



UDK:611.441:612.349.8

Lyubov KUCHKAROVA,
O'zbekiston Milliy universiteti professori, b.f.d
Sevara BERDIYOROVA,
O'zbekiston Milliy universiteti tayanch doktoranti
E-mail:berdiyorova2022@mail.ru

O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyoi instituti katta ilmiy xodimi, DSc N Ergashev taqrizi asosida

EFFECT OF AUTOIMMUNE HYPOTHYROIDISM ON SMALL INTESTINAL ENZYMES AND ABSORPTION

Annotation

In experimental autoimmune thyroiditis, rat's body and small intestine weight increases, while hydrolysis and absorption of carbohydrates in the small intestine decrease. Chronic administration of selenium (0.4 mg/kg) to animals with autoimmune thyroiditis partially restores morphometric and small intestinal enzymatic and transport processes in the intestine.

Key words: autoimmune hypothyroidism, enteral disaccharidases activity.

ВЛИЯНИЕ АУТОИММУННОГО ГИПОТЕРИОЗА НА ФЕРМЕНТЫ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА И АБСОРБЦИЮ

Аннотация

При экспериментальном аутоиммунном тиреоидите крыс масса тела и тонкой кишки увеличивается, а гидролиз и всасывание углеводов в тонкой кишке уменьшаются. Хроническое морфометрическое и тонкокишечное введение селена (0,4 мг/кг) животным с аутоиммунным тиреоидитом частично восстанавливает ферментативные и транспортные процессы в кишечнике.

Ключевые слова. аутоиммунный гипотиреоз, активность энтеральных дисахаридаз.

AUTOIMMUN GIPOTERIOZNING INGICHKA ICHAK FERMENTLARI VA SO'RILISHIGA TA'SIRI

Annotatsiya

Kalamushlardagi eksperimental autoimmun tiroidit bilan tananing va ingichka ichakning massasi oshadi, ichakda uglevodlarning gidrolizlanishi va so'rilishi kamayadi. Autoimmun tiroiditli hayvonlarga selenni (0,4 mg/kg) intragastral ravishda surunkali yuborilishi morfometrik ko'rsatkichlarni va ichakdagi fermentativ va transport jarayonlarini qisman tiklaydi.

Kalit so'zlar: autoimmun gipotireoz, enteral disaxaridazalar faolligi.

Kirish. Autoimmunitet murakkab va ko'p qirrali jarayon bo'lib, ko'plab organlar va to'qimalarga ta'sir qiluvchi keng tarqalgan organizmdagi immun tizimlarning reaksiyasi bo'lib sog'lom hujayra va to'qimalarning zararlanishiga olib keladi [1]. 1 va 2 - toifa diabet, skleroz, tireodit va revmatoid artrit kabi ortib borayotgan va global sog'liqni saqlash muammosi sifatida tanilgan patologiyalar jumlasidandir. Autoimmun kasalliklarning rivojlanishi genetik moyilligi va tashqi muhit omillariga bog'liq [2]. Ko'rsatilganki, ichak mikrobiotasi autoimmun jarayonlarni modulyatsiya orqali ovqat hazm qilish va qalqonsimon bez kasalliklarga ta'sir qilishi mumkin. Agar tashxis kechiktirilsa unga e'tibor berilmasa, oqibatlar jiddiy bo'lishi mumkin [3,4]. Autoimmun patologiyalar bevosita yoki bilvosita qalqonsimon bez funksiyasining buzilishi va ovqat hazm qilish tizimiga ta'sir qilib, o'ziga xos patologiyalarni rivojlanish xavfini oshiradi [5].

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili. Qalqonsimon bezning oshqozon-ichak tizimi bilan o'zaro ta'siri keng doirada bo'lsa ham, ammo adabiyotlarda gipoteriozning, ayniqsa autoimmun gipotireozning (AIG), turli oqibatlari haqida ma'lumotlar deyarli mavjud emas. Ayrim adabiyotlarda oshqozon-ichak traktining gipotireoz motor disfunktsiyasining asosiy sababi sifatida e'tirof etilgan, ammo ko'plab murakkab hodisalar hali to'liq yoritilib berilmagan [6, 7].

Ushbu tadqiqotning maqsadi - autoimmun gipotireozda enteral gidrolitik tizimining holatini o'rganishdir.

Tadqiqot metodologiyasi. Tajribalarda massasi 200-220 g bo'lgan oq nasldor erkak kalamushlardan foydalanildi. Hayvonlar yaxshi havo aylanadigan, tabiiy yorug'lik va namlik, xona harorati bo'lgan vivariyda saqlandi. Suv va oziqa ertalab har kuni soat 9.00-10.00 oralig'ida hayvonlarga cheksiz ravishda berib borildi. Eksperimental AIG ni chaqirish uchun har bir kalamushga 0,1 ml dan buqa tiroglobulini (Merck KGaA, Germaniya) (100 mkg / kalamush) va Freynd adyuvanti (PanEco, Rossiya) 1:1 hajm nisbatida bo'yindagi teri ostiga in'eksiya qilindi. Birinchi immunizatsiyadan keyin 2 va 7 kunlari kalamushlarga yana tireoglobulin va to'liq bo'lmagan Freynd ad'yuvantining aralashmasi huddi o'sha hajmda teri ostiga yuborildi. Birinchi immunizatsiyasidan keyin 21-kun o'tganda qon zardobida tiroperoksidaza antitanelarning (anti-TPO) titri aniqlandi.

Barcha hayvonlar 3 guruhga bo'lindi. 1 - nazorat guruhi – bu guruhdagi kalamushlarga qo'llanilgan preparatlar o'rniqa fiziologik eritma yuborilgan edi. 2 – guruh AIG chaqirilgan va kunda selenni o'rniqa fiziologik eritma yuborilgan kalamushlar. 3- chi guruh 3 oy davomida har kuni ertalab selen 0,4 mg/kg dozada intragastral ravishda yuborilgan hayvonlar.

Anti-TPO titrini aniqlash uchun tish orasidagi milkn o'tkir skalpel bilan qirqib eppendorfga qon olindi. Eppendorf va probirkalarga to'plangan qon xona haroratida 30 daqiqa davomida qoldirildi. Keyin namunalar 15 daqiqa davomida 5000 aylanma tezlikda sentrifugada (D2012 plus, DLAB, Xitoy) aylantirildi. Qon plazmasi ehtiyotkorlik bilan olinib, biokimyoviy tahlil uchun ishlatildi. Keyingi kuzatuvlarda faqat anti-TPO titri yuqori bo'lgan kalamushlardan foydalanildi.

Anti-TPO titri RT-2100C Microplate Reader Rayto (Xitoy) fermenti bilan bog'langan immunosorbent analizatorida Assay Genie (Irlandiya) to'plami yordamida aniqlandi.

Hayvonlar dekapitatsiya qilingandan keyin qorin bo'shlig'i ochilib, ingichka ichak chiqarildi va yog' qavatidan tozalandi. Ingichka ichak 10 ml . fiziologik eritmasi bilan yuvildi. Filtr qog'oz bilan quritilgandan keyin ingichka ichaklar plastik shpatel yordamida mukoz qavati ajratildi va uning massasi o'lchandi. Mukoz qavatiga 1/10 nisbatida fiziologik eritma qo'shib, aralashma gomogenizatsiya qilindi. Olingan gomogenatlarda enteral saxaraza va maltazalarning faolligi A. Dalkvista (1984). glyukoooksidaza usuli yordamida aniqlandi.

Fermentlar faolligi 1 minut davomida xosil bo'lgan glyukoza (mmol) 1 g to'qimaga nisbati aniqlandi.

Olingan natijalar Student t-testi yordamida qayta ishlandi. O'rtacha arifmetik (M), standart xato va muqarrarlik koeffitsienti (P) hisoblandi. 95% dan ortiq bo'lgan ehtimollik statistik jihatdan muqarrar ($P < 0,05$ va undan kam) deb olindi.

Natijalar va ularning tahlili. Avvalo shuni ta'kidlash kerakki, AIG bilan kasallangan erkak kalamushlarning tana massasi ham, ingichka ichak massasi ham sezilarli o'zgarishlar kuzatiladi (1-jadval).

1-jadval

AIG bilan kasallangan va Se bilan korreksiya qilingan kalamushlarning tana massasi (g) va ingichka ichak massasi (g) ($M \pm m$; $n=6$)

Hayvonlar guruhlar	Kuzatish davomiyligi		
	1 oy	2 oy	3 oy
Tana massasi (g)			
Nazorat	211,5 $\pm$ 2,39	228 $\pm$ 3,05	247,8 $\pm$ 2,44
%	100	100	100
AIG	229 $\pm$ 5,5	257,1 $\pm$ 3,73	340,1 $\pm$ 15,2
%	108,5	112,5	137,2
P	<0,05	<0,001	<0,001
AIG+Se	215,6 $\pm$ 1,4	232,6 $\pm$ 2,2	244,5 $\pm$ 1,8
%	102	101,8	98,6
P	<0,01	<0,001	<0,001
Ingichka ichak massasi (g)			
Nazorat	6,23 $\pm$ 0,07	6,38 $\pm$ 0,08	7,15 $\pm$ 0,09
%	100	100	100
AIG	6,74 $\pm$ 0,10	7,38 $\pm$ 0,06	8,27 $\pm$ 0,04
%	108,2	115,6	116,1
P	<0,005	<0,001	<0,001
Se	6,57 $\pm$ 0,05	6,68 $\pm$ 0,09	7,26 $\pm$ 0,11
%	105,4	104,5	101,5
P	<0,01	<0,05	<0,2

1 jadvaldan ko'rinib turibdiki, nazorat guruhidagi kalamushlarda tana va ingichka ichakning massasi butun tajriba davomida deyarli bir xil darajada qayd etildi. AIG ga chalingan kalamushlarda esa tana massasi nazorat qiymatlariga nisbatan tajribaning 1, 2 va 3 oylarida mos ravishda 8,5; 12,5 va 13,7 % ga oshgan. AIG li kalamushlarda ingichka ichakning massasi ham ortishi qayd etildi. Gipoteriozli kalamushlarda nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan kuzatuvning 1-oyida ingichka ichakning massasi 8,2 % ga, tajribalarning 2-oyida esa 15,6 % va 3-oyida esa 16,1% ga oshish qayd etilgan.

Selen bilan korreksiya qilingan AIG li erkak kalamushlarda tana massasi nazorat qiymatlariga yaqin natijani qayd etgan, tajribaning 1, 2 – oylarida mos ravishda 2,0, 1,8 % oshib, 3 - oyda esa nazorat qiymati darajasiga yetgan. Intragastral ravishda kalamushlarga selen yuborilganda kuzatuvning 1 va 2- oyida ingichka ichakning massasi muvofiq ravishda 5,4 va 4,5% ga oshib, 3-oyida nazorat qiymatiga yetgan edi. Bundan ko'rinib turibdiki, AIG ga chalingan kalamushlarda tana massasi va ingichka ichak massasi vaqt o'tgan sari oshib boradi va selen bilan korreksiya qilingan kalamushlarda bu ko'rsatkichlar tobora nazorat qiymatlarigacha yaqinlashib borgan.

AIG ga chalingan kalamushlarda gipoteriozning rivojlanishi ingichka ichaklarining shilliq qavati va seroz qavatining massasi oshishiga ham sezilarli ta'sir ko'rsatdi (2-jadval).

2-jadval

AIG bilan kasallangan va Se bilan korreksiya qilingan kalamushlarning ingichka ichak seroz (g) va mukoz qavatining massasiga ta'siri ($M \pm m$; $n=6$)

Hayvonlar guruhlar	Kuzatish davomiyligi		
	1 oy	2 oy	3 oy
Seroz massasi (g)			
Nazorat	3,79 $\pm$ 0,11	4,46 $\pm$ 0,10	4,49 $\pm$ 0,11
%	100	100	100
AIG	4,33 $\pm$ 0,10	5,34 $\pm$ 0,11	5,54 $\pm$ 0,11
%	114,1	118,9	124,9
P	<0,01	<0,001	<0,001
Se	4,26 $\pm$ 0,12	4,75 $\pm$ 0,18	4,88 $\pm$ 0,19
%	112,3	105,4	109,4
P	<0,005	<0,05	<0,1
Mukoz massasi (g)			
Nazorat	1,75 $\pm$ 0,15	2,19 $\pm$ 0,16	2,92 $\pm$ 0,13
%	100	100	100
AIG	2,22 $\pm$ 0,15	2,61 $\pm$ 0,11	3,55 $\pm$ 0,13
%	126,3	118,4	118,1
P	<0,05	<0,05	<0,01
Se	2,16 $\pm$ 0,16	2,33 $\pm$ 0,13	3,16 $\pm$ 0,10
%	123,2	106,3	105,8
P	<0,1	<0,2	<0,2

2-jadvalda AIG ga chalingan kalamushlar nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan tajribaning uch oylik seroz qavatning natijalari 1,05 barobargacha oshib borgan. AIG li kalamushlarda ingichka ichak mukoz qavatining massasi ham sezilarli darajada oshdi, kuzatuvning 1-, 2- va 3-oylarida seroz qavatning massasi mos ravishda 14,1; 18,9 va 24,9% ga oshgan. Selen bilan korreksiya qilingan kalamushlarda ingichka ichak seroz qavatining massasi kuzatishning 1, 2, va 3-oyida nazorat qiymatlariga yaqinlashsa ham, nazorat kattaliklaridan kamroq edi.

Ingichka ichak mukoz qavatining massasi ham AIG ga chalingan kalamushlarda kuzatuvning 3 oyigacha nazorat kattaliklari yuqori darajada qayd etilgan, kalamushlarga intragastral ravishda selen yuborilganda mukoz qavatning massasi nazorat kattaliklargacha tiklangan. Demak, AIG ga chalingan kalamushlarda tana massasi va ingichka ichak mukoz va seroz

qavatlarining massasi oshadi. Seleni intragastral yuborilishi, nafaqat tana massasi, balki ingichka ichak seroz va mukoz qavatlarining massasiga ham korrektsiyalovchi ta'sir qiladi.

Izlanishning keyingi bosqichida selenning AIG chaqirilgan kalamushlarda ichak disaxidazalarning faolligiga ta'siri o'rganildi. Natijalar 3-jadvalda keltirildi.

3-jadval

AIG bilan kasallangan va Se bilan korrektsiya qilingan kalamushlarda enteral saxaraza va maltazalarning (mkmol/min/g)

faolliqi (M±m; n=6)			
Hayvonlar guruhleri	Kuzatish davomiyligi		
	1 oy	2 oy	3 oy
Saxaraza			
Nazorat	6,65±0,22	7,57±0,29	8,30±0,07
%	100	100	100
AIG	3,70±0,25	5,10±0,32	5,14±0,32
%	55,71	67,43	61,91
P	<0,001	<0,001	<0,001
Se	4,93±0,36	6,29±0,35	6,96±0,13
%	74,14	83,20	83,88
P	<0,05	<0,05	<0,05
Maltaza			
Nazorat	29,61±1,01	37,96±2,85	51,61 ±1,92
%	100	100	100
AIG	16,43±0,94	16,9±0,92	35,8±1,01
%	55,48	44,52	69,94
P	<0,001	<0,001	<0,001
Se	20,80±1,30	27,18±1,42	43,42±1,56
%	70,24	71,60	84,13
P	<0,05	<0,001	<0,005

3-jadvalda ko'rsatilganidek, AIG bilan kasallangan kalamushlarda tajribaning dastlabki oyida nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan saxaraza faolliqi 44,29 %, kuzatishning 2 - va 3 - oylarida muvofiq ravishda 32,57% va 38,09% ga nazorat qiymatlariga nisbatan kamaydi. AIG li kalamushlarda maltaza faolliqi esa kuzatuvning 1, 2 va 3 - oylarida muvofiq ravishda 44,52, 55,48 va 30,06 % ga nazorat qiymatlariga nisbatan kamaydi.

AIG negizida selen intragastral yuborilgan kalamushlarda 1, 2, va 3 - oylarida oylarida saxaraza faolliqi nazorat qiymatlariga yaqinlashdi lekin mos ravishda 25,86, 16,8 va 16,1% ga kamroq edi. Selen bilan AIG ni korrektsiya qilingan kalamushlarda maltaza faolliqi esa kasallangan kalamushlarda qayd etilgan kattaliklardan yuqori bo'lsa ham 1, 2 va 3 - oylarda 29,76 %, 28,4 va 15,8 % ga nazorat kattaliklaridan kam edi.

Ayrim mualliflarni izlanishlari bo'yicha gipoteriozda ishtahani pasaytiruvchi leptin gormonining miqdori kamaydi, demak kalamushlar massasining oshishi ozuqa is'temoliga bog'liq emas [8]. Gipoteriozda ortiqcha vaznning ko'p qismi shish shaklida namoyon bo'ladigan yurak-qon tomir tizimining ishidagi o'zgarishlar tufayli suyuqlikni ushlab turish bilan bog'liqligi haqida tahminlar mavjud. Uzoq muddatli gipoterioz bilan kasallangan hayvonlarda tana massasining ortishida gialuron kislotasining sintezi kuchayishi va uning tanadan chiqarilishi kamayishi bo'lishi mumkin. Gialuron kislotasi juda gigroskopikdir: gidratlanganda quruq massasini 1000 baravargacha oshiradi. Natijada suyuqlikning saqlanib qolishi to'qimalar hajmining oshishiga olib keladi va pastoz va shish shaklida namoyon bo'ladi [9].

Natijalarimiz ko'rsatganidek AIG ingichka ichakdagi maltaza va saxaraza spetsifik faolligini pasaytiradi [11]. Bu fenomen gemosirkulyatsiyada gipoteriozda tiroksinning yetishmovchiligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Xaqiqatdan ham Martin va Xenlar (1982-yil) ko'rsatganidek, kalamushlarda gipoterioz negizida T4 fiziologik dozalarida yuborilganda ichak karbogidrazalar faolliqi qayta tiklangan [10].

Selen-qalqonsimon bezning to'g'ri ishlashiga yordam beradigan selenoproteinlarni ishlab chiqarish uchun zarur bo'lgan mikroelementdir. Ushbu mineral yodni tireoid gormonlariga aylantirishga yordam beradi, bu ko'plab qalqonsimon bez funksiyalarini tartibga solish uchun juda muhimdir [12]. Selenning yetarliligi infeksiyalar va yallig'lanish modellarida sitokinlarning haddan tashqari faollashuvini oldini oladi. Ba'zi hollarda selenning yuqori dozalari adaptiv immunitetning oshishiga va tug'ma immunitet tizimi tomonidan yallig'lanish sitokinlarining chiqarilishining mo'tadilligiga yordam beradi va natijada virus sog'lom hujayra sitoplazmasiga kira olmaydi [13, 14].

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, surunkali AIT da seleni iste'mol qilishi, ehtimol, selen tutuvchi oqsillarning miqdorini, jumladan aktioksidant xususiyatga ega bo'lgan peroksidaza faolligini oshirib, mahalliy yallig'lanish jarayonlarni va tireoidperoksidazaga nisbatan antitelolar ishlab chiqarilishini kamaytirish orqali kasallikning morfologik belgilarni kamaytiradi [15]. Natijalarimiz ko'rsatmoqdaki, selenning AIG qo'shilishi, nafaqat morfologik belgilarni (tana massasi va ingichka ichak massasi), balki funksional belgilarni (disaxaridazalar faolliqi va glyukozaning so'rilishi) tiklanishiga olib keladi.

Xulosalar.

1. Autoimmun gipoterioz tana massasi va ingichka ichak massasining oshishiga olib keladi, kasallangan kalamushlarga selen mikroelementi intragastral yuborilishi tana va ingichka ichak massasining tiklanishi kuzatiladi.

2. Autoimmun gipoteriozga chalingan hayvonlarda enteral saxaraza va maltazalarning spetsifik faolliqi kamayadi kasallangan hayvonlarga intragastral ravishda selen yuborilganda esa disaxaridazalar faolliqi qisman tiklanadi.

3. Autoimmun gipoteriozga chalingan hayvonlarda oshqozon-ichak traktidan glyukoza so'rilishi pasayadi, selenning kasallangan hayvonlarga yuborilishi, qisman glyukoza so'rilishini me'yor darajasiga yaqinlashtiradi.

ADABIYOTLAR

1. Cuan-Baltazar Y., Soto-Vega E., *Microorganisms associated to thyroid autoimmunity. Autoimmun. Rev.* // 2020.19. P. 102-126.
2. Vanderpump M.P. *The epidemiology of thyroid disease, Br, Med, Bull* // 2011. 99. P. 39–51, doi: 10.1093/bmb/ldr030.
3. Noto H., Mitsuhashi T., Ishibashi S., Kimura S., *Hyperthyroidism presenting as dysphagia. Intern Med.* // 2000. 39. P. 472-473.
4. Abboud B., Sayegh R., Medlej R., Halaby G., Saade C., Farah P. *A rare manifestation of hypothyroidism: intestinal obstruction, Report of 2 cases and review of the literature. J Med Liban.* // 1999. 47. P. 364-366.

5. Bonapace E.S., Srinivasan R. Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and thyroid disease. *Am. J. Gastroenterol.* // 2001. 96. P. 1925-1926.
6. Wegener M., Wedmann B., Langhoff T., Schaffstein J., Adamek R., Effect of hyperthyroidism on the transit of a caloric solid-liquid meal through the stomach, the small intestine, and the colon in man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* // 1992.75. P. 745-749.
7. Laukkanen J., Koobi P., Kalliovalkama J., Sand J., Mattila J., Turjanmaa V., Porsti I., Nordback I. Bile flow to the duodenum is reduced in hypothyreosis and enhanced in hyperthyreosis. *Neurogastroenterol Motil.* // 2002. 14. P. 183-188.
8. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И. Ожирение и гипотиреоз ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ. Москва.
9. Масса тела и гипотиреоз - Ильинская больница Ильинская больница <https://ihospital.ru> › massa_tela_i_gipotire
10. Martin G.R., Henning S.J. Relative importance of corticosterone and thyroxine in the postnatal development of sucrase and maltase in rat small intestine. *Endocrinology.* // 1982. 3. P. 912-918.
11. Richard A., Hodin Sh. Thyroid Hormone Differentially Regulates Rat Intestinal Brush Border Enzyme Gene Expression Chamberlain. // 2002. 14. P. 183-188.
12. Ying Z., Yaling L., Xiaoqin G., Zhen L. The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. // *Annals of Palliative Medicine* // 2021. Vol 10, No 4.
13. Zhang, J.; Saad, R.; Taylor, E.W.; Rayman, M.P. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. *Redox Biol.* // 2020. 37. P. 101-127. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
14. Kieliszek, M.; Lipinski, B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med. Hypotheses* // 2020. 143. P. 109-878.
15. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. // 2018.14.(4). P. 192-205.