

требование, was установлено.

*Шейбак В. М., Жмакин А. И., Тельшиева Г. М., Николаева И. В.,
Павлюковец А. Ю.*

ОПТИМИЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ОРЕГОНИНА (ДИАРИЛГЕПТАНОИД) НА МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛИМФОЦИТОВ

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Биологически активные вещества, выделенные из растений, в значительной мере являются уникальным источником гепатопротекторных, антиоксидантных, иммуномодулирующих, адаптогенных и нейротропных лекарственных средств [1]. Одним из классов полифенольных веществ, обнаруживаемых в различных растениях, являются диарилгептаноиды, которые относятся к классу соединений на основе 1,7-дифенилгептана, существующих в двух формах — линейной и циклической. Одним из наиболее известных диарилгептаноидов является 1,7-бис-(3,4-дигидроксифенил)-гептан-3-он-5-O-β-D-ксилопиронозид или орегонин.

Помимо фитоэстрогенного эффекта диарилгептаноидов выделенных из *Circuta comosa Roxb*, показан антибактериальный эффект орегонина в отношении *Staphylococcus aureus* [2]. Противовоспалительные свойства различных фитохимических соединений опосредуется через торможение продукции оксида азота (NO), синтеза простагландинов, лейкотриенов и цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, интерферон- γ (ИФН- γ) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Ранее нами был показан протекторный эффект орегонина в отношении кардиомиоцитов при различных типах экспериментальной кардиомиопатии [3].

Поскольку основным источником провоспалительных цитокинов являются клетки иммунной системы, целью исследования явился анализ свободных аминокислот в лимфоцитах тимуса и селезенки, изменения концентраций которых лежат в основе биосинтетических процессов, а также гистологическое строение тимуса и состав микрофлоры кишечника у животных, получавших орегонин.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 120–140 г. Животным в течение 10 дней внутрижелудочно вводили орегонин в дозе 5 мг/кг массы тела в сутки. Через 24 ч после последнего введения орегонина крыс декапитировали. Для исследования использовались ткани и лимфоциты селезенки и тимуса. Определение свободных аминокислот в хлорнокислых экстрактах диализатов лимфоцитов производили методом обращеннофазной ВЭЖХ, используя о-фталевый альдегид и 3-меркаптопропионовую кислоту, изократическое элюирование и детектирование по флуоресценции (231/445 нм). Морфологические исследования тимуса и селезенки проводили на парафиновых срезах, окрашенных гемотоксалин-эозином. В образцах фекалий и муциновом слое кишечника определяли содержание основных представителей микрофлоры: бифидо-

бактерий, лактобацилл, эшерихий, условно-патогенных энтеробактерий. Бактериологическое исследование проводили по стандартной методике [4]. Окончательный результат количественного содержания бактерий в грамме фекалий выражали как Ig KOE/г.

Результаты и обсуждение

Иммунотропные эффекты курсового введения орегонина подтверждаются изменениями гистологического строения тимуса крыс. Внутрижелудочное ежедневное поступление в организм орегонина вызывает увеличение ширины коркового вещества, что отразилось в увеличении соотношения корковое/мозговое вещество до $7 \pm 0,5$ по сравнению с $5 \pm 0,85$ в контрольной группе. В корковом веществе и соединительно-тканых прослойках помимо периферии дольки встречаются лимфобласты, выделяющиеся более крупными размерами и узкой слабо базофильной окраски цитоплазмой по периферии. При этом в тимусе кровеносные сосуды достаточно полнокровны, а размеры мозгового вещества в дольке уменьшены. В последнем чаще встречаются клетки эпителиальной стромы и макрофаги, увеличено количество телец Гассаля. Данные изменения могут свидетельствовать об активации функции и метаболизма в клетках тимуса.

После курсового введения орегонина в лимфоцитах тимуса повышалось соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты ($p < 0,05$) и снижался индекс аргинин/орнитин ($p < 0,05$), за счет увеличения концентрации орнитина. Метаболит аргинина орнитин является предшественником различных соединений, включая полиамины и пролин и, таким образом, выполняет важные функции в клеточной пролиферации. Курсовое ежедневное введение орегонина вызывало в лимфоцитах тимуса повышение концентраций серина (в 2,7 раза), треонина (в 2,1 раза) и, как указывалось выше, уровня орнитина (в 2,9 раза). При этом в лимфоцитах, выделенных из селезенки, при курсовом введении орегонина повышалось только соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты в 1,4 раза, что может свидетельствовать о более активном синтезе белка, при котором утилизируются в большей степени незаменимые аминокислоты.

Одновременно с иммуномодулирующим эффектом (изменение метаболизма в тимусе и селезенке, изменения морфологической структуры тимуса) после курсового введения орегонина наблюдали и модификацию состава микрофлоры кишечника крыс. В просветной микрофлоре снижалось количество банальных анаэробов ($9,1 \pm 0,14$ в сравнении с контрольной группой $9,9 \pm 0,20$), быстро- и медленнорастущих аэробов ($8,7 \pm 0,10$ и $8,5 \pm 0,23$ против $9,7 \pm 0,10$ и $9,3 \pm 0,29$ в контроле соответственно), отсутствовали лактозоотрицательная и газообразующая микрофлора, в пристеночной слизи повышалось общее количество анаэробов ($9,6 \pm 0,21$ против $8,6 \pm 0,28$) за счет увеличения популяций бифидобактерий ($8,8 \pm 0,20$ против $8,0 \pm 0,32$) и лактобактерий ($8,9 \pm 0,08$ в сравнении с $8,2 \pm 0,26$).

Выводы

Таким образом, курсовое введение орегонина оказывает иммуномодулирующий эффект, изменяя метаболизм аминокислот в различных классах лимфоцитов тимуса и селезенки, а также вызывая изменения морфологической структуры тимуса. Кроме того, внутрижелудочное введение орегонина влияет на микробиоценоз кишечника, что может лежать в основе известного эффекта этого соединения на синтез цитокинов иммунокомпетентными клетками и стимуляцию антиинфекционных механизмов иммунной защиты организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The effects of plant flavonoids on mammalian cells : implications for inflammation, heart disease, and cancer / E. Middleton [et al.] // Pharmacol. Rev. 2000. Vol. 52, N 4. P. 673–751.*
2. *Antimicrobial compounds from Alnus rubra / G. Saxena [et al.] // Int. J. Pharmacogn. 1995. Vol. 33. P. 33–36.*
3. *Effect of alder (Alnus incana) diarylheptanoid oregonin on cardiomyopathy of different types / J. Krasilnikova [et al.] // 4th international congress of mycology // Miology. 2011, Lille, France. P. 3.*
4. Шейбак, В. М. Мицробиоценоз толстого кишечника и содержание свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе крыс / В. М. Шейбак, И. В. Николаева, А. Ю. Павлюковец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. № 3. С. 50–58.

***Sheibak V. M., Zhmakin A. I., Telysheva G. M., Nikolayva I. V.,
Pauliukavets A. Y.***

The effect of oregonin (diarylheptanoid) on the intestinal microflora and metabolism of lymphocytes

One of the most known diarylheptanoid is 1,7-bis-(3,4-dihydroxyphenyl)-heptan- 3-one-5-O- β -D-xylopyranoside or oregonin. Administration of oregonin has an immunomodulatory effect of changing the metabolism of amino acids in lymphocytes, as well as causing changes the morphological structure of the thymus and influences the bacterial composition of the intestinal microbiocenosis.