

УДК 616.921.5–085.24

Н. І. Філімонова, О.М. Дика, Мухамед Мофтах Елааті, В. О. Місюрьова
Національний фармацевтичний університет

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СУМІСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ З АНТИБІОТИКАМИ

Вивчені антимікробні властивості пробіотиків в умовах сумісного застосування з антибіотичними препаратами при корекції експериментального дисбактеріозу кишечника. Досліди з оцінки показників вираженості антимікробної дії проводили на дорослих особинах гвінейських свинки. Експериментальний дисбактеріоз кишечника моделювали за методикою проф. Дикого І.Л. шляхом застосування нестероїдного протизапального препарату – диклофенаку натрію. Встановлено, що антимікробні властивості пробіотиків залежать від їхньої лікарської стійкості до антибіотиків. Доведена перспективність композиційного використання пробіотичних препаратів з антибіотиками при корекції дисбактеріозів кишечника.

Ключові слова: пробіотик; антибіотик; лікарська стійкість; дисбактеріоз

ВСТУП

Сучасна номенклатура препаратів, що застосовуються в клінічній інфектології, представлена широким рядом хімотерапевтичних препаратів, у т.ч. антибіотиками. З часів відкриття першого антибіотика минули десятиріччя, які знаменувались перемогою над збудниками як вульгарних, так і карантинних інфекцій. Однак сьогодні перед клініцистами постає багато питань, відповіді на які все трудніше знайти.

Проблема полягає, перш за все, у реєстрації численних побічних ефектів у вигляді алергічних реакцій, порушень функцій нирок, печінки, крові, ЦНС, з іншого боку патологічні стани викликаються моно- або полірезистентними до антибіотиків штамми мікроорганізмів [2, 14]. Не слід залишати без уваги і зміну в біотопах нормальної мікрофлори на патогенну, що супроводжується розвитком дисбактеріозу [6,7,8].

Одним з перспективних напрямків вирішення проблеми формування дисбіозів є застосування пробіотичних препаратів [4, 9, 10, 12]. За ретроспективним аналізом обґрунтування перспективності застосування біопрепаратів зі складу автохтонних мікробіоценозів в якості засобів відновлюваної коригувальної терапії

дисбактеріозів пов'язане з ім'ям І.І.Мечнікова та зводиться до періоду встановлення антагоністичних взаємовідносин у світі мікробів [5, 14]. У відповідності до клінічно обґрунтованих висновків до безперечних переваг пробіотикотерапії, перш за все, відноситься те, що за суміщенням ознак мікроекологічної відповідності і лікувально-профілактичної ефективності вона не має паритетної альтернативи у порівнянні з іншими препаратами, які зазвичай використовуються у лікуванні дисбактеріозів кишечника [3, 13].

Однак умови використання цієї групи препаратів передбачають послідовне застосування антибіотиків і пробіотиків, що пов'язано з широким спектром бактерицидної дії антимікробних препаратів. Разом з тим клінічна інфектологія часто потребує швидкого втручання в інфекційний процес з ефективним результатом.

Метою роботи стало обґрунтування перспективності композиційного застосування пробіотиків і антибіотиків при лікуванні дисбактеріозів ШКТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості досліджуваних препаратів використані пробіотик біфідумбактерин та антибіотик широкого спектра антимікробної дії вібраміцин.

При відтворенні експериментального дисбактеріозу ШКТ використані гвінейські свинки.

© Н. І. Філімонова, О.М. Дика, Мухамед Мофтах Елааті,
В. О. Місюрьова, 2011

Відтворення вібраміцинорезистентності у обраного пробіотика здійснено за чинною в експериментальній хіміотерапії методикою спрямованого за безперервністю 30-кратного культивування комерційного зразка біфідумбактерину у присутності постійної субактивної концентрації обраного антибіотика.

Статистичне узагальнення отриманих результатів здійснено за програмою Statistica 6.0 [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними літератури при здійсненні етіотропної терапії дисбактеріозів кишечника одночасне використання пробіотиків та антибіотиків неможливе через їх несумісність. Обґрунтованою відмовою при цьому є не доведене фактичними висновками припущення про те, що прогнозованим побічним ефектом при композиційному суміщенні зазначених препаратів слід вважати набуття пробіотиками відповідної або множинної антибіотикорезистентності. Враховуючи те, що пробіотикам притаманна здатність до продукування бактеріоцинів, за рахунок яких спостерігається позитивний ефект при лікуванні дисбактеріозів, визначення антибіотикозалежних змін у вихідній бактеріоциногенній функції застосованих пробіотиків стає вельми актуальним.

Згідно з результатами проведених досліджень не встановлено зареєстрованого негативно впливу набутої лікарської резистентності на обтяжену зміну антагоністичних властивостей, притаманних представникам зазначеної номенклатури бактерійних препаратів. Враховуючи експериментально доведену перспективність клінічного застосування

лікарськостійких варіантів пробіотиків та їх суміщення з антибіотиками у комплексних схемах лікування дисбактеріозів кишечника, слід наголосити на тому, що згідно з об'єктивним мікробіологічним моніторингом доведена варіативна за рівнями і спектрами антибіотикорезистентності поширених у клініці збудників дисбактеріозів кишечника.

При плануванні експерименту на рівні позитивного ефекту враховані побічні властивості, притаманні вібраміцину. У відповідності з номенклатурною підпорядкованістю вібраміцин відноситься до препаратів групи тетрациклінів. У свою чергу, тетрацикліни, виявляючи спрямовану пригнічувальну дію на узагальнений синтез бактеріальних білків, відносяться до антибіотиків пріоритетної бактеріостатичної дії. Саме завдяки бактеріостатичній дії тетрацикліни, включаючи і вібраміцин, можуть реалізувати побічно притаманний селективний потенціал в індукуванні у тест-мікробів відповідної або множинної лікарської стійкості.

Результати проведених досліджень, узагальнених у табл. 1, принципово підтверджують притаманність вібраміцину селективної здатності у наданні біфідумбактерину відповідної лікарської стійкості. Встановлено, що на рівні 5 пасажу зразок культивованого пробіотика посилює вихідну бактеріостатичну резистентність у 1,5 рази та бактерицидну резистентність – у 1,3 рази. На рівні 10 пасажу враховані показники у набутті біфідумбактерином вібраміцинорезистентності, які відповідно становили 2 і 1,6 рази; 15 пасажу – 3 і 2,3 рази; 20 пасажу – 4,3 і 3,4 рази; 25 пасажу – 8,5 і 6,5 рази; 30 пасажу – 11 і 9,5 рази відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

ДИНАМІКА КУЛЬТИВАЦІЙНОЗАЛЕЖНОГО СЕЛЕКТИВНОГО ЕФЕКТУ В ФОРМУВАННІ ВІБРАМІЦИНОРЕЗИСТЕНТНОГО ВАРІАНТУ БІФІДУМБАКТЕРИНУ

Пасажні варіанти біфідумбактерину	Антимікробна активність, мкг/мл	
	МІК	МБК
Контроль	11,3 ± 0,8	19,6 ± 1,2
5	16,7 ± 1,2	25,4 ± 1,8
10	24,4 ± 1,6	30,7 ± 2,2
15	33,7 ± 2,8	44,5 ± 3,6
20	48,5 ± 3,4	67,7 ± 5,3
25	95,8 ± 6,6	127,8 ± 6,6
30	124,4 ± 8,0	186,7 ± 9,3

Примітка: МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;
МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

**ВІБРАМІЦИНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЗРАЗКІВ МІКРОФЛОРИ ФЕКАЛІЙ
ГВІНЕЙСЬКИХ СВИНОК З ВІДТВОРЕНИМИ ДИСБАКТЕРІОЗАМИ ШКТ**

Зразок мікрофлори ШКТ	Антимікробна активність вібраміцину, мкг/мл	
	МІК	МБК
1	14,8	23,5
2	17,6	26,3
3	12,8	28,5
4	14,7	25,7
5	18,4	26,5
6	15,7	24,8
7	17,5	28,6
8	16,7	30,5
Усереднено	14,4	26,8

Примітка: МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;
МБК – мінімальна бактерицидна концентрація.

Використаний у подальших хіміотерапевтичних дослідженнях резистентний варіант біфідумбактерину виявляв бактериостатичну чутливість на рівні 124,4 і бактерицидну – відповідно на рівні 186,7 мкг/мл (табл. 1). Таким чином, за класифікацією О.Б. Черномирдика (1988) селекційований варіант біфідумбактерину за абсолютними показниками вібраміцинорезистентності межує між стійкими та абсолютно стійкими штамми.

Поряд з визнанням перспективності впровадження у гастроентерологію обґрунтованих схем комплексного застосування лікарських форм варіантів пробіотиків та відповідних до них антибіотиків непересічного значення набуває підтвердження чутливості збудника до терапевтичних концентрацій антимікробного препарату.

Для подальшого дослідження здійснений посів 8 емульгованих зразків фекалій від піддослідних гвінейських свинок на середовище універсального призначення. Отриманий бактеріологічний матеріал за навантаженням зависей 4-годинних посівів на середовище використаний для визначення притаманної вібраміцинорезистентності.

Для отримання правомірних результатів до експерименту були залучені гвінейські свинки, що не мали попереднього і поточного контакту з антибіотиками взагалі і вібраміцином зокрема. Згідно з результатами дослідження при

сумаційному співставленні 8 зразків мікрофлори фекалій від піддослідних гвінейських свинок бактериостатичні показники усереднено становили 14,4 мкг/мл, а бактерицидні – відповідно 26,8 мкг/мл (табл. 2). Таким чином, за врахуванням отриманих результатів правомірно дійти висновку про можливість застосування терапевтично відповідних концентрацій вібраміцину у суміщеному з вібраміцинорезистентним варіантом біфідумбактерину лікуванні експериментально відтворених у гвінейських свинок дисбактеріозів ШКТ.

Прогнозованим результатом, виходячи з вищевикладеного, є те, що в умовах композиційного суміщення вібраміцин, не виявляючи пригнічувальної дії у відношенні відповідно резистентного пробіотика, повинен за прогнозованим очікуванням здійснювати спрямовану антимікробну активність стосовно збудника дисбактеріозу ШКТ.

ВИСНОВКИ

1. Встановлена залежність прояву ефективності пробіотиків від лікарської стійкості до антибіотиків.

2. Доведена перспективність композиційного використання пробіотичних препаратів з антибіотиками при корекції дисбактеріозів кишечника.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: [для профессионалов]. – 2-е изд. – С.Пб.: Питер, 2003. – 688 с.
2. Викторов Д. В., Пивень Н. Н. Активный мембранный транспорт и множественная антибиотикорезистентность бактерий / Д. В. Викторов, Н. Н. Пивень // Молекуляр. генетика, микробиол. и вирусол. – 2001. – №3. – Р. 3-8.
3. Григорьев П. Я., Яковенко Я. П. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии: [метод. пособие]. – М., 2000. – 16 с.
4. Егоров Н. С., Баранова И. П. Бактериоцины. Образование, свойства, применение / Н. С. Егоров, И. П. Баранова // Антибиотики и химиотерапия, 1999. – № 6. – С. 33-40.
5. Запруднов А. М., Мазанкова Л. Н. Микробная флора кишечника и пробиотики // Приложение к журналу «Педиатрия». – М., 1999. – 48 с.
6. Маянский А. Н. Дисбактериозы: иллюзии и реальность // Педиатрия. – 2000. – №4. С. 80-88.
7. Парфенов А. И. Дисбактериоз кишечника / А. И. Парфенов, Г. А. Осипов, П. О. Богомолов // Consilium Med. – 2002. – № 2. – С. 25-29.
8. Парфенов А. И. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению / А. И. Парфенов, Г. А. Осипов, П. О. Богомолов // Consilium medicum. – 2001. – 3 (6). – С. 270-279.
9. Урсова Н. И. Роль и место пробиотиков в лечении и профилактике различных заболеваний и состояний, обусловленных дисбиотическими нарушениями кишечника / М.: Научный обзор, 2002. – 28 с.
10. Учайкин В. Ф. Пробиотики в комплексной терапии кишечных инфекций у детей / А. А. Новокшионов, Т. В. Мацулевич // Consilium Med. – 1999. – № 9. – С. 30-32.
11. Anstey A. V. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 36, № 5. – P. 802.
12. Chuchrienko H. Biosporin while allergie itching dermatosis treatment / H. Chuchrienko, E. Dityatkowskaya, I. Agafonova, V. Chaplinsky // Allergy (Europen) J. of Allergy and Clinical Immunol.). – 1992. – № 12. – Vol. 47, – P. 187.
13. Collins M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clln. Nutr. – 1999. – Vol. 69 (suppl)/ – P. 1052S-7S.
14. Senna V., Sawada K., Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breastfed and bottlefed infants // Microbiol. Immunol. – 1984. – № 28. – P. 975-86.

УДК 616.921.5-085.24

Н.И. Филимонова, Е.М. Дикая, Мухамед Мофтах Элаати, В.А. Мисюрева
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ СОВМЕСТНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С АНТИБИОТИКАМИ

Изучены антимикробные свойства пробиотиков в условиях совместимого применения с антибиотическими препаратами при коррекции экспериментального дисбактериоза кишечника. Исследования по оценке показателей выраженности антимикробного действия проводили на взрослых особях морских свинок. Экспериментальный дисбактериоз кишечника моделировали по методике проф. Дикого И.Л. путем применения нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия. Установлено, что антимикробные свойства пробиотиков зависят от их лекарственной устойчивости к антибиотикам при коррекции дисбактериозов кишечника.

Ключевые слова: пробиотик; антибиотик; лекарственная устойчивость; дисбактериоз

UDC 616.921.5-085.24

N.I. Filimonova, O.M. Dikaya, Muchamed Mophtah El Aati, V.O. Misyureva
MICROBIOLOGICAL GROUNDING PROBIOTIC PREPARATIONS' SHARING WITH ANTIBIOTICS

Antimicrobial properties of probiotics are studied in the conditions of compatible application with antibiotic preparations at the correction of experimental dysbacteriosis of bowels. Research as evaluated by the indexes of expressed of antimicrobial action conducted on the adult individuals of guinea-pigs. The experimental dysbacteriosis of bowels was designed on methodology of prof. Diky I.L. by application of non-steroidal antiinflammatory preparation is diclofenak of natrium. It is set that antimicrobial properties of probiotics depend on their medicinal stability to the antibiotics at the correction of bowels's dysbacteriosis.

Key words: probiotic; antibiotic; medicinal stability; dysbacteriosis

Адреса для листування:
 61002, м. Харків,
 вул. Мельникова, 12.
 Кафедра мікробіології
 Тел. (057) 706-30-67

Надійшла до редакції:
 21.03.2011