

Г. М. Толстанова, Л. В. Закордонець, О. В. Жолос,  
Т. М. Сергійчук, Т. В. Довбинчук, Ю. В. Голота,  
С. О. Крамарьов, Д. С. Янковський

**ПРОБІОТИКИ НА ВАРТІ  
ПОРУШЕНЬ РОБОТИ КИШЕЧНИКА,  
СПРИЧИНЕНИХ ЗАСТОСУВАННЯМ  
АНТИБІОТИКІВ**

*Монографія*

Львів  
Видавець Марченко Т. В.

*Рекомендовано до друку на засіданні Вченої ради Інституту високих технологій  
Київського національного університету імені Тараса Шевченка,  
протокол № 3 від 10 листопада 2020 року.*

#### **АВТОРСЬКИЙ КОЛЕКТИВ:**

- Толстанова Ганна Миколаївна** – доктор біологічних наук, професор, лауреат державної премії в галузі науки і техніки. Інститут високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка
- Закордонець Людмила Владиславівна** – кандидат медичних наук. Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
- Жолос Олександр Вікторович** – доктор біологічних наук, професор. Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
- Сергійчук Тетяна Михайлівна** – кандидат біологічних наук, доцент. Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
- Довбинчук Таїсія Володимирівна** – кандидат біологічних наук. Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
- Голота Юлія Володимирівна** – кандидат біологічних наук. Навчально-науковий центр «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка
- Крамарьов Сергій Олександрович** – доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України. Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
- Янковський Дмитро Станіславович** – доктор біологічних наук, професор, генеральний директор ТОВ «Фірма «О. Д. Пролісок»

#### **РЕЦЕНЗЕНТИ:**

- Волосовець Олександр Петрович** – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
- Мінченко Олександр Григорович** – доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу молекулярної біології, Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України.

**Пробіотики на варті порушень роботи кишечника, спричинених застосуванням антибіотиків** : монографія / [Г. М. Толстанова, Л. В. Закордонець, О. В. Жолос та ін.] – Львів : Видавець Марченко Т. В. – 160 с.  
ISBN 978-617-7937-36-3

У монографії висвітлені результати досліджень, проведених впродовж останніх десяти років колективом авторів за кошти гранту Президента України для обдарованої молоді № 12/2011; МОН України на виконання проєктів № держреєстрації: 0111U004648, 2011–2015 рр.; д/р 0116U002527, 2016–2018 рр.; 0119U100307, 2019–2021 рр.; гранту від Національного фонду досліджень України за конкурсним проєктом 2020.02/0147.

Монографія може бути цікавою практикуючим лікарям, науковцям та студентам медико-біологічного профілю.

УДК 612.3

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Вступ</b> .....                                                                                                                                                      | 5  |
| <b>Розділ 1. ПРОБІОТИКИ НА ВАРТІ АНТИБІОТИКОАСОЦІЙОВАНОЇ ДІАРЕЇ</b> (Толстанова Г. М., Довбинчук Т. В., Закордонець Л. В., Крамарьов С. О.) .....                       | 8  |
| 1.1. Епідеміологія та етіопатогенез антибіотикоасоційованої діареї .....                                                                                                | 8  |
| 1.2. Транспортна функція епітелію товстої кишки в механізмах розвитку антибіотикоасоційованих діарей ....                                                               | 12 |
| 1.3. Механізми, що лежать в основі транзиторної антибіотикоасоційованої діареї за дії антибіотика цефалоспоринового ряду цефтріаксону .....                             | 17 |
| 1.4. Профілактична дія пробіотиків в запобіганні порушенням транспорту води та електролітів через епітелій товстої кишки щурів за дії антибіотика цефтріаксону .....    | 25 |
| 1.4.1. Вплив мультипробіотика Симбітер на транспорт води та електролітів через епітелій товстої кишки щурів .....                                                       | 25 |
| 1.4.2. Вплив лікарського засобу «Ентерол» на транспорт води та електролітів через епітелій товстої кишки щурів .....                                                    | 27 |
| Список використаних джерел .....                                                                                                                                        | 30 |
| <b>Розділ 2. ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ АНТИБІОТИКО-ТЕРАПІЇ – РИЗИК РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ КИШЕЧНИКА</b> (Толстанова Г. М., Голота Ю. В., Закордонець Л. В., Довбинчук Т. В.) ..... | 36 |
| 2.1. Склад мікробіоти – клінічні спостереження та експериментальні дослідження .....                                                                                    | 36 |
| 2.2. Коротколанцюгові жирні кислоти – основні метаболіти кишкової мікробіоти .....                                                                                      | 39 |

|                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.2.1. Роль мембранних транспортерів у процесах обміну коротколанцюгових жирних кислот .....                                                                                                                                               | 45  |
| 2.2.2. Роль рецепторів коротколанцюгових жирних кислот у реалізації їх сигнальної функції .....                                                                                                                                            | 48  |
| 2.3. Бар'єрна функція кишечника та механізми її порушення .....                                                                                                                                                                            | 53  |
| Список використаних джерел .....                                                                                                                                                                                                           | 72  |
| <b>Розділ 3. ОБҐРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКА СИМБІТЕР ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ВІДДАЛЕНИМ НАСЛІДКАМ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ (Сергійчук Т. М., Загордонець Л. В., Крамарьов С. О., Янковський Д. С., Толстанова Г. М.) .....</b> |     |
| 3.1. Експериментальне обґрунтування ефективності різних режимів введення мультипробіотика Симбітер для запобігання віддаленим наслідкам впливу антибіотика широкого спектра дії цефтріаксону на гомеостаз кишечника .....                  | 85  |
| 3.2. Клінічні дослідження ефективності мультипробіотика Симбітер для запобігання віддаленим наслідкам лікування антибіотиками широкого спектра дії у дітей .....                                                                           | 114 |
| Список використаних джерел .....                                                                                                                                                                                                           | 124 |
| <b>Розділ 4. РОЛЬ TRP КАНАЛІВ У ПІДТРИМАННІ ГОМЕОСТАЗУ КИШЕЧНИКА (перспективи для подальших досліджень) (Жолос О. В., Толстанова Г. М.) ....</b>                                                                                           |     |
| 4.1. Прозапальні фактори і TRP канали .....                                                                                                                                                                                                | 138 |
| 4.2. Метаболіти бактеріального походження як регулятори активності TRP каналів .....                                                                                                                                                       | 139 |
| 4.3. Роль TRP каналів у формуванні мікробіоти кишечника .....                                                                                                                                                                              | 141 |
| 4.4. Невирішені проблеми та перспективи .....                                                                                                                                                                                              | 142 |
| Список використаних джерел .....                                                                                                                                                                                                           | 145 |

## Вступ

Різноманітні популяції симбіотичних мікроорганізмів активно впливають на ріст і розвиток організму людини, на всі його фізіологічні функції, в тому числі на імунні, метаболічні, поведінкові та регуляторні реакції; вони продукують різноманітні сигнали, що визначають здоров'я людини, починаючи з внутрішньоутробного етапу життя і закінчуючи старістю.

Найбільш вивчені такі функції мікробіому як регуляція імунної відповіді, створення захисних біоплівки на слизовій оболонці кишечника, руйнування та виведення токсинів, синтез вітамінів, обмін жирів, синтез деяких незамінних амінокислот, збереження структури слизової оболонки кишечника, участь у засвоєнні мікроелементів, регуляція теплового та водно-сольового обміну.

Сьогодні відомі механізми захисту від інфекційних захворювань, які реалізує нормальна мікробіота кишечника людини. Серед них – посилення епітеліального бар'єра, інгібування адгезії та конкурентне пригнічення росту патогенних мікроорганізмів, а також продукція антибактеріальних субстанцій, модуляція імунної відповіді.

Багато зовнішніх та внутрішніх факторів можуть негативно впливати на мікробіоту людини. Найпоширенішими екзогенними факторами, що викликають дисбіоз, є забруднення навколишнього середовища (хімічне, радіаційне), несприятливі санітарно-гігієнічні умови життя, кліматичні фактори, професійна діяльність (шкідливі умови праці). До ендогенних факторів, які найчастіше викликають зміни у складі мікробіоти кишечника, належать первинні порушення формування біоценозу у новонародженої дитини (патологія вагітності, перинатальні інфекції, штучне вигодовування, вади розвитку дитини тощо), нераціональна медикаментозна терапія, насам-

перед нераціональна антибіотикотерапія. Антибіотики пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів, суттєво змінюють склад мікробіоти кишечника, викликають запалення у його слизовій оболонці. Наслідком негативного впливу антибіотиків на мікробом кишечника, особливо у дітей раннього віку, є розвиток у них в подальшому різних atopій (бронхіальна астма, екзема), змін метаболізму (надмірна маса тіла, ожиріння), запальних захворювань кишечника.

Сьогодні переконливо доведено, що надійним засобом профілактики негативного впливу антибіотиків на мікробом є застосування пробіотиків.

На сьогодні відомо, що пробіотики мають імуномодулювальну активність. Найбільш вивченою є взаємодія пробіотичних штамів з трансмембранними toll-подібними рецепторами (TLR). Через TLR відбувається регуляція кластерів диференціації, таких як CD80, CD83 та CD86. Пробиотики, при взаємодії з TLR, можуть як посилювати імунну відповідь, так і індукувати режим толерантності, забезпечуючи тим самим протизапальну дію. Під дією мікрофлори кишкові епітеліальні клітини експресують цитокіни, в тому числі інтерлейкін 10, який впливає на продукцію цитокінів дендритними клітинами, макрофагами. Сигнали від індигенної мікрофлори можуть впливати на міграцію Т-клітин та регуляцію числа Th 1, Th 2 та Th3 клітин.

Найповніше вивченими напрямками застосування пробіотиків є профілактика та лікування гострих кишкових інфекцій, профілактика та лікування atopічних захворювань, хронічних запальних захворювань кишечника та неспецифічного виразкового коліту у новонароджених. Також пробіотики широко застосовують для профілактики та лікування антибіотикоасоційованих діарей. Сьогодні пробіотики широко застосовують у таких галузях медицини як педіатрія, акушерство та гінекологія, гастроентерологія, інфекційні хвороби, алергологія, стоматологія, неврологія тощо.

У монографії висвітлено дані про механізми негативних впливів антибіотиків на склад мікробіоти кишечника та його

функціональний стан (транспорт води та електролітів, обмін коротколанцюгових жирних кислот, бар'єрна функція). Експериментально обґрунтовано найефективніші схеми застосування пробіотиків для запобігання розвитку дисбіозу й інших наслідків антибіотикотерапії. Визначені перспективи для подальших досліджень. Монографія може бути цікавою практикуючим лікарям, науковцям та студентам медико-біологічного профілю.

*Навчальне видання*

**Толстанова** Ганна Миколаївна,  
**Загородонець** Людмила Владиславівна,  
**Жолос** Олександр Вікторович та ін.

# **Пробіотики на варті порушень роботи кишечника, спричинених застосуванням антибіотиків**

Монографія

Формат 60×84/16. Папір друк. № 2. Гарнітура Palatino  
Linotype. Умовн. друк. арк. 9,3.

Видавець Марченко Т. В.  
м. Львів-53, 79053, Україна, вул. В. Великого, 51/50, тел. +38 (050) 370-19-57  
e-mail: magnol06@ukr.net

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів  
видавничої продукції: серія ДК № 6784 від 30.05.2019 року,  
видане Державним комітетом телебачення і радіомовлення України

Надруковано у друкарні видавця Марченко Т. В.