CZU: 612.332.72:615.33

IMPACTUL AMESTECULUI DE PREPARATE ANTIMICROBIENE CU SPECTRU LARG DE ACȚIUNE ASUPRA ABSORBȚIEI MONOZAHARIDELOR ÎN INTESTINUL SUBȚIRE

Vladimir ȘEPTIȚCHI [1], ORCID ID:0000-0002-6306-7021, septitchi@mail.ru
Ana LEORDA [1], ORCID ID: 0000-0002-2923-8843
Olesea GROSUL-RAILEANU [2], ORCID ID: 0000-0002-4305-3503

[1] **Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, Republica Moldova**
[2] **Universitatea de Stat din Moldova, Chișinău, Republica Moldova**

Summary. The mixture of three broad-spectrum antimicrobials (amoxicillin, metronidazole, clarithromycin, AMC) signifi cantly 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.

Keywords: antibiotics, isolated intestinal loop, absorption, monosaccharides.

INTRODUCERE

Problema interacțiunii dintre antibiotice și nutrienți la nivelul sistemelor de transport ale intestinului subțire este foarte actuală pentru înțelegerea consecințelor asociate terapiei cu antibiotice, atât pentru sistemul digestiv în sine, cât și pentru metabolism, componența bacteriocenozei intestinale. Este bine cunoscut faptul, că terapia cu antibiotice duce adesea la reacții adverse din partea tractului gastrointestinal, cum ar fi: greață, diaree, vomă etc. [1], ceea poate fi asociat, de asemenea, cu posibile modificări ale absorbției nutrienților în intestinul subțire. În pofida importanței evidente a acestei probleme, impactul antibioticelor din diferite grupe asupra absorbției nutrienților și, în special, a monozaharidelor, în intestinul subțire a fost studiat extrem de insuficient, iar rezultatele obținute sunt adesea contradictorii [2-7], în timp ce efectul nutrienților asupra absorbției antibioticelor în intestinul subțire a fost studiat suficient de detaliat [8].

Scopul lucrării este de a studia efectul unui amestec de antibiotice (amoxicilină, metronidazol, claritromicină), utilizat în terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori,* asupra absorbției glucozei și fructozei în intestinul subțire.

MATERIAL ŞI METODE

Studiile au fost efectuate pe șobolani albi de laborator masculi cu o greutate de 180-220 g cu un segment izolat al intestinului subțire prin metoda Thiry-Vella, modificată de A.M. Ugolev și B.Z. Zaripov [9]. Pentru perfuzia zonei izolate a intestinului subțire, au fost utilizate soluții de glucoză cu concentrații inițiale ale substratului de 12,5; 25; 50; 75 și 110 mM și de fructoză cu o concentrație de 50 mM. Perfuzia a fost efectuată timp de 100 min, folosind o pompă peristaltică multicanal „Zalimp” (Polonia), care asigură o viteză stabilă de perfuzie apropiată de cea fiziologică (aproximativ 0,5 ml/min) [9]. Pentru a studia efectul amestecului de antibiotice (amoxicilină, metronidazol, claritromicină) asupra absorbției monozaharidelor, acestea au fost adăugate la soluția

de perfuzie în concentrație de 0,7 mg/ml^{-1}, astfel încât doza totală de antibiotice în perfuzie soluția a constituit 0,21 mg/ml^{-1} (0,21%). Pentru a evalua componenta activă a transportului glucozei, au fost folosite rezultatele experimentelor, privind introducerea în cavitatea segmentului izolat al intestinului subțire cu soluția de perfuzie a inhibitorului competitiv SGLT1 floridzină (2 mM). Concentrația de glucoză în soluțiile de perfuzie a fost determinată cu ajutorul kiturilor moderne Bio-Test (Republica Cehă). Pentru determinarea concentrației de fructoză a fost utilizată metoda colorimetrică Nelson, modificată de A.M. Ugolev **și** al. [10]. Analiza statistică a datelor obținute a fost efectuată, folosind testul t-Student.

REZULTATE ŞI DISCUȚII

S-a constatat, că amestecul de preparate antimicrobiene inhibă semnificativ absorbția de glucoză (25-110 mM), iar amploarea efectului său depinde de durata perfuziei și de concentrația de glucoză din soluția de perfuzie inițială. În cazul unei concentrații inițiale de glucoză în soluția de perfuzie de 50 mM, s-a înregistrat o scădere veridică a ratei de absorbție a acesteia sub influența antibioticelor începând cu al 30-lea minut de perfuzie experimentală. Efectul inhibitor al antibioticelor crește până la al 60-lea minut și continuă până la sfârșitul experimentului, astfel încât viteza de absorbție a glucozei sub influența antibioticelor este de 2 ori mai mică decât valorile de control. La concentrația de glucoză în perfuzatul inițial de 25 mM, se observă, de asemenea, și inhibarea absorbției sale sub influența antibioticelor, cu toate acestea, efectul inhibitor al complexului de preparate este mai puțin pronunțat, decât la o concentrație mai mare de glucoză – inhibarea veridecă a procesul de transport survine mai târziu – abia în minutul 50, iar amploarea efectului inhibitor este vizibil mai scăzută (diferența maximă față de valoarea de control nu depășește 42%). S-a depistat, că amestecul de antibiotice suprimă în mod semnificativ absorbția fructozei (50 mM) în ansa izolată a intestinului subțire, totuși, într-o măsură mai mică decât absorbția glucozei cu aceeași concentrație inițială. Astfel, o scădere veridică a absorbției fructozei se observă numai începând cu al 50-lea minut de perfuzie, în timp ce a glucozei – deja la al 30-lea minut; gradul maxim de suprimare a transportului fructozei de către complexul

de antibiotice constituie ceva mai mult de 40% (la minutul 70), în timp ce al glucozei – aproximativ 50% (la minutul 60). Începând cu al 70-lea minut de perfuzie, absorbția fructozei se stabilizează la nivelul de 35-40% din valoarea de control. Sub influența preparatelor antimicrobiene, constantele cinetice ale absorbției glucozei se modifică semnificativ (viteza maximă de transport (Jmax) scade, constanta vitezei de absorbție nesaturate (Kd) și constanta Michaelis (Kt) crește). Experimentele cu utilizarea floridzinei (2 mM) și a floretinei (2 mM) au arătat, că scăderea absorbției glucozei sub influența amestecului de preparate antimicrobiene se produce, în special, datorită unei reduceri semnificative a componentei active de transport al acesteia, mediată de proteina de transport SGLT1, în timp ce valoarea componentei nesaturabile a absorbției glucozei, mediată de transportorul GLUT2 nu se modifică sub influență (la concentrația inițială a glucozei de 25 și 75 mM), scade (la concentrația glucozei de 50 mM), sau crește (la concentrația glucozei de 110 mM). Creșterea componentei nesaturabile a absorbției glucozei sub influența preparatelor antimicrobiene la o concentrație mare de monozaharide în soluția de perfuzie este asociată, probabil, cu stimularea transportului său paracelular.

CONCLUZII

1. Amestecul de preparate antimicrobiene – amoxicilină, metronidazol și claritromicină, care sunt adesea utilizate în terapia de eradicare a infecției cu *Helicobacter pylori* în practica clinică, fiind introduse în cavitatea intestinului subțire, provoacă inhibarea procesului de absorbție a glucozei și, într-o măsură mai mică, a fructozei.
2. Modificarea absorbției glucozei se produce, în special, datorită unei reduceri semnificative a componentei active a transportului acesteia, mediată de proteina de transport SGLT1, precum și datorită modificării componentei pasive a absorbției, mediate de transportorul GLUT2.

REFERINȚE

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. Vol. 398. p. 123-146.

2. Giannella RA, Serumaga J, Walls D, Drake KW. Effect of clindamycin on intestinal water and glucose transport in the rat Gastroenterology. 1981. Vol. 80(5 pt 1). p. 907-913.
3. Debnam ES, Thompson CS. Effects of neomycin on galactose absorption across rat jejunum Br J Pharmacol. 1984. Vol. 82(3). – p. 673-677.
4. Barcina Y, Alcalde AI, Ilundain A, Larralde J. Effect of cephalexin and tetracycline on galactose absorption in rat small intestine // Drug Nutr Interact. 1986. Vol. 4(3). p. 299-307.
5. Alcalde AI, Barcina Y, Ilundain A, Larralde J. Effect of amoxicillin on galactose transport across rat small intestine Drug Nutr Interact. 1987. Vol. 5(2). p. 71-79.
6. Sanyal SN, Jamba L, Channan M. Effect of the antiprotozoal agent metronidazole (Flagyl) on absorptive and digestive functions of the rat intestine. Ann Nutr Metab. 1992. Vol. 36(4). p. 235-243.
7. Caballe C., Urdaneta E., Marzo F. Inhibition of in vitro intestinal absorption of d-galactose by cefroxadine, cefatrizine and cefaloglycin. Indian Journal of Pharmacology. 2003. Vol. 35(3). p. 163-167.
8. Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, et.al. Developing Solid Oral Dosage Forms. Pharmaceutical Theory and Practice, 2nd Edition. / Academic Press, 2017, - 1176 p.
9. 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.
10. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н. Исследование пищеварительного аппарата у человека (обзор современных методов). Л.: Наука, 1969, с. - 192-194.