

УДК 577

**ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС В УСЛОВИЯХ
ГЕНТАМИЦИНОВОГО ДИСБИОЗА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА****PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE OF THE ORGANISM IN THE
GENTAMICIN DYSBIOSIS AND PROPHYLACTIC USE OF MEXIDOL****П.В. Калущкий, О.А. Медведева, В.А. Королев, Ю.А. Авдеева, В.Н. Рыжаева
P.V. Kalutsky, O.A. Medvedeva, V.A. Korolev, Yu.A. Avdeeva, V.N. Ryzhayeva***Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3**Kursk State Medical University, Russia, 305041, Kursk, Karl Marx St., 3,**E-mail: juliana16.12@mail.ru, olgafrida@rambler.ru, medecol1@yandex.ru*

Аннотация. Проведено изучение сочетанного применения мексидола и бактистатина для коррекции гентамицинового дисбиоза, влияние на протекание процессов перекисного окисления липидов и систему антиоксидантной защиты в плазме крови и ткани толстой кишки. О состоянии перекисного окисления липидов судили по содержанию промежуточных и конечных продуктов (ацилгидроперекисей и малонового диальдегида), системы антиоксидантной защиты – по активности ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы). При экспериментальном дисбиозе, обусловленном применением гентамицина, происходят существенные изменения активности ферментов антиоксидантной защиты и концентрации конечных продуктов перекисного окисления липидов макроорганизма. Сочетанное использование мексидола и бактистатина приводит к нормализации исследуемых показателей в условиях гентамицинового дисбиоза. Полученные данные позволяют рекомендовать мексидол и бактистатин в качестве средств коррекции при возникновении дисбиоза на фоне применения антибиотика широкого спектра действия.

Resume. Was studied combined use mexidol and bactistatin for the correction of gentamicin dysbiosis, effect on during lipid peroxidation and antioxidant defense system in blood plasma and tissues of the colon. The state of lipid peroxidation was judged about by the intermediate and final products (acylhydroperoxide and malonic dialdehyde), antioxidant defense system – by enzyme activity: superoxide dismutase and catalase. Combined use of mexidol and bactistatin leads to normalization of the studied parameters under in experimental dysbiosis. The data obtained allow to recommend mexidol and bactistatin as a means of correction at the occurrence of dysbiosis on background of the use of broad-spectrum antibiotic.

Ключевые слова: дисбиоз, мексидол, бактистатин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Keywords: dysbiosis, mexidol, bactistatin, lipid peroxidation, antioxidant system.

Введение

Изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры кишечника, возникающее под влиянием различных негативных факторов является фоновым состоянием для развития большого спектра заболеваний, а также фактором ослабления иммунной системы организма [Красноголовец, 1989].

Отклонения в нормобиоценозе или дисбиоз можно определить как нарушение симбиотического равновесия между размножающейся, колонизирующей желудочно-кишечный тракт условно-патогенной микробиотой и защитными факторами макроорганизма, препятствующими этому процессу. Дисбиоз представляет собой состояние экосистемы, при котором происходят нарушения функционирования ее составных частей и механизмов их взаимодействия. Результатом этого является развитие заболевания [Романова, 2009].

По мнению некоторых авторов, нарушение равновесия между прооксидантной и антиоксидантной системами следует рассматривать как один из факторов риска развития осложнений течения заболевания, поэтому представляет интерес изучение влияния антибиотикотерапии на содержание основных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [Гапон, 2007].

Активация свободнорадикального окисления специфична для окислительного стресса (ОС) – важного фактора патогенеза. Усиление генерации активных форм кислорода при ОС нарушает структуру и функции мембран клеток. В свою очередь, правильная оценка и своевременная коррекция этих



нарушений, например, применением антиоксидантов, позволяет снизить тяжесть развивающегося повреждения. В настоящее время в научной литературе имеются сведения о широком использовании антиоксидантного препарата мексидол для коррекции ПОЛ и повышения потенциала АОЗ в организме [Воскресенский и др., 1991; Гапон, 2007; Поздняков и др., 1993; Сыромятникова, 2010].

Терапия больных с дисбиозом включает лечение основного заболевания (этиологическое лечение) и восстановление нормального состава кишечных бактерий. Одной из главных задач является создание условий для роста и функционирования нормальной микробиоты. Для целенаправленной коррекции микробиоты кишечника применяют про-, пре-, синбиотики и антибактериальные препараты. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые оказывают прямое антагонистическое действие на патогенную и условно-патогенную микробиоту. Они стимулируют рост облигатной микробиоты, повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек, способствуют регенерации, росту кишечного эпителия и нормализации функций слизистой оболочки кишечника, улучшению пищеварения и синтеза витаминов [Шульпекова, 2007; Яковенко, 2008; Лоранская, 2011].

Результаты последних исследований показали, что актуальным является использование не просто пробиотиков на основе живых микроорганизмов, а метабиотиков – препаратов на основе продуктов метаболизма или структурных компонентов пробиотических микроорганизмов. Примером метабиотиков является бактистатин – комбинированный препарат на основе метаболитов *Bacillus subtilis* (пробиотический компонент – обеспечивает восстановление нормальной микробиоты кишечника, угнетает патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микробиоту кишечника, способствует полноценному пищеварению), цеолита (природный сорбент – сорбирует и выводит шлаки, токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами, оставляя их в желудочно-кишечном тракте) и гидролизата соевой муки (пребиотический компонент – естественный источник полноценного белка и аминокислот, обеспечивает максимально благоприятные условия для роста нормальной микробиоты кишечника и ее восстановления) [Павленко, 2015; Бурова, 2015].

Цель

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилось изучение влияния сочетанного применения мексидола и бактистатина в условиях экспериментального дисбиоза на состав микробиоценоза толстой кишки, протекание процессов ПОЛ и систему АОЗ в плазме крови и колоноцитах.

Объекты и методы исследования

Исследование проводилось на 100 белых мышах линии BALB/c массой 18-20 г., которых содержали на стандартном пищевом рационе в условиях вивария. Все животные были разделены на пять групп по 20 особей в каждой группе.

Первая группа – контрольная – мышам, которым не осуществляли введение препаратов, содержащиеся в идентичных условиях вивария с экспериментальными группами животных. Вторую группу составили животные, у которых моделировали лекарственный дисбиоз путём внутрибрюшинного введения в течение 5 дней 1 раз в сутки раствора гентамицина в пересчёте на массу тела животного в концентрации 80 мкг/мл (группа «дисбиоз») [Кашкин и др., 1984]; третью группу составили мышам, которым по окончании введения антибиотика интрагастрально вводили пробиотик бактистатин в пересчёте на массу тела животного по 0.02 мл в течение 21 дня 1 раз в сутки (группа «коррекция бактистатин»); мышам четвертой группы для коррекции дисбиоза вводили антиоксидант мексидол внутримышечно, в дозе 2.06 мг в пересчёте на массу тела животного, в течение 10 дней 1 раз в сутки после окончания введения гентамицина (группа «коррекция мексидол»); пятую группу составляли животные, которым одновременно осуществляли коррекцию дисбиоза антиоксидантным препаратом и пробиотиком по схеме: внутрибрюшинное введение в течение 5 дней 1 раз в сутки раствора гентамицина в концентрации 80 мкг/мл; внутримышечное введение мексидола в дозе 2.06 мг в пересчёте на массу тела животного в течение 10 дней 1 раз в сутки, после окончания введения гентамицина; интрагастральное введение пробиотика бактистатин в течение 21 дня 1 раз в сутки по 0.02 мл после введения антиоксидантного препарата. Животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

У мышам контрольной группы, а также экспериментальных групп после окончания введения гентамицина производили изучение состава мукозной микробиоты толстой кишки, исследование ПОЛ и состояния АОЗ колоноцитов.

Количественное и качественное исследование мукозной микробиоты толстой кишки мышам проводилось по методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [Ефимов и др., 2002]. В первую очередь осуществляли освобождение слизистой оболочки толстой кишки от химуса и взвешивали полученный



материал в асептических условиях, помещали его в стерильный раствор фосфатного буфера pH 7.0 в соотношении 1:10 и выдерживали в буфере в течение 2 часов для разжижения муцина. После чего делали разведение материала – до концентраций 10^{-2} – 10^{-4} для приготовления препаратов для микроскопирования после окраски по Граму и посева на питательные среды для термостатирования и изучения микробиоценоза толстой кишки каждой группы. По 0.1 мл раствора каждой концентрации засеивали газоном на поверхности питательных сред (Эндо, кровяной агар, желточно-солевой агар, Сабуро, SSA-агар, лактоагар, ЦПХ-агар, висмут-сульфит агар, бифидоагар) и инкубировали в аэробных и анаэробных условиях при температуре 37 °С. Число выросших КОЕ микроорганизмов при посеве из максимального разведения для оценки количества микроорганизмов в 1г материала, где отмечался рост не менее 10 колоний, учитывая при этом объём посевного материала рассчитывали по следующей формуле: $K = E / k \cdot v \cdot n$, где K – колониеобразующая единица, E – общее количество бактерий, k – количество внесённого материала, v – количество чашек Петри, n – разведение. Удельное содержание микроорганизмов выражали в lgКОЕ/г массы биологического материала. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью микробиологического анализатора «Multiskan-Ascent» с использованием промышленных тест-систем ЭНТЕРОтест-16, СТАФИтест-16, Стрептотест-16, Эн-КОККУСтест-16, API 50 CHL [Воробьев, 2005; Несвижский, 2007].

На следующем этапе работы исследовали состояние системы АОЗ колоноцитов по активности основных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы и интенсивность протекания процессов ПОЛ по содержанию в колоноцитах основных продуктов – ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) для каждой экспериментальной группы. Для оценки антиоксидантных свойств материалы для проведения измерений подготавливали следующим образом: 120 мг ткани толстой кишки взвешивали на аналитических весах, помещали в гомогенизатор, измельчали до однородной массы с добавлением 1 мл 0.025 М трис-НСI буфера (pH 7.4). Получившуюся смесь помещали в коническую стерильную микропробирку объемом 1.5 мл. Пробы помещали для хранения в холодильник при температуре (-25) °С. О состоянии ПОЛ судили по содержанию АГП и МДА, а также активности ферментов антиоксидантной системы: СОД и каталазы в ткани толстой кишки. Данные показатели оценивали традиционными методами [Королюк и др., 1988; Макаренко, 1988].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием аналитического пакета приложения Excel Office 2010. Проверку распределения данных на соответствие нормальному закону распределения осуществляли с помощью критерия согласия распределения Колмогорова-Смирнова. При соответствии эмпирического распределения нормальному теоретическому распределению критический уровень статистической значимости принимали равным 0.05. Для описания количественных признаков использовали параметры нормального распределения: среднее значение (M), стандартная ошибка среднего значения ($\pm m$), стандартное отклонение (s). Данные представляли в виде средних значений \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки значимости различий двух групп независимых наблюдений использовали параметрический критерий – t-критерий Стьюдента после дополнительной проверки равенства дисперсий двух сравниваемых групп посредством F-критерия Фишера – Снедекора [Реброва, 2006].

Результаты и их обсуждение

При исследовании количественного и качественного состава мукозной нормобиоты толстой кишки контрольной группы животных было установлено, что в составе мукозной микробиоты преобладали бифидобактерии lgКОЕ=(8.10 \pm 1.05), в несколько меньшем количестве обнаружены лактозоположительные E. coli lgКОЕ=(6.58 \pm 0.75) и лактобактерии lgКОЕ=(6.48 \pm 0.66). Кроме того, в составе микробиоты обнаруживались представители рода Salmonella lgКОЕ=(5.07 \pm 0.63), энтерококки lgКОЕ=(3.85 \pm 0.90), бактерии рода Citrobacter lgКОЕ=(3.74 \pm 0.72), лактозоотрицательные кишечные палочки lgКОЕ=(3.48 \pm 0.57) и микроорганизмы рода Enterobacter lgКОЕ=(3.01 \pm 0.47). Несколько ниже было число коагулазоотрицательных стафилококков lgКОЕ=(2.54 \pm 0.67), грибов рода Candida lgКОЕ=(2.38 \pm 0.49) и бактерий рода Streptococcus lgКОЕ=(2.14 \pm 0.55). При этом в составе мукозной микробиоты контрольной группы мышей не выявлены золотистый стафилококк и микроорганизмы рода Proteus (табл. 1).

Экспериментальный гентамициновый дисбиоз толстой кишки характеризовался уменьшением численности доминантных представителей микробиоты здоровых животных – содержание лактозоположительных кишечных палочек снизилось в 2.1 раза, лактобактерий – в 1.8 раза, бифидобактерий – в 1.7 раза. При этом количество стрептококков увеличилось в 3.1 раза, коагулазоотрицательных стафилококков - в 2.3 раза, энтеробактерий – в 1.7 раза по отношению к контрольной группе. В составе кишечного биоценоза данной экспериментальной группы не выявлены микроорганизмы рода Citrobacter и Enterococcus, тогда как отмечалось появление золотистых стафилококков и бактерий рода Proteus (lgКОЕ=(5.87 \pm 1.48) и lgКОЕ=(3.12 \pm 0.45), соответственно). На фоне применения гентамицина в составе микробиоценоза толстой кишки мышей количество грибов рода Candida увеличилось в 2.3 раза. Изменение численности лактозоотрицательных эшерихий и сальмонелл было статистически не значимым по отношению к контрольной группе (табл. 1).



Применение бактистатина оказало положительное воздействие на количественное содержание 12 из 13 микроорганизмов, определяемых в составе мукозной микробиоты толстой кишки. При этом использование пробиотика привело к увеличению численности бифидобактерий в 1.8 раза, лактобактерий в 1.8 раза, лактозоположительных эшерихий в 2.1 раза, восстановлению количественных характеристик представителей родов *Citrobacter* (lgKOE 4.27±0.68) и *Enterococcus* (lgKOE 5.85±0.71). Количественные значения определяемого показателя для сальмонелл (lgKOE 3.04±0.68), стрептококков (lgKOE 3.21±0.51), коагулазоотрицательных стафилококков (lgKOE 3.14±0.66) и грибов рода *Candida* (lgKOE 1.25±0.55) на фоне терапии значимо снизились по отношению к группе животных с дисбиозом. При этом в составе мукозной микробиоты не выявлены золотистый стафилококк и микроорганизмы рода *Proteus* (табл. 1).

Численность лактозоположительных кишечных палочек в микробиоценозе толстой кишки животных, получавших мексидол для коррекции угнетенного состояния системы АОЗ при дисбиозе, возросла и превысила значение определяемого показателя в группе животных с экспериментальным дисбиозом в 1.6 раза. Численность бифидобактерий (lgKOE=5.72±0.79) и лактобактерий (lgKOE=5.48±0.68) увеличилась в сравнении с группой животных с антибиотик-ассоциированным дисбиозом, однако, не достигла уровня значений контрольной группы. Не было отмечено статистически значимых количественных изменений бактерий родов *Proteus*, *Enterobacter*, *Streptococcus*, *Salmonella*, коагулазоотрицательных стафилококков, лактозоотрицательной кишечной палочки и грибов рода *Candida*, полученные значения сопоставимы с результатами группы «дисбиоз». *Citrobacter* spp. и *Enterococcus* spp. не выявлены, как и при экспериментальном дисбиозе. В микробиоценозе толстой кишки животных был также идентифицирован золотистый стафилококк (табл. 1).

Сочетанное применение мексидола и бактистатина оказало положительное воздействие на количественное содержание всех микроорганизмов, определяемых в составе мукозной микробиоты толстой кишки. При этом увеличилась численность лактобактерий в 2.2 раза, бифидобактерий в 1.8 раза, лактозоположительных эшерихий в 2.1 раза, восстановлены количественные характеристики представителей родов *Citrobacter* (lgKOE 3.12±0.61) и *Enterococcus* (lgKOE 6.12±0.81). Количественные значения определяемых показателей снизились по отношению к группе животных с антибиотик-ассоциированным дисбиозом для: коагулазоотрицательных стафилококков в 5.8 раза, лактозоотрицательных кишечных палочек в 4.6 раза, стрептококков в 2.2 раза, сальмонелл в 1.5 раза и достигли уровня значений контрольной группы животных. При этом в составе мукозной микробиоты не выявлены грибы рода *Candida*, золотистый стафилококк и микроорганизмы рода *Proteus* (табл. 1).

Таблица 1
Table. 1

Количественный состав мукозной микробиоты толстой кишки мышей в условиях экспериментального дисбиоза и его коррекции
Quantitative composition of mucosal microbiota of the large intestine of mice in experimental dysbiosis and its correction

Выделенные микроорганизмы	Количество микроорганизмов, lgKOE/г (M±m)				
	Группа животных				
	Контроль	Дисбиоз	Коррекция бактистатин	Коррекция мексидол	Коррекция мексидол, бактистатин
<i>E. coli</i> лактозоположительная	6.58±0.75	3.18±0.46	6.63±0.58	5.16±0.64	6.55±0.94 ^(xx)
<i>E. coli</i> лактозоотрицательная	3.48±0.57	5.22±0.73	3.76±0.46	4.87±0.29	1.14±0.33 ^{*** (xxx) (ooo) (zzz)}
<i>Enterobacter</i> spp.	3.01±0.47	5.08±0.48	5.85±0.78	6.12±0.54	5.62±0.72 ^{**}
<i>Salmonella</i> spp.	5.07±0.63	6.14±0.76	3.04±0.68	6.11±0.72	4.02±0.81
<i>Citrobacter</i> spp.	3.74±0.72	0±0	4.27±0.68	0±0	3.12±0.61 ^{(xxx) (zzz)}
<i>Enterococcus</i> spp.	3.85±0.90	0±0	5.85±0.71	0±0	6.12±0.81 ^{(xxx) (zzz)}
<i>Streptococcus</i> spp.	2.14±0.55	6.64±0.78	3.21±0.51	5.54±0.65	3.02±0.80 ^{(xx) (z)}
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательный)	2.54±0.67	5.87±0.94	3.14±0.66	5.46±0.68	1.02±0.66 ^{(xxx) (o) (zzz)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	5.87±1.48	0±0	3.08±0.40	0 ^{(xxx) (zzz)}
<i>Proteus</i> spp.	0	3.12±0.45	0±0	3.54±0.59	0 ^{(xxx) (zzz)}
<i>Candida</i> spp.	2.38±0.49	5.43±0.90	1.25±0.55	5.52±0.52	0 ^{*** (o) (zzz)}
<i>Lactobacillus</i> spp.	6.48±0.66	3.60±0.82	6.43±0.85	5.48±0.68	7.76±0.67 ^{(xxx) (z)}
<i>Bifidobacterium</i> spp.	8.10±1.05	4.76±0.94 [*]	8.60±1.02	5.72±0.79	8.76±1.17 ^{(x) (z)}

Примечание: * - p≤0.05 по сравнению с контрольной группой, ** - p≤0.01 по сравнению с контрольной группой, *** - p≤0.001 по сравнению с контрольной группой; x - p≤0.05 по сравнению с группой дисбиоз, xx - p≤0.01 по сравнению с группой дисбиоз, xxx - p≤0.001 по сравнению с группой дисбиоз; o - p≤0.05 по сравнению с группой коррекция бактистатин, oo - p≤0.01 по сравнению с группой коррекция бактистатин, ooo - p≤0.001 по сравнению с группой коррекция бактистатин; z - p≤0.05 по сравнению с группой коррекция мексидол, zz - p≤0.01 по сравнению с группой коррекция мексидол, zzz - p≤0.001 по сравнению с группой коррекция мексидол.



В ходе определения активности ферментов системы антиоксидантной защиты каталазы и СОД в колоноцитах контрольной группы животных получены следующие результаты: активность каталазы составила 13.88 ± 0.85 , активность СОД – 15.85 ± 1.03 . Развитие лекарственного дисбиоза сопровождалось снижением активности обоих изученных ферментов АОЗ колоноцитов мышей: СОД – в 1.9 раза, каталазы – в 1.3 раза. Данные исследования показывают, что активность фермента каталазы при коррекции пробиотиком бактистатин по сравнению с полученным результатом у животных с экспериментальным дисбиозом увеличилась в 1.5 раза в плазме крови, достигнув уровня значений контрольной группы животных, при этом в колоноцитах значимые изменения не выявлены. В плазме крови при изучении изменения активности фермента СОД при коррекции состоянии экспериментального антибиотик-ассоциированного дисбиоза бактистатином активность увеличилась в 1.3 раза, в колоноцитах – в 1.7 раза. Коррекция мексидолом способствовала повышению активности каталазы в плазме крови в 1.3 раза и в 1.8 раза в колоноцитах. Повышение активности фермента СОД обнаружено в плазме крови в 1.5 раза, в колоноцитах – в 2.1 раза. По результатам исследования установлено, что активность фермента каталазы при сочетанном применении мексидола и бактистатина по сравнению с полученным результатом у животных с экспериментальным антибиотик-ассоциированным дисбиозом увеличилась в 2.3 раза в колоноцитах, в 2.1 раза в плазме крови. Аналогичная динамика наблюдалась при изучении изменения активности фермента СОД при коррекции состоянии экспериментального дисбиоза мексидолом и бактистатином – в 2.5 раза в колоноцитах, в 1.7 раза в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2
Table. 2

Активность ферментов АОЗ при экспериментальном дисбиозе и его коррекции
Activity of enzymes of the antioxidant defense in experimental dysbiosis and its correction

Группа животных	Активность каталазы, (M±m)		Активность СОД, (M±m)	
	Плазма, мкат/мл	Колоноциты, мкат/г ткани	Плазма, у.е.	Колоноциты, у.е
Контроль	11.87±1.11	13.88±0.85	14.47±0.74	15.85±1.03
Дисбиоз	9.18±0.58	10.63±0.54	11.77±0.62	8.14±0.87
Коррекция бактистатин	13.52±0.86	12.26±0.65	15.45±0.98	14.15±1.07
Коррекция мексидол	11.25±0.62	14.65±1.53	14.13±0.84	14.49±0.97
Коррекция мексидол, бактистатин	19.44±1.23*** (xxx) (ooo) (z)	24.01±1.10*** (xxx) (ooo) (zz)	20.30±1.01*** (xxx) (oo) (z)	20.46±1.05** (xxx) (ooo) (z)

Примечание: * - $p \leq 0.05$ по сравнению с контрольной группой, ** - $p \leq 0.01$ по сравнению с контрольной группой, *** - $p \leq 0.001$ по сравнению с контрольной группой; x - $p \leq 0.05$ по сравнению с группой дисбиоз, xx - $p \leq 0.01$ по сравнению с группой дисбиоз, xxx - $p \leq 0.001$ по сравнению с группой дисбиоз; ° - $p \leq 0.05$ по сравнению с группой коррекция бактистатин, °° - $p \leq 0.01$ по сравнению с группой коррекция бактистатин, °°° - $p \leq 0.001$ по сравнению с группой коррекция бактистатин; z - $p \leq 0.05$ по сравнению с группой коррекция мексидол, zz - $p \leq 0.01$ по сравнению с группой коррекция мексидол, zzz - $p \leq 0.001$ по сравнению с группой коррекция мексидол.

Установлено, что содержание МДА в колоноцитах контрольной группы животных составило 2.32 ± 0.19 . Содержание АГП – 0.35 ± 0.04 . После введения гентамицина у мышей происходило увеличение концентрации промежуточных и конечных продуктов ПОЛ в ткани толстой кишки. При этом содержание АГП увеличилось в 2.3 раза, МДА – в 2.0 раза по сравнению с группой контроля. Содержание МДА при коррекции бактистатином снизилось в колоноцитах в 1.3 раза. Значимые изменения в плазме крови не выявлены по сравнению с группой животных, у которых моделировали экспериментальный дисбиоз. Концентрация АГП в условиях коррекции не характеризовалась значимыми изменениями как в колоноцитах, так и в плазме крови. При коррекции мексидолом произошло снижение содержания МДА и АГП в плазме крови в 1.6 раза и в 1.9 раза, соответственно. Снижение содержания АГП обнаружено в колоноцитах – в 3.2 раза, концентрации МДА в колоноцитах – в 2.0 раза. Содержание МДА при сочетанном применении мексидола и бактистатина снизилось в колоноцитах в 1.6 раза и в 1.8 раза в плазме крови по сравнению с группой животных с экспериментальным дисбиозом. Концентрация АГП в колоноцитах уменьшилась в 5.5 раза, в плазме крови – в 2.0 раза (табл. 3).

Таблица 3
Table. 3

Содержание продуктов ПОЛ при экспериментальном дисбиозе и его коррекции
Content of peroxidation products in experimental dysbiosis and its correction

Группа животных	Содержание МДА, (M±m)		Содержание АГП, (M±m)	
	Плазма, мкмоль/л	Колоноциты, мкмоль/г ткани	Плазма, у.е.	Колоноциты, у.е
Контроль	2.41±0.18	2.32±0.19	0.86±0.07	0.35±0.04
Дисбиоз	3.98±0.31	4.67±0.37	1.24±0.10	0.82±0.06
Коррекция бактистатин	3.69±0.21	3.57±0.18	1.02±0.07	0.68±0.06
Коррекция мексидол	2.44±0.19	2.34±0.21	0.63±0.05	0.26±0.02
Коррекция мексидол, бактистатин	2.27±0.39 ^{(xx)(oo)}	2.92±0.20 ^{*(xxx)(o)}	0.61±0.16 ^{(xxx)(o)}	0.15±0.04 ^{***(xxx)(z)}

Примечание: * - $p \leq 0.05$ по сравнению с контрольной группой, ** - $p \leq 0.01$ по сравнению с контрольной группой, *** - $p \leq 0.001$ по сравнению с контрольной группой; ^x - $p \leq 0.05$ по сравнению с группой дисбиоз, ^{xx} - $p \leq 0.01$ по сравнению с группой дисбиоз, ^{xxx} - $p \leq 0.001$ по сравнению с группой дисбиоз; ^o - $p \leq 0.05$ по сравнению с группой коррекция бактистатин, ^{oo} - $p \leq 0.01$ по сравнению с группой коррекция бактистатин, ^{ooo} - $p \leq 0.001$ по сравнению с группой коррекция бактистатин; ^z - $p \leq 0.05$ по сравнению с группой коррекция мексидол, ^{zz} - $p \leq 0.01$ по сравнению с группой коррекция мексидол, ^{zzz} - $p \leq 0.001$ по сравнению с группой коррекция мексидол.

Множество патологических проявлений, возникающих в организме человека при дисбиозе толстой кишки, особенно в слизистой оболочке, вызывают изменения, происходящие на клеточном и организменном уровне в системе первой линии защиты, представленной как ферментами системы АОЗ, так и представителями нормальной микрофлоры толстой кишки [Бондаренко и др., 2003; Гапон, 2007].

Сочетанное применение синтетического антиоксиданта мексидола и метабиотика бактистатина восстановило состав микробиоценоза толстой кишки, повысило активность антиоксидантных ферментов, ответственных за элиминацию активных форм кислорода, в частности, каталазы и СОД, также – вызвало статистически значимое снижение содержания основных продуктов ПОЛ – МДА и АГП как в колоноцитах, так и в плазме крови, что способствует снижению негативных последствий дисбиоза на прооксидантно-антиоксидантный баланс организма в целом [Смирнова и др., 2006; Воронина, 2001; Гусев, 2000].

Выводы

Положительные изменения изучаемых значений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса у животных при коррекции дисбиотического состояния толстой кишки бактистатином обусловлены восстановлением качественного и количественного состава мукозной микрофлоры, т. к. отдельные виды бактерий обладают способностью биосинтезировать и продуцировать гемсодержащие ферменты, такие как каталаза и СОД. Тем не менее, восстановить исходное состояние АОЗ эпителиальных клеток при нормализации состояния микрофлоры при одном лишь использовании метабиотика не удалось.

Лечение мексидолом приводит к нормализации исследуемых биохимических показателей и устранению негативных последствий ОС при возникновении лекарственного дисбиоза. Это позволяет полагать, что использование мексидола способствует восстановлению прооксидантно-антиоксидантного баланса организма, способствует увеличению активности ферментов системы АОЗ (каталазы и СОД) и снижению содержания продуктов ПОЛ (МДА и АГП), что свидетельствует о нормализации протекания процесса ПОЛ в организме. Коррекция мексидолом может быть использована для создания благоприятных условий для восстановления нормальной микрофлоры и подавления роста условно-патогенной микрофлоры лишь по отдельным видам микроорганизмов. Для восстановления исходного состояния макроорганизма после воздействия антибиотика широкого спектра действия применение одного лишь мексидола является недостаточным.

Комплексная терапия дисбиотического состояния организма мексидолом и бактистатином способствует восстановлению исходного состояния как микрофлоры толстой кишки (по всем тринадцати изучаемым видам микроорганизмов), так и биохимических показателей колоноцитов и плазмы крови животных (активность СОД и каталазы; концентрация АГП и МДА), характеризующих состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса организма. При этом эффект от сочетанного применения препаратов является более выраженным, чем при их раздельном использовании.

Полученные данные позволяют рекомендовать сочетанное применение мексидола и бактистатина в качестве средства коррекции последствий антибиотик-ассоциированного дисбиоза.



**Список литературы
References**

- Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. 2003. Дисбактериоз кишечника у взрослых. М., 50.
Bondarenko V.M., Gracheva N.M., Matsulevich T.V. 2003. Disbakterioz kishechnika u vzroslykh [Intestinal dysbiosis in adults]. М., 50. (in Russian)
- Бурова С.А. 2015. Необходимость применения метабиотиков в комплексной терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта. Русский медицинский журнал, 19: 1179-1183.
Burova S.A. 2015. Neobkhodimost' primeneniya metabiotikov v kompleksnoj terapii bol'nykh s kandidozom organov pishhevaritel'nogo trakta [The need to use metabiotics in the treatment of patients with candidiasis of the digestive tract]. Russij meditsinskij zhurnal, 19: 1179-1183. (in Russian)
- Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Корнеев М.Л. 2005. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника крыс. Журн. микробиологии, 3: 61-65.
Vorob'ev A.A., Nesvizhskij Yu.V., Bogdanova E.A., Korneev M.L. 2005. Issledovanie pristenochnoj mikroflory kishechnika krysa [Study of the parietal microflora of the rat intestine]. Zhurn. mikrobiologii, 3: 61-65. (in Russian)
- Воронина Т.А. 2001. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Психофармакология и биологическая наркологию, 1: 2-12.
Voronina T.A. 2001. Antioksidant mexidol. Osnovnye nejropsikhotropnye ehffekty i mekhanizm dejstviya [Antioksidant mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action]. Psychopharmacology and biological narcology, 1: 2-12. (in Russian)
- Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К. 1991. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита. Стоматология, 4: 5-10.
Voskresenskij O.N., Tkachenko E.K. 1991. Rol' perekisnogo okisleniya lipidov v patogeneze parodontita [Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of periodontitis]. Stomatologiya, 4: 5-10. (in Russian)
- Гапон М.Н. 2007. Показатели антиоксидантной защиты организма при экспериментальном дисбактериозе кишечника, обусловленном применением антибиотика широкого спектра действия. Дис. к. биол. наук. Ростов-на-Дону, 153.
Gapon M.N. 2007. Pokazateli antioksidantnoj zashhity organizma pri ehksperimental'nom disbakterioze kishechnika, обусловленном применением антибиотика широкого спектра действия [Indicators of antioxidant defense system in experimental intestinal dysbiosis due to the use of antibiotic broad-spectrum of action]. Dis. k. biol. nauk. Rostov-na-Donu, 153. (in Russian)
- Гусев В.А. 2000. Влияние мексидола на морфофункциональное состояние тканей кишечника при перитоните. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Саранск, 20.
Gusev V.A. 2000. Vliyanie mexidola na morfofunktsional'noe sostoyanie tkanej kishechnika pri peritonite [Effect of mexidol on morphofunctional state of intestinal tissues in peritonitis]. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Saransk, 20. (in Russian)
- Ефимов Б.А., Кафарская Л.И., Коршунов В.М. 2002. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. Журн. микробиологии, 4: 72-78.
Efimov B.A., Kafarskaya L.I., Korshunov V.M. 2002. Sovremennye metody otsenki kachestvennykh i kolichestvennykh pokazatelej mikroflory kishechnika i vlagalishha [Modern methods of evaluation of qualitative and quantitative indicators of intestinal microflora and vaginal]. Zhurn. mikrobiologii, 4: 72-78. (in Russian)
- Кашкин К.П., Караев З.О. 1984. Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. Л., Медицина Ленингр. отд-ние., 200.
Kashkin K.P., Karaev Z.O. 1984. Immunnaya reaktivnost' organizma i antibioticheskaya terapiya [The immune reactivity of the organism and antibiotic therapy]. L., Meditsina, 200. (in Russian)
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. 1988. Метод определения активности каталазы. Лаб. Дело, 1: 16-19.
Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. 1988. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method of determination of catalase activity]. Lab. delo, 1: 16-19. (in Russian)
- Красноголовец В.Н. 1989. Дисбактериоз кишечника. М., Медицина., 206.
Krasnogolovets V.N. 1989. Disbakterioz kishechnika [Dysbacteriosis of intestines]. М., Meditsina., 206. (in Russian)
- Лоранская И.Д. 2011. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта. Русск. мед. журн, 19(17): 1057-1060.
Loranskaya I.D. 2011. Funktsional'nyj analiz mikrobiotsenoza zheludochno-kishechnogo trakta [Functional analysis of microbiocenosis of the gastrointestinal tract]. Russk. med. zhurn, 19(17): 1057-1060. (in Russian)
- Макаренко Е.В. 1988. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах больных с хроническими заболеваниями печени. Лаб. дело, 11: 48-50.
Makarenko E.V. 1988. Kompleksnoe opredelenie aktivnosti superoksiddismutazy i glutathionreduktazy v ehritrotsitakh bol'nykh s khroicheskimi zabolevaniyami pecheni [Comprehensive determination of the activity of superoxide dismutase and glutathione reductase in erythrocytes of patients with chronic liver disease]. Lab. delo, 11: 48-50. (in Russian)
- Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Зверев В.В., Воробьев А.А. 2007. Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом. Журн. микробиологии, 3: 57-60.
Nesvizhskij Yu.V., Bogdanova E.A., Zverev V.V., Vorob'ev A.A. 2007. Mikrobiotsenoz pristenochnogo mutsina zheludochno-kishechnogo trakta krysa s indutsirovannyim disbiozom [Microbiocenosis of parietal mucin in gastrointestinal tract of rats with induced dysbiosis]. Zhurn. mikrobiologii, 3: 57-60. (in Russian)
- Павленко В.В., Катаганова Г.А., Александрова С.Б., Кораблина Н.В., Павленко А.Ф. 2015. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника: оценка эффективности пробиотического комплекса «бактиста-тин» в терапии больных язвенным колитом. Современные проблемы науки и образования, 5.



Pavlenko V.V., Kataganova G.A., Aleksandrova S.B., Korablina N.V., Pavlenko A.F. 2015. Probiotiki i vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika: otsenka ehffektivnosti probioticheskogo kompleksa «baktistatin» v terapii bol'nykh yazvennym kolitom [Probiotics and inflammatory bowel disease: to assess the effectiveness of probiotic complex "bactistatin" in the treatment of patients with ulcerative colitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 5. (in Russian)

Поздняков О.М., Клименко Е.Д., Кобозева Л.П. 1993. Коррекция синтетическими антиоксидантами нарушений регуляторной и микроциркуляторной систем на ранних экспериментального атеросклероза. *Бюлл. экспер. биол. мед.*, 115(3): 242-244.

Pozdnyakov O.M., Klimentko E.D., Kobozeva L.P. 1993. Korrektsiya sinteticheskimi antioksidantami narushenij reguljatornoj i mikrotsirkulyatornoj sistem na rannikh ehksperimental'nogo ateroskleroza [Correction synthetic antioxidants violations of regulatory and microvascular systems in an early experimental atherosclerosis]. *Byull. ehksper. biol. med.*, 115(3): 242-244. (in Russian)

Реброва О.Ю. 2006. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М., МедиаСфера, 312.

Rebrova O.Yu. 2006. Statisticheskij analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica]. М., МедиаСфера, 312. (in Russian)

Романова Е.И. 2009. Дисбиозы кишечника: учебно-методическое пособие по инфекционным болезням для студентов медицинских университетов лечебного, медико-диагностического факультетов по специальностям лечебное дело, медико-профилактическое дело. Гомель, 40.

Romanova E.I. 2009. Disbiozy kishechnika: uchebno-metodicheskoe posobie po infektsionnym boleznyam dlya studentov meditsinskikh universitetov lechebnogo, mediko-diagnosticheskogo fakul'tetov po spetsial'nostyam lechebnoe delo, mediko-profilakticheskoe delo [Disbiosis of bowel: textbook on infectious diseases for students of medical universities, medical, medical-diagnostic departments in the specialties general medicine, preventive medicine]. Gomel', 40. (in Russian)

Сыромятникова Е.Д. 2010. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите. *Клин. лаб. диагностика.* Якутск, 10: 15-16.

Syromyatnikova E.D. 2010. Laboratornaya otsenka urovnya ehndogennoj intoksikatsii pri ostrom pankreatite [Laboratory evaluation of the level of endogenous intoxication in acute pancreatitis]. *Klin. lab. diagnostika.* Yakutsk, 10: 15-16. (in Russian)

Смирнова И.Н., Федорова Т. Н., Танащян М.М., Суслина З.А. 2006. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Клиническая фармакология. Нервные болезни*, 1: 33-37.

Smirnova I.N., Fedorova T. N., Tanashyan M.M., Suslina Z.A. 2006. Klinicheskaya ehffektivnost' i antioksidantnaya aktivnost' meksidola pri khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolevaniyakh [Clinical efficacy and antioxidant activity of mexidol in chronic cerebrovascular diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya. Nervnye bolezni*, 1: 33-37. (in Russian)

Шульпекова Ю.О. 2007. Патологические изменения состава кишечной микрофлоры: клинические варианты и возможности лечения. *Справочник поликлинического врача*, 12: 33-38.

Shul'pekova Yu.O. 2007. Patologicheskie izmeneniya sostava kishechnoj mikroflory: klinicheskie varianty i vozmozhnosti lecheniya [Pathological changes composition of intestinal microflora: clinical variants and treatment options]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 12: 33-38. (in Russian)

Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Казарина А.В., Маматходжаев Р.Х., Похальская О.Ю., Григорьева Ю.В., Каграманова А.В., Попова Е.В., Гюева И.З., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Прянишникова А.С. 2008. Нарушение нормального состава кишечных бактерий: клиническое значение и вопросы терапии. *Русск. мед. Журн.*, 10(2): 41-46.

Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Kazarina A.V., Mamatkhodzhaev R.Kh., Pokhal'skaya O.Yu., Grigor'eva Yu.V., Kagramanova A.V., Popova E.V., Goeva I.Z., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Pryanishnikova A.S. 2008. Narushenie normal'nogo sostava kishechnykh bakterij: klinicheskoe znachenie i voprosy terapii [Disruption of the normal composition of intestinal bacteria: clinical significance and treatment]. *Russk. med. Zhurn.*, 10(2): 41-46. (in Russian)