

Ю. В. Харченко, І. П. Кошова, О. В. Іщенко, С. М. Дронов,
В. Й. Мамчур, Д. О. Степанський, В. І. Жилюк

Зміни мікробіоти кишечника щурів за умов ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції та введення препаратів різних фармакологічних груп

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро

Ключові слова: ізоніазид-рифампіцин-індукована ентеральна дисфункція, мікробіота кишечника, експериментальна фармакотерапія

Наразі досить поширеним ускладненням фармакотерапії вважаються медикаментозно-індуковані розлади функціонування кишечника, які проявляються порушеннями його пропульсивної активності, а також кишкового пристінкового травлення, транспорту нутрієнтів і змінами складу мікробіоти [1, 2].

Серед медикамент-асоційованих інтестинальних уражень останніми роками все більшу увагу привертають негативні наслідки багатомісячного застосування протитуберкульозних препаратів (ПТП), що зумовлені насамперед тривалим впливом багатокомпонентної терапії засобами з антибактеріальною активністю на мікробіоту кишечника й клінічно проявляються розвитком абдомінального дискомфорту, діареї та багатьох інших порушень [3, 4].

Основною причиною діареї вважають дисбіоз кишкової мікробіоти [5–7], а як на найнебезпечніший і частий етіологічний агент вказують на *Clostridioides*. Його розмноження призводить до широкого спектра проявів – від легкого послаблення до розгорнутої картини псевдомембранозного коліту з можливим летальним результатом [5, 8].

Дисбіотичні та запальні процеси, які розвиваються в кишечнику, синдроми мальабсорбції та мальдигестії сприяють різкому виснаженню адаптивних ресур-

сів організму, а також розладам механізмів імунного захисту та репаративних процесів [9], що ускладнює лікування туберкульозу та призводить до неефективності протитуберкульозної хіміотерапії [10].

Важливим аспектом дисбіозу, викликаного ПТП, є його тривалий характер. У хворих на активний туберкульоз, які закінчили 6-місячний стандартний курс терапії та вважаються клінічно вилікованими, протягом щонайменше одного року спостерігається змінений склад мікробіому кишечника, основними біомаркерами якого є *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium* та *Ruminococcus* [11].

Однак тривале застосування ПТП може негативно впливати на рівновагу в системі мікробіоценозу кишечника шляхом ушкодження епітелію слизової оболонки, порушення її бар'єрної, моторної, секреторної функцій і зниження локального імунного захисту, що створює підґрунтя для заселення мукози умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами. Причому, проблема лікування та профілактики дисбіозу як супутнього прояву та побічної дії протитуберкульозної хіміотерапії сьогодні залишається не повністю розкритою.

Відомо, що ізоніазид і рифампіцин є також одними з найбільш «агресивних» медикаментозних гепатотоксикантів [12, 13]. Як свідчать результати численних літературних публікацій, печінка й мікробіота кишечника бере участь у процесах печінково-кишкової рециркуляції різних органічних і неорганічних сполук, у тому числі лікар-

ських засобів. Відповідно, печінка та кишкова мікробіота є двома взаємопов'язаними детоксикаційними системами організму [14, 15]. Тому пошкодження гепатоцитів, зниження їхньої функціональної активності неминуче веде до збільшення впливу токсичних речовин на кишкову мікробіоту, які індукують розлади детоксикаційної функції мікрофлори й тим самим додатково збільшують токсичне навантаження на печінку [16, 17]. Очевидно, що комбіноване застосування гепатопротекторів і пробіотичних композицій може бути ефективним інструментом медикаментозної корекції патології печінки токсичної етіології та порушення мікробіоценозу.

Крім цього, можна передбачити, що гепатоентеральна недостатність шляхом пригнічення детоксикаційної функції печінки (насамперед процесів нейтралізації аміаку в організмі) та мікробіоти (порушення функціонування вісі мозок-кишечник (gut-brain axis GBA) [18, 19] у підсумку чинитиме негативний вплив на центральну нервову систему й сприятиме розвитку енцефалопатії, терапія якої вимагає додаткового застосування нейропротективних засобів.

Застосування пре- чи пробіотиків є одним з найпоширеніших варіантів нормалізації мікробіоти й оздоровлення організму в цілому. Пробіотики довели свою ефективність при гострих кишкових інфекціях, антибіотик-асоційованих діареях, функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту, гострих респіраторних та алергічних захворюваннях і багатьох інших патологічних станах [20, 21].

Раніше проведеними нами дослідженнями встановлений виразний гепатопротекторний потенціал пре/пробіотикотерапії, а також нейропротекторної фіксованої комбінації іпідакрину та фенібуту за умов розладів печінки, які виникають внаслідок тривалого використання туберкулостатичної терапії [22].

Мета дослідження – вивчення впливу препаратів різних фармакологічних груп на стан мікробіоти кишечника щурів на тлі ізоніазид-рифампіцин-

індукованої ентєральної дисфункції в експерименті.

Матеріали та методи. У дослідженні використано 70 білих статевозрілих щурів-самців лінії Wistar масою 180–220 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію за вільного доступу до води та їжі в умовах інвертованого світла 8.00–20.00 та температури повітря (22 ± 2) °C.

Експеримент проведений на базі кафедр фармакології і клінічної фармакології, а також мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ» (м. Дніпро). Усі процедури (уведення лікарських засобів, забір матеріалу для дослідження тощо) повною мірою відповідали принципам Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (Страсбург, 1986 р.), Директиви № 2010/63/ЄС про захист тварин, що використовуються з науковою метою (2010 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Після проведення аналізу видового та кількісного складу мікробіоти кишечника щурів усі піддослідні тварини були розподілені на сім груп: I – пасивного – інтактного ($n = 10$) і II – активного (експериментальна патологія, ЕП, $n = 10$) контролів, а також III–VII основні групи ($n = 10$ у кожній). Протитуберкульозні засоби – ізоніазид (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») і рифампіцин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») вводили інтрагастрально в дозах 50 мг/кг і 86 мг/кг маси тіла відповідно всім гризунам основних груп і групи активного контролю протягом 28 днів з використанням Полісорбату LAUROPAN T/80 (Італія) і дистильованої води [23].

Із метою оцінки стану мікробіоти кишечника в міру прогресування ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентєральної дисфункції та впливу дослідних лікарських засобів із наявною пре-/пробіотичною, гепато- та ноотропною активністю на перебіг зазначеного процесу щурам III–VII основних груп 1 раз на добу за 1 год до застосування

ПТП інтрагастрально протягом останніх 14 діб експерименту вводили дослідні засоби та їхні комбінації: III – Йогурт (Йогурт, «Фармасайнс Інк.»), Канада), 1 КУО/кг (Yo) + Лактулоза, 2680 мг/кг (Lac), IV – S-аденозил-L-метіонін (Гептрал, «Абботт Лабораториз С.А.»), Франція), 35 мг/кг, внутрішньом'язово (S-AM), V – іпідакрину гідрохлорид/фенібут (Когніфен, АТ «Олайнфарм», Латвія), 1/60 мг/кг (Ip/Ph), VI – Yo, 1 КУО/кг + Lac, 2680 мг/кг + S-AM, 35 мг/кг, VII – Yo, 1 КУО/кг + Lac, 2680 мг/кг + Ip/Ph, 1/60 мг/кг. Дози застосованих в експерименті лікарських засобів відповідали вмісту активного фармацевтичного інгредієнта в формі, використаній для введення тваринам. Інтактні тварини та щури позитивного контролю отримували відповідні об'єми дистильованої води.

Для мікробіологічних досліджень 1 г нативних фекалій розводили в 9 мл фізіологічного розчину. З основного розведення 1:10 робили додаткові розведення в фізіологічному розчині до 10^9 . Із кожного розведення робили висів на комплект поживних середовищ (середовище Ендо; ЖСА; кров'яний агар; середовище Сабуро; лактобак-агар; біфідум-агар).

Посіви інкубували за температури $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 24–48 год. Видовий і кількісний склад визначали з використанням стандартних методів біохімічної ідентифікації мікроорганізмів. Чисельність мікроорганізмів у 1 г фекалій визначали, враховуючи тинкторіальні, морфологічні, культуральні властивості, а також за числом колоній, які виростили на відповідному живильному середовищі з перерахунком на кількість посіяного матеріалу та ступінь його розведення.

Підрахунок кожної групи виділених мікроорганізмів здійснювали за формулою:

$$M = N \cdot 10^{n+1},$$

де M – число мікроорганізмів в 1 г фекалій, N – кількість колоній, які виростили на поверхні живильного середовища та в глибині високого стовпчика, n – ступінь розведення матеріалу.

Підсумковий результат кількісного вмісту бактерій у 1 г фекалій виражали як lg КУО/мл. Середні значення, отримані від однієї тварини, використані для підрахунку статистичних показників у групі [24].

Аналіз мікробіоти проводили перед рандомізацією тварин – на 13 добу введення ізоніазиду та рифампіцину та після завершення дослідження (29 доба).

Обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft Inc. Версія 6 (див. <http://www.analystsoft.com/ru/>).

Результати та їх обговорення. Як свідчать отримані нами результати, кількісні показники основного складу кишкової мікробіоти (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та *E. coli*) щурів групи пасивного інтактного (n = 10) та активного (n = 10) контролю, а також III–VII основних груп (n = 50) на початку дослідження статистично значимої різниці не мали (p = 0,968) (табл. 1).

Встановлено, що перебіг експериментального ізоніазид-рифампіцин-індукованого ураження системи травлення спричиняв суттєві зрушення балансу мікроорганізмів кишечника, насамперед щодо кількісного представництва

Таблиця 1

Склад кишкового мікробіому на початку дослідження за результатами бактеріологічного дослідження фекальних мас щурів

Назва мікроорганізмів	Ig КУО/мл
<i>Bifidobacterium spp.</i>	8
<i>Lactobacillus spp.</i>	8
<i>E. coli</i>	7
<i>E. coli</i> зі зниженою ферментативною активністю	13 %
<i>Staphylococcus spp.</i>	3
<i>Staphylococcus spp.</i> (негемолітичні, коагулазо-негативні)	4
<i>Streptococcus spp.</i>	7
<i>Candida spp.</i>	2
Умовно-патогенні ентеробактерії та неферментуючі-грамнегативні палички	3

Bifidobacterium spp., *Lactobacillus spp.* та *E. coli*. Зокрема, числові параметри зазначених мікроорганізмів у групі тварин з медикаментозно-асоційованою інтестинальною дисфункцією були відповідно на 21,3 % ($p < 0,01$), 20,0 % ($p < 0,05$) і 52,9 % ($p < 0,001$) нижчими порівняно з показниками групи інтактного контролю, а відсоток *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю зростав у 4,6 разу ($p < 0,05$) (рисунок, табл. 2).

Показано, що курсове 14-добове введення гепатопротектора S-аденозил-L-метіоніну характеризувалося насамперед зростанням чисельності *E. coli* на 41,4 % ($p < 0,05$), проте спостерігалось й статистично значиме зростання на 87,5 % ($p < 0,05$) популяції *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю (рисунок, табл. 2). Водночас показники кількості *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* зростали несуттєво.

Зміни, що зареєстровані за введення фіксованої комбінації Ip/Ph, характеризувалися подальшим зниженням числа *E. coli*, значення якого були на 29,1 % ($p < 0,05$) меншими порівняно з показниками тварин з ЕП і на 58,5 % ($p < 0,05$) – з групою інтактного контролю (рисунок). Водночас відсоток лактозонегативної *E. coli* в загальній її популяції зростав до 11,4 % і у 2,1 разу переважав значення групи тварин позитивного контролю (ЕП) (табл. 2). Чисельність популяцій *Bifidobacterium spp.* та

Lactobacillus spp. не змінювалася в разі використання вказаної терапії.

Нами встановлено, що в групі тварин, які на тлі ізоніазид-рифампіцин-індукованого дисбіозу протягом останніх 14 днів експерименту отримували комплекс йогурт + лактулоза, спостерігалось відновлення кількісного представництва *Lactobacillus spp.*, чисельність яких на 28,5 % ($p < 0,05$) збільшувалася порівняно з показниками активного контролю (рисунок); при цьому різниця їхніх середніх значень складала $lg\ 1,5$ КУО/мл ($p < 0,05$). До того ж, реєструвалася виразна тенденція до зростання на 13,5 % ($p = 0,082$) числа *Bifidobacterium spp.* Визначено також, що хоча статистично значимих змін загальної кількості *E. coli* не спостерігалось, проте чисельність лактозонегативної *E. coli* в загальній популяції була на 73,2 % ($p < 0,05$) нижчою значень групи ЕП і практично відновлювалася до рівня показників значень групи інтактного контролю (табл. 2).

Характерно, що включення в експериментальну гепато- чи нейропротекторну терапію комплексу пре/пробіотик мало позитивний вплив на відновлення порушеного ізоніазидом і рифампіцином мікробіоценозу кишечника щурів. Найкраще пошкоджена кишкова мікробіота відновлювалася в тварин, які отримували Yo + Lac + S-AM. Отримані в даній групі значення кількості *Lactobacillus spp.* на 33,3 % ($p < 0,05$), *Bifidobacterium spp.* на

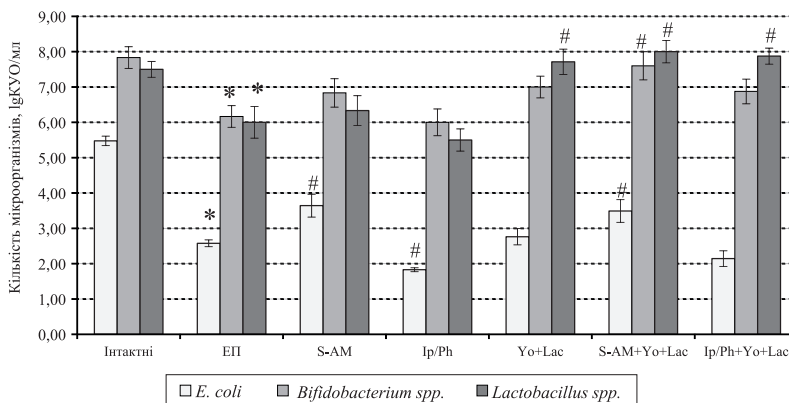


Рисунок. Кількісний склад кишкового мікробіому щурів за умов ізоніазид-рифампіцин-індукованого дисбіозу та застосування лікарських засобів з пре-/пробіотичною, гепато- та ноотропною активністю

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показниками інтактного контролю, # $p < 0,05$ порівняно з показниками групи тварин з ЕП.

Таблиця 2
Відсоткова частка *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю в загальній популяції *E. coli* у фекальних масах щурів з ізоніазид-рифампіцин-індукованим дисбіозом за умов експериментальної терапії

Група тварин	Відсоток
Інтактний контроль	1,17
Експериментальна патологія	5,33*
S-аденозил-L-метіонін, 35 мг/кг	10,0#
Іпідакрин/фенібут, 1/60 мг/кг	11,4#
Йогурт, 1 КОЕ/кг + лактулоза, 2680 мг/кг	1,43#
S-аденозил-L-метіонін + йогурт + лактулоза	1,60
Іпідакрин/фенібут + йогурт+лактоза	3,13

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з показниками інтактного контролю, # $p < 0,05$ порівняно з показниками групи тварин з ЕП.

23,2 % ($p < 0,05$), а *E. coli* на 35,0 % ($p < 0,05$) були вищими від показників тварин групи з ЕП (рисунок). При цьому відсоток популяції лактозонегативної *E. coli* виявляв чітку тенденцію до зниження. Зокрема, він у 3,3 разу був нижчим відповідного показника тварин ЕП і статистично значимо в 6,25 разу ($p < 0,05$) поступався показнику групи тварин, які отримували монотерапію S-AM (табл. 2).

Слід зазначити, що тварини, які отримували комбінацію Yo + Lac + Ip/Ph, також не мали статистичної різниці в кількості *Lactobacillus spp.* у складі кишкової мікробіоти порівняно з інтактним контролем. Водночас вони на 31,3 % ($p < 0,05$) переважали відповідні дані групи ЕП і на 43,2 % ($p < 0,05$) були вищими від показників тварин, які отримували експериментальну терапію фіксованою комбінацією фенібуту та іпідакрину (рисунок). Значення чисельності *Bifidobacterium spp.* та *E. coli* мали тенденцію до зростання, проте не були статистично значимими порівняно з групою активного контролю. Популяція форми *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю в тварин з ЕП за даних умов експерименту також мала тенденцію до зниження,

особливо порівняно з тваринами, які отримували лише Ip/Ph (72,5 % ($p < 0,05$)) (табл. 2).

Отже, субхронічне введення ізоніазиду та рифампіцину протягом 28 днів призводить до порушень мікробіоценозного гомеостазу кишечника у вигляді виснаження коменсалів, а насамперед чисельності *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та *E. coli*, а також сприяє зростанню частки *E. coli* зі зниженою ферментативною активністю. Отримані результати в цілому узгоджуються з даними доступних літературних джерел, в яких повідомляється, що хіміотерапія туберкульозу мало порушує мікробне різноманіття кишечника, проте суттєво виснажує численні імунологічно-значимі коменсальні бактерії, які є найраннішим і вагомим стимулом для розвитку лімфоїдної тканини, асоційованої з кишечником [9, 11, 25], причому зазначені зміни стану мікробіоти можуть зберігатися не менше ніж 1 рік після завершення протитуберкульозної терапії [6]. Значне зниження чисельності *E. coli* – головного конкурента умовно-патогенних мікроорганізмів за заселення кишкової стінки, імовірно сприяє збільшенню рівнів кисню в просвіті кишечника, який є токсичним для біфідобактерій і лактобактерій. Це разом з прямими протимікробними властивостями ізоніазиду та насамперед рифампіцину створює комфортні умови для розвитку дисбіозу [26].

Можна припустити, що «специфічні» бактерії – *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* та *E. coli*, які є представниками коменсальної мікробіоти кишечника, відіграють важливу роль у корекції ізоніазид-рифампіцин-індукованого дисбіозу [21, 27]. Імовірно пре/пробіотикотерапія шляхом якісної нормалізації складу кишкової мікробіоти сприяє відновленню бар'єрної функції колонотракту, його фізіологічній мікроекології та підвищує продукцію IgA як основного компонента мукозального імунного захисту, виявляючи унікальні, ще багато в чому не з'ясовані ендогенні імуномодуляторні властивості [28].

Слід зазначити, що гепатопротекторна чи нейропротекторна монотера-

пія суттєво не впливали на стан мікробіоти, пригніченої протитуберкульозними засобами. Водночас застосування пре- та пробіотиків покращувало показники кількісного та якісного складу мікроорганізмів кишечника. На наш погляд, оптимальною є комплексна гепато- та пре/пробіотикотерапія, яка сприяла максимальному зменшенню токсичного впливу проти-мікробних ксенобіотиків – ізоніазиду та рифампіцину як на мікробіоту товстого кишечника, так і на організм в цілому. Очевидно, що різнонаправлена фармакологічна корекція гепато-ентеральної дисфункції за проведення протитуберкульозної хіміотерапії дасть можливість не лише послабити її токсичний вплив на організм, але й попередити та/або усунути розлади функціонування головного мозку.

Проведені дослідження обґрунтовують необхідність застосування пре/пробіотиків з метою корекції стану мікрофлори кишечника за умов протитуберкульозної терапії.

Висновки

1. Тривале застосування протитуберкульозних засобів I ряду, ізоніазиду та рифампіцину, негативно впливає на рівновагу в системі мікробіоценозу кишечника щурів в експерименті та проявляється виснаженням його коменсальних мікроорганізмів.
2. Ізоніазид-рифампіцин-індуковані порушення кишкової мікробіоти усуваються введенням засобів з наявною пре-/пробіотичною активністю, зокрема, комплексом лактулози та мікроорганізмів – *Lactobacillus spp.*
3. Застосування як фіксованої комбінації іпідакрину гідрохлорид/фенібут, так і S-аденозил-L-метіоніну не відновлює баланс у системі мікробіоценозу кишечника щурів, порушений експериментальною протитуберкульозною хіміотерапією.
4. Сумісне введення комплексу йогурт/лактоза та S-аденозил-L-метіоніну за умов тривалого застосування ізоніазиду та рифампіцину виявляє позитивний вплив пре/пробіотика і гепатопротектора на стан кишкової мікробіоти в щурів.

1. Role of Csk in intestinal epithelial barrier function and protection against colitis. C. Sun, Y. Murata, S. Imada et al. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. V. 26, 504 (1). P. 109–114.
2. Тюренков А. Н. Лекарственные поражения кишечника. *Новые лекарства и новости фармакотерапии*. 2002. № 1. С. 21–26.
3. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. Н. А. Степанова, Е. Н. Стрельцова, Х. М. Галимзянов, Б. И. Кантемирова. *Туберкулез и болезни легких*. 2016. Т. 94 (5). С. 42–45.
4. Туберкулез легких и заболевания желудочно-кишечного тракта. О. Н. Барканова, С. Г. Гагарина, А. А. Калуженина, Н. Л. Попкова. *Лекарственный вестник*. 2015. № 2 (58). С. 33–38.
5. Черненькая Т. В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы). *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2016. № 1. С. 33–39.
6. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. M. F. Wiperman, D. W. Fitzgerald, M. A. J. Juste et al. *Sci Rep*. 2017. V. 7, 7 (1). P. 10767.
7. O'Toole R. F., Gautam S. S. The host microbiome and impact of tuberculosis chemotherapy. *Tuberculosis (Edinb)*. 2018. V. 113. P. 26–29.
8. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь. В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, А. С. Тертычный и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015. Т. 25 (6). С. 5–17.
9. Dysbiosis and the immune system. M. Levy, A. A. Kolodziejczyk et al. *Nat Rev Immunol*. 2017. V. 17. P. 219–232.
10. Лепшина С. М., Сердюк О. В., Тищенко Е. В. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных мультирезистентным туберкулезом легких. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2014. Т. 15 (2). P. 219–221.
11. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. S. Namasivayam, M. Maiga, W. Yuan et al. *Microbiome*. 2017. V. 7, 5 (1). P. 71.
12. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. P. Wang, K. Pradhan, X. B. Zhong, X. Ma. *Acta Pharm Sin B*. 2016. V. 6 (5). P. 384–392.

13. Potentiating effect of rifampicin on methimazole induced hepatotoxicity in mice. Z. Hakim, A. Waheed, S. Bakhtiar et al. *Pak J. Pharm Sci.* 2018. V. 31 (6). P. 2373–2377.
14. The role of the gut microbiota in the pathology and prevention of liver disease. A. Altamirano-Barrera, M. Uribe, N. C. Chávez-Tapia, N. Nuño-Lámbarrí. *J. Nutr Biochem.* 2018. V. 60. P. 1–8.
15. Лечение микробиоценоза кишечника у больных сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Е. А. Кондратюк, П. Н. Боднар, Д. С. Янковский и др. *Гепатология.* 2015. № 1. С. 42–51.
16. Эндоэкологическая модель взаимосвязи нарушений функций печени и дисбиоза толстого отдела кишечника при остром алкогольном психозе. Н. В. Соловьева, О. Е. Карякина, Т. А. Бажукова, А. Г. Соловьев. *Экология человека.* 2017. № 12. С. 33–39.
17. Shen T. D., Pysropoulos N., Rustgi V. K. Microbiota and the liver. *Liver Transpl.* 2018. V. 24 (4). P. 539–550.
18. Mandal A., Prabhavalkar K. S., Bhatt L. K. Gastrointestinal hormones in regulation of memory. *Peptides.* 2018. V. 102. P. 16–25.
19. The Microbiota-Gut-Brain Axis. J. F. Cryan, K. J. O’Riordan, C. S. M. Cowan et al. *Physiol Rev.* 2019. V. 1. V. 99 (4). P. 1877–2013.
20. Probiotics in the Management of Lung Diseases. E. Mortaz, I. M. Adcock, G. Folkerts et al. *Mediators of Inflammation.* 2013. V. 8. P. 751068.
21. Коррекция дисбиоза кишечника у больных туберкулезом детей раннего и дошкольного возраста в процессе комплексной химиотерапии. А. Н. Юсубова, В. А. Стаханов, О. К. Киселевич и др. *Туберкулез и болезни легких.* 2010. Т. 8. С. 26–28.
22. Порівняльна характеристика гепатопротекторних ефектів фіксованої комбінації іпідакрину/фенібуту, пре/пробіотиків і S-аденозил-L-метіоніну за умов ізоніазид-рифампіцинового ураження печінки в щурів. Ю. В. Харченко, О. О. Дьомшина, Т. Г. Андрейко, О. О. Бондаренко, К. О. Піержиновська, Г. О. Ушакова, В. І. Жилюк. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2019. Т. 13 (6). С. 417–427.
23. Models of Drug Induced Liver Injury (DILI) – Current Issues and Future Perspectives. L. Kuna, I. Bozic, T. Kizivat et al. *Curr Drug Metab.* 2018. V. 19 (10). P. 830–838.
24. Структура микробиоценоза кишечника крыс, получавших ацетаминофен. В. Николаева, В. М. Шейбак, С. В. Лелевич, Р. И. Кравчук. *Вестник ВВГМУ.* 2014. Т. 13 (1). С. 56–62.
25. Belkaid Y., Hand T. W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014. V. 157 (1). P. 121–141.
26. Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Демьянова Е. В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии. *Альманах клинической медицины.* 2018. Т. 46 (5). P. 396–425.
27. Efficacy of proprietary *Lactobacillus casei* for anti-tuberculosis associated gastrointestinal adverse reactions in adult patients: a randomized, open-label, dose-response trial. S. Lin, S. Zhao, J. Liu et al. *Food Funct.* 2020. V. 29, 11 (1). P. 370–377.
28. *Lactobacillus reuteri* improves gut barrier function and affects diurnal variation of the gut microbiota in mice fed a high-fat diet. S. Li, C. Qi, H. Zhu et al. *Food Funct.* 2019. V. 1, 10 (8). P. 4705–4715.

**Ю. В. Харченко, І. П. Кошова, О. В. Іщенко, С. М. Дронов, В. Й. Мамчур,
Д. О. Степанський, В. І. Жилюк**

Зміни мікробіоти кишечника щурів за умов ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції та введення препаратів різних фармакологічних груп

Мета дослідження – оцінка впливу препаратів різних фармакологічних груп на стан мікробіоти кишечника щурів на тлі ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції в експерименті.

Дослідження проведено на 70 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 180–220 г. Із метою оцінки стану мікробіоти кишечника за прогресування ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції та впливу дослідних лікарських засобів з пре-/пробіотичною, гепато- та ноотропною активністю на перебіг зазначеного процесу щурам III–VII груп 1 раз на добу за 1 год до застосування протитуберкульозних засобів (ПТП) інтрагастрально (за виключенням S-AM) протягом останніх 14 діб експерименту вводили дослідні засоби та їхні комбінації: III – Йогурт, 1 КУО/кг (Yo) + Лактулоза, 2680 мг/кг (Lac), IV – S-аденозил-L-метіонін, 35 мг/кг, внутрішньом’язово (S-AM), V – іпідакрину гідрохлорид/фенібут, 1/60 мг/кг (Ip/Ph), VI – Yo, 1 КУО/кг + Lac, 2680 мг/кг + S-AM, 35 мг/кг, VII – Yo, 1 КУО/кг + Lac, 2680 мг/кг + Ip/Ph, 1/60 мг/кг. Інтактні тварини та щури позитивного контролю отримували відповідні об’єми дистильованої води. Чисельність мікроорганізмів у 1 г фекалій визначали, враховуючи тинкторіальні, морфологічні, культуральні властивості, а також за числом колоній, які виросли на відповідному живильному середовищі з перерахунком на кількість посіяного матеріалу та ступінь його розведення.

Результати експериментів свідчать про те, що перебіг експериментальної ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції супроводжувався суттєвими зрушеннями балансу

мікроорганізмів кишечника, насамперед щодо кількісного представництва *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* та *E. coli*. Введення засобів з наявною пре-/пробіотичною активністю, зокрема, комплексу лактулози та мікроорганізмів *Lactobacillus spp.* усувало порушення кишкового мікробіому. Застосування як фіксованої комбінації іпідакрину гідрохлорид/фенібут, так і S-аденозил-L-метіоніну не відновлювало баланс у системі мікробіоценозу кишечника щурів, порушений протитуберкульозною хіміотерапією. Натомість сумісне введення комплексу йогурт/лактолоза та S-аденозил-L-метіонін виявляло позитивний вплив пре/пробіотика та гепатопротектора на кишкову мікробіоту в щурів.

Отримані дані експериментально обґрунтовують доцільність застосування пре-/пробіотиків з метою корекції стану мікробіоти кишечника за умов протитуберкульозної терапії.

Ключові слова: ізоніазид-рифампіцин-індукована ентеральна дисфункція, мікробіота кишечника, експериментальна фармакотерапія

Ю. В. Харченко, И. П. Кошева, А. В. Ищенко, С. Н. Дронов, В. И. Мамчур, Д. А. Степанский, В. И. Жилук

Изменения микробиоты кишечника крыс при изониазид-рифампицин-индуцированной энтеральной дисфункции и введении препаратов различных фармакологических групп

Цель исследования – оценка влияния препаратов различных фармакологических групп на состояние микробиоты кишечника крыс на фоне изониазид-рифампицин-индуцированной энтеральной дисфункции в эксперименте.

Исследование проведено на 70 белых половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 180–220 г. С целью оценки состояния микробиоты кишечника по мере прогрессирования изониазид-рифампицин-индуцированной энтеральной дисфункции и влияния препаратов с пре-/пробіотической, гепато- и ноотропной активностью на течение указанного процесса крысам III–VII групп 1 раз в сутки за 1 ч до применения противотуберкулезных препаратов (ПТП) интрагастрально (за исключением S-AM) в течение последних 14 дней эксперимента вводили препараты и их комбинации: III – Йогурт, 1 КОЕ/кг (Yo) + Лактулоза, 2680 мг / кг (Lac), IV – S-аденозил-L-метионин, 35 мг/кг, внутримышечно (S-AM), V – ипідакрин гідрохлорид/фенібут, 1/60 мг / кг (Ip/Ph), VI – Yo, 1 КОЕ / кг + Lac, 2680 мг/кг + S-AM, 35 мг/кг, VII – Yo, 1 КОЕ/кг + Lac, 2680 мг / кг + Ip/Ph, 1/60 мг/кг. Интактные животные и крысы положительного контроля получали соответствующие объемы дистиллированной воды. Численность микроорганизмов в 1 г фекалий определяли, учитывая тинкториальные, морфологические, культуральные свойства, а также по числу колоний, выросших на соответствующей питательной среде с пересчетом на количество посеянного материала и степень его разведения.

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что течение экспериментальной изониазид-рифампицин-индуцированной поражения ЖКТ сопровождалось существенными сдвигами баланса микрорганізмів кишечника, прежде всего, по количественному представительству *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *E. coli*. Введение препаратов с пре-/пробіотической активностью, в частности, комплекса лактулозы и микроорганизмов *Lactobacillus spp.*, устраняло нарушения кишечного микробиома. Применение в качестве фиксированной комбинации іпідакрин гідрохлорид/фенібут, как и S-адеметіоніна не восстанавливало баланс в системе микробиоценоза кишечника крыс, нарушенный противотуберкулезной химиотерапией. Совместное введение комплекса йогурт/лактолоза и S-аденозил-L-метионина выявило положительное влияние пре/пробіотика и гепатопротектора на кишечную микробиоту в эксперименте.

Полученные данные экспериментально обосновывают целесообразность применения пре/пробіотиков с целью коррекции состояния микробиоты кишечника при проведении противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: изониазид-рифампицин-индуцированная энтеральная дисфункция, микробиота кишечника, экспериментальная фармакотерапия

Yu. V. Kharchenko, I. P. Koshevaya, A. V. Ishchenko, S. N. Dronov, V. I. Mamchur, D. A. Stepansky, V. I. Zhilyuk

Changes in the intestinal microbiota of rats under isoniazide-rifampicin-induced enteric dysfunction and administration of drugs of different pharmacological groups

The aim of the study was to evaluate the effect of drugs of different pharmacological groups on the state of the intestinal microbial flora of rats on the background of isoniazid-rifampicin-induced enteric dysfunction in rats.

The study were carried out on 70 white Wistar male rats weighing 180–220 g. The experimental model of drug induced enteric dysfunction (ED) was reproduced by repeated intragastric administrations of isoniazid and rifampicin at a dose of 50 mg/kg and 86 mg/kg of body weight for 28 days. Animals were divided into 7 groups (n = 10). I – intact, II – control (ED). During this period, rats of the III–VII main groups

once a day for an hour before the use of anti-TB drugs intragastrically during the last 14 days of the experiment were administered experimental drugs and their combinations: III – Yogurt, 1 CFU/kg (Yo) + Lactulose, 2680 mg/kg (Lac), IV – S-adenosyl-L-methionine, 35 mg/kg, intramuscularly (S-AM), V – ipidacrine hydrochloride/phenibut, 1/60 mg/kg (Ip / Ph), VI – Yo, 1 CFU/kg + Lac, 2680 mg/kg + S-AM, 35 mg/kg, VII – Yo, 1 CFU / kg + Lac, 2680 mg/kg + Ip/Ph, 1/60 mg/kg. Intact animals and positive control rats received appropriate volumes of distilled water. The number of microorganisms in 1 g of feces was determined taking into account tinctorial, morphological, cultural properties, as well as the number of colonies that grew on the appropriate nutrient medium in terms of the amount of seed and the degree of its dilution.

The course of experimental isoniazid-rifampicin-induced injury of the digestive system caused significant changes in the balance of intestinal microorganisms, primarily in relation to the quantitative representation of *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* and *E. coli*. Administration of agents with available pre- / probiotic activity, in particular, a complex of lactulose and microorganisms *Lactobacillus spp.* normalizes intestinal microbiome disorders. The use of both a fixed combination of ipidacrine hydrochloride/phenibut and S-adenosyl-L-methionine did not restore balance in the intestinal microbiocenosis system of rats affected by anti-TB chemotherapy. Instead, co-administration of the yogurt/lactulose and S-adenosyl-L-methionine reveals a positive effect of pre/probiotic and hepatoprotector on intestinal microbiota disruption in the experiment.

The results of conducted researches substantiate the necessity of pre/probiotics use for the purpose of correction of intestinal microbiocenosis system under the conditions of anti-tuberculosis therapy.

Key words: isoniazide-rifampicin-induced enteric dysfunction, intestinal microbiota, experimental pharmacotherapy

Надійшла: 22 жовтня 2020 р.

Прийнята до друку: 2 грудня 2020 р.

Контактна особа: Харченко Ю. В., ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ», буд. 9, вул. В. Вернадського, м. Дніпро, 49044. Тел.: + 38 0 56 766 48 48.