

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені М.І. ПИРОГОВА**

**ГОЛЯР ОКСАНА ІВАНІВНА**

**УДК: 616.345 - 008.57 - 085.33 - 619**

**ЗМІНИ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ ПІД ВПЛИВОМ АНТИБІОТИКІВ  
ШИРОКОГО СПЕКТРУ ДІЇ ТА КОРЕКЦІЯ СПРИЧИНЕНИХ НИМИ  
ПОРУШЕНЬ**

**03. 00. 07 – мікробіологія**



**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця - 2014**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Сидорчук Ігор Йосипович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри мікробіології, вірусології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, доцент **Палій Віктор Гордійович**, Вінницький національний медичний університет МОЗ України, доцент кафедри загальної хірургії;

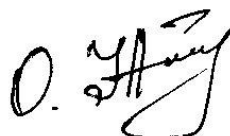
доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
**Авдєєва Лілія Василівна**, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, завідувача відділом антибіотиків.

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_» грудня 2014 року о «\_\_\_\_\_» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 05.600.05 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова за адресою 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, за адресою 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради К 05.600.05  
кандидат медичних наук



О. А. Назарчук

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Антибіотики відіграють велику роль в боротьбі з інфекційними хворобами, але на великий жаль після появи нових препаратів широкого спектру дії про них заговорили як про зброю масового ураження, яка вбиває усе живе (Дьяченко П.А., 2012; Ademokeya A.A., 2012). Доволі часто антибіотики використовують безсистемно, без контролю індивідуальної чутливості. Результати цього мають негативні наслідки. Антибіотики пригнічують не тільки патогенну, але й необхідну для організму автохтонну облигатну мікрофлору травного тракту, цим призводять до розвитку дисбіотичних станів, алергічних реакцій, тощо (Ющук Н., 2012; Aleshukina A.V., 2012). Порушення рівноваги серед мікроорганізмів викликає зниження імунного статусу та розмноження *C. albicans* (Aminov R.I., 2009; Timokhina T.Kh., 2011). Особливо це характерно для антибіотиків широкого спектру дії, до яких відносяться і тетрацикліни (Bérdu J., 2012).

Тетрацикліни використовують понад 50 років, проте вони не втратили свого значення. Усі тетрацикліни мають бактеріостатичну дію, вони гальмують зв'язування аміноацил-тРНК з А-місцем рибосоми, внаслідок чого гальмують білковий синтез (Козлова С.Н., 2010; Piddock L.J., 2012). Спектр дії тетрациклінів широкий, вони використовуються в боротьбі з багатьма інфекційними захворюваннями і являються антибіотиками вибору для лікування холери, чуми, бруцельозу, туляремії, поворотного і висипного тифу, мікоплазмозів (Викторов А., 2006; Donadio S., 2010).

При використанні тетрациклінів досить часто виникають побічні ефекти алергічної та неалергічної природи. Характерним побічним ефектом є дисбактеріоз та суперінфекція з виникненням орального та іншого кандидамікозу (Ардатская М.Д., 2010; Kapustina O. A., 2012).

Визначення оптимальних доз антибіотика в етіотропній терапії є однією з умов, що визначає ефективність лікування бактеріальних інфекційних захворювань (Shatalin K., 2011). Використання мінімальних і субтерапевтичних доз є типовою поширеною при етіотропній антибіотикотерапії помилкою, що призводить до рецидивів захворювання. Призначення доз, які не забезпечують терапевтичної концентрації у крові і тканинах, у кінцевому результаті призводить до відсутності успіху у лікуванні, рецидиву захворювання або його переходу у хронічну форму. При цьому прискореним темпом формується антибіотикорезистентність у мікроорганізмів (Jakobsson H. E., 2010; Carlet J., 2012). При пероральному використанні антибіотиків важливо враховувати кінетику їх виведення із організму хворого, а також особливості фармакокінетики (Копча В. С., 2012).

Багаторічний досвід використання антибіотиків дозволяє зробити об'єктивний аналіз та узагальнення їх застосування і сформулювати основні фундаментальні концепції з характеристики побічних реакцій (Поляк М.С., 2010). Побічна дія антибіотикотерапії у більшості випадків зводиться до токсичних реакцій, пов'язаних з передозуванням, уповільненням метаболізму антибіотика, масивним бактеріолізом тощо (Посохова К. А., 2004; Jemberg S., 2010).

Дисбактеріоз кишечника часто важко піддається корекції. Для відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори кишечника використовують пробіотики, пребіотики та інші засоби (Копча В.С., 2011; Garon M.N., 2011). Вказані препарати в ряді випадків недостатні для корекції порушеного мікробіоценозу, що засвідчує про

недостатність вивчення процесів формування та корекції дисбактеріозів (Богадельніков І.В., 2011; Філімонова Н.І., 2011; Bukharin O.V., 2012). Не встановлені механізми порушень нормофлори при антибіотикотерапії в залежності від дози та терміну використання антибіотиків, а також принципи аплікації пробіотиків після використання антимікробних препаратів у залежності від дози антибіотика (Бондаренко В.М., 2004; Копча В.С., 2009; Russell J., 2012).

Все вищенаведене підкреслює актуальність поглибленого вивчення впливу антибіотиків широкого спектру дії на функціональну активність травного тракту та його нормофлори.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до зведених планів науково – дослідних робіт Буковинського державного медичного університету і являється фрагментом комплексної теми кафедри інфекційних хвороб та епідеміології на тему «Удосконалення діагностики і терапії найбільш поширених вірусних і бактеріальних хвороб» (№ державної реєстрації 0103 U 001015). Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою Буковинського державного медичного університету 23 грудня 2010 р. (протокол № 16) та проблемною комісією МОЗ і НАМН України 17.01.2011 р. (протокол №127). Автор являється співвиконавцем комплексної науково – дослідної теми і виконувала фрагмент за темою дисертаційної роботи.

**Мета** - дослідити вплив різних доз тетрацикліну на видовий склад і популяційний рівень порожнинної і мукозної мікробіоти товстої та дистального відділу тонкої кишки білих щурів; процеси самовідновлення якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини та приепітеліальної біоплівки цих біотопів у залежності від дози антибіотика та ефективність біфіформу при корекції дисбактеріозу кишечника, визваного антибіотиком широкого спектру дії.

Для досягнення мети визначено основні **завдання** дослідження:

1. Вивчити вплив різних концентрацій тетрацикліну на видовий склад і популяційний рівень мікрофлори вмісту порожнини та приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки інтактних білих щурів.

2. Дослідити ефективність самовідновлення мікробіоти вмісту порожнини і приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої та дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин після застосування тетрацикліну в різних концентраціях.

3. На інтактних білих щурах вивчити вплив п'ятиденного перорального введення металічним зондом безпосередньо у шлунок максимальної терапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду на видовий склад і популяційний рівень мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки на колонізаційну резистентність слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки.

4. Вивчити ефективність самовідновлення протягом 10-и днів після п'ятиденної пероральної аплікації тетрацикліну гідрохлориду у максимальній терапевтичній дозі якісного і кількісного складу порожнинної і мукозної мікрофлори товстої і дистального відділу тонкої кишки білих щурів.

5. Дослідити деконтамінуючу та корегуючу ефективність біфіформу у відновленні мікробіоти порожнини товстої і дистального відділу тонкої кишки білих щурів, які протягом 5-и днів отримували перорально тетрациклін у максимальній

терапевтичній дозі, а також у відновленні колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин.

**Об'єкт дослідження** – якісний і кількісний склад порожнинної і мукозної мікрофлори товстої і дистального відділу тонкої кишки інтактних білих щурів; антибіотик широкого спектру антибактеріальної дії.

**Предмет дослідження** – вплив середньої і максимальної терапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду при пероральному введенні протягом 5-и днів на видовий склад і популяційний рівень мікробіоти порожнини і приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки білих щурів; встановлення ефективності самовідновлення мікрофлори цих біотопів протягом 10 днів та деконтамінуючої і корегуючої активності біфіформу у відновленні якісного і кількісного складу мікробіоти цих біотопів.

**Методи дослідження:** мікробіологічні (для дослідження кількісного та якісного складу мікрофлори порожнини і приепітеліальної біоплівки товстої і тонкої кишки та ідентифікація виділених мікроорганізмів); експериментальні (для створення моделі експериментального дисбактеріозу кишечника у щурів); статистичні (для математичної обробки одержаних результатів).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в експерименті на прикладі антибіотику широкого спектру дії тетрацикліну встановлено порушення видового і кількісного складу мікрофлори порожнини і приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки травневого тракту в залежності від дози препарату. При цьому доведено, що середня терапевтична доза тетрацикліну призводить до незначних змін видового складу, а процеси самовідновлення характеризуються поступовим повільним (від 3,33 до 35,1 %) зростанням популяційного рівня бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та інших у цих біотопах.

Тетрациклін у максимальній терапевтичній дозі викликає суттєві зміни як у вмісті, так і в приепітеліальній біоплівці слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки, що сприяє зниженню колонізаційної резистентності слизової оболонки за рахунок елімінації із біотопу бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, а також за рахунок зниження популяційного рівня бактерій роду *Bacteroides*, *Escherichia*. Процес самовідновлення мікробіоценозу після цієї дози проходить швидше ніж після використання середньої терапевтичної дози, характеризується появою у кишечнику ендогенних автохтонних облігатних представників мікрофлори і зниженням рівня умовно патогенних ентеробактерій та елімінацією дріжджоподібних грибів роду *Candida*. Порушений якісний і кількісний склад мікрофлори приепітеліальної біоплівки слизової оболонки кишечника відновлюється за рахунок активного заселення приепітеліальної біоплівки ендогенними автохтонними облігатними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та іншими представниками провідної мікрофлори кишечника.

Вперше доведено, що процес природнього самовідновлення після використання максимальної терапевтичної дози, перебігає більш активно та інтенсивно, порівняно з таким після застосування середньої терапевтичної дози.

Доповнені наукові дані про те, що біфіформ при пероральному введенні один раз на день протягом 10 днів призводить до елімінації патогенних

(ентеротоксигенних ешерихій) та умовно патогенних ентеробактерій, пептококів, клостридій, стафілококів та інших; до появи у помірній кількості автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*, які за популяційним рівнем, індексом постійності, частотою зустрічання, коефіцієнтом кількісного домінування і коефіцієнтом значущості формують головну мікрофлору кишечника і стають домінуючими у мікробіоценозі товстої і дистального відділу тонкої кишки, що засвідчує ефективну нормалізацію якісного і кількісного складу мікробіоти біотопу.

**Практичне значення одержаних результатів.** На підставі одержаних результатів можливо рекомендувати використовувати максимальну терапевтичну дозу антибіотиків широкого спектру, тому що процес самовідновлення мікробіоценозу вказаного біотопу проходить значно швидше та інтенсивніше.

Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати дослідження впроваджені у практичну охорону здоров'я (рекомендується для профілактики формування кишкового дисбактеріозу використовувати максимальну дозу антибіотику один раз на добу о 8.30 – 9.00 годині протягом п'яти днів і відразу після антибактеріальної терапії для корекції порушеного мікробіоценозу використовувати пробіотики, що містять бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), а також використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних, семінарських занять на кафедрах мікробіології та вірусології, інфекційних хвороб та епідеміології, дитячої хірургії та оториноларингології Буковинського державного медичного університету; на кафедрах мікробіології, вірусології та імунології Ужгородського національного університету, Одеського, Івано-Франківського і Харківського національних медичних університетів, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та Луганського державного медичного університету МОЗ України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Вибір теми наукового дослідження, визначення мети, формулювання завдань для реалізації мети наукових досліджень планування дисертаційної роботи, аналіз одержаних результатів були здійснені спільно з науковим керівником.

Автором самостійно проведений патентно – інформаційний пошук, огляд літератури, аналіз публікацій вітчизняної і зарубіжної літератури за обраною темою, опрацьовані основні теоретичні і практичні положення роботи. Самостійно апробована методика введення антибіотику безпосередньо в шлунок, формування антибіотикового дисбактеріозу, проведений забір матеріалу і його підготовка до мікробіологічного дослідження, проведене мікробіологічне (бактеріологічне, мікологічне) обстеження дослідного матеріалу з метою встановлення автохтонних облигатних і факультативних анаеробних та аеробних бактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida*, встановлені зміни якісного і кількісного складу мікрофлори вмісту порожнини і приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки під впливом різних доз тетрацикліну. Досліджені процеси самовідновлення якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини і приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки після п'ятиденного перорального введення тетрацикліну, а також процеси

корекції порушеного мікробіоценозу під впливом біфіформу.

Підготовка наукових праць (журнальних статей) до публікацій, оформлення дисертаційної роботи та автореферату виконано автором особисто.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та отримані результати доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів: на щорічних підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці 2010-2013); V пленумі наукового товариства патологіологів України присвяченого 110-річчю з дня народження М. М. Горєва (Луганськ, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю на тему: «Інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання (Харків, 2010); науково-практичній конференції «Актуальні питання медичної мікології», (Чернівці, 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини «Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання» (Суми, 2012); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2013); 94 підсумковій науковій конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Вірусні хвороби. Віл-інфекція / СНІД» (Алушта, 2013).

**Публікації.** Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації опубліковані у 20 наукових працях, серед яких 12 журнальних статей (одноосібно – 5), опублікованих у фахових виданнях згідно вимогам ДАК України та надруковані за вимогами, викладеними у п. 3 Постанови ДАК України від 15.12. 2003 р. за № 7 – 05/1.

**Структура та об'єм дисертації.** Робота викладена на 207 сторінках комп'ютерного набору і складається із вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних першоджерел. Робота ілюстрована 49 таблицями і 2 рисунками. Список використаної літератури викладений на 37 сторінках, містить 331 джерело, серед яких 123 українсько- та російськомовних, 208 (62,84%) зарубіжних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* викладено сутність і актуальність наукової задачі та її медична і соціальна значущість.

В *огляді літератури* висвітлено сучасні уявлення про значення нормальної мікрофлори організму людини, зокрема мікрофлори нижнього відділу кишечника та її роль у життєдіяльності макроорганізму, охарактеризовані основні причини, що призводять до порушень мікробіоценозу кишечника.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на 70 статевозрілих білих щурах масою 180 - 220 г. Тварини перед експериментом підлягали обсервації протягом 10 – 14 днів та щоденному спостереженню у віварії. Їх годували один раз на добу вранці. Енергетична цінність їжі складала від 5,8 до 6,2 кДж на кілограм маси тіла на добу. Воду приймали в необмеженій кількості.

Експериментальну роботу проводили із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), збірки договорів ради Європи: Українська версія // Є.М. Вишневський (пер. та ред.) . – К.: Парламентське видавництво, 2000. – 654 с. Біоетичною комісією Буковинського державного медичного університету (протокол № 9 від 16.12.2010 р.) встановлено, що порушень морально-етичних норм під час проведення досліджень не виявлено.

Вплив різних доз тетрацикліну на мікробіоту товстої та дистального відділу тонкої кишки вивчали шляхом щоденного перорального введення металічним зондом безпосередньо в шлунок протягом 5 днів білим щурам в об'ємі не більше 1 мл розчину тетрацикліну із розрахунку середньої та максимальної терапевтичної дози. Контрольним тваринам протягом 5 днів щоденно вводили у шлунок один мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Процес самовідновлення мікробіоти кишечника досліджували через 10 діб після завершення введення різних доз тетрацикліну.

Вивчення ефективності пробіотичного препарату «Біфіформ дитячий порошок №21» при відновленні якісного та кількісного складу мікрофлори порожнини і приєпітеліальної біологічної плівки товстої кишки проводили шляхом перорального введення пробіотика металічним зондом безпосередньо в шлунок експериментальних тварин протягом 10 днів. «Біфіформ дитячий порошок №21» містить *Bifidobacterium lactis* BB – 12 ( $10^9$  КУО) та *Lactobacillus rhamnosus* gg ( $10^9$  КУО) у кожному пакетіку. Вміст пакетіка розчиняли у 2 мл стерильного фізрозчину кімнатної температури і відразу вводили один мл металевим зондом один раз на день протягом 10 днів.

Для дослідження якісного та кількісного складу мікробіоти кишечника білих щурів у стерильних умовах (боксах) проводили розтин черевної порожнини відсікали відрізки товстої і дистального відділу тонкої кишки розміром 2 – 3 см, звільняли їх від брижі та використовували для дослідження порожнинної та мукозної мікрофлори. З виділених сегментів тонкої та товстої кишки видавлювали вміст, який зважували на стерильному вощеному папері, вносили у стерильну пробірку і додавали десятикратний об'єм (розведення  $10^{-1}$ ) стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду і ретельно розтирали стерильною скляною паличкою до утворення однорідної гомогенної маси суспензії.

Після видалення вмісту порожнини товстої і тонкої кишки сегмент кишки розрізали вздовж стерильними ножицями, очищали його від залишків вмісту і промивали у стерильній проточній воді протягом 3 хвилин, а потім у стерильному фізіологічному розчині у чашках Петрі. Промиті сегменти кишок зважували на стерильному вощеному папері, поміщали у стерильну фарфорову ступку, в якій ретельно гомогенізували стінки і вмісту кишок з додаванням десятикратного об'єму стерильного ізотонічного розчину, одержуючи 1:10 ( $10^{-1}$ ) розведення вмісту стінки і кишки. Із гомогенату кишкової стінки та вмісту кишки готували серії десятикратних розведень від  $10^{-2}$  до  $10^{-10}$  у стерильних умовах. Із кожного розведення здійснювали висів стерильною мікропіпеткою мірних об'ємів (0,01 мл) на відповідні оптимальні для кожного таксону поживні середовища, де після інкубації вивчали одержані колонії та підраховували однотипні колонії для визначення кількості життєздатних колоній/утворюючих одиниць (популяційного рівня) кожного таксону мікроорганізмів.



**Результати та їх обговорення.** Оскільки для етіотропної антибіотикотерапії інфекційних захворювань застосовують різні концентрації тетрацикліну, необхідним було з'ясувати, як останні впливають на якісний і кількісний склад мікрофлори кишечника. Ці дані є необхідними для обґрунтування оптимальної дози тетрацикліну і терміну використання.

Встановлено, що тетрациклін гідрохлорид у середньотерапевтичній дозі (20 мг/кг) значно порушував не тільки якісний склад мікрофлори порожнини товстої кишки, а також призводив до суттєвих порушень кількісного складу компонентів асоціації мікробіоти цього біотопу (рис. 1).

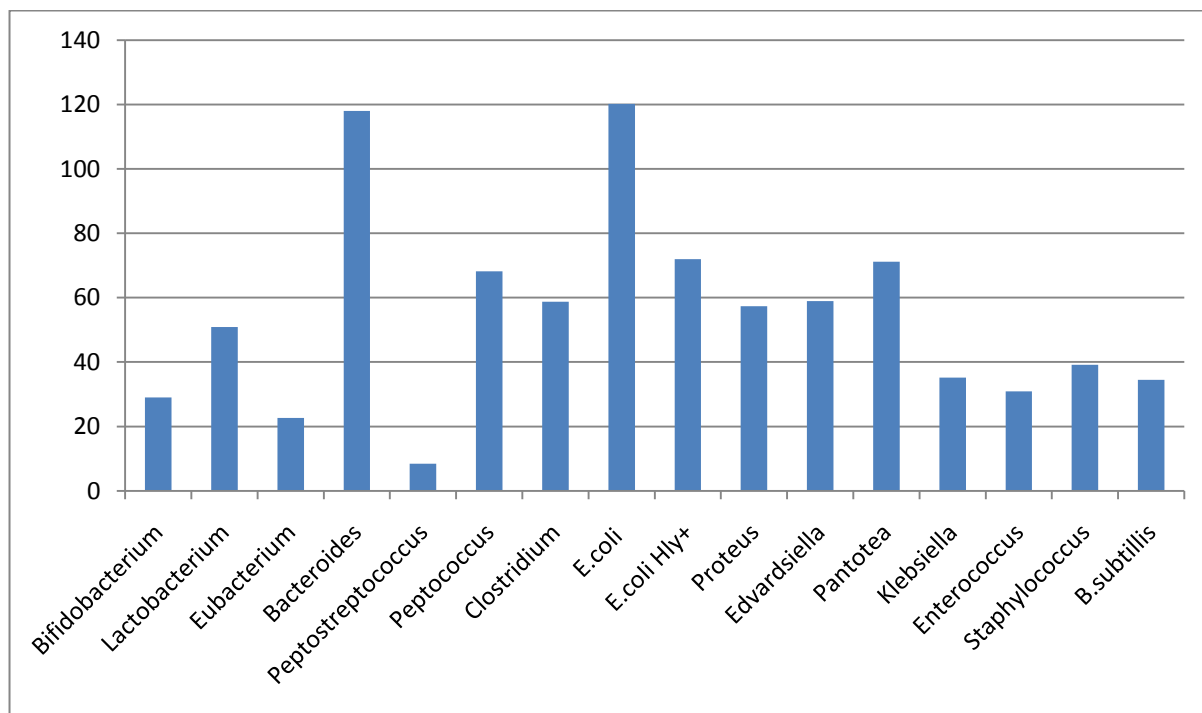


Рис. 1. Вплив середньотерапевтичної дози тетрацикліну на популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки інтактних білих шурів.

Ці зміни характеризуються вираженим дефіцитом автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*. Дефіцит автохтонних облигатних бактерій сприяє контамінації порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейями, едвардсієлами, пантотейями, клебсієлами) ентеробактеріями, пептококом, стафілококами та клостридіями, які у порожнині товстої кишки у присутності тетрацикліну гідрохлориду досягають високого популяційного рівня і стають домінуючими у мікробіоценозі цього біотопу.

Вказана доза тетрацикліну гідрохлориду призводить до послаблення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки за рахунок змін видового складу мікробіоти приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки цього біотопу. При цьому настає елімінація біфідобактерій, ентерококів, пептострептококів та колонізація слизової оболонки товстої кишки умовнопатогенними ентеробактеріями (едвардсієлами, клебсієлами, пантотейями, протейями), стафілококами, пептококом, клостридіями та псевдомонадами. Важливим

є суттєве зростання популяційного рівня ентеробактерій (протеїв, пантотей, едвардсіел, клебсіел), пептокока, клостридій, стафілококів та псевдомонад.

Середньотерапевтична доза тетрацикліну гідрохлориду при пероральному введенні інтактним білим щурам протягом 5-и днів призводить до елімінації із порожнини дистального відділу тонкої кишки ентерококів, сінної палички (*B. subtilis*), пептострептококів, у частини тварин – біфідобактерій та лактобактерій. Під впливом цієї дози настає потужна контамінація порожнини дистального відділу тонкої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протеями, клебсієлами, пантотейями, едвардсієлами) ентеробактеріями, стафілококами та бактеріями роду *Clostridium*. В результаті чого в порожнині цього відділу тонкої кишки створюється виражений дефіцит автохтонних облигатних анаеробних біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій, а також ентерококів, пептострептококів. На цьому фоні значно зростає популяційний рівень патогенних та умовно патогенних ентеробактерій, стафілококів та клостридій.

Колонізаційна резистентність слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки під впливом середньої дози тетрацикліну зазнає глибоких змін, які характеризуються порушеннями якісних та кількісних взаємовідношень мікроорганізмів, формується виражений дефіцит автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів, пептострептококів та контамінація приєпітєльної біоплівки слизової оболонки патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами, пептококом та клостридіями, які досягають у цьому біотопі помірного або високого популяційного рівня, коефіцієнту кількісного домінування та значущості. Використання середніх терапевтичних доз тетрацикліну гідрохлориду не впливає на якісні та кількісні показники бактероїдів, еубактерій, але зростає кількість кишкових паличок.

Максимальна терапевтична доза (50 мг/кг) тетрацикліну гідрохлориду, введена металевим зондом безпосередньо в шлунок білим щурам протягом 5-и днів, призводить до елімінації із порожнини товстої кишки автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* та факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду – *Enterococcus*, *B. subtilis* (транзиторний мікроорганізм) та контамінації порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенними (клебсієли) ентеробактеріями, пептококом та клостридіями.

Тетрациклін гідрохлорид у максимальній терапевтичній дозі проявляє дуже виражений пригнічуючий ефект спрямований на мікрофлору як вмісту, так і приєпітєліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки інтактних білих щурів. Особливо глибокі зміни спостерігаються на слизовій оболонці товстої кишки, що призводить до зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки і вона може стати вхідними воротами для проникнення умовно патогенних бактерій через стінку товстої кишки у кров та внутрішні органи.

Тетрациклін гідрохлорид у максимальній терапевтичній дозі, призводить також до вираженого пригнічуючого ефекту мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки за рахунок елімінації із цього біотопу представників головної мікрофлори (біфідобактерії, лактобактерії, пептострептококи, факультативні анаероби, аеробні ентерококи, транзиторні грамозитивні стрептобацили), зниження

популяційного рівня бактероїдів, кишкових паличок. Більш глибокий пригнічуючий ефект тетрацикліну гідрохлориду у максимальній терапевтичній дозі виявлено на мікробіоту приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки. У цьому біотопі залишаються тільки бактероїди ( $3,87 \pm 0,20$  lg КУО/г), пептокок ( $3,40 \pm 0,13$  lg КУО/г), клостридії ( $3,87 \pm 0,29$  lg КУО/г) та клебсієли ( $3,43 \pm 0,27$  lg КУО/г) (рис. 2).

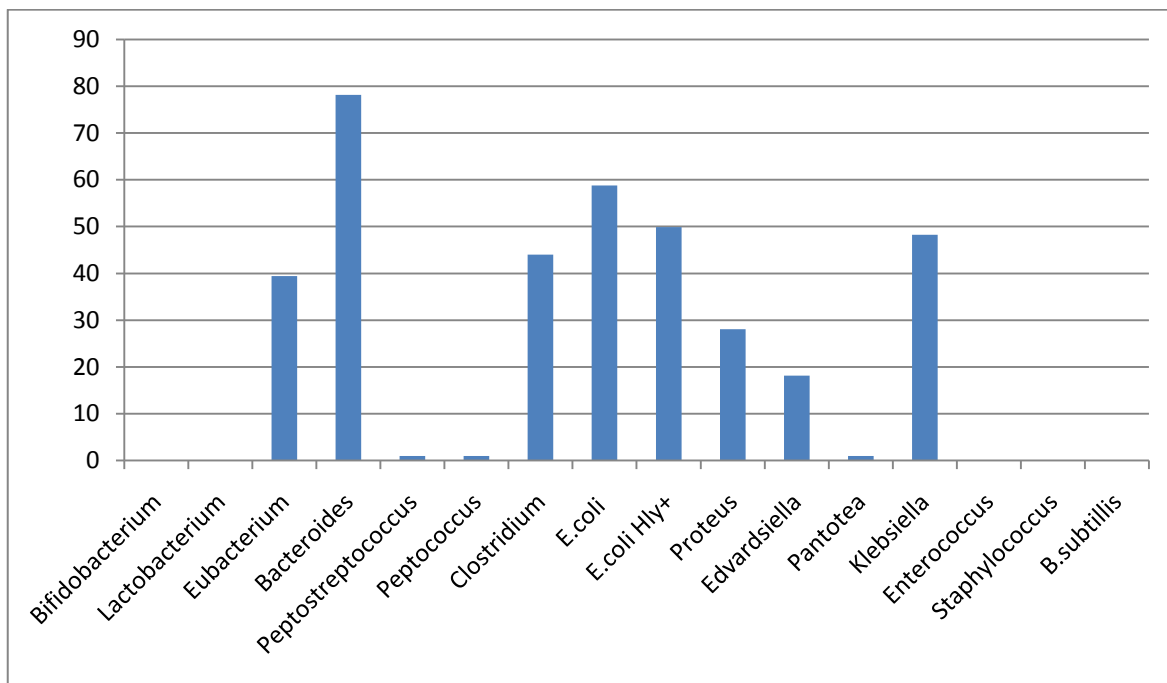


Рис. 2. Вплив тетрацикліну у максимальній терапевтичній дозі на популяційний рівень мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки у білих щурів.

Використання максимальної терапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду поєднується з контамінацією порожнини та слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протеї, клебсієли, пантотеї, едвардсієли) ентеробактеріями, пептококом, клостридіями.

Як правило, мікрофлора любого біотопу після його порушення має великі можливості щодо самовідновлення. Ступінь цього процесу залежить від багатьох факторів, в першу чергу, від природи фактора, що призводить до порушень мікробіоти, його дози, терміну дії та імунного статусу організму. Проведені експериментальні дослідження з вивчення ефективності самовідновлення протягом 10 днів мікробіоти порожнини та приєпітеліальної біологічної плівки товстої та дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин, які протягом 5 – ти днів приймали тетрациклін гідрохлорид у середній та максимальній терапевтичній дозі.

Процес самовідновлення через 10 днів мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки експериментальних тварин, які отримували 5 днів тетрациклін у середній терапевтичній дозі, проходив за рахунок поступового зростання популяційного рівня, коефіцієнту значущості та коефіцієнту кількісного домінування в автохтонних облігатних біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій та інших;

елімінації із товстої кишки ентерококів і сінної палички (транзиторний мікроб). Процес самовідновлення порожнинної мікрофлори проходить повільно, що дає можливість контамувати порожнину товстої кишки дріжджоподібними грибами роду *Candida* (рис. 3).

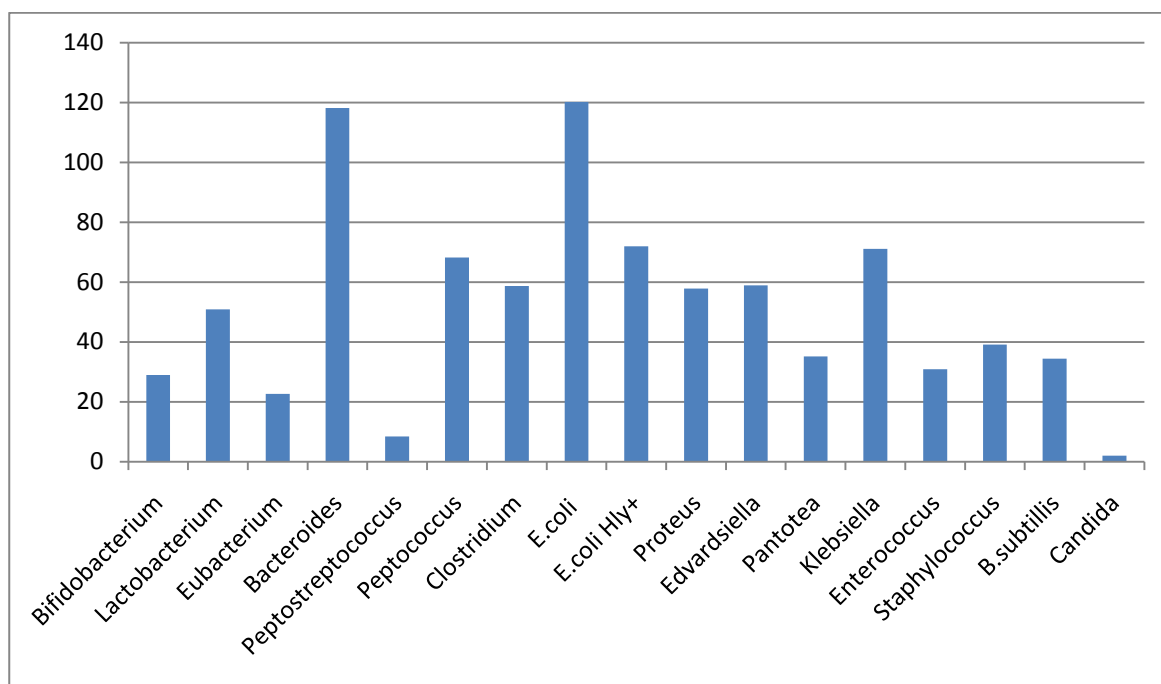


Рис. 3. Ефективність процесів самовідновлення протягом 10 днів якісного і кількісного складу мікробіоти товстої кишки експериментальних тварин, які протягом 5 – ти днів отримували перорально тетрациклін у середньотерапевтичній дозі.

Самовідновлення протягом 10 днів мікрофлори товстої кишки в експериментальних тварин, які отримували перорально тетрациклін у середній терапевтичній дозі, характеризується поступовим зростанням популяційного рівня, індексу постійності та коефіцієнту кількісного домінування в автохтонних облигатних біфідобактерій і лактобактерій, як в порожнині, так і на слизовій оболонці товстої кишки. Процес самовідновлення супроводжувався контамінацією як порожнини, так і слизової оболонки товстої кишки дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Процес самовідновлення після використання максимальної терапевтичної дози протягом 10 днів мікрофлори порожнини товстої кишки проходить порівняно швидко. Через 10 днів у всіх експериментальних тварин появляються автохтонні облигатні анаеробні бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, які разом з факультативно анаеробними та аеробними бактеріями роду *Enterococcus* та *Escherichia*, формують головну мікробіоту порожнини товстої кишки. Разом з тим, зберігаються у порожнині товстої кишки патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенні (бактерії роду *Edwardsiella*, *Pantotea*, *Proteus*) ентеробактерії, пептокок, клостридії та дріжджоподібні гриби роду *Candida*; появляються також транзиторні алохтонні спороутворюючі грампозитивні бацили (*B. subtilis*).

Після використання максимальної терапевтичної дози тетрацикліну настає ефективне заселення слизової оболонки і порожнини товстої кишки ендogenousними автохтонними облигатними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*,

*Escherichia*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* та контамінація алогенними транзиторними грампозитивними стрептобацилами. Ці бактерії стають константними у мікробному угрупованні різних таксономічних груп мікроорганізмів. Інші (бактерії роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Pantotea*, *Proteus*) бактерії зустрічаються часто (частота зустрічання 0,05). Дріжджоподібні гриби роду *Candida*, *E.coli* Hly+ у процесі самовідновлення зустрічаються рідко і стають випадковими.

Через 10 днів після завершення введення тетрацикліну у максимальній терапевтичній дозі (період самовідновлення) у всіх тварин з'являються на слизовій оболонці товстої кишки білих щурів у великих кількостях ( $6,09 \pm 0,60 - 6,17 \pm 0,60$  lg КУО/г) біфідобактерії, лактобактерії, у менших кількостях виявляються бактероїди. У 80% тварин виділяються ешерихії, у 60 % тварин – пептострептококи та ентерококи, у двох тварин виявлено протеї. Процес самовідновлення мікробіоти приєпітеліальної біологічної плівки товстої кишки у тварин, що одержували максимальну терапевтичну дозу тетрацикліну, проходить значно ефективніше, ніж при використанні середньої терапевтичної дози. Через 10 днів самовідновлення у всіх тварин виявляються у приєпітеліальній біоплівці слизової оболонки товстої кишки автохтонні облигатні біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, нормальні кишкові палички (у 80% тварин), ентерококи та пептострептококи (у 60% тварин).

Через 10 днів після припинення використання тетрацикліну у порожнині дистального відділу тонкої кишки, у всіх тварин, що важливо, з'являються автохтонні облигатні анаеробні бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* і факультативно анаеробні та аеробні бактерії роду *Escherichia*. Крім того, у більшості (60 %) тварин виявляються бактерії роду *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Vacillus*. Ентеротоксигенні ешерихії зустрічаються дуже рідко, а умовно патогенні ентеробактерії (*Pantotea*, *Proteus*) пептокок і клостридії зустрічаються часто.

У процесі самовідновлення протягом 10 днів після припинення перорального ведення тетрацикліну у максимальній терапевтичній дозі появляються у помірному популяційному рівні автохтонні облигатні анаеробні бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* і факультативні анаеробні та аеробні бактерії роду *Enterococcus*, *Escherichia*. Зростає кількість життєздатних ентеробактерій, бактероїдів, кишкових паличок, пептокока і клостридій. Домінантними у мікробіоценозі стають бактерії роду *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Escherichia*. Ці бактерії посідають домінуючу роль у мікробіоценозі вмісту порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів після десятиденного самовідновлення. Перераховане засвідчує про початок ефективного самовідновлення якісного і кількісного складу мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки у білих щурів після антибіотикового дисбактеріозу. Разом з тим, порушення мікробіоценозу цього біотопу залишаються.

Процес самовідновлення якісного і кількісного складу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки, через 10 днів характеризується ефективним самовідновленням, що підтверджується появою у біотопі автохтонних облигатних анаеробних, факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia* *Enterococcus*, які досягають помірного популяційного рівня, мають високі аналітичні показники:

(коефіцієнт кількісного домінування, коефіцієнт значущості, індекс постійності). Ці бактерії стають домінантними у загальному мікробіоценозі приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки. Разом з тим, у цьому біотопі продовжують персистувати умовно патогенні ентеробактерії, пептокок у помірному популяційному рівні, що засвідчує про те, що процес самовідновлення протягом 10 днів не завершувався і потребував застосування пребіотиків та пробіотиків для відновлення якісного і кількісного складу мікробіоти, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки тонкої кишки.

За якісним і кількісним складом автохтонних облигатних і факультативних та алохтонних мікроорганізмів, їх аналітичними показниками (коефіцієнт кількісного домінування, індекс постійності) використання максимальної терапевтичної дози антибіотика сприяло значному покращенню мікробіоти порожнини товстої кишки у процесі самовідновлення. Виходячи із цього, рекомендується використовувати у процесі етіотропної антибіотикотерапії максимальні терапевтичні дози, після яких процес самовідновлення проходить ефективніше.

У тварин, що отримували тетрациклін у максимальній терапевтичній дозі, виявляли у помірному популяційному рівні автохтонні облигатні факультативні анаеробні ентерококи у 80,0% випадків. У цих тварин настає елімінація із приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки патогенних (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенних (бактерії роду *Pantotea*, *Edwardsiella*, *Proteus*) ентеробактерій, стафілококів і дріжджоподібних грибів роду *Candida*.

Разом з тим, в експериментальних тварин, які попередньо одержували перорально тетрациклін у середній терапевтичній дозі, через 10 днів самовідновлення у приєпітеліальній біоплівці продовжують персистувати у помірному та високому рівні патогенні та умовно патогенні ентеробактерії, пептокок, стафілококи дріжджоподібні гриби роду *Candida*. У більшості експериментальних тварин, що попередньо отримували антибіотик широкого спектру дії дисбіотичні порушення зберігаються на рівні II – III ступеня.

У даний час накопичена значна кількість досить аргументованих та науково обґрунтованих свідчень того, що адекватна корекція мікроекологічних порушень за допомогою засобів біологічної терапії сприяє оптимізації процесів адаптації та компенсації порушених функцій, корекції патологічно змінених ланок метаболізму, досягненню імунореабілітаційного, антиоксидантного, метаболічного та інших корисних ефектів (Широбоков В.П., Янковський Д.С., Димент Г.С., 2009).

Для корекції мікроекологічних порушень використовують комплексний підхід, який включає використання для деконтамінації патогенних та умовно патогенних алохтонних бактерій, корекції якісного та кількісного складу представників головної мікробіоти, яка складається із автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* і факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*. Виходячи із цього нами підібрано пробіотик біфіформ, у складі якого є бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*.

Пероральне використання біфіформу у тварин із дисбактеріозом II – III ступеня протягом 10 днів значно покращує якісний і кількісний склад мікробіоти порожнини

товстої кишки за рахунок появи і досягнення помірного (нормального) популяційного рівня, коефіцієнту кількісного домінування і коефіцієнту значущості бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*. Але десятиденне використання біфіформу недостатнє для повної нормалізації мікробіоти цього біотопу. Для нормалізації якісного і кількісного складу необхідно продовження використання пробіотиків, оскільки порушення залишаються до одного та більше місяців (В. М. Бондаренко і співавт., 2003).

Проведена протягом 10 днів санація біфіформом сприяла зростанню кількості бактерій роду *Bacteroides* на 44,83 % в приепітеліальній біоплівці слизової оболонки товстої кишки. Більшість умовно патогенних ентеробактерій (бактерій роду *Klebsiella*, *Pantotea*), пептокока і клостридій під впливом деконтамінуючої та регулюючої дії біфіформу елімують із приепітеліальної біоплівки. За таких умов на слизовій оболонці товстої кишки настає адгезія та колонізація цього біотопу автохтонними облигатними ендегенними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, які досягають помірного та високого популяційного рівня. Пептострептококи, ентерококи виявляють тільки у помірному рівні, а еубактерії та кишкову паличку виявляють у мінімальному популяційному рівні. Перераховане вище засвідчує про ефективне відновлення мікробіоти слизової оболонки товстої кишки під впливом перорального введення біфіформу. Разом з тим, через 10 днів використання біфіформу не настає повної нормалізації мікробіоти цього біотопу.

Біфіформ при пероральному введенні протягом 10 днів значно покращує якісний склад за рахунок появи у помірному популяційному рівні представників головної мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки – автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* і факультативних анаеробних та аеробних ентерококів; зростання популяційного рівня, індексу постійності, коефіцієнту кількісного домінування і значущості в автохтонних облигатних бактерій роду *Bacteroides*, *Eubacterium*. При цьому настає елімінація із порожнини дистального відділу тонкої кишки патогенних (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенних (клебсієли) ентеробактерій, пептокока, клостридій. Перераховане засвідчує про те, що використання біфіформу протягом 10 днів активно сприяє покращенню якісного та кількісного складу мікрофлори вмісту порожнини дистального відділу тонкої кишки. Проте, повного відновлення за цей період не наступає, що вимагає продовження пробіотикотерапії.

Використання протягом 10 днів біфіформу для відновлення порушеного якісного і кількісного складу мікрофлори приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки після перорального 5-и денного введення антибіотика широкого спектру дії у максимальній терапевтичній дозі виявляється ефективним за рахунок відновлення персистенції у цьому біотопі автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* і факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*, які формують головну мікробіоту і виявляються у помірному і високому популяційному рівні, мають високий коефіцієнт кількісного домінування, індекс постійності, коефіцієнт значущості. Все це засвідчує про початок ефективного відновлення мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової

оболонки тонкої кишки, підтвердженням ефективності біфіформу у відновленні якісного і кількісного складу мікрофлори даного біотопу є елімінація із слизової оболонки умовно патогенних клебсієл, пептокока і бактерій роду *Clostridium*.

Разом з тим, наявність автохтонних облигатних бактерій у помірному популяційному рівні, персистенція умовно патогенних пантотей засвідчує про продовження порушень мікрофлори приепітеліальної біоплівки слизової оболонки тонкої кишки, що потребує продовження санації мікробіоти шляхом деконтамінації умовно патогенних мікроорганізмів та корекції якісного і кількісного складу за рахунок продовження терміну використання пробіотика.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми розповсюджених побічних ефектів використання антибіотиків широкого спектру дії тетрациклінів, визначення доз цих антибіотиків, вивчення явища самовідновлення мікрофлори кишкового тракту та впливу пробіотичних препаратів на ці процеси. Проведено поглиблене вивчення дії різних доз антибіотиків та нових методів відновлення кількісного та якісного складу мікрофлори кишкового тракту.

1. Середня терапевтична доза тетрацикліну гідрохлориду призводить до незначних змін видового складу та глибоких порушень популяційного рівня мікробіоти порожнини товстої і дистального відділу тонкої кишки – зниження кількісного складу автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ( $P < 0,001$ ) та суттєвого ( $P < 0,001 - < 0,05$ ) зростання популяційного рівня умовно патогенних бактерій роду *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium* та ентеробактерій (*Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Pantotea*, *Proteus*). Вказана доза антибіотику призводить до послаблення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки.

2. Тетрациклін гідрохлорид при пероральному введенні у середньотерапевтичній дозі призводить до елімінації із порожнини дистального відділу тонкої кишки бактерій роду *Enterococcus*, *Bacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium* у частини тварин – лактобактерій. При цьому настає потужна контамінація порожнини тонкої кишки патогенними (*E. coli*  $Hly^+$ ) та умовно патогенними бактеріями роду *Proteus*, *Klebsiella*, *Clostridium*.

Колонізаційна резистентність слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки характеризується вираженим дефіцитом автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, факультативних анаеробних бактерій роду *Enterococcus* та контамінацією приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої і тонкої кишки патогенними (*E. coli*  $Hly^+$ ), умовно патогенними ентеробактеріями, бактеріями роду *Staphylococcus*, *Peptococcus*, *Clostridium*, які досягають у цьому біотопі високого популяційного рівня, коефіцієнту кількісного домінування та значущості.

3. Тетрациклін гідрохлорид при пероральному введенні у максимальній терапевтичній дозі призводить до вираженого зменшення у порожнині товстої і дистального відділу тонкої кишки за рахунок елімінації із цього біотопу автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*; зниження популяційного рівня бактерій роду *Bacteroides*, *Escherichia*.



Зміни колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки, характеризуються персистенцією лише бактерій роду *Bacteroides* ( $3,87 \pm 0,20$  lg КУО/г) *Peptococcus* ( $3,40 \pm 0,13$  lg КУО/г), *Clostridium* ( $3,87 \pm 0,29$  lg КУО/г), *Klebsiella* ( $3,43 \pm 0,27$  lg КУО/г), а також поєднуються з контамінацією порожнини та приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки патогенними (*E. coli* Hly<sup>+</sup>) та умовно патогенними (*Klebsiella*, *Pantotea*, *Edwardsiella*) ентеробактеріями та бактеріями роду *Peptococcus*, *Clostridium*.

4. Процес самовідновлення мікробіоти порожнини товстої кишки білих щурів, які отримували максимальну терапевтичну дозу тетрацикліну, характеризується появою у помірному популяційному рівні у всіх тварин автохтонних облигатних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*; зниженням висівання умовно патогенних ентеробактерій та контамінацією біотопу дріжджоподібними грибами роду *Candida*, іншими умовно патогенними мікроорганізмами.

Якісний і кількісний склад мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки відновлюється за рахунок активного заселення слизової оболонки ендogenous автохтонними облигатними бактеріями роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* та ін..

У процесі десятиденного періоду природного самовідновлення мікробіоти порожнини та приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин відновлюється таксономічний склад бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*. За популяційним рівнем, індексом постійності та коефіцієнтом кількісного домінування ці бактерії стають домінантними, що засвідчує про ефективність самовідновлення мікробіоти цього біотопу.

5. «Біфіформ дитячий порошок № 21» – ефективний засіб відновлення якісного і кількісного складу порожнини та приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої і дистального відділу тонкої кишки білих щурів, у яких сформований дисбактеріоз кишечника під впливом тетрацикліну у максимальній терапевтичній дозі.

Пероральне введення біфіформу протягом 10 днів призводить до появи у цьому біотопі у помірному популяційному рівні автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* і факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*, які за популяційним рівнем, індексом постійності, коефіцієнтом кількісного домінування, коефіцієнтом значущості і частотою зустрічання формують головну мікробіоту біотопу і стають домінуючими у мікробіоценозі біотопу, що засвідчує про суттєву тенденцію до нормалізації якісного і кількісного складу мікробіоти товстої і тонкої кишки. Використання біфіформу призводить до деконтамінації та елімінації патогенних (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенних ентеробактерій, пептокока, клостридій, стафілококів та інших мікроорганізмів.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для попередження формування глибокого дисбактеріозу рекомендується використовувати пероральні антибіотики широкого спектру дії у максимальній

терапевтичній дозі один раз щоденно о 8.30 – 9.00 годині протягом 5-и днів.

2. Для відновлення порушеного мікробіоценозу після використання антибіотиків у максимальній терапевтичній дозі доцільно використовувати пробіотики, що містять бактерії роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* (Біфіформ).

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Голяр О.І. Вплив тетрацикліну у дозі 50 мг/кг (максимальній терапевтичній дозі) на мікробіоту дистального відділу тонкої кишки білих щурів / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т.4, № 2. – С. 16-22. (Дисертантом самостійно проведено експериментальні дослідження, виділення та ідентифікацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, встановлення їх популяційного рівня, статистично опрацьовані, проаналізовані та узагальнені отримані результати, підготовлена та подана робота до друку).

2. Голяр О.І. Вплив тетрацикліну у дозі 20 мг/кг (середньотерапевтичній дозі) на мікробіоту дистального відділу тонкої кишки білих щурів / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 4-10. (Здобувач виконав комплекс досліджень, проаналізував результати, підготував та подав роботу до друку).

3. Голяр О.І. Роль максимальної терапевтичної дози (50 мг/кг) тетрацикліну гідрохлориду у порушенні мікробіоти товстої кишки білих щурів / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 33-39. (Автором самостійно проведено експериментальні дослідження, виділення та ідентифікацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, встановлений їх популяційний рівень, узагальнено одержані дані, підготовлена та подана робота до друку).

4. Голяр О.І. Вплив середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну гідрохлориду на мікробіоту товстої кишки білих щурів / О.І.Голяр // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 22-31.

5. Голяр О.І. Вплив різних доз тетрацикліну гідрохлориду на мікробіоту товстої кишки експериментальних тварин / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Сучасні аспекти військової медицини: збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Випуск 16. – Київ, 2010. – С. 65-70. (Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми, здійсненні комплексу досліджень, узагальненні результатів).

6. Голяр О.І. Відновлювальна ефективність «Біфіформу дитячого порошку № 21» мікрофлори дистального відділу тонкої кишки білих щурів з експериментальним дисбактеріозом / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 39-45. (Автором особисто проведено забір матеріалу для експериментального дослідження, виділення та ідентифікацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, встановлений їх популяційний рівень).

7. Голяр О.І. Вплив «Біфіформу дитячого порошку № 21» на відновлення мікробіоти товстої кишки білих щурів, які отримували перорально протягом 5-ти днів максимальну (50,0 мг/кг) терапевтичну дозу тетрацикліну гідрохлориду / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т.

5, № 4. – С. 5-10. (Автором самостійно проведено експериментальні дослідження, виділення та ідентифікацію патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, встановлений їх популяційний рівень, узагальнено одержані дані, підготовано та подано роботу до друку).

8. Голяр О.І. Вплив тетрацикліну гідрохлориду на мікробіоту порожнини дистального відділу тонкої кишки / О.І. Голяр // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 61.

9. Голяр О.І. Мікрофлора порожнини товстої кишки під впливом середньотерапевтичних доз тетрацикліну гідрохлориду / О.І.Голяр, А.С.Сидорчук, Г.П.Марусик // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 62. (Автором самостійно проаналізовано вплив екзогенних та ендогенних чинників при обсіменінні грибами роду *Candida* товстого кишківника).

10. Голяр О.І. Ефективність самовідновлення мікрофлори товстої кишки експериментальних тварин які протягом 5-ти днів приймали перорально тетрациклін у дозі 50,0 мг/кг (максимальну терапевтичну дозу) / О.І.Голяр // Вісник морфології. – 2011. – Т.17, № 1. – С. 58-62.

11. Голяр О.І. Ефективність самовідновлення мікробіоти дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин, які отримували протягом 5-ти днів середню терапевтичну дозу тетрацикліну гідрохлориду / О.І.Голяр // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15, № 3 (59) – С. 77-81.

12. Голяр О.І. Експериментальне вивчення самовідновлення мікрофлори товстої кишки після перорального використання тетрацикліну гідрохлориду / О.І.Голяр // Інфекційні хвороби. – 2011. - Т. 1, № 2 (64) – С.78-80.

13. Голяр О.І. Контамінація дріжджоподібними грибами роду *Candida* товстої кишки білих щурів у процесі самовідновлення мікрофлори після перорального використання тетрацикліну у середньотерапевтичній дозі // О.І.Голяр / Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 4 (38). – С. 147.

14. Голяр О.І. Ефективність самовідновлення мікрофлори дистального відділу тонкої кишки експериментальних тварин, які отримували перорально протягом 5-ти днів максимальну терапевтичну дозу тетрацикліну гідрохлориду (50 мг/кг) / О.І.Голяр // Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. – № 19. – С. 83-87.

15. Голяр О.І. Ступінь впливу тетрацикліну на порожнинну і мукозну мікробіоту товстої та дистального відділу тонкої кишки. [Електронний ресурс] / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Аналі Мечниківського інституту. – 2013. – № 4. – С. 61 – 70. Режим доступу до журн.: <http://www.imiamn.org.ua/journal.htm>. (Автором проведено аналіз літературних джерел по даному питанню, комплекс експериментальних досліджень, підготовлено та подано роботу до друку).

16. Голяр О.І. Вплив середньої терапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду на мікробіоту товстої кишки в експериментальних тварин / О.І.Голяр, І.Й.Сидорчук // Інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста: Сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання : мат. наук.-практ. конф. з між нар. участю, 1-2 квітня 2010 р. – Харків, 2010. – С. 106. (Дисертантом проаналізовано результати впливу антибіотика на мікробіоту товстого кишківника, проведено статистичну обробку, подано матеріали до друку).

17. Значення максимальної терапевтичної дози (50 мг/кг) тетрацикліну

гідрохлориду у порушенні мікрофлори приепітеліальної біоплівки товстого кишечника // О.І.Голяр / Антибіотикорезистентність та шляхи її подолання : мат. Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, 30-31 травня, 2012 р. – Суми, 2012. – С. 73-74.

18. Відновлювальна ефективність «Біфіформу дитячого порошку № 21» мікрофлори дистального відділу тонкої кишки білих щурів / О.І.Голяр // Матеріали 94-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, 18, 20, 25 лютого 2013 р. – Чернівці, 2013. – С. 202.

19. Контамінація дріжджоподібними грибами роду *Candida* товстокишкового мікробіоценозу у процесі самовідновлення мікрофлори після перорального використання антибіотика широкого спектру дії у середньотерапевтичній дозі / О.І.Голяр // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : мат. Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, 19-20 червня, 2013р. – Суми, 2013. – С. 28-30.

20. Ступінь впливу різних доз антибіотика широкого спектру дії на мікробіому кишечника / Сидорчук І.Й., Голяр О.І., Соколенко М.О., Возна Х.І. // Вірусні хвороби. Віл-інфекція / СНІД : мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 3-4 жовтня, 2013 р. – Алушта, 2013. – С. 102. (Дисертантом проведено порівняльне вивчення впливу різних доз антибіотика на мікробіоту кишечника, здійснено комплекс досліджень, узагальнено результати).

## АНОТАЦІЯ

**Голяр О.І. Зміни мікрофлори кишечника під впливом антибіотиків широкого спектру дії та корекція спричинених ними порушень. – На правах рукопису.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2014.**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення проблеми, яка заключається в експериментальному обґрунтуванні побічної дії антибіотика широкого спектру (тетрацикліну гідрохлориду) на якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини і приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої та дистального відділу тонкої кишки; обґрунтуванні процесів самовідновлення протягом 10 днів якісного і кількісного складу мікробіоти цього біотопу у залежності від дози (середньої і максимальної терапевтичної дози) при пероральному введенні білим щурам, а також вплив пробіотика «Біфіформ дитячий порошок № 21» на відновлення порушеного якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника.

Доведено, що застосування «Біфіформу дитячого порошку № 21» протягом 10 – ти днів відразу після завершення введення антибіотика у максимальній терапевтичній дозі сприяє ефективному відновленню якісного і кількісного складу мікробіоти порожнини і слизової оболонки товстої і тонкої кишки.

**Ключові слова:** мікробіома, товста і тонка кишка, нормофлора, дисбактеріоз, тетрациклін.

## АННОТАЦИЯ

**Голяр О.И. Изменения микрофлоры кишечника под влиянием антибиотиков широкого спектра действия и коррекция вызванных ими нарушений. – На правах рукописи.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.07 – микробиология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2014.**

В диссертации приведено теоретическое обобщение и решение проблемы, которая заключается в экспериментальном обосновании побочного действия антибиотика широкого спектра (тетрациклина гидрохлорида) на качественный и количественный состав микробиоты полости и приэпителиальной биологической пленки слизистой оболочки толстой и дистального отдела тонкой кишки; обосновании процессов самовосстановления состава микробиоты этого биотопа в зависимости от дозы препарата, а также влияние пробиотика «Бифиформ детский порошок № 21» на восстановление нарушенного качественного и количественного состава микробиоты кишечника.

Тетрациклин гидрохлорид при пероральном введении в среднетерапевтической дозе приводит к элиминации из полости дистального отдела тонкой кишки бактерий рода *Enterococcus*, *Bacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium* в части животных – лактобактерий. При этом наступает мощная контаминация полости тонкой кишки патогенными (*E. coli* Hly +) и условно патогенными бактериями рода *Proteus*, *Klebsiella*, *Clostridium*. Это приводит к выраженному дефициту автохтонных облигатных анаэробных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и *Enterococcus*.

Тетрациклин гидрохлорид при пероральном введении в максимальной терапевтической дозе приводит к изменению микрофлоры в полости дистального отдела тонкой кишки за счет элиминации из этого биотопа автохтонных облигатных анаэробных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, факультативных анаэробных и аэробных бактерий рода *Enterococcus*, *Bacillus*, снижение популяционного уровня бактерий рода *Bacteroides*, *Escherichia*; а также к глубоким изменениям колонизационной резистентности слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки.

При использовании средней терапевтической дозы тетрациклина самовосстановления микробиоты полости и слизистой оболочки толстой кишки характеризуется постепенным медленным (на 3,33 – 3,51 %) ростом автохтонных облигатных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, но их популяционный уровень остается практически неизменным. Процесс самовосстановления мукозной микрофлоры (приэпителиальной биопленки) характеризуется ростом популяционного уровня, индекса постоянства и коэффициента количественного доминирования у бактерий рода *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus* и условно патогенных энтеробактерий. При этом приэпителиальная биопленка слизистой оболочки толстой кишки контаминируется дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Эта доза приводит к изменениям качественного и количественного состава микробиоты полости и слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки. Самовосстановление этих

нарушений малоэффективно.

Процесс самовосстановления микробиоты полости толстой кишки при максимальной терапевтической дозе тетрациклина характеризуется появлением автохтонных облигатных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*; снижением количества условно патогенных энтеробактерий и контаминацией биотопа дрожжеподобными грибами рода *Candida*, другими условно патогенными микроорганизмами.

Сравнительный анализ естественного самовосстановления микробиоты полости и приэпителиальной биопленки слизистой оболочки кишечника (толстой и дистального отдела тонкой кишки) после использования средней и максимальной дозы антибиотика широкого спектра действия, свидетельствующего о том, что после использования максимальной терапевтической дозы этот процесс протекает более активно и интенсивно, что позволяет рекомендовать использовать антибиотики широкого спектра действия в максимальных терапевтических дозах.

Доказано, что применение «Бифиформа детского порошка № 21» в течение 10 дней сразу после завершения введения антибиотика в максимальной терапевтической дозе способствует эффективному восстановлению качественного и количественного состава микробиоты полости и слизистой оболочки толстой и тонкой кишки.

**Ключевые слова:** микробиома, толстая и тонкая кишка, нормофлора, дисбактериоз, тетрациклин.

## SUMMARY

**Holjar O. I. Changes of intestinal microflora happening under the influence of wide spectrum antibiotics and correction of disorders caused by them. – As Manuscript.**

**Dissertation for the degree of candidate of medical sciences, specialty 03.00.07 – Microbiology. – Vinnitsa National N. I. Pirogov Memorial Medical University Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2014.**

The thesis presents a theoretical synthesis and problem, which concerns the experimental justification side effects of broad-spectrum antibiotics (tetracycline hydrochloride) on the qualitative and quantitative composition of the digestive tract cavity microbiota and biological film mucose membrane on the colon and distal part of small intestine; the justification of self-healing processes within 10 days qualitative and quantitative composition of the microbiota of habitat, depending on the dose (average and maximum therapeutic dose) orally administered white rats, and the influence of probiotic powder Biform child № 21 on the restoration of the qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota.

It is shown that the use of "Baby powder Biform № 21" for 10 days immediately after the introduction of antibiotics in the maximum therapeutic dose promotes effective recovery of qualitative and quantitative composition of the oral microbiota and mucosa of the colon and small intestine.

**Key words:** microbiota, large and small intestine, normal flora, dysbiosis, tetracycline.

---

Підписано до друку 21.11.2014 р. Замовл. № 903  
Формат 60x90 1/16 ум. Друк. арк. 0,8 друк офсетний.  
Наклад 100 примірників

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

