

УДК 637.146.1:615.036.8

МІКРОБІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ВЗАЄМОДІЇ З АНТИБІОТИКАМИ

О.Л. МАТВЄЄВА, С.О. ОМЕЛЬЧУК, Л.Р. РЕШЕТНЯК

Національний авіаційний університет, м. Київ

Доведено доцільність використання пробіотичних препаратів для нормалізації стану корисної мікробіоти кишківника та можливість аналізу активності молочнокислих мікроорганізмів при взаємодії з антибіотиками різного виду для визначення ефективності пробіотичної дії препаратів під час антибіотикотерапії.

Ключові слова: *пробіотичні препарати, мікробіоценоз, антибіотикорезистентність, антибіотикотерапія.*

Вступ. Найчастіше, причиною для відновлення корисної мікробіоти кишківника є прийом антибіотичних препаратів. Вони є одним з найбільших винаходів, які дозволили медицині перемогти інфекційні хвороби. Але є ряд недоліків від їх прийому. Вони знищують не лише патогенні мікроорганізми, але і корисну мікробіоту, цим самим знижуючи імунітет. Крім того, під впливом антибіотиків хвороботворні бактерії проходять специфічний еволюційний відбір, в результаті якого набувають антибіотикорезистентність.

Не дивлячись на таку велику кількість негативних рис, у ряді випадків без антибактеріальних препаратів не обійтись. Насамперед вони незамінні при бактерійних інфекціях. Тому водночас з антибіотиками рекомендовано приймати препарати іммуномодулюючої і гепатопротекторної дії.

Після або під час прийому антибіотика доцільно починати приймати пробіотичний препарат з живими або ліофілізованими бактеріями. Корисними також будуть спеціалізовані препарати для слизових оболонок, які відновлюють

корисну мікробіоту.

На сьогоднішній день існує велика кількість антибіотиків, але недостатньо вивченим є питання відновлення здорової мікробіоти кишківника при їх прийомі. Тому проблема взаємодії пробіотичних мікроорганізмів і антибіотиків є актуальною. Отже необхідно проаналізувати мікробіологічну активність пробіотичних препаратів при взаємодії з антибіотиками різного виду для визначення ефективності пробіотичної дії препаратів при антибіотикотерапії.

Виклад основного матеріалу. Мікробіоценоз шлунково-кишкового тракту відіграє важливу роль в організмі людини, відповідає за імунітет та визначальні метаболічні процеси. Найчастішими причинами розвитку порушень у складі кишкової мікробіоти є захворювання органів травлення та застосування антибіотичних препаратів [1]. На даний час антибіотики широко застосовуються у лікуванні важких захворювань, травм та їхніх наслідків.

Пробіотики призначені для профілактики шлунково-кишкових ускладнень та дисбактеріозу кишківника. Деякі пробіотики мають властивість інгібувати розвиток небажаних штамів дріжджів, бактерій тощо. Тому актуальним є їх використання в даних випадках.

Властивість пробіотиків модулювати імунну відповідь була продемонстрована в багатьох дослідженнях, проте конкретні механізми подібних ефектів залишаються неясними [2], а результати досліджень з різноманітними препаратами пробіотиків – суперечливими. Встановлено, що пробіотичні бактерії мають вплив на багато параметрів гуморального, клітинного і неспецифічного імунітету [3–8]. У людей старшої вікової групи пробіотики підвищують активність природних клітин-кіллерів і модулюють неспецифічні захисні сили організму [7–10]. Імуномодельючі механізми дії пробіотиків включають в себе індукцію утворення слизу, активацію макрофагів лактобацилами, стимуляцію секреторного імуноглобуліну А (IgA) нейтрофілів, пригнічення запалених цитокінів та ін. [11–15].

Найбільш важливою властивістю пробіотичних бактерій є забезпечення колонізаційної резистентності (рис. 1), тобто здатності захисту кишкової стінки

від проникнення у внутрішнє середовище організму як патогенних бактерій, так і токсинів, токсичних продуктів різного походження а також антагоністичних відносин з патогенною мікробіотою [8, 16–20].

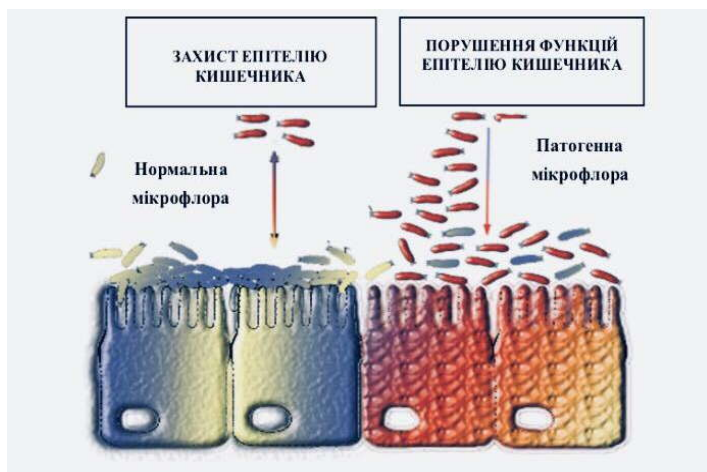


Рис. 1. Схема конкуруючої взаємодії пробіотиків із патогенною мікробіотою та її вплив на функціональний стан епітелію кишківника [20]

Дослідження мікробіологічної активності пробіотичних препаратів при взаємодії з антибіотиками проводилося на пробіотичних препаратах: «Йогурт Pharma Science», «Йогурт постантибіотик», «Лактіале» (рис. 2), які відрізняються мікробіологічним складом.



Рис. 2. Тест-об'єкти пробіотичних

У якості тест-об'єктів антибіотиків використовувалися такі препарати, як Кларитроміцин, Фурадонін, Доксициклін (рис. 3.). Механізм дії антибіотиків однаковий – порушення синтезу білків на рівні рибосом, проте вони відрізняються спектром дії. Кларитроміцин застосовується при хворобах дихальних шляхів,

Доксициклін – при захворюваннях ротової порожнини, Фурадонін – захворюваннях сечостатевої системи.



Рис. 3. Тест-об'єкти антибіотиків

Методика культивування пробіотичних мікроорганізмів у середовищі з антибіотиком. Культивування проводилося методом серійних розведень у елективному поживному середовищі при температурі 37 °С; зразки обрані з різною концентрацією антибіотика C_1 , C_2 (табл. 1). Також визначалася оптична густина досліджуваних зразків на ФЕК ($\lambda = 590$ нм) і підраховувалися колонії мікроорганізмів на твердому поживному середовищі [21–23].

Таблиця 1

Концентрації антибіотиків у досліджуваних зразках

| Назва антибіотика | C_1 , мг/мл | C_2 , мг/мл |
|-------------------|---------------|---------------|
| Кларитроміцин | 1,4 | 0,7 |
| Фурадонін | 0,15 | 0,3 |
| Доксициклін | 0,15 | 0,3 |

Після культивування, зразки було пофарбовано за Грамом і промікроскопійовано (рис.4).

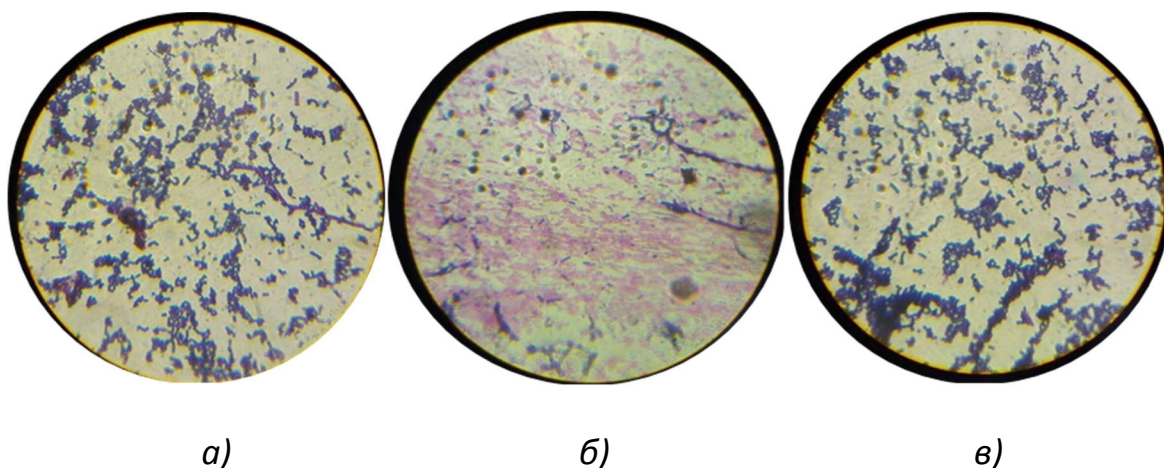


Рис. 4. Мікрофотографії молочнокислих мікроорганізмів, виділених із пробіотичних препаратів, $\times 900$: а – Йогурт Pharma Science; б – Йогурт постантибіотик; в – Лактіале

Як видно з представленого матеріалу (рис. 4.), основна кількість мікроорганізмів грам-позитивні. Ці фактори підтверджують ріст саме молочнокислих мікроорганізмів досліджуємих пробіотичних препаратів, адже до їх складу входять грам-позитивні штами *Lactobacillus acidophilus*, *L.rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus*, *L. casei*, *Bifidobacterium breve*, *B. Longum*.

Результати дослідження. Оцінку росту молочнокислих мікроорганізмів після взаємодії з антибіотиками проводили за двома критеріями: оптична густина суспензії та кількісний показник росту молочнокислих мікроорганізмів (КУО).

Отримані дані значення оптичної густини досліджуваних зразків молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з антибіотиками добре корелюють з даними КУО, які наведені на рис. 5-7.

Аналізуючи отримані дані значення кількісного показника росту (КУО($n \cdot 10^7$)/1 капсулу) молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з Кларитроміцином (рис.5) можна зазначити, що найвище значення КУО у середовищі з Кларитроміцином має препарат Йогурт (Pharma science) – $5,42 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найменша кількість колоній молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з даним антибіотиком була визначена у препараті Лактіале – $3 \cdot 10^7/1$ капсулу.

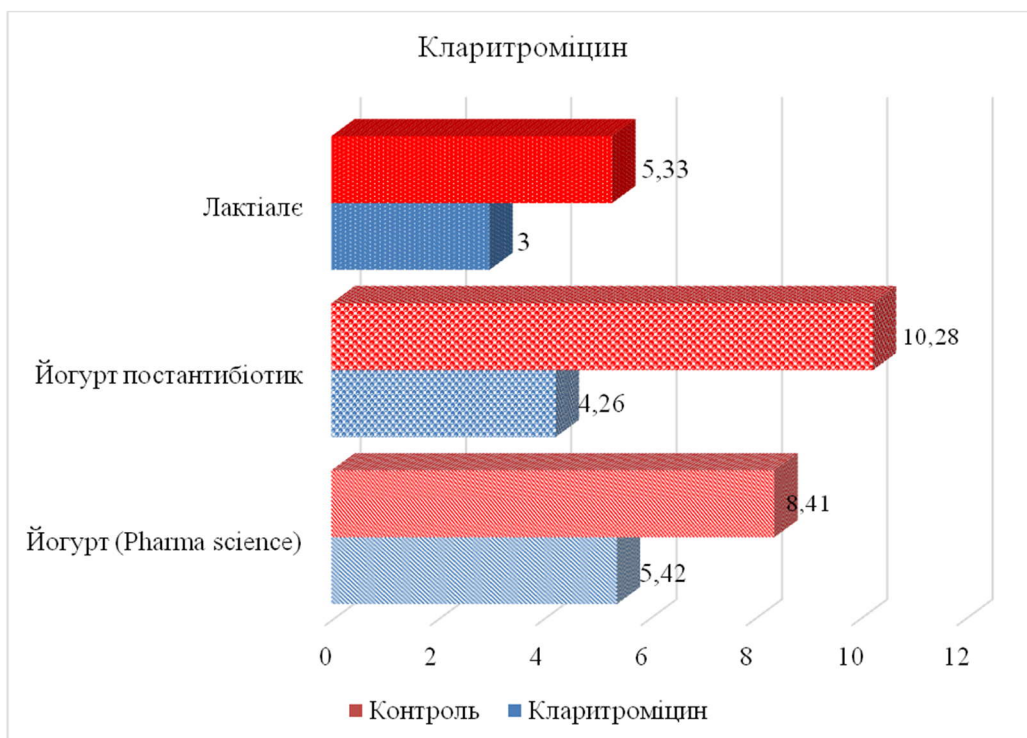


Рис. 5. Кількісний показник росту ($\text{КУО}(\text{n} \cdot 10^7)/1$ капсулу) молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з Кларитроміцином

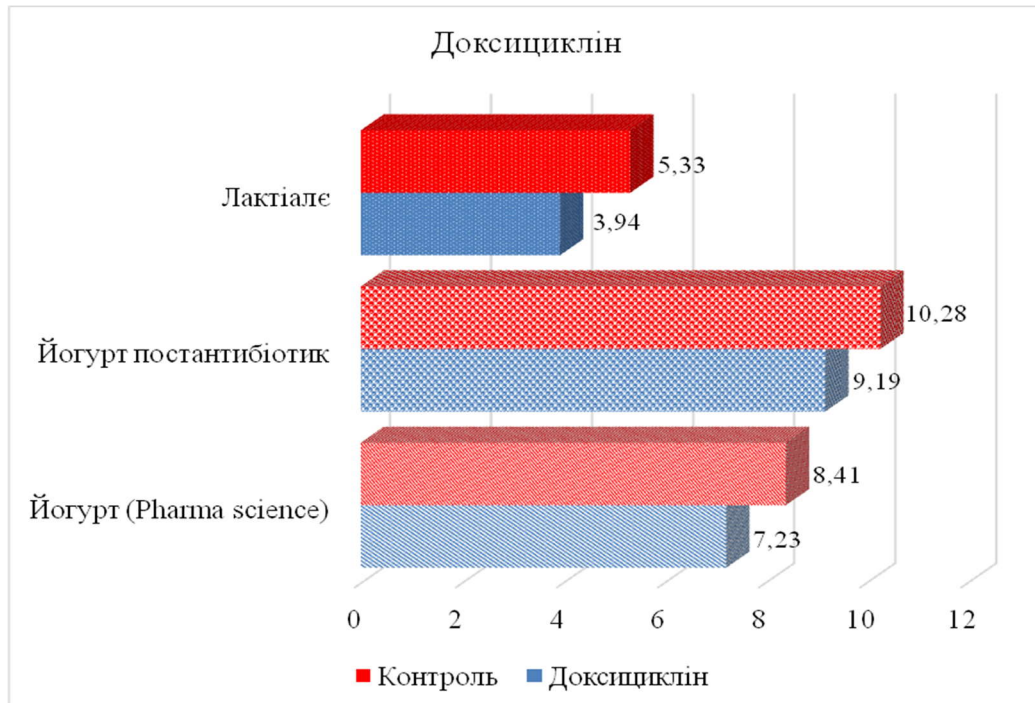


Рис. 6. Кількісний показник росту ($\text{КУО}(\text{n} \cdot 10^7)/1$ капсулу) молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з Доксицикліном

Найвище значення КУО у середовищі з Доксицикліном (рис. 6) має препарат Йогурт постантибіотик – $9,19 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найменша кількість колоній молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з даним антибіотиком була визначена у препараті Лактіале – $3,94 \cdot 10^7/1$ капсулу.

При взаємодії з Фурадоніном результати середнього значення КУО молочнокислих мікроорганізмів наступні (рис.7): найвище значення КУО у середовищі з Фурадоніном має препарат Лактіале – $4,51 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найменша кількість колоній молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з даним антибіотиком була визначена у препараті Йогурт пост антибіотик – $2,02 \cdot 10^7/1$ капсулу.

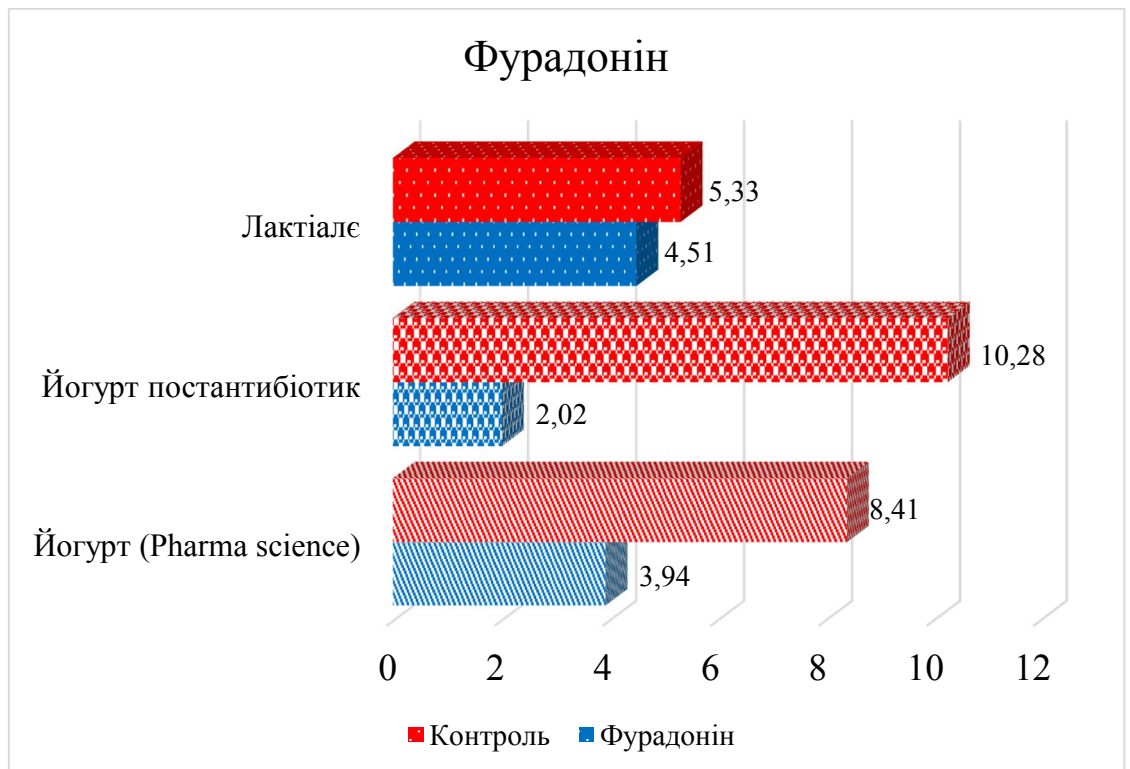


Рис. 7. Кількісний показник росту (КУО($n \cdot 10^7$)/1 капсулу) молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з Фурадоніном

Таким чином, згідно отриманим даним КУО найвищі показники росту показав Йогурт постантибіотик у середовищі з Доксицикліном $9,27 \cdot 10^7/1$ капсулу (при концентрації антибіотика 0,15 мг/мл) та $9,11 \cdot 10^7/1$ капсулу (при

концентрації 0,3 мг/мл). Найнижчі показники росту – Йогурт постантибіотик у середовищі з Фурадоніном, $1,94 \cdot 10^7/1$ капсулу (при концентрації антибіотика 0,3 мг/мл) та $2,1 \cdot 10^7/1$ капсулу (при концентрації 0,15 мг/мл). Найстабільніші показники росту у препараті Йогурт (Pharma Science).

ВИСНОВКИ

Реалізація профілактичного ефекту пробіотиків здійснюється за рахунок покращення мікробіологічного фону мікробіоти кишківника. Основними позитивними факторами впливу пробіотичних препаратів на організм людини є: пригнічення росту потенційно небезпечних мікроорганізмів у порожнині кишківника, конкуренція з патогенними мікроорганізмами за одні і ті ж рецептори адгезії і поживні речовини, стимуляція росту і розвитку автохтонної мікробіоти травного тракту внаслідок вироблення стимулюючих факторів, нормалізація рН середовища кишківника, нейтралізація токсинів, вироблених шкідливими мікроорганізмами, активація імунокомпетентних клітин.

Запропоновано підбір таких комбінацій антибіотичних препаратів з пробіотиками, у яких молочнокислі мікроорганізми зможуть найефективніше себе проявити, адже активність пробіотичних препаратів залежить від їх бактеріального складу і виду антибіотика.

Доведено, що усі досліджувані зразки здатні рости у середовищі з антибіотиками. Так, у середовищі з Кларитроміцином найвищі показники росту мікроорганізмів має препарат Йогурт (Pharma science) – $5,42 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найменша кількість колоній молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з даним антибіотиком була визначена у препараті Лактіале – $3 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найвище значення КУО у середовищі з Доксицикліном має препарат Йогурт постантибіотик – $9,19 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найменша кількість колоній молочнокислих мікроорганізмів у середовищі з даним антибіотиком – препарат Лактіале – $3,94 \cdot 10^7/1$ капсулу. У середовищі з Фурадоніном найбільша кількість колоній була визначена у препараті Лактіале – $4,51 \cdot 10^7/1$ капсулу. Найменша

кількість колоній – Йогурт постантибіотик – $2,02 \cdot 10^7/1$ капсулу.

На підставі отриманих даних можна припустити, що при прийомі антибіотика Кларитроміцин доцільно використовувати пробіотичний препарат Йогурт (Pharma science), при прийомі Доксицикліну – препарат Йогурт постантибіотик, при лікуванні препаратом Фурадонін – симбіотик Лактіале.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кушнір І.Е. Антибіотикоасоційована діарея / І. Е. Кушнір // Ліки України. – 2008. – № 3. – С. 44–47. (2).
2. Potential uses of probiotics in clinical practice / [Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., McCormick J.K.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Vol. 16. – P. 658–672.
3. The effect of oral feeding of *Lactobacillus casei* strain Shirota on immunoglobulin E production in mice / [Matsuzaki T., Yamazaki R., Hashimoto S., Yokokura T.] // J. Dairy Sci. – 1998. – Vol. 81. – P. 48–53.
4. Matsuzaki T. Modulating immune responses with probiotic bacteria / Matsuzaki T., Chin J. // Immunol. Cell Biol. – 2000. – Vol. 78. – P. 67–73.
5. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function / [Madsen K., Cornish A., Soper P. et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P. 580–591.
6. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses / [Chiang B.L., Sheih Y.H., Wang L.H. et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 54. – P. 849–855.
7. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 / [Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74. – P. 833–839.
8. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition / [Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R. et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. –

Vol. 73. – P. 365–373.

9. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001 / [Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. et al.]// *J. Am. Coll. Nutr.* – 2001. – Vol. 20. – P. 149–156.

10. Dietary probiotic supplementation to enhance cellular immunity in the elderly / [Gill H.S., Cross M.L., Rutherford K.J., Gopal P.K.] // *Br. J. Biomed. Sci.* – 2001. – Vol. 74. – P. 819–852.

11. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children / [Fukushima Y., Kawata Y., Hara H. et al.]// *Int. J. Food Microbiol.* – 1998. – Vol. 42. – P. 39–44.

12. Study of the possible mechanisms involved in the mucosal immune system activation by lactic acid bacteria / [Perdigon G., Vintini E., Alvarez S. et al.] // *J. Dairy Sci.* – 1999. – Vol. 82. – P. 1108–1114.

13. Mack D.R. Role of probiotics in the modulation of intestinal infections and inflammation / Mack D.R., Lebel S. // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 22–26.

14. Lactobacilli and streptococci activate NF-kappa B and STAT signaling pathways in human macrophages / [Miettinen M., Lehtonen A., Julkunen I., Matikainen S.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 3733–3740.

15. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain / [Kaila M., Isolauri E., Soppi E. et al.]// *Pediatr. Res.* – 1992. – Vol. 32. – P. 141–144.

16. Бондаренко В.М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / Бондаренко В.М., Воробьев А.А. // *Журн. микробиол.* – 2004. – № 1. – С. 84–92.

17. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров. – Москва, 2001. – 288 с.

18. Hunter J.O. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics / Hunter J.O., Madden J.A. // *Br. J. Nutr.* – 2002. – Vol. 88 – P. 67–72.

19. Tannock G.W. Molecular assessment of intestinal microflora / G.W. Tannock // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73. – P. 410–414.
20. Двилюк І.В. Перспективи застосування пробіотиків з метою профілактики захворюваності / І.В. Двилюк // Науковий вісник ЛНУВМБТ. – 2013. – Т15. – №3(57). – С. 321–326.
21. Reddy B.S. Inhibitory effect of Bifidobacterium longum on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo-4,5 quinoline, a food mutagen / Reddy B.S., Rivenson A. // Cancer Res. – 1993. – Vol. 53. – P. 3914–3918.
22. Пяткін К. Л. Мікробіологія / К. Л. Пяткін, Ю. С. Кривошеш. – Київ, 1992. – С. 115–138.
23. Климнюк С. І. Практична мікробіологія / С. І. Климнюк, І. О. Ситник, М. С. Творко. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 100–125.

MICROBIOLOGICAL ACTIVITY OF PROBIOTIC DRUGS IN INTERACTION WITH ANTIBIOTICS

O.L. MATVYEYEVA, S.O. OMELCHUK, L.R. RESHETNYAK

National Aviation University, Kyiv

Proven expediency of use probiotic drugs to normalize the state of beneficial microbiota of intestine and the possibility of analyzing the activity of lactic acid microorganisms in the interaction with antibiotics of various species has been proved to determine the effectiveness of the probiotic action of drugs with antibiotic therapy.

Keywords: *probiotics, microbiocenosis, antibiotic resistance, antibiotic therapy.*

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С АНТИБИОТИКАМИ

Е.Л. МАТВЕЕВА, С.О. ОМЕЛЬЧУК, Л.Р. РЕШЕТНЯК

Национальный авиационный университет, г.. Киев

Доказана целесообразность использования пробиотических препаратов для нормализации состояния полезной микробиоты кишечника и возможность оценки активности молочнокислых микроорганизмов при взаимодействии с антибиотиками различного вида для определения эффективности пробиотического действия препаратов при антибиотикотерапии.

Ключевые слова: *пробиотические препараты, микробиоценоз, антибиотикорезистентность, антибиотикотерапия.*