

УДК 616.345-008.87:615.33-019

Вплив різних доз тетрацикліну гідрохлориду на мікробіоту товстої кишки експериментальних тварин

О.І. ГОЛЯР, І.Й. СИДОРЧУК

м. Чернівці

Тетрацикліну гідрохлорид у середній терапевтичній дозі при пероральному щоденному введенні протягом 5-ти днів призводить до формування кишкового дисбактеріозу/дисбіозу порожнини товстої кишки білих щурів, за рахунок дисбалансу якісного та кількісного складу автохтонних облигатних анаеробних, факультативних анаеробних та аеробних бактерій. При цьому формуються глибокі зміни колонізаційної резистентності слизової оболонки, які характеризуються елімінацією із приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки або формуванням дефіциту автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Vifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, факультативно анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*. Внаслідок цього настає потужна контамінація порожнини та приєпітеліальної плівки слизової оболонки товстої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (*Proteus*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, *Erwinia* та інші), бактеріями роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, які досягають у цьому біотопі помірного популяційного рівня.

Максимальна терапевтична доза (50 мг/кг) тетрацикліну введена щоденно безпосередньо у шлунок білих щурів протягом 5-ти днів проявляє стерилізуючий ефект як у порожнині, так і в приєпітеліальній біологічній плівці слизової оболонки товстої кишки за рахунок елімінації або вираженого дефіциту автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Vifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* факультативно анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*, практично у цьому біотопі відсутні умовно патогенні ентеробактерії, бактерії роду *Peptococcus*, *Clostridium*.

Ключові слова: тетрацикліну гідрохлорид, мікрофлора, товста кишка

Широке застосування антибактеріальних препаратів в медичній практиці лікарів пов'язано з *ятрогенним впливом* на мікробіоту кишечнику ссавців, а саме, антибіотики викликають та сприяють розвитку дисбіотичних порушень.

Мета дослідження: встановити якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини товстої кишки під впливом різних (середньотерапевтичної та максимальної терапевтичної) доз тетрацикліну гідрохлориду у експериментальних тварин.

Матеріал та методи

Досліди поставлені на 34 безпородних білих щурах масою 220–240 г. Тваринам щоденно протягом 5-ти днів вводили перорально тетрацикліну гідрохлорид у середній терапевтичній дозі (20 мг/кг) та у максимальній терапевтичній дозі (50 мг/кг). Через день після завершення введення

тетрацикліну тварин забивали і брали вміст порожнини та стінку товстої кишки для бактеріологічного дослідження якісного та кількісного складу автохтонних облигатних анаеробних, факультативно анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Експериментальна робота проводилась із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребтових тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Постанови першого національного Конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Результати досліджень та їх обговорення

Пероральне щоденне введення тетрацикліну в дозі 20 мг/кг протягом 5 днів білим щурам призводить до незначних змін якісного складу та глибоких порушень кількісних взаємовідношень у вмісті порожнини товстої кишки.

При цьому формується виражений дефіцит автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium* на 4 порядки (у 10000 разів), *Lactobacillus* на 3 порядки (у 1000 разів) та зростання кількості автохтонних анаеробних бактерій роду *Bacteroides* на 2 порядки (у 100 разів), умовно патогенних бактерій роду *Peptococcus* на 3 порядки, *Clostridium* - на 4 порядки у порожнині товстої кишки. Такі кількісні зміни мікробіоти порожнини товстої кишки призводять до контамінації цього біотопу патогенними (*E. coli* Hly⁴) та умовно патогенними бактеріями родів (*Proteus*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, *Erwinia* та інші) ентеробактеріями, стафілококами та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, які у порожнині товстої кишки досягають помірного та високого популяційного рівнів.

При цьому формуються глибокі зміни видового складу та популяційного рівня мікробіоти приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки, які характеризуються елімінацією із при-епітеліальної біоплівки автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*.

У частини тварин (30,0%) елімінують автохтонні анаеробні бактерії роду *Lactobacillus* та *Peptostreptococcus* (50,0%).

Порушення мікробіоти приєпітеліальної біоплівки також характеризується суттєвим (на 2 порядки) зменшенням кількості автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Lactobacillus*. На такому фоні зростає кількість факультативних анаеробних та аеробних умовно патогенних бактерій роду *Bacteroides*; настає контамінація умовно патогенними ентеробактеріями (бактеріями роду *Proteus*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, *Erwinia*), бактеріями роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas* і *Staphylococcus*. Контамінанти у приєпітеліальній біоплівці досягають тільки мінімального популяційного рівня.

Максимальна терапевтична доза (50,0 мг/кг) тетрацикліну введена безпосередньо у шлунок інтактним тваринам проявляє стерилізуючий ефект у порожнині (вмісті) та у приєпітеліальній біологічній плівці слизової оболонки товстої кишки за рахунок елімінації життєздатних (колонійутворюючих) як із порожнини, так із приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки автохтонних облигатних для цього біотопу анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, а також факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*.

У порожнині товстої кишки настає елімінація не тільки автохтонних облигатних бактерій, що відносяться до головної мікробіоти товстої кишки, а також окремі види умовно патогенних ентеробактерій (едвардсіел, ервіній та інших), значно знижується популяційний рівень еубактерій та кишкових паличок. При цьому не змінюється кількість, коефіцієнт кількісного домінування та значущості у бактерій роду *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium* і *Klebsiella* у порожнині товстої кишки.

Значне місце у протиінфекційному захисті кишечника відіграє колонізаційна резистентність слизової оболонки кишечника, яку формує мікробіота приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки. Порушення мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки сприяє транслокації мікроорганізмів із кишечника у внутрішні органи. Під впливом максимальної терапевтичної дози тетрацикліну настає елімінація із приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* і факультативних анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*. При цьому знижується популяційний рівень на 2 порядки бактерій роду *Bacteroides*.

Перераховане вище засвідчує про те, що максимальна терапевтична доза тетрацикліну, введена безпосередньо у шлунок протягом 5-ти днів, призводить до вираженого дисбалансу мікробіоти приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки, який характеризується стерилізуючим ефектом стосовно автохтонних облигатних та факультативних бактерій.

Спостереження над тваринами з дисбактеріозом/дисбіозом, обумовленим різними дозами тетрацикліну з бактеріологічним підтвердженням, протягом 10 днів показало, що самовідновлення мікробіоти як порожнини, так і приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки проходить значно ефективніше у тварин, яким вводили максимальну терапевтичну дозу тетрацикліну.

Висновки

1. Тетрациклін гідрохлорид у середній терапевтичній дозі при пероральному щоденному введенні протягом 5-ти днів призводить до формування кишкового дисбактеріозу/дисбіозу порожнини товстої

кишки білих щурів, за рахунок дисбалансу якісного та кількісного складу автохтонних облигатних анаеробних, факультативних анаеробних та аеробних бактерій. При цьому формуються глибокі зміни колонізаційної резистентності слизової оболонки (видового складу, популяційного рівня, індексу постійності, коефіцієнту кількісного домінування, значущості), які характеризуються елімінацією із приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки або формуванням дефіциту автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, факультативно анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*. Внаслідок цього настає потужна контамінація порожнини та приєпітеліальної плівки слизової оболонки товстої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (*Proteus*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, *Erwinia* та інші), бактеріями роду *Peptococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, які досягають у цьому біотопі помірного популяційного рівня.

2. Максимальна терапевтична доза (50 мг/кг) тетрацикліну введена щоденно безпосередньо у шлунок білих щурів протягом 5-ти днів проявляє стерилізуючий ефект як у порожнині, так і в приєпітеліальній біологічній плівці слизової оболонки товстої кишки за рахунок елімінації або вираженого дефіциту автохтонних облигатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacterium*, *Peptostreptococcus* факультативно анаеробних та аеробних бактерій роду *Enterococcus*, *Escherichia*. Практично у цьому біотопі відсутні умовно патогенні ентеробактерії, бактерії роду *Peptococcus*, *Clostridium*.

Література

1. Барановский А.Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. - 2-е изд., испр. / А.Ю. Барановский, З.И. Кондрашина // СІЖ: Питер, 2002. - 209 с.
2. Воробйов А.А. Бактерни нормальної мікрофлори: біологические свойства и защитные функции / А.А. Воробйов, Е.А. Ликова // Журн. микробиологии. - 1999. - № 6. - С. 102-105.
3. Выделение, идентификация и некоторые биологические свойства бифидобактерий из кишечника человека / С.Г. Карпушина, М.В. Тюрин, А.А. Иванов [и др.] // Биотехнология. - 1998. - № 12. - С. 28-36.
4. Количественная активность кишечной микрофлоры как показатель дисбиотического состояния желудочно-кишечного тракта / О.В. Бухарин, А.В. Валншев, О.Е. Челпаченко [и др.] // Журн. микробиологии. - 2002. — № 4. — С. 55-57.
5. Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника при антибактериальной терапии и перспективы лечения антибиотикорезистентными пробиотиками / Е.А. Лыкова // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — № 3. - С. 21-25.
6. Чекман І.С. Запобігання дисбактеріозу кишечнику під час проведення антибіотикотерапії / І.С. Чекман // Ліки України. - 2001. - № 6. - С. 39-40.

Влияние разных доз тетрациклина гидрохлорида на микрофлору толстой кишки экспериментальных животных

О.И. ГОЛЯР, И.Й. СИДОРЧУК

*Тетрациклина гидрохлорид в средней терапевтической дозе при пероральном повседневном введении на протяжении 5-ти дней приводит к формированию кишечного дисбактериоза/дисбиоза полости толстого кишечника белых крыс, за счет дисбаланса качественного и количественного состава автохтонных облигатных анаэробных, факультативных анаэробных и аэробных бактерий. При этом формируются глубокие изменения колонизационной резистентности слизистой оболочки, которые характеризуются элиминацией из приэпителиальной биологической пленки слизистой оболочки толстой кишки или формированием дефицита автохтонных облигатных анаэробных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, факультативно анаэробных и аэробных бактерий рода *Enterococcus*, *Escherichia*. При этом наступает мощная контаминация полости и приэпителиальной пленки слизистой оболочки толстой кишки условно патогенными энтеробактериями (*Proteus*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, *Erwinia* и др.), бактериями рода *Peptococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, которые достигают в этом биоценозе умеренного популяционного уровня.*

*Максимальная терапевтическая доза (50 мг/кг) тетрациклина введенная ежедневно непосредственно в желудок белых крыс на протяжении 5-ти дней проявляет стерилизующий эффект как в полости, так и в приэпителиальной биологической пленке слизистой оболочки толстой кишки за счет элиминации или выраженного дефицита автохтонных облигатных анаэробных бактерий рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* факультативно анаэробных и аэробных бактерий рода *Enterococcus*, *Escherichia*. Практически в этом биоценозе отсутствуют условно патогенные энтеробактерии, бактерии рода *Peptococcus*, *Clostridium*.*

Ключевые слова: тетрациклина гидрохлорид, микрофлора, толстая кишка

Influence of the different dose tetracycline hydrochloride on the microbiota of large intestine in experimental albino rats animals

O.I. HOLIAR, I.I. SIDORCHUK

*The middle therapeutic dose of tetracycline hydrochloride perorally for 5 days causes the formation of disbacteriosis / disbiose in the cavity of large intestine in albino rats. That is due to quantitative and qualitative disbalance in composition of aerobic and anaerobic microbiota. At the same time there are considerable changes of the mucus membrane resistance, changes are characterized by the elimination or by the deficit of autochthonous obligatory anaerobic bacteriums *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, facultative aerobic and anaerobic bacteriums *Enterococcus* and *Escherichia* from the mucus membrane in the large intestine. It is followed by a considerable contamination of the intestinal cavity and mucus membrane with conditionally pathogenic enterobacteriums (*Proteus*, *Edwardsiella*, *Klebsiella*, *Erwinia*, etc) and *Peptococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, which reaches a moderate population.*

*The maximal therapeutic dose of tetracycline (50 mg/kg) when introduced into the stomach directly for 5 days has a sterilizing effect in the cavity and in the biological layer on mucus membrane of large intestine. That is due to elimination or considerable deficit of autochthonous obligatory anaerobic bacteriums *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacterium*, *Peptostreptococcus*, facultative aerobic and anaerobic bacteriums *Enterococcus*, *Escherichia*. Conditionally pathogenic enterobacteriums (*Peptococcus*, *Clostridium*) practically are not detected.*

Keywords: tetracycline hydrochloride, microbiota, large intestine • • , ?; ; и j - s " : > и п

МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ
ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ГОЛОВНИЙ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИЙ
КЛІНІЧНИЙ ЦЕНТР «ГВКГ»

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
ГОЛОВНОГО ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОГО
КЛІНІЧНОГО ЦЕНТРУ «ГВКГ» МО УКРАЇНИ

Випуск 16



Київ
2010