

**Выводы**

1. Атравматичность хирургической нити — это один из множества показателей (кроме атравматичности целесообразно учитывать скорость рассасывания, жесткость нити, удлинение нити, капиллярность, способность к инфицированию и т. д.), которые позволяют адекватно подойти к подбору шовного материала в зависимости от хирургической ситуации.

2. При исследовании выявлен лучший образец среди хирургических нитей на основе лавсана — нить фирмы «Ethibond» с покрытием на основе полибутилата; из всех представленных образцов данная нить будет обладать наилучшими свойствами атравматичности. Тefлоновое покрытие нити фирмы «Cardioerg» и силиконовое покрытие нити «В/Braun» не оказывают столь значимого влияния на показатели трения в водной среде.

3. Полимерное покрытие хирургических нитей «Супрамид Ergon sutramed» позволяет добиться оптимальных показателей трения в группе нитей на основе капрона.

4. Лучший образец среди хирургических нитей на основе шелка — нить фирмы «Silkam В/Braun» с покрытием на основе воска и силикона; данная нить единственная прошла испытания на трение в водной среде.

5. Модификация хирургических нитей нанесением покрытия позволяет добиться оптимальных показателей трения, улучшает манипуляционные качества и придает нитям свойства атравматичности. Нити без покрытия уступают по всем исследуемым показателям.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Байчоров, Э. Х. Современный шовный материал, применяемый в хирургии / Э. Х. Байчоров, Л. М. Дубовой, А. Д. Пасечников // Здоровье — системное качество человека. — 1999. — С. 328–334.
2. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Егив, О. А. Удотов. — М.: Димитрэйд График Групп, 2000. — 93 с.
3. Кулаков, В. И. Перспективы применения новых шовных материалов в urgentной гинекологии / В. И. Кулаков, Р. А. Абрамян // Акушерство и гинекология. — 1991. — № 11. — С. 53–55.
4. Штильман, М. И. Полимеры медико-биологического назначения / М. И. Штильман. — М.: Академкнига, 2006. — 400 с.
5. Chu, C. C. Mechanical properties of suture materials / C. C. Chu // Ann. Surg. 1981. — Vol. 193, № 3. — P. 365–371.
6. Chu, C. C. Quantitative evolution of stiffness of commercial suture materials / C. C. Chu, Z. Kizil // S. Surgery, Gynecology & Obstetrics. — 1989. — Vol. 168. — P. 233–238.
7. Cavaliere, R. Suture materials. Properties and uses / R. Cavaliere // J. Am Podiatry Assoc. — 1983. — № 4. — P. 57–64.
8. Fraunhofer, J. A. Tensile properties of suture materials / J. A. Fraunhofer, R. S. Storey, I. K. Stone // Biomaterials. — 1988. — № 9. — P. 324–328.
9. Бирюкова, Н. Н. Изучение воздействия сред организма на шовные материалы из капрона в эксперименте. Приборы, инструменты и аппараты для хирургии / Н. Н. Бирюкова, Ю. И. Филиппов, Г. И. Осипов // Всесоюз. науч. мед.-техн. о-во. — 1988. — С. 61–64.
10. Gupta, B. S. Effect of suture material and construction on frictional properties of sutures / B. S. Gupta, K. W. Wolf, R. W. Postlethw // Surgery, Gynecology & Obstetrics. — 1985. — Vol. 161. — P. 12–16.
11. Sabiston, C. D. Textbook of surgery / C. D. Sabiston. — Toronto: Saunders Company, 1986. — 850 p.
12. Sanz, L. E. Selecting the best suture material / L. E. Sanz // Contemporary Obstetrics & Gynecology. — 2001. — № 4. — P. 57–72.
13. Meyer, R. D. Review of Suture Materials, Part I / R. D. Meyer, C. J. Antonini // Compendium of Continuing Education in Dentistry. — 1989. — Vol. 10, № 5. — P. 260–264.
13. Meyer, R. D. Review of Suture Materials, Part II / R. D. Meyer, C. J. Antonini // Compendium of Continuing Education in Dentistry. — 1989. — Vol. 10, № 6. — P. 360–367.
14. Osteberg, B. Influence of capillary multifilament sutures on the antibacterial action of inflammatory cells in infected wounds 7 / B. Osteberg // Acta Chirurgica Scandinavica. — 1983. — Vol. 149, № 8. — P. 751–757.

Поступила 25.06.2013

УДК 616.34-008.87:616.12-008.46-0.39:579.864.1/873.13

**ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ  
ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ФОРМИРОВАНИИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Е. В. Марцинкевич, А. Д. Гавриленя**

**Институт физиологии НАН Беларуси**

**Цель:** изучение влияния длительного предварительного применения пробиотиков на состояние микрофлоры толстой кишки крыс в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на самцах белых крыс (n = 38). ХСН моделировали путем двукратного подкожного введения изадрина (изопrenalина гидрохлорид, Sigma) в дозе 80 мг/кг с интервалом 24 ч. Состав микрофлоры кишечника определяли на селективных питательных средах с дальнейшим инкубированием и последующей оценкой результатов.

**Результаты.** Установлено, что прием препаратов «Диалакт» и «Бифидумбактерин» снижают пул E.coli, соответственно, на 34,0 и 31,3 % в условиях нормы (p < 0,05). Развитие ХСН приводит к увеличению титра кишечной палочки на 46 %, уменьшению количества лактобактерий — на 14,7 % и снижению антагонистической активности — на 30 %. При профилактическом приеме «Диалакта» и последующем моделировании ХСН выявлено, что количество E.coli относительно животных с ХСН на 15,2 % ниже, пул Lactobacillus spp. — на 28 % выше, а водородный показатель среды культивирования бифидобактерий — менее 4,5. При приеме «Бифидумбактерина» прослеживается аналогичная тенденция в изменении анализируемых показателей, которые, однако, не достигают значений фоновой группы.

**Заключение.** Предварительное употребление пробиотического препарата «Диалакт» способствует поддержанию баланса кишечной микрофлоры в условиях ХСН у крыс и соответствует показателям интактной группы.

**Ключевые слова:** пробиотики, хроническая сердечная недостаточность, микрофлора кишечника.

## THE EFFECT OF PROBIOTICS ON THE COLON MICROFLORA OF RATS IN CHRONIC HEART FAILURE

E. V. Martsynkevich, A. D. Gavrilenya

Institute of Physiology of NAS of Belarus

**Objective:** to study the effect of long-term preliminary application of probiotics on the state of the rats' colon microflora in experimental chronic heart failure (CHF).

**Materials and methods.** The experiments were performed on male rats ( $n = 38$ ). CHF was modeled by double subcutaneous administration of isoprenaline hydrochloride (Sigma) at a dose of 80 mg/kg with 24-hour intervals. The composition of the intestinal microflora was determined on selective nutrient media with further incubation and subsequent evaluation of the results.

**Results.** It has been found that the administration of drugs «Dialakt» and «Bifidumbacterin» decrease *E.coli* pool in normal conditions ( $p < 0.05$ ) by 34.0 and 31.3 %, respectively. The CHF development leads to an increase of colibacillus titre by 46 % and decrease in the number of milk bacteria by 14.7 % and decrease of the antagonistic activity by 30 %. The prophylactic application of «Dialakt» and subsequent CHF modeling revealed that the number of *E.coli* was lower by 15.2% if to compare animals with CHF, the pool of *Lactobacillus* spp. was 28 % higher, and the pH value of the culture medium of bifidobacteria was lower than 4.5. The application of «Bifidumbacterin» leads to the same trend in the change of the analyzed parameters, which, however, does not reach the values of the background group.

**Conclusion.** The preliminary use of «Dialakt» is conducive to maintain the balance of the intestinal microflora in chronic heart failure in rats and corresponds to the related indicators of the background group.

**Key words:** probiotics, chronic heart failure, intestinal microflora.

### Введение

Нормальная микрофлора кишечника человека и животных имеет большое значение для поддержания метаболических процессов макроорганизма на оптимальном уровне, а также обеспечивает высокую колонизационную резистентность организма по отношению к патогенным микробам [1, 2]. При снижении иммунного статуса в организме происходит ослабление защитных антимикробных механизмов со стороны слизистых оболочек [3], а возникающий на фоне этого дисбаланс кишечной флоры приводит к возрастанию числа условно-патогенных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов и уменьшению лакто- и бифидобактерий [4]. Подобные изменения микрофлоры в дальнейшем могут привести к транслокации бактерий в системный кровоток, риску развития сепсиса и полиорганной недостаточности [5].

Одним из ведущих и наиболее перспективных направлений современной биотехнологии является разработка и внедрение в практику пробиотиков — препаратов, оказывающих положительное влияние на физиологические функции организма [6]. Многочисленные исследования показали высокую эффективность применения пробиотических препаратов в дерматологии, акушерстве, гинекологии, стоматологии (в том числе хирургической), при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, ревматизме, туберкулезе, сахарном диабете и других патологиях [7]. Следует учитывать тот факт, что пробиотики, по сути, являясь микроорганизмами, могут служить источником эндотоксина и, таким образом, вызывать усугубление течения основного заболевания, в частности, хронической сердечной недостаточности

III–IV функциональных классов вследствие поддержания интоксикации и воспаления на высоком уровне [8]. В настоящее время литературные данные о роли пробиотиков в профилактике ХСН умеренного типа отсутствуют.

### Цель работы

Изучение влияния предварительного применения отечественных пробиотических препаратов на состояние просветной микрофлоры толстой кишки в условиях экспериментальной ХСН.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на самцах белых беспородных крыс начальной массой тела  $230 \pm 2,5$  г в соответствии с принципами гуманного отношения к лабораторным животным. Все животные находились в стандартных условиях вивария. По условиям эксперимента I (фоновую) группу составили интактные животные ( $n = 8$ ). Во II (контрольную) группу ( $n = 10$ ) были включены особи, внутрижелудочно получавшие воду на протяжении 10 дней. Животным III (группа диалакта,  $n = 10$ ) и IV (группа бифидумбактеина,  $n = 10$ ) групп получали препараты «Диалакт» и «Бифидумбактеин» («Диалек», Беларусь) в течение того же срока в соответствии с аннотациями. После введения веществ животным II, III и IV экспериментальных групп моделировали ХСН путем двукратной подкожной инъекции изадрина (изопrenalina гидрохлорид, «Sigma») в дозе 80 мг/кг с интервалом 24 часа [9]. Через 2,5 недели проводили посев биологического материала для анализа отдельных представителей просветной микрофлоры. Навеску кала массой 100 мг вносили в 10 мл предварительно регенерированного агаризованного (0,1 %) тиогликолево-фосфатного буфера и готовили последовательные десяти-

кратные разведения с последующим высевом на селективные питательные среды: подложки Rida®Count E. coli (R-Riopharm, Германия) для выявления E.coli, полужидкую среду MPC-2 (Оболенск, РФ) — для лактобацилл и жидкую Бифидум-среду (Оболенск, РФ) — для бифидобактерий путем внесения 1 мл микробной взвеси из соответствующих разведений [10, 11].

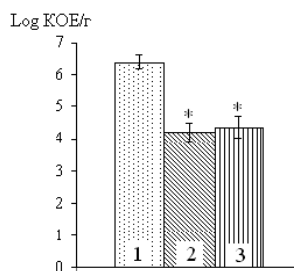
По истечении сроков инкубации на подложках Rida®Count и в пробирках со средой MPC-2 проводили подсчет типичных колоний, и количество выражали в lg КОЕ/г. Изучение функциональной активности популяции бифидобактерий, основанную на способности бактерий закислять среду культивирования (проводили в пробирках со средой), что в свою очередь, коррелирует с антагонистической активностью по отношению к условно-патогенной флоре. Оценку показателя проводили путем измерения активной кислотности (рН) среды культивирования микроорганизмов I генерации. Водородный показатель измеряли потенциометрическим методом во всех пробирках с помощью потенциометра со стеклянным электродом и хлорсеребряным электродом сравнения. Контролем служила пробирка со стерильной средой. Принадлежность к родам *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* оп-

ределяли при микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по методу Зелинского.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы «Statistica», 6.0. Показатели распределения данных проверяли при помощи теста Шапиро-Уилка. Для межгруппового сравнения использовали t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm s$ ). В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение**

В отдельной серии экспериментов установлено, что отечественные пробиотики «Диалакт» и «Бифидумбактерин» в условиях нормы достоверно снижают пул E.coli у крыс, соответственно, на 34 и 31,3 % (с  $6,36 \pm 0,210$  в фоне до  $4,2 \pm 0,307$  и  $4,37 \pm 0,337$  log КОЕ/г) соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1). Описанные эффекты подтверждаются данными других авторов, которые показали, что прием препаратов, содержащих различные штаммы *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, уменьшают количество E.coli в исследуемом материале при проведении исследований *in vitro* и *in vivo* [12, 13].



**Рисунок 1 — Количество E. coli в исследуемом материале в норме (1), при применении пробиотиков «Диалакт» (2) и «Бифидумбактерин» (3). \*Различия достоверны относительно показателей интактных животных (p < 0,05)**

Микробиологический анализ фекального микробиоценоза в экспериментальных группах с ХСН выявил достоверные изменения количественного состава микрофлоры по отношению к показателям интактной группы (таблица 1). В частности, у животных II группы выявлено возрастание титра энтеробактерий за счет увеличения пула E. coli на 46 %, в то время как количество лактобактерий снижается на 14,6 %, а

бифидобактерии обладают слабой антагонистической активностью (рН > 4,6) относительно фоновой группы ( $p < 0,05$ ) (таблица 1, группа II). Полученные результаты подтверждаются исследованиями других авторов [14], установивших количественное и качественное изменение микробиоты кишечника человека при хронической сердечной недостаточности разной степени тяжести.

**Таблица 1 — Изменение просветной микрофлоры толстого кишечника крыс в эксперименте**

Микроорганизм	I группа (фоновая, интактные животные)	Экспериментальные животные с ХСН		
		II группа (контроль, вода)	III группа («Диалакт»)	IV группа («Бифидумбактерин»)
<i>Lactobacillus spp.</i> , log КОЕ/г	$8,25 \pm 0,213$	$7,04 \pm 0,27^*$	$9,034 \pm 0,21^{*\#}$	$7,56 \pm 0,33^*$
<i>Bifidobacterium spp.</i> , ед. рН	$3,86 \pm 0,30$	$5,34 \pm 0,37^*$	$4,03 \pm 0,5^{\#}$	$4,23 \pm 0,49^{\#}$
<i>E.coli</i> , log КОЕ/г	$5,36 \pm 0,11$	$7,83 \pm 0,64^*$	$6,64 \pm 0,19^{*\#}$	$7,37 \pm 0,55^*$

\* Различия достоверны относительно фоновой группы; # различия достоверны относительно контрольной группы ( $p < 0,05$ )

На основании приведенных данных можно предположить, что на фоне ХСН имеет место нарушение кровоснабжения органа и возникновение благоприятных условий для размножения грамотрицательной флоры, в частности, *E. coli*. Поскольку лакто- и бифидобактерии создают в желудочно-кишечном тракте среду, неблагоприятную для развития посторонней микрофлоры посредством лишения конкурирующих микроорганизмов мест адгезии, то количественные нарушения данных микроорганизмов могут сопровождаться уменьшением выработки интерферона и лизоцима и приводить к увеличению проницаемости кишечной стенки [5].

Показано, что предварительное применение препарата «Диалакт» достоверно уменьшает пул кишечной палочки на 15,2 % по отношению к особям II группы (таблица 1, группа III) и приближается к значениям фоновой группы, в то время как применение «Бифидумбактерина» не оказывает значимых эффектов и поддерживает количество энтеробактерий на высоком уровне относительно интактной группы (таблица 1, группа IV).

При анализе данных, полученных при количественной оценке уровня лактобактерий, было установлено, что предварительное употребление «Диалакта» повышает пул *Lactobacillus spp.* на 28 % относительно II группы и на 9,5 % превышает показатели интактных животных ( $p < 0,05$ ) (таблица 1, группа III). На фоне «Бифидумбактерина» наблюдается незначительное увеличение количества лактобактерий в исследуемом материале — на 7,4 %, однако данная величина относительно фоновой группы остается пониженной на 8,4 % (таблица 1, группа IV) ( $p < 0,05$ ).

При изучении антагонистической активности популяции бифидобактерий установлено, что предшествующий прием «Диалакта» и «Бифидумбактерина» снижает кислотность среды культивирования на 24,5 и 20,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии антагонистически активных бактерий по отношению к условно-патогенным представителям флоры в микробиоте толстого кишечника ( $pH < 4,5$ , таблица 1, группы III и IV).

Современные исследования подтверждают, что употребление пробиотических культур улучшает функцию эпителия кишечника [15]. В исследованиях *in vitro* установлено, что некоторые пробиотики, продуцируя особые метаболиты, изменяют эпителиальную проницаемость и укрепляют целостность защитного барьера [16]. Одновременно с этим микроорганизмы-пробиотики могут оказывать прямое антибактериальное и антиоксидантное действие в отношении патогенных организмов [1].

### Заключение

При сравнительном анализе влияния предшествующего приема пробиотиков на развитие ХСН умеренного типа было установлено, что отечественный препарат «Диалакт» обладает наиболее

выраженным положительным эффектом по сравнению с «Бифидумбактерином» посредством увеличения титра лактобактерий, возрастания кислотности pH содержимого кишечника, препятствующего развитию сапрофитной грамотрицательной флоры. Результаты исследования подтверждаются полученными нами ранее данными о влиянии исследуемых пробиотиков на сердечную деятельность крыс при формировании ХСН [17]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что предварительное применение пробиотика «Диалакт» способствует сохранению баланса нормальной кишечной флоры при моделировании ХСН у крыс, это также указывает на меньшую степень повреждения кишечника при данной патологии.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ливзан, М. А. Место пробиотической терапии в лечении и профилактики антибиотик-ассоциированной диареи / М. А. Ливзан, М. Б. Костенко // Лечащий врач. — 2010. — № 10. — С. 83–84.
2. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria / С. М. Galdeano [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. — 2007. — Vol. 14, № 5. — P. 485–492.
3. Бондаренко, В. М. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // Журн. микробиол. — 2004. — № 1. — С. 84–92.
4. Dynamics of the mucosa-associated flora in ulcerative colitis patients during remission and clinical relapse / S. Ott [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46, № 10. — P. 3510–3513.
5. Самылина, В. А. Влияние пищевых продуктов, обогащенных про- и пребиотиками, на микророзологический статус человека / В. А. Самылина // Вопросы питания. — 2011. — Т. 80, № 2. — С. 31–36.
6. Новик, Г. И. Бифидобактерии: проблемы идентификации и новые технологии пробиотиков медицинского назначения / Г. И. Новик, А. В. Сидоренко // Проблемы здоровья и экологии. — 2006. — № 4. — С. 119–126.
7. Микророзологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками / А. А. Воробьев [и др.] // Вестник Рос. АМН. — 2004. — № 2. — С. 13–17.
8. Арутюнов, Г. П. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления / Г. П. Арутюнов, Л. И. Кафарская, В. К. Власенко // Сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 256–260.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
10. Оптимизированные методы выявления санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов с использованием подложек «RIDA® COUNT» / Н. Д. Коломиец [и др.]. — Минск: БелМАПО, 2010. — С. 5–7.
11. Костенко, Т. С. Практикум по ветеринарной микробиологии и иммунологии / Т. С. Костенко. — М., 2001. — 344 с.
12. In vitro adherence properties of *Lactobacillus rhamnosus* DR20 and *Bifidobacterium lactis* DR10 strains and their antagonistic activity against an enterotoxigenic *Escherichia coli* / P. K. Gopal [et al.] // Int. Food Microbiol. — 2001. — Vol. 67. — P. 207–216.
13. Protective effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 infection in infant rabbits / M. Ogawa [et al.] // Infect. Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 1101–1108.
14. Хроническая сердечная недостаточность: структурные и микробиологические изменения в толстой кишке / Г. П. Арутюнов [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 31–37.
15. Андреева, И. В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике / И. В. Андреева // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 2. — С. 151–172.
16. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function / K. Madsen [et al.] // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 580–591.
17. Марцинкевич, Е. В. Особенности деятельности сердца при хронической сердечной недостаточности в условиях предварительного применения пробиотиков / Е. В. Марцинкевич // Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых «Научные стремления-2012», 6–9 ноября, Минск, 2012. — Минск: Белорусская наука, 2012. — С. 306–309.

Поступила 07.06.2013