

ВПЛИВ ЛІНЕКСУ ТА БІОСПОРИНУ НА ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН КРОВІ І ТКАНИН ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГІПЕРТИРЕОЗУ

А.А. Маковійчук, І.Ф. Мецишен, Н.В. Пашковська*

Буковинська державна медична академія, 58000 Чернівці, Україна

Досліджено вплив пробіотиків лінексу та біоспорину на про- та антиоксидантний стан крові і тканин шлунково-кишкового тракту за умов експериментального гіпертиреозу. Показано, що гіпертиреоз викликає оксидативний стрес, який проявляється підвищеним вмістом в плазмі крові і тканинах шлунково-кишкового тракту окисно-модифікованих білків. Введення на тлі експериментального гіпертиреозу лінексу і біоспорину впродовж 14 днів спричиняло виражену тенденцію до нормалізації показників про- та антиоксидантного захисту організму (малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону, каталази), особливо у лінекса.

Ключові слова: експериментальний гіпертиреоз, про- та антиоксидантний захист, шлунково-кишковий тракт, лінекс, біоспорин.

Збільшення частоти патології щитоподібної залози, зокрема її гіперфункції, обґрунтовує доцільність проведення експериментальних досліджень для деталізації механізмів відповідних захворювань, а також аналізу їх з метою ранньої діагностики, визначення прогнозу захворювання та вибору адекватної терапії.

Токсична дія надлишку гормонів щитоподібної залози призводить до ураження практично всіх органів і систем, в тому числі і шлунково-кишкового тракту [1]. Загальновідомо, що будь-які патологічні зміни в системі травлення, як правило, призводять до порушення кишкового біоценозу, що потребує медикаментозної корекції. Одним із загальноприйнятих методів запобігання і лікування порушень кишкового біоценозу є використання пробіотиків – лікарських препаратів, що містять бактерії, які входять до складу нормальної мікрофлори кишечника чи сприяють її нормалізації. До них відносяться біфідумбактерин, лактобактерин, біфікол. Перші два містять по одному компоненту мікрофлори кишечника, а біфікол – два, але із одного відділу кишки [2]. Проте оптимальнішим є використання багатокомпонентних препаратів, які містять природну мікрофлору із різних відділів кишечника [3]. До таких препаратів відносяться лінекс (“Лек”, Словенія) і біоспорин (Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України) [4].

Вільнорадикальне окиснення ненасичених вищих жирних кислот та окиснювальна модифікація білків і нуклеїнових кислот важливі як для нормальної життєдіяльності клітин, так і виникнення та перебігу багатьох, якщо не всіх, патологічних станів [5]. В даний час не викликає сумніву факт існування певного зв'язку між рівнем в організмі тиреоїдних гормонів і процесами вільнорадикального окиснення, хоча наявні дані часто неоднозначні і суперечливі [6].

Викладене вище і склало мету нашого дослідження — вивчити оксидантно-антиоксидантний стан організму за умов експериментального гіпертиреозу з метою розробки показань та протипоказань для використання еубіотиків лінексу і біоспорину при патології щитоподібної залози.

* Адреса для листування (Correspondence): Буковинська державна медична академія, Театральна площа, 2, 58000, Чернівці, Україна

Матеріал та методи

Експерименти виконані на 35 щурах-самцях, масою 180-200 г. Для моделювання гіпертиреозу тваринам впродовж 14 днів вводили перорально L-тироксин (L-Thyroxin "Berlin-Chemie") із розрахунку 200 мкг/кг маси тіла. Тварин розділяли на чотири групи: I – контроль (інтактні тварини), II – дослідна, що не лікувалась (внутрішньошлунково вводився фізіологічний розчин натрію хлориду із розрахунку 1 мл/100 г маси тіла), III – дослідна, що отримувала лінекс, і IV – дослідна, що отримувала біоспорин. Лінекс і біоспорин вводили внутрішньошлунково по одній дозі на 200 г маси тіла тварин впродовж двох тижнів. Під легким ефірним наркозом проводили евтаназію тварин. Кров стабілізували гепарином, центрифугували при 3000 об/хв протягом 15 хв і відокремлювали плазму від формених елементів. Еритроцити тричі відмивали холодним фізіологічним розчином натрію хлориду. У тварин забирали шлунок, тонку і товсту кишки, старанно промивали холодним фізіологічним розчином натрію хлориду, висушували фільтрувальним папером і готували гомогенати для аналізу.

В еритроцитах, плазмі крові, тканинах шлунково-кишкового тракту визначали вміст речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, – малоновий альдегід (МА) [7], а також окиснювально-модифіковані білки (ОМБ) [8], відновлений глутатіон [9] та активність каталази [10].

Крім того, за загальноприйнятою методикою [11] вивчали видовий склад та популяційний рівень мукозної мікрофлори кишечника з метою подальшої адекватної корекції виявлених змін.

Обробку експериментальних даних здійснювали варіаційно-статистичним методом із використанням критерію t Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Ми вивчили стан колонізаційної резистентності слизової оболонки тонкої та товстої кишок за умов експериментального гіпертиреозу. Встановлено, що підвищення функції щитоподібної залози викликає зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки та клубового відділу тонкої кишки за рахунок елімінації або дефіциту анаеробних біфідобактерій та лактобактерій, аеробних ентерококів. На тлі сформованого дисбактеріозу настає контамінація слизової оболонки кишечника умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами.

Експериментальний гіпертиреоз у щурів викликає підвищення в еритроцитах рівня МА на 52,3 % у порівнянні з контролем (табл.). Така ж направленість змін має місце з окисно-модифікованими білками – їх вміст у плазмі крові зростає на 51,7 %. Разом з тим, рівень МА в тканинах шлунково-кишкового тракту має неоднакову направленість – знижується в тканинах шлунка і тонкого кишечника (в середньому на 14,7 %) і підвищується в товстому кишечнику на 34,5 %. Що стосується вмісту ОМБ, то вони вірогідно підвищуються в тканинах всіх відділів кишечника у порівнянні з контролем – в шлунку на 70,3 %, тонкій і товстій кишці – в середньому на 25,3 %.

Таким чином, експериментальний гіпертиреоз викликає в організмі тварин оксидантний стрес, особливо за показниками окисно-модифікованих білків, що неодноразово відмічалось [12].

Відновлений глутатіон – основний компонент глутатіонової антиоксидантної системи [13]. За умов експериментального гіпертиреозу його рівень вірогідно, але незначно (на 9,2 %), знижувався в еритроцитах, не змінювався в тканинах шлунка і був підвищеним на 56,8 % і 44,5 % в тканинах тонкого і товстого кишечника, відповідно, у порівнянні з контролем.

Фермент каталаза знаходиться в "першому ешелоні" захисту від активних форм кисню, зокрема, пероксиду водню, з якого при одноелектронному відновленні може утворюватися найактивніший кисневий радикал – гідроксильний. За нашими даними, активність каталази в еритроцитах гіпертиреозних тварин підвищена у порівнянні з контролем на 87,2 %. В той же час, активність каталази в тканинах шлунка була пониженою на 54,2 % у порівнянні з контролем. Не знайдено вірогідних змін активності даного ферменту в тканинах тонкого і товстого кишечника.

Таблиця. Вплив лінексу та біоспорину на про- та антиоксидантний стан крові і тканин шлунково-кишкового тракту щурів за умов гіпертиреозу ($M \pm m$; $n=8-9$)

| Об'єкт дослідження | Контроль | Гіпертиреоз | Корекція лінексом | Корекція біоспорином |
|--|-------------|--------------|-------------------|----------------------|
| Малоновий альдегід | | | | |
| Еритроцити, мкмоль/л | 13,2 ± 0,45 | 20,1 ± 0,70* | 13,8 ± 0,58 | 11,7 ± 0,62* |
| Шлунок, мкмоль/г тканини | 26,2 ± 0,43 | 22,3 ± 0,55* | 25,4 ± 1,02 | 23,4 ± 0,63* |
| Тонкий кишечник, мкмоль/г тканини | 20,9 ± 0,53 | 17,8 ± 0,84* | 21,5 ± 0,35 | 21,0 ± 0,50 |
| Товстий кишечник, мкмоль/г тканини | 15,6 ± 0,39 | 21,0 ± 0,45* | 20,6 ± 1,01* | 17,3 ± 0,40* |
| Окисно-модифіковані білки | | | | |
| Плазма крові, мкмоль/л | 41,0 ± 1,37 | 62,2 ± 2,38* | 42,0 ± 1,53 | 50,8 ± 1,07* |
| Шлунок, мкмоль/г тканини | 155 ± 3,71 | 264 ± 3,50* | 165 ± 4,80 | 187 ± 3,40* |
| Тонкий кишечник, мкмоль/г тканини | 381 ± 4,08 | 477 ± 6,07* | 396 ± 4,77 | 421 ± 5,25* |
| Товстий кишечник, мкмоль/г тканини | 278 ± 5,80 | 349 ± 7,59* | 286 ± 3,84 | 300 ± 8,31 |
| Відновлений глутатіон | | | | |
| Еритроцити, мкмоль/мл | 2,07 ± 0,06 | 1,88 ± 0,08* | 2,17 ± 0,07 | 2,15 ± 0,09 |
| Шлунок, мкмоль/г тканини | 6,08 ± 0,06 | 6,53 ± 0,34 | 6,26 ± 0,12 | 7,15 ± 0,18* |
| Тонкий кишечник, мкмоль/г тканини | 4,05 ± 0,08 | 6,35 ± 0,29* | 5,63 ± 0,36* | 6,71 ± 0,26* |
| Товстий кишечник, мкмоль/г тканини | 3,01 ± 0,09 | 4,35 ± 0,12* | 3,68 ± 0,08* | 4,68 ± 0,17* |
| Каталаза | | | | |
| Еритроцити, мкмоль/хв · л | 11,7 ± 0,17 | 21,9 ± 0,71* | 15,1 ± 0,36* | 17,8 ± 0,30* |
| Шлунок, нмоль/хв · г тканини | 0,48 ± 0,04 | 0,22 ± 0,02* | 0,35 ± 0,02* | 0,33 ± 0,03* |
| Тонкий кишечник, нмоль/хв · г тканини | 0,35 ± 0,04 | 0,28 ± 0,02 | 0,41 ± 0,06 | 0,48 ± 0,08 |
| Товстий кишечник, нмоль/хв · г тканини | 0,27 ± 0,02 | 0,34 ± 0,03 | 0,28 ± 0,02 | 0,32 ± 0,03 |

Примітка: * – вірогідні зміни у порівнянні з контролем ($P = 0,05$).

Отже, експериментальний гіпертиреоз викликає активацію антиоксидантного захисту за показником відновленого глутатіону – в тканинах кишечника, а за показником активності каталази – в еритроцитах.

Підвищення в тканинах кишечника рівня відновленого глутатіону можна вважати результатом як пониженого його використання в якості кофактора глутатіонпероксидази, активність якої різко понижена при дифузному токсичному зобі [14], так і наслідком підвищеного його синтезу за участю тироксину. При цьому не виключається дія обох чинників.

Використання для корекції виявлених змін показників оксидантного та антиоксидантного стану організму бактеріальних препаратів лінексу і біоспорину показало, що перший має переваги перед другим (табл.).

Так, лінекс на тлі експериментального гіпертиреозу викликає нормаліза-

цію або тенденцію до неї в еритроцитах, плазмі крові, тканинах шлунково-кишкового тракту рівня малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону та активності каталази.

Деяко менш виражений вплив на корекцію вивчених показників проявляє біоспорин.

Отже, експериментальний гіпертиреоз викликає в тканинах шлунково-кишкового тракту оксидативний стрес, який проявляється підвищенням вмісту в плазмі крові та тканинах шлунково-кишкового тракту окисно-модифікованих білків. Введення на тлі експериментального гіпертиреозу еубіотиків лінексу і біоспорину впродовж 14 днів призводило до вираженої нормалізації про- та антиоксидантного захисту організму (малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону, каталази), що особливо виражено у лінекса.

Література

1. Паянків В.І. Захворювання щитоподібної залози. Чернівці: БДМА, 2003. 258 с.
2. Сорокулова И.Б. Сравнительное изучение биологических свойств биоспорина и других коммерческих препаратов на основе бацилл // Микробиол. журн. 1997, 59, №6, 43-49.
3. Новый фармакотерапевтический подход к лечению и профилактике нарушений биоценоза кишечника. Информация фирмы "Lek" (Словения) // Укр. мед. часопис. 1998, №2 (4), 30-32.
4. А.С. 1722502, А1А61К 39/02, 35/74. Препарат биоспорин для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний человека / Смирнов В.В., Резник С.Р., Сорокулова И.Б. и др. Опубл. 30.03.92. Бюл. №12.
5. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Буковинський мед. вісник. 1999, 3, №1, 196-205.
6. Ром-Богуславская Е.С., Сомова Е.В., Овсянникова Т.Н. и др. Пероксидное окисление липидов в ткани щитовидной железы людей, больных диффузным токсическим зобом // Укр. биохим. журн. 1997, 69, №4, 111-114.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977, 66-68.
8. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буков. мед. вісник. 1998, 2, №1, 156-158.
9. Мещишен І.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония // Укр. биохим. журн., 1983, 55, №5, 571-573.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. 1988, №1, 16-19.
11. Микельсаар М.Э., Снигур У.Х., Ленцнер А.А. Оценка качественного состава микрофлоры фекалий // Лаб. дело. 1990, №3, 62-66.
12. Gredilla R., Barja G., Lopez-Torres M. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in mouse heart // Free Radic. Res. 2001, 35, №4, 417-425.
13. Мещишен І.Ф. Глутатіонова система організму за умов норми та патології. Чернівці: Медакадемія, 1999. 26 с.
14. Родионова Т.М., Костенко М.А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринолог. 2003, 49, №5, 42-45.

Влияние линекса и биоспорина на про- и антиоксидантный состав крови и тканей желудочно-кишечного тракта крыс при гипертиреозе
А.А. Маковийчук, И.Ф. Мещишен, Н.В. Пашковская
Буковинская государственная медицинская академия, 58000 Черновцы, Украина

Исследовано влияние пробиотиков линекса и биоспорина на про- и антиоксидантный состав крови и тканей желудочно-кишечного тракта при экспериментальном гипертиреозе. Показано, что гипертиреоз вызывает оксидативный стресс, который проявляется повышенным уровнем в плазме крови и тканях желудочно-кишечного тракта окислительно-модифицированных белков. Введение на фоне экспериментального гипертиреоза линекса и биоспорина на протяжении 14 дней приводило к выраженной тенденции к нормализации показателей про- и антиоксидантной защиты организма (малонового альдегида, окислительно-модифицированных белков, восстановленного глутатиона, каталазы), особенно у линекса.

Ключевые слова: экспериментальный гипертиреоз, про- и антиоксидантная защита, желудочно-кишечный тракт, линекс, биоспорин.

Linex and biosporin influence upon the pro- and antioxidant blood composition and gastric-intestinal tract of rats under hyperthyroidism

A.A. Makoviychuk, I.F. Meshchyshen, N.V. Pashkovska
Bukovinian State Medical Academy, 58000 Chernivtsy, Ukraine

The influence of Linex probiotics and Biosporin upon the proand antioxidant blood composition and tissues of the gastric-intestinal tract under experimental hyperthyroidism has been examined. Hyperthyroidism has been found to cause oxidative stress which is revealed by the increased content of oxidation-modified albumins in blood plasma and gastric-intestinal tract. Administration of Linex and Biosporin against the background of experimental hyperthyroidism during 14 days has led to expressed normalization of pro- and antioxidant defense indices of the body (malonic aldehyde, oxidation-modified albumins, reduced glutathione, catalase), especially with Linex introduction.

Key words: experimental hyperthyroidism, proand antioxidant defense, gastric-intestinal tract, Linex, Biosporin.

(Надійшла 24.11.2003)