,46* (47,06;80,85)
Гомосерин	161 (104;229)	279* (185;499)

Примечание: * – отмечены статистически значимые отличия $p \leq 0,05$

Изменения азотсодержащих соединений в печени определяются не только метаболизмом в этом органе, но и потоком из кишечника по воротной вене, что может влиять как на доступность субстратов для дальнейшего превращения, так и определять направленность метаболических потоков.

Корреляционный анализ между содержанием протеиногенных аминокислот и азотсодержащих метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и печени контрольной группы показал наличие положительной корреляционной связи аспарагин-глутамат ($r = 0,81$), аланин-аспарагин ($r = 0,75$) и одной отрицательной корреляционной связи аспарагин-аспартат ($r = -0,75$). Однако, после однократного внутрижелудочного введения этанола число подобных корреляций увеличивается в 3 раза. Так, наблюдается корреляционная связь между АРУЦ (лейцин, изолецин, валин) микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника с общей суммой протеиногенных аминокислот печени ($r = 0,83$). Поскольку первый этап метаболизма АРУЦ проходит во внепеченочных тканях (мышцы), то интересно, что коррелируют суммы незаменимых аминокислот и АРУЦ с количеством заменимых аминокислот ($r = 0,87$ и $r = 0,85$, соответственно). Анализ корреляционных связей отдельных аминокислот и их производных выявил положительную связь между концентрациями глутамин ($r = 0,77$) в двух анализируемых тканях, а также аланина ($r = 0,78$) и аланина-аспарагина ($r = 0,78$). Отрицательная корреляционная связь регистрировалась в отношении уровней глицин-гистидин и глицин-аргинин ($r = 0,77$ и $r = 0,75$, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ между концентрациями свободных аминокислот и азотсодержащих производных в микробно-тканевом комплексе

толстого кишечника и печени выявил в контрольной группе животных 11 положительных корреляционных связей и 15 отрицательных. В группе животных, которым вводили однократно этанол, количество корреляционных связей увеличивается на 35 %, из которых положительных – 34, отрицательных – 6.

Выводы.

1. Анализ аминокислотного фонда в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника выявил снижение концентрации треонина, ключевой аминокислоты для синтеза муцинов и формирования гликокаликса. Одновременно в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника уменьшаются концентрации соединений, необходимых для пролиферации клеток и осуществления межклеточных коммуникаций (глицин, цистатинин, орнитин, аланин и фосфоэтанолламин).

2. Введение этанола в дозе 4,5 г/кг массы вызывает умеренное повышение наполнения секретом бокаловидных клеток крипт и ворсинок слизистой оболочки тощей кишки, а также выраженное утолщение гликопротеинсодержащего слоя, покрывающего боковые поверхности ворсинок.

3. Внутрижелудочное введение этанола вызывает выраженный аминокислотный дисбаланс в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника.

4. В микробно-тканевом комплексе толстого кишечника острая алкогольная интоксикация приводит к увеличению численности условно-патогенных лактозонегативных бактерий группы кишечной палочки, а также анаэробных спорообразующих бактерий на фоне обеднения популяции лактозапозитивных энтеробактерий.

5. Наблюдаемый в ткани печени через 24 ч после введения однократной токсической дозы этанола аминокислотный дисбаланс во многом предопределен (как показывает корреляционный анализ) изменениями, наблюдаемыми в толстом кишечнике.

Литература:

- [1]. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Сак Е.И. Эволюция понятия микробно-тканевого комплекса кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. 183. Т.11. Р. 4–11.

- [2]. Николаева И.В., Шейбак В.М., Островская О.Б., Островцова С.А. Влияние ацетаминофена на структурно-функциональное состояние толстого кишечника и кишечной микрофлоры // Проблемы экологии. 2023. Т. 22. №2. С. 78–87.
- [3]. Butts M., Sundaram V.L., Murughiyan, U. et al. The Influence of Alcohol Consumption on Intestinal Nutrient Absorption: A Comprehensive Review // *Nutrients*. 2023. Vol.15. № 1571.
- [4]. Butts M., Singh Paulraj R., Haynes J. et al. Moderate alcohol consumption inhibits sodium-dependent glutamine co-transport in rat intestinal epithelial cells in vitro and ex vivo // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. № 2516.
- [5]. Bjørkhaug S.T., Aanes H., Neupane S.P. et al. Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption // *Gut Microbes*. 2019. Vol. 10. P. 663–675.
- [6]. Calleja-Conde J., Echeverry-Alzate V., Bühler K.M. et al. The immune system through the lens of alcohol intake and gut microbiota // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. № 14. P. 74–85.
- [7]. Chalvon-Demersay T., Luise D., Le Floc'h N. et al. Functional amino acids in pigs and chickens: implication for gut health // *Front Vet Sci*. 2021. Vol. 8. P. 663–727.
- [8]. Chopyk D.M., Kumar P., Raeman R. et al. Dysregulation of junctional adhesion molecule-A contributes to ethanol-induced barrier disruption in intestinal epithelial cell monolayers. // *Physiol. Rep*. 2017. Vol. 5 №. e13541.
- [9]. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. The microbiota-gut-brain axis // *Physiol. Rev*. 2019. Vol. 99. P. 1877–2013.
- [10]. Diether N.E., Willing B.P. Microbial fermentation of dietary protein: an important factor in diet–microbe–host interaction. // *Microorganisms*. 2019. Vol.7. P. 1–19.
- [11]. Dong, X.Y., Azzam M.M.M., Zou X.T. Effects of dietary threonine supplementation on intestinal barrier function and gut microbiota of laying hens // *Poult Sci*. 2017. Vol. 96. P. 3654–3663.
- [12]. Engen P.A., Green S.J., Voigt R.M., et al. The gastrointestinal microbiome: alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. // *Alcohol Res*. 2015. Vol. 37. P. 223–236.
- [13]. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P.C.K. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2018. Vol. 58. P. 1243–1249.
- [14]. Kosnicki K.L., Penprase J.C., Cintora P. et al. Effects of moderate, voluntary ethanol consumption on the rat and human gut microbiome // *Addict. Biol*. 2019. Vol. 24. P. 617–630.
- [15]. Lin R., Zhang Y., Chen L. et al. The effects of cigarettes and alcohol on intestinal microbiota in healthy men. // *J. Microbiol*. 2020. Vol. 58. P. 926–937.
- [16]. Mir H., Meena A.S., Chaudhry K.K. et al. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions, gut barrier dysfunction and liver damage in mice// *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1860. P. 765–774.
- [17]. Na H.K., Lee J.Y. Molecular basis of alcohol-related gastric and colon cancer. // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 18. P. 1116.
- [18]. Qamar N., Castano D., Patt C. et al. Meta-analysis of alcohol induced gut dysbiosis and the resulting behavioral impact // *Behav. Brain Res*. 2019. Vol. 376. P. 112196.
- [19]. Samak G., Gangwar R., Meena A.S. et al. Calcium channels and oxidative stress mediate a synergistic disruption of tight junctions by ethanol and acetaldehyde in Caco-2 Cell monolayers // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. P. 388–399.
- [20]. Stärkel P., Leclercq S., de Timary P. et al. Intestinal dysbiosis and permeability: The yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease // *Clin. Sci*. 2018. Vol. 132. P. 199–212.
- [21]. Stadlbauer V., Horvath A., Komarova I. A. Single alcohol binge impacts on neutrophil function without changes in gut barrier function and gut microbiome composition in healthy volunteers // *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14. № e0211703.
- [22]. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: A fundamental role in health and disease. *Expert Rev*. // *Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 11. P. 821–834.
- [23]. Vance J. E. Historical perspective: phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine from the 1800s to the present // *Journal of Lipid Research*. 2018. Vol. 59. № 6. P. 923–944.
- [24]. Vokurka S., Svoboda T., Rajdl D. et al. Serum citrulline levels as a marker of enterocyte function in patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation - a pilot study // *Med Sci Monit*. 2013. Vol. 19. P. 81–85.
- [25]. Xiao H.W., Ge C., Feng G.X. et al. Gut microbiota modulates alcohol withdrawal-induced anxiety in mice // *Toxicol. Lett*. 2018. Vol. 287. P. 23–30.

V. M. SHEIBAK, I. V. NIKOLAYEVA, V. Y. SMIRNOV, A. B. ASTROWSKAJA, R. I. KRAVCHUK,
S. A. ASTRAUTSOVA

**CONTRIBUTION OF THE SMALL AND LARGE INTESTINES TO AMINO ACID IMBALANCE
IN LIVER DURING ACUTE ALCOHOL INTOXICATION**

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Republic of Belarus

Summary

The paper presents the analysis of the structure of the microbial tissue complex of the small and large intestines, as well as the amino acid levels in liver, after a single intragastric administration of ethanol at dose of 4500 mg per kilogram of body weight. The experiments were performed on white outbred rats. Histological analysis of the preparations of jejunum showed a moderate increase in the filling of the goblet cells of the crypts and of the villi of mucous membranes by secret, as well as a pronounced thickening of the glycoprotein containing layer covering the lateral surfaces of the villi. Analysis of the amino acid pool in the microbial tissue complex of the small intestine revealed decrease of the concentration of threonine, a key amino acid necessary for synthesis of mucins and formation of glycocalyx, as well as decreased levels of the compounds necessary for cell proliferation and intercellular communication (glycine, cystathionine, ornithine, alanine and phosphoethanolamine). Increased number of opportunistic lactose negative bacteria belonging to the *Escherichia coli* group and of anaerobic spore-forming bacteria in the microbial tissue complex of the large intestine. Analysis of the concentrations of free amino acids and their derivatives in the large intestine and in liver revealed a pronounced amino acid imbalance that, as shown by correlation analysis, was mainly the consequence of changes observed in the large intestine.

Keywords: ethanol, intestine, liver, free amino acids.