

Міністерство охорони здоров'я України
Луганський державний медичний університет

ЗАГАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ

НАУКОВО-ТЕОРЕТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ

Том 4, № 3, 2009

м. Луганськ



Стаття присвячена вивченню впливу структурних компонентів бактерій на фагоцитарну та секреторну активність моноцитів і нейтрофілів периферійної крові людини *in vitro*.

Ключові слова: моноцити, нейтрофіли, ендотоксини, функції, даларгін.

Gargat E.A., Gaidash I.S. Influence of bacterial exotoxins and dalargin on functional activity of peripheral human blood monocytes and neutrophils *in vitro* // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2009. - Т. 4. № 3. - С. 13-22.

The article is devoted to the study of bacterial exotoxins and dalargin influence on the phagocytosis and secretory activity of human blood monocytes and neutrophils *in vitro*.

Keywords: monocytes, neutrophils, endotoxins, functions, dalargin.

УДК 616.345-008.87-85.33-019

© Голяр О.І., 2009.

ВПЛИВ СЕРЕДНЬОТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ (20 мг/кг) ТЕТРАЦИКЛІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА МІКРОБІОТУ ТОВСТОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ

Голяр О.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: нормальна мікрофлора, товста кишка, тетрациклін гідрохлорид, середня терапевтична доза, дизбіоз, щури.

Вступ. Використання у лікувальній медичній практиці інфекційних та неінфекційних захворювань антибіотиків, у ряді випадків супроводжується виникненням різних побічних явищ, реакцій та ускладнень, інколи небезпечних для життя хворого. Необхідно не тільки добре знати лікарські засоби, що використовуються для лікування хворих, але і чітко уявляти можливість побічної дії препаратів, її патогенез, форми маніфестації, заходи попередження та лікування ускладнень. В останні роки цій проблемі надається велика увага як у вітчизняній, так і в зарубіжній літературі (Березняков І.Г., 1999; Деміндтер Є.П., 2000; Симонов С.С., 2002; та ін.).

Багаторічний досвід використання антибіотиків дозволяє зробити об'єктивні узагальнення і сформулювати основні теоретичні і практичні рекомендації з характеристики побічних реакцій та ускладнень. Побічна дія антибіотико-

терапії у більшості випадків зводиться до токсичних, псевдоалергічних реакцій та явищ, пов'язаних з хіміотерапевтичним ефектом антибіотиків, а також, у більшості випадків, формуванням дизбіозу, суперінфекції, реакції Яриша-Герксгеймера (реакція бактеріолізу), ентероколітів, анафілактичних реакцій, імуногематологічних змін та ін. [1, 3, 4.]

При етіотропній антибіотикотерапії дизбіоз кишечника розвивається у 80-90% хворих на гострі та хронічні захворювання, а також у 75-88% працівників, які контактують з антибіотиками при їх виробництві [11-13]. Сформовані під впливом різних факторів дизбіози травного тракту важко піддаються відновленню мікрофлори [7, 8]. Це пов'язано з тим, що не вивчався механізм розвитку дизбіозу в залежності від природи антибіотика, а також, що є суттєвим, від дози препарату. Подальше вивчення механізму розвитку дизбіозу кишечника (товстої та

тонкої кишки), в залежності від дози, дасть можливість розробити ряд заходів з попередження формування дизбіозів, а також сформувавши методи деконтамінації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів і корекції мікробіоти [9, 10].

Мета: вивчити вплив середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну на видовий склад та популяційний рівень порожнини та приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки інтактних білих щурів.

Матеріали та методи дослідження. Експерименти проведені на 20-ти білих безпородних щурах масою тіла від 220 до 240 г. Дизбіоз у тварин викликали шляхом введення металевим зондом, безпосередньо у шлунок, середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну гідрохлориду протягом 5-ти днів. На другий день (6-й день) після завершення введення тетрацикліну гідрохлориду, тварин виводили з дослідження. Для дослідження брали у стерильних умовах (боксах) кусочки товстої кишки. Стерильним пінцетом видавлювали з кишки вміст, який зважували. Потім у стерильних умовах розрізали кишку по довжині. Отриманий кусочок товстої кишки промивали у стерильній проточній воді для відмивання вмісту, протягом 2-3 хвилин. Потім цей кусочок промивали у стерильному ізотонічному розчині натрію хлориду 7 разів у чашці Петрі. Після цього зважений кусочок стінки товстої кишки гомогенізували у 10-кратному об'ємі ізотонічного розчину натрію хлориду, одержували розведення 1:10 (10^{-1}). Із цієї суміші готували серійний титраційний ряд від 10^{-2} до 10^{-10} . Аналогічним чином готували титраційний ряд із вмісту порожнини товстої кишки. Із кожної пробірки титраційного ряду, як вмісту, так і тканини стінки товстої кишки, відбирали 0,1 мл зависі і здійснювали посів шпателем на сектори, оптимального для кожного виду мікро-

ба, твердого поживного середовища та інкубували аеробні та факультативно анаеробні бактерії протягом доби при оптимальних температурних режимах; анаеробні бактерії вирощували протягом 5-7 діб, інколи до 14 діб. Після цього підраховували колонії, із них одержували чисті культури, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями. Враховуючи те, що число бактерій на одиницю маси сягає мільйонів, для зручності використовували десятковий логарифм кількісного показника (\lg КУО/г).

Одержані цифрові результати опрацьовані згідно з відомими методами статистичного аналізу, з використанням критерію (t) при нормальному розподіленні величин, що аналізуються. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Одержані результати та їх обговорення. Організм людини і тварин, їх ендегенна мікробіота - це єдина екологічна система, яка сформувалась у процесі онто- та філогенезу. Вона характеризується здатністю до саморегуляції та пов'язана складними механізмами взаємодії окремих компонентів системи, а також з оточуючим середовищем. Зміна оточуючого середовища може призвести до зміни мікрофлори біотопу. Кількість анаеробних бактерій у кожному біотопі значно перевищує кількість аеробів. Найбільшим анаеробним біотопом є товста кишка. У цьому біотопі співвідношення анаеробів: аеробів складає 1000:1. Тому нами, для експериментів, обрана товста кишка, мікрофлора якої відіграє суттєву роль у фізіологічних процесах організму хазяїна, а зміни мікробіоти негативно впливають на стан здоров'я хазяїна. Тетрациклін гідрохлорид - антибіотик широкого спектру антибактеріальної дії, може призводити до негативних змін мікробіоти.

Результати вивчення впливу середніх терапевтичних доз (20 мг/кг)

тетрацикліну гідрохлориду, які найчастіше використовуються в етіотропній терапії інфекційних та неінфекційних захворювань, на видовий

склад мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки (порожнинної мікрофлори) експериментальних тварин наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Вплив середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну на видовий склад мікрофлори порожнини товстої кишки інтактних білих щурів

Мікроорганізми	Основна група (n=10)			Контрольна група (інтактні тварини) (n=10)			p
	Виділено штамів	Індекс постійності (С %)	Частота зустрічання (РІ)	Виділено штамів	Індекс постійності (С %)	Частота зустрічання (РІ)	
I. Анаеробні бактерії.							
Біфідобактерії	4	0,05	40,0	10	0,11	100,0	<0,01
Лактобактерії	7	0,01	70,0	10	0,11	100,0	<0,05
Еубактерії	3	0,03	30,0	6	0,07	60,0	<0,05
Бактероїди	10	0,11	100,0	10	0,11	100,0	>0,05
Пептострептококи	1	0,01	10,0	6	0,07	60,0	<0,05
Пептокок	6	0,07	60,0	2	0,02	20,0	<0,05
Бактерії роду Clostridium	5	0,06	50,0	3	0,03	30,0	<0,05
II. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії.							
Кишкова паличка	10	0,11	100,0	10	0,11	100,0	>0,05
E.coli Нly+	6	0,07	60,0	-	-	-	-
Протеї	10	0,11	100,0	7	0,08	70,0	>0,05
Едвардсієли	5	0,06	50,0	3	0,03	30,0	<0,05
Ервінії	6	0,07	60,0	3	0,03	30,0	<0,05
Клебсієли	3	0,03	30,0	2	0,02	20,0	>0,05
Ентерококи	3	0,03	30,0	7	0,08	70,0	<0,05
Стафілококи	5	0,06	50,0	-	-	-	-
Сінна паличка	3	0,03	30,0	9	0,11	90,0	>0,05

В інтактних тварин, яким протягом 5-ти днів вводили металевим зондом безпосередньо у шлунок фізіологічний розчин, на 6-тий день досліджень мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, константними бактеріями були автохтонні, облігатні для цього біотопу, біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, кишкова паличка, ентерококи, еубактерії, автохтонні факультативні пептострептококи, а також алохтонні транзиторні аеробні стрептобацили. Рідко зустрічається у цьому біотопі пептокок, бактерії родів *Clostridium*, *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Erwinia*.

У вмісті порожнини товстої кишки тварин, яким протягом 5-ти днів вводили у шлунок тетрацикліну гідрохлорид у дозі 20 мг/кг, константними мікроорганізмами стали бактероїди, ентеробактерії (кишкова паличка, протеї, ервінії, ентеротоксигенні ешерихії та едвардсієли), лактобактерії, пептокок, кластридії та стафілококи. Нечасто зустрічаються біфідобактерії, клебсієли, ентерококи та аеробні стрептобацили. Перераховане засвідчує про зміни компонентів (видового складу) мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки під

впливом середньотерапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду.

Мікробіота будь-якого біотопу характеризується не тільки і не стільки видовим складом, а найвищою характеристикою її є популяційний рівень компонентів, що засвідчує про

співвідношення кожної групи бактерій та їх роль у мікробіоценозі.

Результати вивчення кількісного складу мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки експериментальних тварин, що отримували тетрациклін (20 мг/кг), наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну на популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки інтактних білих щурів.

Мікро- організми	Основна група (n=10)			Контрольна група (n=10)			p
	Попу- ляційний рівень (M±T)	Коефі- цієнт кількіс- ного доміну- вання (%)	Ко- ефіцієнт значу- щості	Попу- ляційний рівень (M±T)	Ко- ефіцієнт кількіс- ного доміну- вання (%)	Ко- ефіцієнт значу- щості	
I. Анаеробні бактерії.							
Біфідобактерії	5,44±0,17	29,01	0,04	9,54±0,33	150,2	0,17	<0,001
Лактобактерії	5,45±0,20	50,87	0,06	8,63±0,23	135,91	0,15	<0,001
Еубактерії	5,66±0,10	22,64	0,02	6,98±0,21	65,95	0,08	<0,001
Бактероїди	8,85±0,23	118,03	0,13	6,73±0,27	105,98	0,12	<0,001
Пентострепто- коки	6,30	8,40	0,01	6,50±0,19	61,42	0,07	>0,05
Пептокок	8,52±0,50	68,16	0,08	5,03±0,18	15,84	0,02	<0,001
Бактерії роду Clostridium	8,81±0,15	58,73	0,07	4,66±0,10	22,02	0,02	<0,001
II. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	9,01±0,21	120,13	0,13	8,07±0,28	127,09	0,14	<0,05
E.coli Hly+	8,99±0,32	71,92	0,08	-	-	-	-
Бактерії роду Proteus	4,30±0,34	57,33	0,06	3,28±0,18	36,16	0,04	<0,05
Бактерії роду Edwardsiella	8,84±0,20	58,93	0,07	3,84±0,08	18,14	0,02	<0,001
Бактерії роду Erwinia	8,89±0,09	71,12	0,08	3,66±0,31	17,29	0,02	<0,001
Бактерії роду Klebsiella	8,79±0,20	35,16	0,04	3,69±0,13	11,62	0,01	<0,001
Ентерококи	7,72±0,10	30,88	0,03	8,87±0,32	97,78	0,11	<0,05
Стафілококи	5,87±0,20	39,13	0,05	-	-	-	-
Сінна паличка	8,61±0,40	34,44	0,03	9,37±0,41	132,80	0,16	>0,05

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості у мікробіоценозі порожнини товстої кишки інтактних тварин, домінуючу роль

відіграють біфідобактерії, лактобактерії, аеробні грампозитивні стрептобацили (транзиторні бактерії), кишкова паличка, бактероїди та ентерококи. Роль інших, наведених у табл. 2 бактерій, не-

значна за цими аналітичними показниками. В експериментальних тварин, що отримували тетрацикліну гідрохлорид (у дозі 20 мг/кг) домінуючу роль відігравали патогенні (ентеротоксигенні ешерихії) та умовно патогенні (кишкова паличка, ервінії, протеї, едвардсієли, клебсієли) ентеробактерії, бактероїди. Роль лактобактерій та ентерококів незначна.

Таким чином, тетрацикліну гідрохлорид, у дозі 20 мг/кг, значно порушує не тільки якісний склад мікрофлори порожнини товстої кишки, а також призводить до суттєвих порушень кількісного складу компонентів мікробіоти цього біотопу. Ці зміни характеризуються елімінацією та вираженим дефіцитом автохтонних облигатних, фізіологічно корисних біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів, пептострептококів, еубактерій. Дефіцит автохтонних облигатних бактерій сприяє контамінації порожнини товстої кишки патогенними (ентеротоксигенними ешерихіями) та умовно патогенними (протейями, едвардсієлами, ервініями, клебсієлами) ентеробактеріями, пептококом, стафілококами та клостридіями, які у порожнині товстої кишки, у присутності тетрацикліну гідрохлориду, до-

сягають високого популяційного рівня і стають домінуючими у мікробіоценозі цього біотопу.

Активну участь у захисних реакціях і регуляції взаємовідносин макроорганізму із зовнішнім середовищем відіграє індигенна мікрофлора, яка знаходиться на поверхнях, які розділяють внутрішнє середовище та зовнішній світ. Такими поверхнями є шкіра та слизові оболонки. На слизових оболонках травного тракту автохтонні мікроорганізми та епітеліоцити утворюють приепітеліальну біологічну плівку. Біоплівка товстої кишки - основний резервуар ендогенної мікрофлори організму хазяїна. Приепітеліальна біоплівка сумарно містить до 10^{16} життєздатних клітин бактерій у вигляді мікроколоній поміщених у муциновий матрикс. Надаючи виключне значення мікрофлорі приепітеліальної біоплівки, нами проведені дослідження якісного та кількісного складу мікробіоти цього біотопу, під впливом середньотерапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду.

Результати вивчення якісного складу мікробіоти приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки наведені у таблиці 3.

Таблиця 3. Вплив середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну гідрохлориду на видовий склад мікробіоти приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки експериментальних білих щурів.

Мікроорганізми	Основна група (n=10)			Контрольна група (n=10)			p
	Виділено штамів	Індекс постійності (С %)	Частота зустрічання (PI)	Виділено штамів	Індекс постійності (С %)	Частота зустрічання (PI)	
I. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	-	-	-	10	100,0	0,16	-
Лактобактерії	5	50,0	0,09	10	100,0	0,16	<0,05
Еубактерії	-	-	-	6	60,0	0,10	-
Бактероїди	10	100,0	0,19	10	100,0	0,16	>0,05
Пептокок	5	50,0	0,09	-	-	-	-

Продовження табл. 3

Пептострептокок	-	-	-	5	50,0	0,08	-
Клостридії	4	40,0	0,07	-	-	-	-
II. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишкова паличка	10	100,0	0,19	10	100,0	0,16	>0.05
Протеї	3	30,0	0,06	-	-	-	-
Ервінії	3	30,0	0,06	-	-	-	-
Едвардсієли	3	30,0	0,06	-	-	-	-
Клебсієли	3	30,0	0,06	-	-	-	-
Псевдомонади	1	10,0	0,02	-	-	-	-
Ентерококи	-	-	-	10	100,0	0,16	-
Стафілококи	7	70,0	0,13	-	-	-	-

Приепітеліальну біологічну плівку слизової оболонки (колонізаційну резистентність) товстої кишки формують в інтактних тварин біфідобактерії, лактобактерії, бактероїди, кишкова паличка та ентерококи, в окремих тварин виявляються еубактерії або пептострептококи. Під впливом середньотерапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду із приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки елімінують біфідобактерії, еубактерії, ентерококи та пептострептококи у всіх піддослідних тварин, у 50% гризунів елімінують лактобактерії. При цьому незмінними залишаються в приепітеліальній біоплівці бактероїди та кишкові патички.

Встановлені та наведені у табл. 3 зміни, призводять до контамінації приепітеліальної біоплівки слизової оболонки товстої кишки умовно патоген-

ними ентеробактеріями (протеями, ервініями, едвардсієлами, клебсієлами), стафілококами, пептококом, клостридіями та псевдомонадами.

Таким чином, тетрациклін, у дозі 20 мг/кг, у білих шурів призводить, через 5 днів введення металевим зондом безпосередньо в шлунок, до елімінації автохтонних облигатних (біфідобактерій, ентерококів) та інших бактерій і до контамінації слизової оболонки товстої кишки умовно патогенними ентеробактеріями, пептококом, стафілококами, клостридіями та псевдомонадами.

Результати встановлення популяційного рівня мікробіоти приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки, під впливом середньо-терапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду, наведені у таблиці 4.

Таблиця 4. Вплив середньотерапевтичної дози (20 мг/кг) тетрацикліну, на популяційний рівень мікробіоти приепітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки експериментальних білих шурів.

Мікроорганізми	Основна група (n=10)			Контрольна група (n=10)			P
	Популяційний рівень (M±t)	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості	Популяційний рівень (M±m)	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості	
I. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	-	-	-	6,23±0,21	123,12	0,20	-

Продовження табл. 4

Лакто-бактерії	3,46±0,22	45,29	0,08	5,44±0,14	107,51	0,17	<0,01
Еубак-терії	-	-	-	3,76±0,27	44,58	0,07	-
Бакте-роїди	5,14±0,30	134,55	0,26	4,98±0,38	98,42	0,16	>0,05
Пепто-кок	3,18±0,17	52,09	0,09	-	-	-	-
Пепто-стреп-тококи	-	-	-	4,87±0,38	48,12	0,08	-
Клост-ридії	3,16±0,16	41,47	0,07	-	-	-	-
II. Аеробні та факультативно анаеробні бактерії							
Кишко-ва па-личка	3,80±0,30	99,48	0,19	3,72±0,31	73,52	0,12	>0,05
Протеї	3,33±0,37	26,15	0,05	-	-	-	-
Ервінії	3,50±0,17	23,56	0,05	-	-	-	-
Ед-вардсі-сли	3,72±0,10	29,21	0,06	-	-	-	-
Клебсі-ели	3,56±0,24	27,96	0,06	-	-	-	-
Псев-домо-нади	3,78	9,90	0,01	-	-	-	-
Енте-рококи	-	-	-	6,45±0,42	127,47	0,20	-
Стафі-лококи	3,76±0,25	68,90	0,13	-	-	-	-

Одержані та наведені результати у табл. 4 засвідчують про елімінацію біфідобактерій, еубактерій, ентерококів та пептострептококів та про виражений дефіцит лактобактерій у при-епітеліальній біологічній плівці слизової оболонки товстої кишки. Тетрацикліну гідрохлорид, у дозі 20 мг/кг, сприяє зростанню популяційного рівня бактероїдів та кишкових паличок. Важливим є суттєве зростання популяційного рівня ентеробактерій (протей, ервіній, едвардсіел, клебсіел), пептокока, клостридій, стафілококів та псевдомонад, що формують при-епітеліальну біоплівку. Надмірне зростання популяційного рівня умовно патогенних ентеробактерій, які мають

природно низьку чутливість до тетрацикліну, та інших, умовно патогенних бактерій, призводить до глибоких порушень колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки, що може бути причиною транслокації умовно патогенних бактерій у внутрішні органи.

Формування, під впливом терапевтичної дози тетрацикліну гідрохлориду, порушень якісного та кількісного складу мікробіоти порожнини та слизової оболонки товстої кишки, засвідчує про необхідність паралельного використання пробіотиків для деконтамінації патогенних та умовно патогенних ентеробактерій, пептокока, стафілококів, псевдомонад та інших бактерій, а також

для корекції кількісного складу автохтонних облигатних та факультативних бактерій, як у порожнині, так і, що більш важливо, на слизовій оболонці (приєпітеліальній біоплівці) товстої кишки.

Висновки: 1) тетрацикліну гідрохлорид, у дозі 20 мг/кг (терапевтична доза), введений протягом 5-ти днів безпосередньо в шлунок інтактним білим щурам, призводить до незначних змін видового складу та глибоких порушень популяційного рівня мікробіоти порожнини товстої кишки, зниження кількісного складу, автохтонних облигатних анаеробних біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій ($p < 0,001$) та суттєвого ($p < 0,001 - < 0,05$) зростання популяційного рівня факультативних бактероїдів, пептокока, клостридій, ентеробактерій (едвардсіел, ервіній, клебсіел, протеїв); 2) вказана доза тетрацикліну гідрохлориду призводить до послаблення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки за рахунок глибоких змін видового складу мікробіоти приєпітеліальної

біологічної плівки слизової оболонки цього біотопу. При цьому настає елімінація біфідобактерій, еубактерій, ентерококів, пептострептококів та колонізація слизової оболонки товстої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (едвардсіелами, клебсіелами, ервініями, протеями), стафілококами, пептококом, клостридіями та псевдомонадами; 3) середньотерапевтична доза тетрацикліну гідрохлориду в інтактних тварин, через 5 днів введення, призводить до суттєвого ($p < 0,01$) зниження кількості лактобактерій, та зростання популяційного рівня ентеробактерій, а також бактероїдів, кишкової палички.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення змін мікробіоти товстої кишки (вмісту порожнини та приєпітеліальної біоплівки слизової оболонки), з метою встановлення причинно-наслідкових зв'язків етіотропної антибіотикотерапії тетрацикліном у середньотерапевтичній дозі та нормальної мікрофлори, потребує пошуку нових шляхів корекції цих змін, що визначає актуальність подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бухарин О.В. Механізми виживання ентерококков в організмі хазяина / О.В. Бухарин, С.И. Билимова, К.Л. Чертков // Журн. мікробіології. — 2002. - № 3. - С. 100-106.
2. Воробьев А.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А.А. Воробьев, Е.А. Лыкова // Журн. мікробіології. - 1999. - № 6. - С. 102-105.
3. Грачева Н.М. Дисбактериозы и суперинфекции. причины их возникновения, диагностика, лечение / Н.М.Грачева // Лечащий врач. - 1998. - № 1. - С. 18-21.
4. Исследование физиолого-биохимических особенностей бифидобактерий на поздних стадиях развития популяций / Г.И.Новик, Н.И.Астапович, Й.И.Кюблер [и др.] // Микробиология. - 2001. - Т. 70. - №4. - С. 495-502.
5. Кошик Т.Ф. О влиянии тетрациклина на организм животных в эксперименте: Дис. ... канд.мед. наук. - Ивано-Франковск: Ивано-Франковский государственный медицинский институт, 1966. - 279 с.
6. Коноваленко С. Крайній вибір у боротьбі зі стрептоковою інфекцією / С. Коноваленко // Ліки України. - 2004. - № 6. - С. 47-49.
7. Колициногенная активность кишечной микрофлоры как показатель дисбиотического состояния желудочно-кишечного тракта / О.В.Бухарин, А.В.Вальпьев, О.Е.Челшаченко [и др.]

- др.] // Журн. микробиологии. – 2002. – № 4. – С. 55-57.
8. **Костюк О.П.** Сучасні уявлення про вплив лактобактерій на імунну систему організму людини / **О.П.Костюк, Л.І.Чернишова, А.П.Волоха** // Фізіологічний журнал. – 1997. – № 3-4. – С. 106-115.
 9. **Льїкова Е.А.** Дисбактериоз кишечника при антибактериальной терапии и перспективы лечения антибиотикорезистентными пробиотиками / **Е.А. Льїкова** // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 3. – С. 21-25.
 10. **Мавзютов А.Р.** “Острова” патогенности условнопатогенных энтеробактерий / **А.Р.Мавзютов, С.В.Фиалкина, В.М.Бондаренко** // Журн. микробиологии. – 2002. – № 6. – С. 5-9.
 11. Модуляция иммуногенеза пробиотиками в эксперименте / **[Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Заболотная Д.Д., Шинкаренко Л.Н.]** // Иммунология і алергологія. – 2006. – № 2. – С. 19-20.
 12. Тетрациклины: побочные реакции при медицинском применении./ **А. Викторов, К. Посохова, Е. Матвеева,** и др. – 2006.// Семейна медицина. – № 3. – С. 40-41.
 13. **Посохова К.А., Викторов О.П.** Побічна дія антибіотиків тетрациклінів. – 2004 // Клінічна фармація. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 6-15.

Голяр О.И. Влияние среднетерапевтической дозы (20 мг/кг) тетрациклина гидрохлорида на микрофлору толстой кишки белых крыс // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 22-31.

Пероральное введение тетрациклина, в дозе 20 мг/кг на протяжении 5-ти дней, белым крысам, приводит к незначительным изменениям качественного состава и глубоким нарушениям количественных взаимоотношений микрофлоры содержимого толстой кишки. При этом формируются глубокие изменения видового состава популяционного уровня микрофлоры приэпителиальной биологической пленки слизистой оболочки толстой кишки, которая характеризуется элиминацией из приэпителиальной биопленки бифидобактерий, эубактерий, энтерококков; у части животных элиминируют лактобактерии и пептострептококки. На этом фоне возникает контаминация и колонизация слизистой оболочки условно патогенными (эдвардсиелами, клебсиелами, эрвиниями, протеями) энтеробактериями, стафилококками, пептококком, кластридиями и псевдомонадами, которые достигают значительного и высокого популяционного уровня. Популяционный уровень бактериоидов и кишечных палочек не изменяется.

Ключевые слова: нормальная микрофлора, толстая кишка, тетрациклин гидрохлорид, средняя терапевтическая доза, дисбиоз, крысы.

Holjar O.I. Influence of the middle therapeutic dose tetracycline hydrochloride (20 mg/kg) on the microbiota of large intestine in albino rats // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 22-31.

Tetracycline in the dose 20 mg/kg perorally for 5 days causes in albino rats insignificant changes in quality of composition but considerable quantitative disturbances in balance of microbiota in a content of large intestine. At the same time there are formed considerable changes of composition and population of microflora in the biological layer on mucus membrane of large intestine, which are manifested in elimination from that biological layer bifidobacteriums, eubacteriums, enterococci, in some rats also lactobacteriaci and peptostreptococci. On that background theri is appeared elimination and colonization of mucus membrane with conditionally pathogenic (edwardsielli, klebsielli, erwiniias, proteeaeas) enterobacterici,

staphylococci, peptococcaceae, clostridiums and pseudomonadaceae, which are getting moderate and high population levels. Population of bacteroides and bacterium colli is not changed.

Keywords: normal microflora, large intestine, tetracycline hydrochloride, middle therapeutic dose, disbiosis, rats.