

УДК 616.34-008.8+615.331+616-092.9+547.462.3

Г.П. Гаморак

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИНУ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ ПОРУШЕНОГО ЯКІСНОГО І КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ 20-ДЕННОЇ АПЛІКАЦІЇ НА ШКІРУ ІТАКОНОВОЇ КИСЛОТИ, ТА ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ЗА УМОВ ДІЇ ІТАКОНОВОЇ КИСЛОТИ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Аплікації на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см² протягом 20 днів призводять до суттєвих порушень якісного і кількісного складу головної, додаткової і залишкової мікрофлори як порожнини, так і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки. Використання протягом 15 днів лактобактерину для нормалізації мікрофлори біотопів показало ефективність деконтамінуючої і корегувальної активності пробіотику у білих щурів, яким попередньо проводили аплікацію ітаконової кислоти, яка характеризувалася зростанням популяційного рівня і коефіцієнта кількісного домінування автохтонних облигатних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та аеробних бактерій роду *Enterococcus*. Разом з тим за 15 днів

не настає елімінації умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, пептокока та інших мікроорганізмів, що вимагає продовження лікування дисбактеріозу.

Використання лактобактерину в експериментальних тварин, яким проводили 20-денні аплікації ітаконової кислоти на шкіру, з метою профілактики порушень видового складу і популяційного рівня мікрофлори порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки показало його ефективність. Лактобактерин, використаний через день протягом всього експерименту (20 днів), запобігає порушенню колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки.

Ключові слова: нормальна мікрофлора, товста кишка, лактобактерин, ітаконова кислота.

Вступ. Ітаконова кислота застосовується у виробництві миючих засобів і є невід'ємним їх компонентом. Вона також знаходиться в різноманітних стиралах, полімерах, є пластифікатором полівінілхлориду. Всі ці речовини, що містять ітаконову кислоту, широко використовуються у побуті та в промисловому виробництві, що свідчить про їх тривалий контакт із шкірним покривом працюючих. У попередніх роботах нами показаний суттєвий вплив 20-денних аплікацій ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см² на шкіру білих щурів [4] на мікрофлору порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки. Крім того, з'ясовано, що після 20-денної аплікації ітаконової кислоти самовідновлення якісного і кількісного складу мікрофлори протягом 15 днів не настає.

Стабільність компонентів мікрофлори товстої кишки і фізіологічних функцій підтримується складними механізмами симбіозу з макроорганізмом, які сформувались у процесі тривалої адаптації спільного існування у формі єдиної екологічної системи [3]. Як і в будь-якому біоценозі, так і в товстій кишці завжди домінують «характерні» автохтонні облигатні групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, але в кількісному відношенні вони складають основу мікробіоценозу. Сюди відноситься автохтонна облигатна, ендогенна, резидентна, головна мікрофлора, якій належить провідна роль у підтримці взаємовигідних, симбіотичних відносин між організмом хазяїна та його мікрофлорою, а також у регуляції міжмікробних взаємовідносин. Ця мікрофлора є ключовою складовою мікробіоценозу. Вона виконує регуляторну функцію, запобігає контамінації і заселенню біотопу випадковими патогенними алохтон-

ними мікроорганізмами та протидіє надлишковому зростанню популяційного рівня факультативних умовно-патогенних видів нормальної мікрофлори, формує взаємовідносини з мікроорганізмами, активно бере участь у процесах ферментації, синтезу вітамінів, амінокислот, детоксикації токсичних речовин, імуностимуляції лімфоїдних скупчень, асоційованих із слизовою оболонкою, тобто бере участь у всіх нормофізіологічних функціях [1]. Зміни якісного і кількісного складу мікрофлори залежать від природи чинника, який негативно діє на певний біотоп, зміни в одному біотопі асоціюються із змінами в інших біотопах. Мікрофлора не обмежується одним біотопом, вона поширюється на інші біотопи. Зміни мікробіоценозу в одному біотопі поширюються на всі біотопи, що проявляються феноменом «мікробної солідарності» [2].

Зміни мікробіоценозу в будь-якому біотопі вимагають здійснювати ряд заходів і засобів для відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори біотопу, а також засобів профілактики змін мікробіоценозу. Для відновлення порушеного мікробіоценозу, а також для профілактики порушень нами обраний пробіотик лактобактерин, основу якого складають лактобацили (бактерії роду *Lactobacillus*), які є облигатним, фізіологічно-цінним компонентом мікробіоценозу товстої кишки людини і тварин. Лактобацили виявляються у всіх біотопах травного тракту і відносяться до домінуючих мікроорганізмів [5]. Ендогенні лактобактерії успішно конкурують з умовно-патогенними мікроорганізмами, колонізують слизові оболонки, формують колонізаційну резистентність слизових оболонок. Лактобактерії, які колонізують слизову оболонку товстої

кишки, характеризуються високою активністю кислотоутворення, значним антагоністичним ефектом, здатністю адгезувати епітеліоцити, мають природну резистентність до антибіотиків, імуномодельную активність, добре виживають у біотопах та безпечні для здоров'я людини і тварин. Перераховане вище було підставою для використання лактобактерину з метою відновлення порушеного мікробіоценозу порожнини і приєпітеліальної біоплівки товстої кишки, а також з профілактичною метою [6].

Мета дослідження. Встановити деконтамінуючу і корегувальну ефективність лактобактерину у відновленні порушеної мікрофлори і слизової оболонки товстої кишки білих щурів під впливом 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти, а також вивчити профілактику цих змін.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на 30 білих безпородних щурах масою 200-220 г за методиками, описаними раніше [4]. У роботі використали лактобактерин сухий, виробництва ФДУП «НВО Мікроген» МОЗ РФ, м. Перм. Сертифікат державної реєстрації №82/08 300200000 від 19.03.2008, який зберігався за умов, вказаних у інструкції про застосування.

Результати дослідження та їх обговорення. Позитивний вплив пробіотику на організм хазяїна з порушеним мікробіоценозом базується на багатогранності властивостей представника (лактобактерії) фізіологічної мікрофлори. Механізм реалізації пробіотичного ефекту передбачає здатність лактобактерій активно пригнічувати ріст і розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, посилювати колонізаційну резистентність слизових оболонок, активізувати автохтонну облігатну мікрофлору, позитивно впливати на її метаболічну активність, стимулювати природні фактори протиінфекційного захисту та функцію імунної системи, брати участь у покращанні травної функції, проявляти антиоксидантні, антимутантні та антиоксидантні ефекти.

Першим етапом було вивчення відновлювальних властивостей лактобактерину в білих щурів, які протягом 20 днів піддавались аплікації ітаконової кислоти. Лактобактерин вводили щодня протягом 15 днів. Після цього вивчали якісний і кількісний склад мікрофлори порожнини товстої кишки. Результати вивчення деконтамінуючої і корегувальної ефективності лактобактерину протягом 15 днів з відновлення видового складу і популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки білих щурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см² наведені в таблиці 1.

Показано, що 20-денні аплікації на шкіру білих щурів ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см² призводять до вираженого дефіциту автохтонних облігатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Bacteroides* та суттєвого зростання популяційного рівня факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Escherichia*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*.

На цьому тлі настає контамінація вмісту порожнини товстої кишки бактеріями роду *Peptococcus* і *Clostridium*; а також факультативними анаеробними й аеробними патогенними (ентеротоксигенними) та умовно-патогенними (бактеріями роду *Klebsiella*, *Pantotea*, *Proteus*, *Edwardsiella*) ентеробактеріями, стафілококами та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. При цьому кількість ентерококів, сінної палички, пептострептококів практично не змінюється.

Таким чином, 20-денні аплікації ітаконової кислоти на непошкоджену шкіру білих щурів формує дисбактеріоз вмісту порожнини товстої кишки за рахунок змін видового складу і популяційного рівня представників головної, додаткової, залишкової та алохтонної мікрофлори. У порожнині товстої кишки формується виражений дефіцит автохтонних облігатних анаеробних бактерій головної мікрофлори та значне надлишкове розмноження патогенних та умовно-патогенних ентеробактерій, пептокока, кластридій, стафілококів та дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Такі зміни мікрофлори потребують корекції, оскільки природне самовідновлення не відбувається протягом 15 днів.

Використання лактобактерину шляхом введення металічним зондом безпосередньо у шлунок протягом 15 днів сприяє нормалізації видового складу і популяційного рівня провідних представників головної мікрофлори бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*. При цьому настає елімінація із порожнини товстої кишки патогенних та умовно-патогенних (*Klebsiella*, *Edwardsiella*) ентеробактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Суттєво знижується популяційний рівень і ККД пептокока, кластридій, протеїв, пантотей, стафілокока і сінної палички.

Таким чином, лактобактерин при пероральному введенні білим щурам, які зазнали 20-денні аплікації ітаконової кислоти на шкіру, що послужило причиною формування дисбактеріозу, призводить до нормалізації якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини товстої кишки у більшості тварин. У меншій (20-30 %) частині тварин залишаються зміни видового складу і популяційного рівня, що вимагає продовження використання пробіотику.

У будь-якому біотопі численні мікробні популяції ендогенної мікрофлори сконцентровані в специфічній цілісній стабільній структурі – приєпітеліальній біоплівці. Біологічна плівка представляє собою потужний біологічний бар'єр, специфічний мікробний фільтр, що запобігає колонізації епітелію слизової оболонки патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами та транслокацію мікробів і токсинів із порожнини у внутрішнє середовище організму. Тому зміни мікрофлори приєпітеліальної біоплівки призводять до

Таблиця 1

Деконтамінуюча і корегувальна ефективність лактобактерину протягом 15 днів для відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини товстої кишки білих щурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см²

Мікроорганізми	Інтактні тварини (n=10)			Після аплікації ітаконової кислоти (n=10)			Після 15 днів корекції лактобактерином (n=10)			P ₁	
	ПР (lg КУО/г) M±m	ПП	ККД	ПР (lg КУО/г) M±m	ПП	ККД	ПР (lg КУО/г) M±m	ПП	ККД		
1. Облігатні анаеробні бактерії											
Біфідобактерії	8,97±0,30	90,0	104,4	6,10±0,38	100,0	90,3	6,60±0,19	100,0	99,7	< 0,01	> 0,05
Лактобактерії	9,85±0,32	90,0	115,0	6,00±0,25	100,0	91,5	6,60±0,18	100,0	99,7	< 0,01	> 0,05
Еубактерії	5,37±0,33	30,0	57,1	4,79±0,06	80,0	21,9	5,58±0,12	20,0	16,9	> 0,05	< 0,05
Бактероїди	9,72±0,27	100,0	126,5	8,05±0,18	100,0	122,7	8,61±0,21	100,0	130,1	< 0,01	> 0,05
Пептокок	8,78	10,0	11,7	7,76±0,08	30,0	35,5	7,84±0,14	20,0	23,7	-	> 0,05
Пептострептококи	8,11±0,47	70,0	71,3	8,22±0,34	30,0	37,6	8,78±0,09	30,0	39,8	> 0,05	> 0,05
Клостридії	3,40	10,0	9,1	6,67±0,22	40,0	42,5	6,75±0,09	20,0	20,4	-	> 0,05
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми											
Кишкова паличка	5,17±0,17	100,0	63,7	8,78±0,18	100,0	133,8	6,29±0,17	100,0	95,0	< 0,001	< 0,001
<i>E. coli</i> <i>Hly</i>	0	-	-	8,39±0,24	40,0	51,2	0	-	-	-	-
Протей	3,12±0,14	50,0	20,8	4,20±0,20	100,0	64,0	3,20±0,03	50,0	24,2	< 0,01	> 0,05
Клебсієли	0	-	-	6,24±0,24	50,0	47,9	0	-	-	-	-
Пантотей	0	-	-	6,32±0,26	40,0	38,5	4,84±0,07	20,0	14,6	-	< 0,01
Едвардсієли	0	-	-	6,85±0,07	30,0	31,3	0	-	-	-	-
Ентерококи	8,71±0,22	90,0	104,5	8,16±0,39	80,0	99,5	8,70±0,09	50,0	65,7	> 0,05	> 0,05
Стафілококи	3,40±0,18	30,0	14,0	4,43±0,20	70,0	33,8	3,45±0,04	20,0	10,4	< 0,01	< 0,01
Сінна паличка	9,36±0,35	80,0	124,8	8,13±0,50	70,0	86,8	8,76±0,11	30,0	39,7	< 0,05	> 0,05
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	0	-	-	4,07±0,23	40,0	24,8	0	-	-	-	-

Примітка. ПР – популяційний рівень, ПП – індекс постійності, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, P – ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами (контроль), P – ступінь вірогідності порівняно з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру

Таблиця 2

Деконтамінуюча і корегувальна ефективність лактобактерину протягом 15 днів для відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори приєнтіселяльної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих шурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см²

Мікроорганізми	Інтактні тварини (n=10)			Після аплікації ітаконової кислоти (n=10)			Після 15 днів корекції лактобактерином (n=10)					
	ІР (lg КУО/г) M±m	ІП	ККД	ІР (lg КУО/г) M±m	ІП	ККД	Р	ІР (lg КУО/г) M±m	ІП	ККД	Р	P ₁
1. Облігатні анаеробні бактерії												
Біфідобактерії	6,65±0,27	90,0	103,4	4,75±0,45	57,1	56,5	< 0,05	5,70±0,11	100,0	109,4	< 0,01	< 0,05
Лактобактерії	6,83±0,14	100,0	118,0	5,42±0,07	100,0	122,9	< 0,01	6,40±0,12	100,0	122,8	> 0,05	< 0,01
Еубактерії	5,34±0,27	20,0	18,4	0	-	-	-	0	-	-	-	-
Бактероїди	6,50±0,18	100,0	113,8	5,64±0,17	100,0	117,5	< 0,05	5,67±0,14	100,0	108,8	< 0,05	> 0,05
Пептострептококи	3,22±0,19	20,0	11,1	4,60±0,30	42,9	41,1	< 0,05	4,89±0,08	30,0	28,2	< 0,05	< 0,05
Клостридії	0	-	-	4,82±0,10	57,1	57,3	-	0	-	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми												
Кишкова паличка	5,77±0,19	100,0	99,7	5,02±0,41	100,0	104,6	> 0,05	5,85±0,16	100,0	112,3	> 0,05	< 0,05
Протей	0	-	-	3,66±0,17	42,9	32,7	-	3,33±0,03	30,0	19,2	-	> 0,05
Клебсіели	0	-	-	4,89±0,15	28,6	29,1	-	0	-	-	-	-
Пантотеї	0	-	-	0	-	-	-	3,69±0,05	20,0	14,2	-	-
Едвардсіели	0	-	-	4,76±0,09	42,9	42,5	-	0	-	-	-	-
Ентерококи	6,17±0,22	70,0	74,6	4,58±0,44	42,9	40,9	< 0,05	6,13±0,09	60,0	70,6	> 0,05	< 0,05
Стафілококи	0	-	-	4,70±0,17	42,9	42,0	-	0	-	-	-	-

Примітка. ІР – популяційний рівень, ІП – індекс постійності, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, Р – ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами (контроль), Р – ступінь вірогідності порівняно з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру

Таблиця 3

Профілактична ефективність лактобактерину в розвитку порушень якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини товстої кишки білих шурів, які піддавалися 20-денним аплікаціям на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см²

Мікроорганізми	Інтактні тварини (n=10)			Після аплікації ітаконової кислоти (n=10)			Аплікація ітаконової кислоти і прийом лактобактерину (n=10)		
	ІП	ККД	ІР (lg КУО/г) M±m	ІП	ККД	ІР (lg КУО/г) M±m	ІП	ККД	ІР (lg КУО/г) M±m
1. Облігатні анаеробні бактерії									
Біфідобактерії	90,0	104,4	6,10±0,38	100,0	90,3	9,40±0,22	100,0	126,3	9,40±0,22
Лактобактерії	90,0	115,0	6,00±0,25	100,0	91,5	9,30±0,20	100,0	135,0	9,30±0,20
Еубактерії	30,0	57,1	4,79±0,06	50,0	21,9	6,52±0,14	60,0	52,6	6,52±0,14
Бактероїди	100,0	126,5	8,05±0,18	100,0	122,7	8,90±0,17	100,0	119,6	8,90±0,17
Пептокок	10,0	11,7	7,76±0,08	30,0	35,5	0	-	-	0
Пептострептококи	70,0	71,3	8,22±0,34	30,0	37,6	8,40±0,21	80,0	90,3	8,40±0,21
Клостридії	10,0	9,1	6,67±0,22	40,0	42,5	0	-	-	0
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми									
Кишкова паличка	100,0	63,7	8,78±0,18	100,0	133,8	6,35±0,14	100,0	85,3	6,35±0,14
<i>E. coli Nby</i>	-	-	8,39±0,24	40,0	51,2	0	-	-	0
Протей	50,0	20,8	4,20±0,20	100,0	64,0	3,25±0,05	40,0	17,5	3,25±0,05
Клебсієли	-	-	6,24±0,24	50,0	47,9	0	-	-	0
Пантогеї	-	-	6,32±0,26	40,0	38,5	0	-	-	0
Едвардсієли	-	-	6,85±0,07	30,0	31,3	0	-	-	0
Ентерококи	90,0	104,5	8,16±0,39	80,0	99,5	9,12±0,23	60,0	73,5	9,12±0,23
Стафілококи	30,0	14,0	4,43±0,20	50,0	33,8	3,84±0,05	20,0	10,3	3,84±0,05
Сінна паличка	80,0	124,8	8,13±0,50	70,0	86,8	9,366±0,17	60,0	75,5	9,366±0,17
Дріжджоподібні гриби ролу <i>Candida</i>	-	-	4,07±0,23	40,0	24,8	0	-	-	0

Примітка. ІР – популяційний рівень, ІП – індекс постійності, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, Р – ступінь вірогідності порівняно з інтактними тваринами (контроль), Р – ступінь вірогідності порівняно з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру

пониження колонізаційної резистентності, що важливо для розробки засобів і заходів з корекції цієї мікрофлори. Результати вивчення терапевтичної ефективності лактобактерину протягом 15 днів з відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см² наведені в таблиці 2.

В інтактних тварин колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки формують бактерії головної мікрофлори роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Escherichia*, *Enterococcus*, а також представники додаткової мікробіоти – роду *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*. 20-денні аплікації ітаконової кислоти на шкіру білих щурів призводять до елімінації із приєпітеліальної біоплівки еубактерій, біфідобактерій (у 32,9 %), ентерококів (у 27,1 % тварин), а також формується виражений дефіцит біфідобактерій на два порядки, лактобактерій – на 1,5 порядки, бактероїдів – на один порядок та ентерококів – на два порядки. Такі зміни видового складу і популяційного рівня головної мікрофлори під впливом аплікації ітаконової кислоти сприяють контамінації приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки умовно-патогенними ентеробактеріями (бактеріями роду *Proteus*, *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Pantotea*), стафілококами і клостридіями.

Таким чином, 20-денні аплікації ітаконової кислоти на шкіру білих щурів у дозі 20 мг/см² призводять до порушень якісного і кількісного складу мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки за рахунок елімінації або вираженого дефіциту автохтонних облигатних анаеробних біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів, еубактерій і факультативних анаеробних ентерококів, а також контамінації слизової оболонки умовно-патогенними ентеробактеріями, стафілококами, клостридіями.

Пероральне введення лактобактерину протягом 15 днів після завершення аплікації призводить до практичної нормалізації якісного і кількісного складу мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки за рахунок деконтамінації, що важливо, із приєпітеліальної біоплівки умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, клостридій. Важливим є відновлення видового складу і популяційного рівня автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus* і факультативних анаеробних бактерій роду *Enterococcus* й *Escherichia*, але продовжували персистувати на слизовій оболонці протей і пантотей, що свідчить про неповну нормалізацію і необхідність продовжити бактеріотерапію. Крім того, використання для лікування лактобактерину сприяє не тільки підвищенню концентрації у приєпітеліальній біоплівці лактобактерій, а також при цьому зростає популяційний рівень інших представників (бактерій роду *Bifidobacterium*,

Bacteroides, *Enterococcus*, *Peptococcus* та *Escherichia*).

Таким чином, використання лактобактерину для відновлення мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки протягом 15 днів сприяє ефективній нормалізації якісного і кількісного складу цього біотопу, але повного відновлення не настає, що потребує продовження терапії довше 15 днів.

Загальновідомо, що будь-якому захворюванню можливо запобігти шляхом проведення протиепідемічних заходів, а також шляхом підвищення резистентності до захворювання організму людини або тварин. Виходячи із цього, нами проведені дослідження, направлені на запобігання розвитку змін якісного і кількісного складу мікрофлори товстої кишки білих щурів при проведенні аплікації ітаконової кислоти на шкіру. У перший день аплікації тваринам вводили перорально лактобактерин у дозі 10⁷ живих лактобактерій і продовжували введення через день до завершення експерименту (аплікацій). Всього було 10 введень за 20 днів. Після завершення експерименту проводили дослідження мікрофлори товстої кишки білих щурів, яким проводили тільки аплікацію і тваринам, яким проводили 20-денну аплікацію ітаконовою кислотою і одночасно вводили пробіотик.

Результати вивчення профілактичної ефективності лактобактерину у розвитку порушень якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини товстої кишки білих щурів, які піддавались аплікаціям ітаконової кислоти, наведені в таблиці 3.

Пероральне використання лактобактерину у тварин, яким проводилась аплікація ітаконової кислоти протягом 20 днів (10 введень), призводить до суттєвого (P<0,001) зростання популяційного рівня і ролі (коефіцієнта кількісного домінування) у мікробіоценозі автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* і факультативних анаеробних бактерій роду *Enterococcus*. При пероральному використанні лактобактерину створюються умови, за яких не настає контамінація порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенними) та умовно-патогенними ентеробактеріями, пептококом, клостридіями і дріжджоподібними грибами роду *Candida*. При цьому не зростає популяційний рівень ендогенних факультативних бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus*.

Таким чином, пероральне використання протягом 20 днів через день з профілактичною метою лактобактерину для запобігання порушень видового складу і популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки білих щурів, які піддавались протягом 20 днів аплікації на непошкоджену шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см², виявилось ефективним за рахунок збереження кількісного складу і ролі мікробіоценозу автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* і факу-

льтативних анаеробних бактерій роду *Enterococcus* та *Escherichia*, які формують головну мікрофлору біотопу.

Крім того, що важливо, протягом всього періоду перорального використання лактобактерину не настає контамінації порожнини товстої кишки патогенними та умовно-патогенними ентеробактеріями, пептококом, клостридіями і дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Відомо, що порожнинна мікрофлора формується мукозною і слугує потужним захистом і регуляторним чинником, який сприяє підтримці стабільності ендogenousного приєпітеліального біоплівкового мікробіоценозу. Саме мікроорганізми, що знаходяться в приєпітеліальній біоплівці, беруть на себе основну захисну функцію при зміні харчування, погіршенні ендоекології, потраплення токсичних речовин, вірулентних патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Мікроорганізми біоплівки постійно поповнюють порожнинні популяції свіжими штамми автохтонних облигатних і факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів, які формують головну мікрофлору. Результати проведених мікробіологічних досліджень, направлених на вивчення профілактичної ефективності лактобактерину для збереження якісного і кількісного складу мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки білих щурів, яким протягом всього періоду (20 днів) проводили аплікацію на непошкоджену шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см², наведені в таблиці 4.

Показано, що пероральне використання лактобактерину, поєднане із 20-денними аплікаціями на шкіру ітаконової кислоти, не призводить до зміни видового складу і популяційного рівня автохтонних облигатних ендogenousних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, які формують колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки.

Лактобактерин, що використовували через день протягом 20 днів з одночасною 20-денною аплікацією ітаконової кислоти, не порушуючи якісного і кількісного складу головної мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки, запобігає контамінації приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки умовно-патогенними ентеробактеріями (бактеріями роду *Proteus*, *Klebsiella*, *Edwardsiella*), стафілококами, клостридіями та ін.

Таким чином, лактобактерин є ефективним профілактичним засобом для нормалізації колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки за дії аплікації ітаконової кислоти на непошкоджену шкіру.

Висновки

1. Аплікації на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см² протягом 20 днів призводить до

суттєвих порушень якісного і кількісного складу головної, додаткової і залишкової мікрофлори як порожнини, так і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки. Використання протягом 15 днів лактобактерину для нормалізації мікрофлори біотопів показало ефективність деконтамінуючої і корегувальної активності пробіотика у білих щурів, яким попередньо проводили аплікацію ітаконової кислоти, яка характеризувалася зростанням популяційного рівня і коефіцієнта кількісного домінування автохтонних облигатних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та аеробних бактерій роду *Enterococcus*. Разом з тим не настає за 15 днів елімінації умовно-патогенних ентеробактерій, стафілококів, пептокока та інших мікроорганізмів, що вимагає продовження лікування дисбактеріозу.

2. Використання лактобактерину в експериментальних тварин, яким проводили 20-денні аплікації ітаконової кислоти на шкіру, з метою профілактики порушень видового складу і популяційного рівня мікрофлори порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки показало його ефективність. Лактобактерин, використаний через день протягом всього експерименту (20 днів) запобігає порушенню колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки.

Перспективи подальших досліджень. Одержані результати є підставою для вивчення терапевтичної і профілактичної ефективності лактобактерину на мікроорганізми порожнини і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки.

Література

1. Алешукина А.В. Комплексный способ диагностики степени выраженности дисбактериоза кишечника / А.В. Алешукина // Клин. лаб. диагност. – 2010. – № 11. – С. 48-51.
2. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / Д.А. Ардатская, О.Н. Мишукин // Гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 4-18.
3. Белокрысенко С.С. Дисбактериоз с точки зрения микробиолога / С.С. Белокрысенко // Клин. лаб. диагност. – 2010. – № 8. – С. 47-49.
4. Куцик Р.В. Влияние 20-дневных аппликаций на кожу итаконової кислоти у дозі 20 мг/см² на мікрофлору порожнини дистального відділу тонкої кишки та процес її самовідновлення через 15 днів / Р.В. Куцик, Г.П. Гаморак // Гал. лікар. вісник. – 2011. – № 3. – С. 44-47.
5. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / D.R. Boone, R.W. Gastenhdz, M. George [et al.]. – New York: Springer. – Verlag, 2001. – P. 56-59.
6. Dobler G. Recent taxonomic changes and update of nomenclature for bacteria identified in clinical material / G. Dobler, I. Braveny // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 22. – P. 643-646.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАКТОБАКТЕРИНА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННОГО КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ 20-ДНЕВНЫМ АППЛИКАЦИЯМ НА КОЖУ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Г.П. Гаморак

Резюме. Аппликации на кожу итаконовой кислоты в дозе 20 мг / см в течение 20 дней приводят к существенным нарушениям качественного и количественного состава главной, дополнительной и остаточной микрофлоры как микрофлоры полости, так и приэпителиальной биопленки слизистой оболочки толстой кишки. Использование в течение 15 дней лактобактерина для нормализации микрофлоры биотопов показало эффективность деконтаминирующей и корректирующей активности пробиотика у белых крыс, которым предварительно проводили аппликацию итаконовой кислотой, которая характеризовалась ростом популяционного уровня и коэффициента количественного доминирования автохтонных облигатных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* и аэробных бактерий рода *Enterococcus*. Вместе с тем, через 15 дней не наступает элиминация условно-патогенных энтеробактерий, стафилококков, пептококков и других микроорганизмов, требует продолжения лечения дисбактериоза.

Использование лактобактерина у экспериментальных животных, которым проводили 20-дневные аппликации итаконовой кислоты на кожу, с целью профилактики нарушений видового состава и популяционного уровня микрофлоры полости и приэпителиальной биопленки слизистой оболочки толстой кишки, показало его эффективность. Лактобактерин, использованный через день в течение всего эксперимента (20 дней), предотвращает нарушение колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, толстая кишка, лактобактерин, итаконовая кислота.

THE EFFECTIVENESS OF LACTOBACTERIN IN RESTORING THE IMPAIRED QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF COLONIC MICROFLORA IN WHITE RATS WHICH HAVE BEEN EXPOSED TO TOPICAL APPLICATIONS OF ITACONIC ACID FOR 20 DAYS AND THE PREVENTION OF MICROBIOCENOSIS DISORDERS UNDER THE CONDITIONS OF ITACONIC ACID USE

H.P. Hamorak

Abstract. The study showed that topical applications of itaconic acid at the dose of 20 mg/cm² during 20 days caused significant impairment of qualitative and quantitative composition of main, additional and residual microflora of both, cavity and near-epithelial biofilm of colonic mucosa. The use of lactobacterin within 15 days with the aim to normalize the biotopes of the microflora proved the effectiveness of decontaminative and corrective activity of probiotic in white rats which had previously undergone the application of itaconic acid characterized by the increase in population level and coefficient of quantitative dominance of autochthonic obligate bacteria of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* species and aerobic bacteria of *Enterococcus* genus. At the same time the elimination of opportunistic enterobacteria, staphylococci, peptococci and other microorganisms has not occurred within 15 days which requires prolonged treatment of dysbiosis.

The use of lactobacterin turned out to be effective in the experimental animals, which had undergone the topical applications of itaconic acid within 20 days with the aim to prevent the impairment of species composition and population level of the microflora of both, cavity and near-epithelial biofilm of colonic mucosa. Lactobacterin, used one day after the experiment (20 days), prevents the impairment of colonization resistance of the large intestinal mucosa.

Key words: normal microflora, large intestine (colon), lactobacterin, itaconic acid.

SHEE «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 51-58

Надійшла до редакції 20.07.2015 року