

УДК: 616-084+616-08+615.331+616.34-008.8+616-092.9+547.462.3

Г.П. Гаморак

ДВНЗ "Івано-Франківський  
національний медичний університет"

## ПРОФІЛАКТИКА ДИСБІОЗУ І КОРЕКЦІЯ ЛАКТОБАКТЕРИНОМ ЯКІСНОГО І КІЛЬКІСНОГО СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ДИСТАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ТОНКОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ, ЯКИМ ПРОТЯГОМ 20 ДНІВ ПРОВОДИЛИ АПЛІКАЦІЮ НА ШКІРУ ІТАКОНОВОЮ КИСЛОТОЮ

**Ключові слова:** нормальна  
мікрофлора, тонка кишка,  
лактобактерин, ітаконова  
кислота.

**Резюме.** Пероральне використання через день лактобактерину протягом 20 днів з одночасними 20-денними аплікаціями на непошкоджену шкіру білих щурів ітаконовою кислотою в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> попереджає порушення видового складу і популяційного рівня, індексу постійності і коефіцієнта кількісного домінування головної мікрофлори приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки, зберігаючи колонізаційну резистентність слизової оболонки тонкої кишки, а в порожнині цієї кишки залишаються незначні зміни якісного і кількісного складу мікрофлори. Лактобактерин протягом 15 днів при щоденному пероральному використанні після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> на непошкоджену шкіру білих щурів призводить до покращання якісного, кількісного складу, індексу постійності і коефіцієнта кількісного домінування головної мікрофлори приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки. Профілактичне використання лактобактерину ефективніше, ніж його корегуюча і деконтамінуюча дія на мікрофлору порожнини дистального відділу тонкої кишки.

### Вступ

Фізіологічна функція тонкої кишки заключається в здійсненні процесів травлення та всмоктування за рахунок ферментних систем і біологічних механізмів хазяїна. Із-за цього значення присутніх у тонкій кишці мікроорганізмів завжди недооцінювалися. Крім того, виявлення мікрофлори в цьому біотопі традиційно розглядається як небезпека розвитку синдрому надлишкової контамінації тонкої кишки та пов'язана з цим патологічним процесом порушення функціональної діяльності різних органів травної системи [1]. Разом з тим, автохтонні мікроорганізми, які специфічно розселяються в різних відділах тонкої кишки, виконують важливу протекторну функцію, яка заключається в неспецифічному захисті тонкокишкового біотопу від адгезії і колонізації патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями та багато іншими таксонами [6]. Нормальне функціонування дистального відділу перешкоджає закидуванню вмісту товстої кишки в проксимальні відділи кишечника. Відомо також, що у дистальному відділі тонкої кишки концентруються лактобактерії, які характеризуються високою антагоністичною активністю стосовно багатьох умовно патогенних мік-

роорганізмів, особливо гнилісних. Це є додатковим мікробіологічним бар'єром, який перешкоджає висхідній транслокації умовно-патогенної мікрофлори з товстої кишки [5,7].

Нами встановлено, що аплікації ітаконової кислоти на непошкоджену шкіру призводить до порушень якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини і приепітеліальної біоплівки дистального відділу тонкої кишки, самовідновлення якої через 15 днів не настає, що потребує терапії та профілактики порушеного мікробіоценозу [3].

На різних етапах розвитку вчення про мікробіоценози змінювалися відповідно і принципи корекції мікробіологічних порушень - від широкого застосування антибактеріальних засобів до повної заміни їх бактеріальними препаратами і бактеріофагами [2]. Перший тип лікування широко поширений до сучасного періоду, та захоплення бактеріофагами пройшло порівняно швидко, коли виявилось, що фаги несуть "острівки патогенності і вірулентності" та призводять до появи у представників ендогенної мікрофлори властивостей патогенності та вірулентності за рахунок обміну генетичним матеріалом. З приводу застосування бактеріальних препаратів спочатку існувала думка, що пробіотики мало ефективні у зв'язку із

швидкою елімінацією виведених в агресивне середовище дисбактеріозу. Але із вдосконаленням біотехнологічних процесів їх створення появились препарати, які мають високий клінічний ефект. Крім того, встановлені покази до їх застосування і показано місця пробіотиків у схемі мікробної корекції мікроекологічних порушень [4,6].

### Мета дослідження

Встановити деконтамінуючу, корегуючу і профілактичну ефективність лактобактерину порушеного якісного і кількісного складу мікрофлори дистального відділу тонкої кишки за дії 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>.

### Матеріали і методи

Дослідження проведені на 30 білих безпородних щурах масою 200-220 г. Усі тварини перед експериментом підлягали карантину (14 діб) у віварії. Перед постановкою експерименту, спостерігалися щоденно на предмет можливої патології. Тварин годували 1 раз на добу вранці. Енергетична цінність їжі складала від 5,6 до 6,2 кДж на кг маси на добу. Воду давали в необмеженій кількості. На вибриту шкіру наносили ітаконову кислоту у дозі 20 мг/см<sup>2</sup> протягом 20 днів. Експериментальна робота проводилась із дотриманням положень "Європейської конвенції про захист хребтових тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) та постанови першого національного конгресу біоетики (Київ, 2001). По завершенню експеримента евтаназію тварин здійснювали в стані глибокого наркозу, шляхом уведення надлишкової кількості наркотичного препарату - тіопенталу натрію.

Дослідним матеріалом були кусочки товстої кишки довжиною 3 см, які забирали за стерильних умов. З видаленої кишки пінцетом видавлювали її вміст, який зважували, вносили у пробірку, додавали десятикратний об'єм стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду та ретельно розтирали стерильною склянкою паличкою до утворення гомогенної маси. З неї готували тетраційний десятикратний ряд від 10<sup>-2</sup> до 10<sup>-10</sup>.

Після видалення вмісту відрізок товстої кишки розрізали вздовж стерильними ножицями, 7 разів відрізок промивали в проточній стерильній дистильованій воді, після цього 7 разів промивали в стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду, зважували на стерильному вощеному папері та ретельно гомогенізували у десятикратному об'ємі стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду, одержуючи розведення 1:10 (10<sup>-1</sup>). З

гомогенату кишкової стінки готували ряд серійних десятикратних розведень на стерильному ізотонічному розчині від 10<sup>-2</sup> до 10<sup>-7</sup>.

З кожного розведення вмісту товстої кишки стерильною мікропіпеткою (0,01 мл) наносили на оптимальні для кожної родини поживні середовища, де після інкубації протягом відповідного часу підраховували кількість типових колоній і за кількістю колоній визначали популяційний рівень кожної групи мікроорганізмів. Кількість факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів підраховували після 1-2 доби культивування у термостаті при температурі 37,0°C. Кількість колоній облигатних анаеробних бактерій підраховували після 5-7, інколи 14 діб культивування за оптимальної температури у стаціонарному анаеростаті "CO<sub>2</sub> - incubator T - 125" фірми ASSAB MEDICIN AB (Sveden).

Екологічний стан мікробіоти товстої кишки оцінювали за індексом постійності (в %), частотою зустрічання (в умовних одиницях), коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості кожного виду (родини) мікроорганізмів у мікробіоценозі цього біотопу.

Одержані цифрові дані піддавали математично-статистичному аналізу. Статистичне опрацювання результатів експериментальних досліджень проводили за загальновідомими методами з використанням критерію t Стьюдента при нормальному розподіленні величин, що аналізуються. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при p≤0,05.

У роботі використали лактобактерин сухий, виробництва ФДУП "НВО Мікроген" МОЗРФ, м. Перм. Сертифікат державної реєстрації №82/08 300200000 від 19.03.2008 р., який зберігався за умов, вказаних в інструкції про застосування.

### Обговорення результатів дослідження

Мікробна система тонкої кишки є специфічним біологічним індикатором будь-яких змін в організмі хазяїна. Складні, багатогранні механізми тісного взаємозв'язку між окремими мікробними популяціями мікроорганізмів у нормі наділяють їх широким спектром біологічної активності та забезпечують стабільність мікробіологічних систем. Ці механізми високочутливі до різних факторів ендогенного та екзогенного характеру. При цьому пригнічення однієї ланки екосистеми призводить до розбалансування та дестабілізації всього багатокomпонентного мікробіоценозу, який з великими труднощами піддається відновленню. Нами раніше показано, що самовідновлення проходить повністю і необхідні засоби і заходи, які сприятимуть відновленню мікробіоценозу тонкої

кишки. Для відновлення мікробної екології тонкої кишки нами обраний пробіотик лактобактерин. Результати вивчення деконтамінуючої і відновлюючої ефективності лактобактерину протягом 15 днів якісного і кількісного складу мікрофлори

порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см<sup>2</sup> наведені в (табл. 1).

Як згадувалося вище, 20-денна аплікація на

**Таблиця 1**  
**Деконтамінуюча і корегуюча ефективність лактобактерину протягом 15 днів із відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>**

Мікроорганізми	Інтактні тварини (n=10)				Після аплікації ітаконової кислоти (n=10)				Після 15 днів корекції лактобактерином (n=10)				
	ПР (г КУО/г Мзм)	Ш	ККД	Р	ПР (г КУО/г Мзм)	Ш	ККД	Р	ПР (г КУО/г Мзм)	Ш	ККД	Р	Р <sub>1</sub>
1. Облігатні анаеробні бактерії													
Біфідобактерії	6,71±0,23	60,0	74,6	< 0,01	4,50±0,22	60,0	50,2	< 0,01	5,80±0,14	50,0	53,4	< 0,05	< 0,01
Лактобактерії	5,78±0,35	80,0	85,6	< 0,05	4,42±0,20	70,0	57,5	< 0,05	5,80±0,12	100,0	106,8	> 0,05	< 0,01
Еубактерії	5,97±0,19	30,0	33,2	-	0	-	-	-	5,39±0,07	20,0	19,9	> 0,05	-
Бактероїди	6,26±0,10	100,0	115,9	> 0,05	6,07±0,15	100,0	112,8	> 0,05	6,33±0,14	100,0	116,6	> 0,05	> 0,05
Пептокок	0	-	-	-	6,03±0,06	50,0	56,0	-	5,75±0,06	20,0	21,2	-	< 0,01
Пептострептококи	5,81±0,15	50,0	53,8	< 0,05	5,35±0,13	30,0	29,8	< 0,05	6,19±0,11	30,0	34,2	< 0,05	< 0,05
Клостридії	0	-	-	-	6,05±0,16	40,0	44,9	-	0	-	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми													
Кишкова паличка	3,09±0,14	100,0	57,2	< 0,001	6,29±0,14	100,0	116,9	0,001	3,96±0,08	100,0	72,9	< 0,01	0,001
<i>E. coli</i> НРУ	0	-	-	-	5,51±0,19	30,0	30,7	-	0	-	-	-	-
Протей	3,57±0,30	70,0	46,3	< 0,05	4,60±0,40	100,0	85,5	< 0,05	3,63±0,21	80,0	53,5	> 0,05	< 0,05
Клебсієли	0	-	-	-	5,26±0,26	30,0	29,3	-	0	-	-	-	-
Пантотеї	5,78	10,0	10,7	-	4,52±0,38	30,0	25,2	-	4,89±0,06	20,0	18,0	-	> 0,05
Едвардсієли	5,78	10,0	10,7	-	5,89±0,06	30,0	32,6	-	0	-	-	-	-
Ентерококи	6,01±0,16	70,0	84,3	< 0,01	5,03±0,05	40,0	37,4	< 0,01	6,88±0,22	80,0	101,4	< 0,05	< 0,01
Стафілококи	3,78	10,0	7,0	-	4,79±0,11	30,0	26,7	-	3,84±0,06	20,0	14,1	-	< 0,01
Сінна паличка	6,29±0,18	80,0	93,1	> 0,05	6,33±0,21	50,0	58,8	> 0,05	6,72±0,10	40,0	44,5	> 0,05	> 0,05

Примітка: ПР – популяційний рівень, Ш – індекс постійності, ККД – коефіцієнт кількісного домінування, Р – ступінь вірогідності у порівнянні з інтактними тваринами (контроль), Р<sub>1</sub> – ступінь вірогідності у порівнянні з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру.

шкіру білих щурів ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> призводить до зміни мікроекології порожнини дистального відділу тонкої кишки за рахунок суттєвого дефіциту або елімінації із біотопу автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* та аеробних бактерій роду *Enterococcus* і зростання кількісного складу патогенних (ентеротоксигенних ешерихій) та умовно патогенних (бактерій роду *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Proteus*, *Pantotea*) ентеробактерій, стафілококів. При цьому настає контамінація біотопу бактеріями роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella* та *E.coli* Hly+.

Використання протягом 15 днів лактобактерину, починаючи з першого дня після завершення аплікацій, призводить до суттєвого зростання популяційного рівня автохтонних ендогенних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, нормалізація кількісного складу бактерій роду *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus* і *Bacillus*. Настає деконтамінація патогенних (*E.coli* Hly+) та умовно патогенних (бактерій роду *Klebsiella*, *Edwardsiella* та ін.) ентеробактерій, стафілококів.

Таким чином, лактобактерин є ефективним лікарським засобом у відновленні мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти.

Результати вивчення впливу лактобактерину протягом 15 днів після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру білих щурів на мікрофлору приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки наведені в (табл. 2).

Показано, що 20-денні аплікації на шкіру білих щурів ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> призводить до контамінації приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейми) ентеробактеріями, пептококом, клостридіями і стафілококами. При цьому формується виражений дефіцит або елімінація із біотопу автохтонних облигатних ендогенних бактерій роду *Bifidobacterium* на 42,9% (на 2 порядки), *Lactobacillus* - на 23,5% (на один порядок) *Bacteroides* - на 26,5% (більше, ніж на один порядок), *Escherichia* - на 36,2% (на один порядок). При цьому настає елімінація із приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки бактерій роду *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*.

Пероральне щоденне використання протягом 15 днів після завершення 20-денної аплікації на

шкіру ітаконової кислоти лактобактерин призводить до нормалізації якісного і кількісного складу мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки за рахунок ефективного зростання кількості автохтонних облигатних ендогенних бактерій роду *Bifidobacterium* на 31,6% (на 2 порядки), *Lactobacillus* - на 66,7% (більше ніж на 2 порядки), *Escherichia* - на 47,8% (більше ніж на один порядок). При цьому появляються ендогенні автохтонні бактерії роду *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*. Важливим є факт деконтамінації із приєпітеліальної біоплівки патогенних (ентеротоксигенних ешерихій) та умовно патогенних (протей) ентеробактерій, клостридій, стафілококів.

Порівнюючи одержані результати мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки з такими даними мікрофлори цього біотопу після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти слід зауважити ефективність лактобактерину при деконтамінації та корекції представників головної мікрофлори біотопу, а при порівнянні цих показників із контрольною групою можливо констатувати високий ступінь нормалізації мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки білих щурів.

Таким чином, лактобактерин є ефективним пробіотиком, який протягом 15 днів при щоденному пероральному застосуванні після після 20-денних аплікацій на шкіру білих щурів ітаконової кислоти, призводить до нормалізації мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки за рахунок суттєвого зростання ендогенних біфідобактерій, бактероїдів, пептострептококів, ентерококів, ешерихій, ентерококів, еубактерій, а також за рахунок деконтамінації (елімінації із приєпітеліальної біоплівки) патогенних та умовно патогенних ентеробактерій, стафілококів, клостридій.

Пробіотики відносяться до однієї з основних категорій профілактики і функціонального харчування. Таким чином, використання харчів із великою кількістю баластних речовин (харчові волокна, висівки, продукти збагачені живими культурами автохтонних облигатних бактерій - продукти "Danone", молочні суміші "Гармония жизни", "Нарине", "Карине", йогурти і т.д.) є основною частиною профілактичних заходів для попередження розвитку порушень мікробіоценозу кишечника. Численні дані показали високу ефективність пробіотиків у попередженні розвитку мікроекологічних порушень, що засвідчує необхідність включення пробіотиків у комплексну терапію та для профілактики порушень мікрофлори

**Таблиця 2**  
**Деонтамінуєча і корегуюча ефективність лактобактерину протягом 15 днів із відновлення якісного і кількісного складу мікрофлори при інтенсивній біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки білих щурів після 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>**

Мікроорганізми	Інтактні тварини (n=10)			Після аплікації ітаконової кислоти (n=10)			Після 15 днів корекції лактобактерином (n=10)					
	ПР (гКУ/г) Мзм	Ш	ККД	ПР (гКУ/г) Мзм	Ш	ККД	Р	ПР (г КУ/г) Мзм	Ш	ККД	Р	Р <sub>1</sub>
Біфідобактерії	6,79±0,17	100,0	167,2	4,75±0,25	40,0	61,7	< 0,01	6,25±0,17	80,0	96,0	> 0,05	< 0,01
Лактобактерії	5,68±0,21	80,0	111,9	4,60±0,24	50,0	74,7	< 0,05	6,20±0,14	100,0	119,0	< 0,05	< 0,01
Еубактерії	4,72±0,29	40,0	46,5	0	-	-	-	7,23±0,09	20,0	27,8	< 0,05	-
Бактероїди	4,89±0,24	100,0	120,4	3,39±0,19	100,0	110,1	< 0,05	5,65±0,12	100,0	108,4	< 0,05	< 0,05
Пешокок	0	-	-	2,53±0,011	40,0	32,9	-	4,34±0,07	20,0	16,7	-	< 0,01
Пептострептококи	4,84±0,37	40,0	47,7	0	-	-	-	5,02±0,09	40,0	38,5	> 0,05	-
Клостриції	0	-	-	2,17±0,09	60,0	42,3	-	0	-	-	-	-
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми												
Кишкова паличка	3,65±0,28	100,0	89,9	2,68±0,17	100,0	87,0	< 0,05	3,96±0,07	100,0	76,0	> 0,05	< 0,001
<i>E. coli</i> Н <sub>2</sub> С	0	-	-	2,01±0,05	40,0	26,1	-	0	-	-	-	-
Протей	0	-	-	3,50±0,28	40,0	45,5	-	3,00	10,0	5,8	-	-
Ентерококи	5,65±0,44	80,0	111,3	0	-	-	-	5,25±0,10	40,0	40,3	> 0,05	-
Стафілококи	0	-	-	2,09±0,06	50,0	33,9	-	0	-	-	-	-

**Примітка:** ПР – популяційний рівень; Ш – індекс постійності; ККД - коефіцієнт кількісного домінування; Р - ступінь вірогідності в порівнянні з інтактними тваринами (контроль); Р<sub>1</sub> - ступінь вірогідності у порівнянні з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру

кишечнику, викликаними 20-денними аплікаціями ітаконової кислоти на шкіру білих щурів.

Результати вивчення профілактичної ефективності лактобактерину в попередженні розвитку порушень якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів, яким протягом 20 днів проводили аплікацію на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>, наведені в (табл. 3).

Як показано в (табл. 3) у групі тварин, яким протягом 20 днів проводили аплікацію на шкіру ітаконовою кислотою, відмічають глибокі зміни видового складу і популяційного рівня мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки, які характеризуються вираженим дефіцитом або елімінацією автохтонних облигатних анаеробних біфідобактерій, лактобактерій, пептострептококів, факультативних анаеробних та аеробних ентерококів. На цьому фоні суттєво зростає кількість кишкових паличок, протеїв, стафілококів. Крім того, настає контамінація порожнини дистального відділу тонкої кишки патогенними та умовно патогенними (бактеріями роду *Proteus*, *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Pantotea*) ентеробактеріями, пептококом, клостридіями.

У групі тварин, яким також проводили аплікацію на шкіру ітаконової кислоти протягом 20 днів і, починаючи з першого дня аплікації, вводили через день безпосередньо у шлунок одну дозу (не менше  $2 \cdot 10^9$  живих лактобактерій - 10,30lg КУО/мг) лактобактерину. Якісний і кількісний склад автохтонних облигатних анаеробних бактероїдів, лактобактерій, еубактерій, бактероїдів і пептострептококів практично не змінювався і відповідав конкретним показникам (в інтактних тварин). Серед аеробного росту мікробіоти порожнини дистального відділу тонкої кишки зменшення популяційного рівня на 6,2% ентерококів та зростання кількості на 34,6% звичайних кишкових паличок. Популяційний рівень протеїв, пантотеїв і стафілококів, які виявились у поодиноких випадках практично не змінювався.

Таким чином, пероральне використання лактобактерину при одночасній 20-денній аплікації на шкіру ітаконової кислоти сприяє збереженню якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів. Результати вивчення профілактичної ефективності лактобактерину в розвитку порушень якісного і кількісного складу мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки білих щурів, яким проводили 20-денні аплікації на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>, наведені в (табл. 4).

Із наведених результатів видно, що коло-

нізаційну резистентність слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки за кількісним складом формують біфідобактерії, лактобактерії, ентерококи, бактероїди, еубактерії та кишкова паличка. В експериментальних тварин, яким проводилась 20-денна аплікація на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см<sup>2</sup>, настає елімінація або виражений дефіцит біфідубактерій на 42,9%, лактобактерій - на 23,5%, бактероїдів - на 48,2%, кишкової палички - на 36,2%, а ентерококи, еубактерії та пептострептококи за умов дії ітаконової кислоти елімінують із приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки. На фоні змін як якісного, так і кількісного складу головної мікрофлори приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки настає контамінація цього біотопу патогенними (ентеротоксигенними *E. coli*) та умовно патогенними (*Proteus*) ентеробактеріями, пептококом, клостридіями та стафілококами.

Використання лактобактерину одночасно з початком аплікації ітаконової кислоти попереджає порушенням як видового, так і популяційного рівня головної автохтонної облигатної анаеробної мікрофлори. При цьому попереджується контамінація приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями, пептококом, клостридіями і стафілококами. Популяційний рівень, індекс постійності та коефіцієнт кількісного домінування автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus* та *Escherichia* відповідають таким показникам в інтактних тварин, що засвідчує про те, що пероральне використання лактобактерину через день у білих щурів, які піддавалися 20-денній аплікації на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> попереджає порушенням видового складу, популяційного рівня, індексу постійності і коефіцієнту кількісного домінування мікроорганізмів, які формують приєпітеліальну біоплівку слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки білих щурів за негативною дією ітаконової кислоти.

## Висновки

1. Пероральне використання через день лактобактерину протягом 20 днів з одночасними 20-денними аплікаціями на непошкоджену шкіру білих щурів ітаконовою кислотою в дозі 20мг/см<sup>2</sup> попереджає порушенням видового складу і популяційного рівня, індексу постійності і коефіцієнта кількісного домінування головної мікрофлори

**Таблиця 3**  
**Профілактична ефективність лактобактеріну у попередженні розвитку порушень якісного і кількісного складу мікрофлори порожнини дистального відділу тонкої кишки білих щурів, якім проводили 20-денні аплікації на шкіру ітаканової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>**

Макроорганізми	Інтактні тварини (n=10)			Після аплікації ітаканової кислоти (n=10)			Аплікація ітаканової кислоти і прийом лактобактеріну (n=10)				
	ПР (гг КУО/г) М±m	Ш	ККД	ПР (гг КУО/г) М±m	Ш	ККД	ПР (гг КУО/г) М±m	Ш	ККД	Р	Р <sub>1</sub>
<b>1. Облігатні анаеробні бактерії</b>											
Біфідобактерії	6,71±0,23	60,0	71,6	4,50±0,22	60,0	50,2	6,67±0,11	60,0	74,8	> 0,05	< 0,01
Лактобактерії	5,78±0,35	80,0	85,6	4,42±0,20	70,0	57,5	5,50±0,09	100,0	102,8	> 0,05	< 0,01
Еубактерії	5,97±0,19	30,0	33,2	0	-	-	5,60±0,09	40,0	41,9	> 0,05	-
Бактероїди	6,26±0,10	100,0	115,9	6,07±0,15	100,0	112,8	6,48±0,10	100,0	121,1	> 0,05	< 0,05
Пептokok	0	-	-	6,03±0,06	50,0	56,0	0	-	-	-	-
Пептострептоkokи	5,81±0,15	50,0	53,8	5,35±0,13	30,0	29,8	5,66±0,12	60,0	63,5	> 0,05	> 0,05
Клостридії	0	-	-	6,05±0,16	40,0	44,9	0	-	-	-	-
<b>2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми</b>											
Кишкова паличка	3,09±0,14	100,0	57,2	6,29±0,14	100,0	116,9	4,18±0,08	100,0	77,8	< 0,01	0,001
<i>E. coli</i> <i>Nru</i> +	0	-	-	5,51±0,19	30,0	30,7	0	-	-	-	-
Протей	3,57±0,33	70,0	46,3	4,60±0,40	100,0	85,5	3,50±0,07	60,0	39,3	> 0,05	< 0,05
Клебсіели	0	-	-	5,26±0,26	30,0	29,3	0	-	-	-	-
Панотей	5,78	10,0	10,7	4,52±0,38	30,0	25,2	4,60	10,0	8,6	-	-
Ентерокісли	5,78	10,0	10,7	5,89±0,06	30,0	32,6	0	-	-	-	-
Ентерокoki	6,01±0,16	70,0	84,3	5,03±0,05	40,0	37,4	5,66±0,08	70,0	74,1	< 0,05	< 0,05
Стафілокoki	3,78	10,0	7,0	4,79±0,11	30,0	26,7	4,78	10,0	8,9	-	-
Січна паличка	6,29±0,18	80,0	93,1	6,33±0,21	50,0	58,8	6,25±0,09	60,0	70,1	> 0,05	> 0,05

Примітка: ПР – популяційний рівень; Ш – індекс постійності; ККД – коефіцієнт кількісного домінування; Р – ступінь вірогідності у порівнянні з інтактними тваринами (контроль); Р<sub>1</sub> – ступінь вірогідності в порівнянні з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаканової кислоти на шкіру

**Таблиця 4**  
**Профілактична ефективність лактобактерину у розвитку порушень якісного і кількісного складу мікрофлори при ентепальній біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки білих щурів, яким проводили 20-денні аплікації на шкіру ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup>**

Мікроорганізми	Інгактивні тварини (n=10)			Після аплікації ітаконової кислоти (n=10)			Аплікація ітаконовою кислотою і прийомом лактобактерину (n=10)					
	ПР (гг КУ/Ог) М±m	Ш	ККД	ПР (гг КУ/Ог) М±m	Ш	ККД	Р	ПР (гг КУ/Ог) М±m	Ш	ККД	Р	Р <sub>1</sub>
<b>1. Облігатні анаеробні бактерії</b>												
Біфідобактерії	6,79±0,17	100,0	167,2	4,75±0,25	40,0	61,7	< 0,01	6,50±0,17	100,0	131,0	> 0,05	< 0,01
Лактобактерії	5,68±0,21	80,0	111,9	4,60±0,24	50,0	74,7	< 0,05	5,50±0,14	100,0	110,9	< 0,05	< 0,01
Еубактерії	4,72±0,29	40,0	46,5	0	-	-	-	4,89±0,07	30,0	24,6	> 0,05	-
Бактероїди	4,89±0,24	100,0	120,4	3,39±0,19	100,0	110,1	< 0,05	4,47±0,14	100,0	30,1	> 0,05	< 0,05
Пептokok	0	-	-	2,53±0,011	40,0	32,9	-	0	-	-	-	-
Пептострептокок	4,84±0,37	40,0	47,7	0	-	-	-	4,85±0,07	40,0	39,1	> 0,05	-
Клостриді	0	-	-	2,17±0,09	60,0	42,3	-	0	-	-	-	-
<b>2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми</b>												
Кишкова паличка	3,65±0,28	100,0	89,9	2,68±0,17	100,0	87,0	< 0,05	3,98±0,07	100,0	80,2	> 0,05	0,001
<i>E. coli</i> Нгу+	0	-	-	2,01±0,05	40,0	26,1	-	0	-	-	-	-
Протей	0	-	-	3,50±0,28	40,0	45,5	-	0	-	-	-	-
Ентерококи	5,65±0,44	80,0	111,3	0	-	-	-	4,56±0,11	60,0	54,9	> 0,05	-
Стафілококи	0	-	-	2,09±0,06	50,0	33,9	-	0	-	-	-	-

Примітка. ПР – популяційний рівень; Ш – індекс постійності; ККД – коефіцієнт кількісного домінування; Р – ступінь вірогідності у порівнянні з інгактивними тваринами (контроль); Р<sub>1</sub> – ступінь вірогідності в порівнянні з показниками у тварин після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти на шкіру



приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки, зберігаючи колонізаційну резистентність слизової оболонки тонкої кишки, а в порожнині цієї кишки залишаються незначні зміни якісного і кількісного складу мікрофлори.

2. Лактобактерин протягом 15 днів при щоденному пероральному використанні після 20-денних аплікацій ітаконової кислоти в дозі 20 мг/см<sup>2</sup> на непошкоджену шкіру білих щурів призводить до покращання якісного, кількісного складу, індексу постійності і коефіцієнта кількісного домінування головної мікрофлори приепітеліальної біоплівки слизової оболонки дистального відділу тонкої кишки.

3. Профілактичне використання лактобактерину ефективніше, ніж його корегуюча і деконтамінуюча дія на мікрофлору порожнини дистального відділу тонкої кишки.

### Перспективи подальших досліджень

Одержані і наведені результати є підставою для вивчення профілактичної ефективності в людей, що контактують з миючими засобами.

**Література.** 1. Алешукина А. В. Патогенез дисбактериоза кишечника / А. В. Алешукина // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 2012. - № 3. - С. 74- 78. 2. Бабак О. Я. Синдром дисбіотичних порушень мікрофлори кишечника: сучасний погляд на проблему / О. Я. Бабак // Сімейна медицина. - 2006. - № 2. - С. 4 - 6. 3. Куцик Р. В. Вплив 20-денних аплікацій на шкіру ітаконової кислоти у дозі 20 мг/см<sup>2</sup> 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. 4. Можина Т. Л. Роль и место пробиотических препаратов в современной медицине / Т. Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 1. - С. 5 - 13. 5. Сабельникова Е. А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника / Е. А. Сабельникова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2011. - № 3. - С. 111 - 116. 6. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / D. R. Boone, R. W. Gastenhdz, M. George [et al] New York: Springer - Verlag; 2001. - P. 56 - 59. 7. 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.

### ПРОФИЛАКТИКА ДИСБИОЗА И КОРРЕКЦИЯ ЛАКТОБАКТЕРИНОМ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ТОНКОЙ КИШКИ БЕЛЫХ КРЫС, КОТОРЫМ В ТЕЧЕНИЕ 20 ДНЕЙ ПРОВОДИЛИ АПЛИКАЦИИ НА КОЖУ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Г. П. Гаморак

**Резюме.** Пероральное использование через день лакто-

бактерина в течение 20 дней с одновременными 20-дневными аппликациями на неповрежденную кожу белых крыс итаконовой кислотой в дозе 20 мг / см предупреждает нарушение видового состава и популяционного уровня, индекса постоянства и коэффициента количественного доминирования главной микрофлоры приэпителиальной биопленки слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки, сохраняя колонизационную резистентность слизистой оболочки тонкой кишки, а в полости этой кишки остаются незначительные изменения качественного и количественного состава микрофлоры.

Лактобактерин в течение 15 дней при ежедневном приеме использовании после 20-дневных аппликаций итаконовой кислоты в дозе 20 мг / см на неповрежденную кожу белых крыс приводит к улучшению качественного, количественного состава, индекса постоянства и коэффициента количественного доминирования главной микрофлоры приэпителиальной биопленки слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки.

Профилактическое использование лактобактерина эффективнее, чем его корректирующее и деконтаминирующее действие на микрофлору полости дистального отдела тонкой кишки.

**Ключевые слова:** нормальная микрофлора, тонкая кишка, лактобактерин, итаконовая кислота.

### PREVENTION OF DYSBIOSIS AND LACTOBACTERIN CORRECTION OF QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION OF MICROFLORA OF THE DISTAL PART OF SMALL INTESTINE IN WHITE RATS AFTER 20-DAYS TOPICAL APPLICATION OF ITACONIC ACID

Г. П. Гаморак

**Abstract.** Peroral use of lactobacterin every other day during 20 days with the simultaneous application of itaconic acid at the dose of 20mg/cm<sup>2</sup> on the intact skin of white rats within 20 days prevents the violation of species composition and population level, as well as consistency index and quantitative dominance coefficient of the main microflora of the near-epithelial biofilm of the distal small intestinal mucosa preserving the colonization resistance of small intestinal mucosa, leaving only some minor changes of the qualitative and quantitative composition of the cavity microflora.

Daily peroral use of lactobacterin during 15 days after 20-days application of itaconic acid at the dose of 20 mg/cm<sup>2</sup> on the intact skin of white rats improves qualitative and quantitative composition, consistency index and quantitative dominance coefficient of the main microflora of the near-epithelial biofilm of the distal small intestinal mucosa.

Preventive use of lactobacterin is more effective than its corrective and decontaminative effect on the microflora of the distal part of the small intestine cavity.

**Key words:** normal microflora, small intestine, lactobacterin, itaconic acid.

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №3 (53). - P. 36-44.

Надійшла до редакції 28.08.2015

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© Г.П. Гаморак, 2015