
© Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Ширококов В.П., Назарчук О.А.

УДК: 578.835.1:616.34-008.87-008.6

Бобир В.В.¹, Понятовський В.А.¹, Дюжикова О.М.¹, Ширококов В.П.¹, Назарчук О.А.²

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (пр. Перемоги, 34, м. Київ, 03057, Україна)¹, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 Україна)²

ВПЛИВ СОРБЕНТІВ НА ТРИВАЛІСТЬ ВИДІЛЕННЯ ЕНТЕРОВІРУСІВ З ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБІОЗУ

Резюме. В роботі наведені результати експериментального дослідження впливу сорбентів вітчизняного виробництва смектовіт натрієвий та ентеросгель на тривалість виділення вірусу поліомієліту за умов збереженої мікрофлори та при штучно сформованому антибактеріальними препаратами дисбіозі кишечника. Показано зниження тривалості виділення вірусів поліомієліту у тварин після перорального вживання сорбентів смектовіту натрієвого та ентеросгелю тривалість виділення вірусу знижувалась на 5 дб. Доведено зростання швидкості елімінації вірусів за умов антибіотикоіндукованого дисбіозу при використанні смектовіту натрієвого та ентеросгелю. Встановлено, що використання одночасно з антибактеріальними препаратами смектовіту натрієвого сприяє суттєвому зниженню інфекційної активності вірусів при дисбіозі.

Ключові слова: віруси, інфекція, поліомієліт, сорбенти, дисбіоз.

Вступ

Кишкові інфекції, зокрема вірусні, займають одне з чільних місць в структурі інфекційної патології у дітей. За даними експертів ВООЗ, у світі щорічно реєстру-

ють до 180 млн випадків кишкових захворювань вірусної етіології. Крім того, інфекційна діарея продовжує виходити до провідних причин смерті дітей у світі [8].

Останніми роками в схему лікування інфекційних кишкових діарей почали включати препарати на основі ентеросорбентів, а сама методика лікування сорбентами зайняла важливе місце серед інших методів ефективної терапії [3, 2]. Донедавна препарати на основі сорбентів найчастіше розглядали як препарати для лікування різного роду інтоксикацій. Сьогодні ентеросорбенти використовують не лише в якості патогенетичної, але й етіотропної моно- й комбінованої терапії при кишкових інфекціях, що є дуже актуально з огляду на стрімке зростання полірезистентності мікроорганізмів до антибіотиків та хіміопрепаратів.

Ентеросорбцію вважають неінвазивним патогенетично обґрунтованим способом терапії і при виборі адекватного сорбенту може сприяти ефективному очищенню організму від токсинів, метаболітів, активних перекисних сполук, вірусів, інших мікроорганізмів. При цьому за рахунок сорбції та елімінації з кишечника конкурентної патогенної і умовно-патогенної мікрофлори деякі ентеросорбенти не мають негативного впливу на мікробіоценоз кишечника. Сьогодні показано, що за рахунок такої "санації" біотопів умови проживання мікробіоти можуть ставати навіть більш сприятливими [6]. Відомі також дані про високу ефективність використання ентеросорбентів разом з антибактеріальними препаратами або пробіотиками в лікуванні гострих кишкових інфекцій з перших днів захворювання [7, 10].

На фармацевтичному ринку України присутній значний асортимент різних за походженням ентеросорбентів, однак не всі вони можуть бути ефективними при дисбіозах. Більш того, деякі з сорбентів здатні зв'язувати клітини кишкового мікробіому, що може призводити до поглиблення мікроекологічних порушень [3, 7, 5]. В таких умовах надважливим є здатність сорбенту не впливати на стан приєпітеліальної біоплівки, або навіть його покращувати. Цим властивостям найбільшою мірою відповідають сорбенти на основі бентоніту та гідрогелю метилкремніевої кислоти, до того ж, їх здатність активно сорбувати вірусні часточки відкриває перспективи для розробки ефективних комплексних методів лікування хворих з вірусними інфекціями.

Мета дослідження - з'ясувати вплив сорбентів (смектовіт натрієвий, ентеросгель) на тривалість виділення вірусу поліомієліту у мишей зі збереженою мікрофлорою та з штучно сформованим дисбіозом кишечника.

Матеріали та методи

Експериментальною моделлю слугували білі миші лінії BALB/c. Тварини утримувалися згідно "Стандартних правил по упорядкуванню, обладнанню і утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)" [4].

Для формування дисбіотичних станів використано антибактеріальні препарати (ампіцилін, метронідазол та гентаміцин), які тваринам вводили внутрішньошлунково 1 раз на добу протягом 5 діб, одночасно з дода-

ванням препаратів в поїлку, з щоденним визначенням окремих видів життєздатних мікроорганізмів в фекаліях тварин [1]. Добова доза ампіциліну і метронідазолу складала по 10 мг/тварину, гентаміцину по 2,9 мг/тварину. Одночасно в поїлку з водою додавали зазначені антибіотики (по 1 г ампіциліну, 1 г метронідазолу та 290 мг гентаміцину на 1000 мл води). Відбір фекальних мас та введення тваринам антибіотиків повторювали протягом 5 діб, з щоденним визначенням загальної кількості фекальної мікрофлори та окремих її представників (ешерихій, біфідобактерій, лактобактерій).

В якості сорбентів використовували сорбент смектовіт натрієвий (на основі бентоніту), виробництва НВК "Пролісок" (Україна), та сорбент ентеросгель (на основі гідрогелю метилкремніевої кислоти), виробництва ПАТ "Креома-Фарм" (Україна). Тварини отримували сорбенти в поїлці протягом всього періоду експерименту (кінцева концентрація обох сорбентів в поїлці була близько 1%). В експериментах використано прототипний вакцинний штам вірусу поліомієліту 1 типу (штам Lsc2ab), отриманий з Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів імені М.П. Чумакова (РАМН). Наявність вірусу в фекальних масах тварин визначали щодня починаючи з 2 доби, протягом двох тижнів після інюкуляції, класичним мікрометодом в реакції титрування з використанням культури клітин HEp-2 [9]. Дослідна та контрольна група включала по 40 тварин.

Результати. Обговорення

Спочатку досліджували вплив сорбентів смектовіту натрієвого та ентеросгелю на тривалість виділення й інфекційні титри ентеровірусів у мишей зі збереженою мікрофлорою кишечника (тварини перебували у звичайних умовах і на стандартному раціоні). В результаті експериментів було зареєстровано зниження тривалості виділення вірусів поліомієліту 1 типу від білих мишей, які протягом досліду отримували сорбент смектовіт натрієвий (табл. 1). Від таких тварин вірус виділявся протягом 8 діб (титр вірусу на 8 добу становив $1,25 \pm 0,12 \cdot 10^1$), натомість від тварин з контрольної групи вірус виділявся протягом 14 діб (титр вірусу на 14 добу становив $1,0 \pm 0,21 \cdot 10^1$). Контрольною групою були тварини яким інюкульовано вірус поліомієліту 1 типу, але ці тварини не отримували препарати сорбентів.

Разом з тим, після перорального введення тваринами сорбенту ентеросгелю зафіксовано також зниження тривалості виділення ентеровірусів. У таких тварин вірус виділявся протягом 9 діб (титр вірусу на 9 добу становив $1,25 \pm 0,28 \cdot 10^1$), що на 5 діб менше, у порівнянні з контролем (табл. 1).

Отже, результати аналізу інфекційних титрів вірусів, виділених з фекальних мас тварин, свідчать про суттєве зниження тривалості виділення вірусів поліомієліту у тварин після використання обох досліджуваних сорбентів.

Таблиця 1. Вплив сорбентів на тривалість виділення та інфекційний титр вірусів поліомієліту 1 типу при моделюванні на мишах.

Доба	K1	Смектовіт натрієвий	Ентеросгель
2	3,0±0,21	3,25±0,13 (p ₁ <0,001)	3,5±0,14 (p ₂ <0,01)
3	2,75±0,23	3,0±0,2 (p ₁ <0,01)	3,5±0,14 (p ₂ <0,001)
4	2,75±0,23	2,5±0,14 (p ₁ <0,001)	3,0±0,2 (p ₂ <0,01)
5	2,5±0,2	2,0±0,13 (p ₁ <0,01)	3,0±0,2 (p ₂ <0,01)
6	2,5±2,75	1,75±0,14 (p ₁ <0,01)	2,5±0,3 (p ₂ <0,001)
7	2,5±0,24	1,25±0,13 (p ₁ <0,01)	2,5±0,28 (p ₂ <0,01)
8	2,25±0,13	1,25±0,12 (p ₁ <0,01)	1,5±0,4 (p ₂ <0,01)
9	2,0±0,13	-	1,0±0,28 (p ₂ <0,01)
10	2,0±0,29	-	-
11	1,25±0,14	-	-
12	1,25±0,24	-	-
13	1,25±0,3	-	-
14	1,0±0,21	-	-
15	-	-	-

Примітки: K1 - тварини, інфіковані вірусом поліомієліту 1 типу; p₁ - достовірність різниці титрів вірусів у мишей які отримували смектовіт натрієвий в порівнянні з показниками мишей які знаходились на звичайному харчуванні; p₂ - достовірність різниці титрів вірусів у мишей які отримували ентеросгель в порівнянні з показниками мишей які знаходились на звичайному харчуванні.

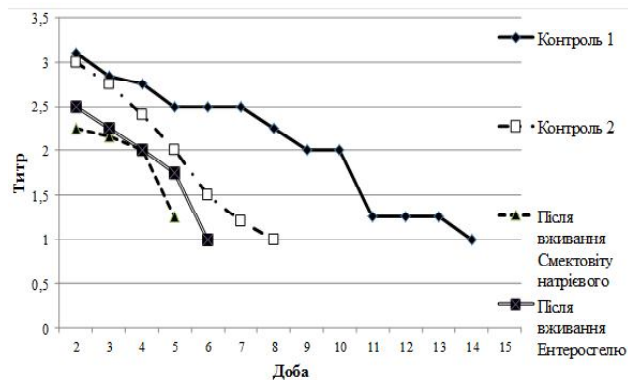


Рис. 1. Вплив сорбентів на тривалість виділення вірусів поліомієліту у мишей з антибіотикоіндукованим дисбіозом.

Примітки: Контроль 1 - тварини зі збереженою мікрофлорою кишечника; Контроль 2 - тварини з антибіотикоіндукованим кишечником.

Подальші дослідження стосувались впливу сорбентів смектовіту натрієвого та ентеросгелю на швидкість елімінації та титр вірусів поліомієліту у тварин з антибіотикоіндукованим дисбіозом. Отримані експериментальні дані свідчать про зростання швидкості елімінації вірусів у тварин з дисбіозом після використання обох досліджуваних препаратів (рис. 1). Так, у контрольній групі №2 (тварини з сформованим дисбіозом кишечника, підтвердженим бактеріологічно), тривалість виділення вірусів поліомієліту складала 8 днів (титр вірусу поліомієліту на восьму добу становив 1,0±0,24 - lg10), натомість у групі тварин, які на фоні

дисбіотичних порушень отримували сорбенти смектовіт натрієвий та ентеросгель складала 5 днів (на п'яту добу титр вірусів складав 1,25±0,12 - lg10) та 6 днів (на шосту добу титр вірусів складав 1,0±0,21 - lg10) відповідно. Разом з тим, у контрольній групі №1 (тварини без сформованого дисбіозу) тривалість виділення вірусу поліомієліту становила 14 днів (рис. 1).

Отже, одержані дані свідчать про зростання швидкості звільнення кишечника тварин від вірусів поліомієліту при формуванні дисбіотичних станів з одночасним застосуванням зазначених вище сорбентів.

В контексті дослідження даного питання важливим є не лише тривалість виділення ентеровірусів у тварин з штучно сформованим дисбіозом, але й рівень інфекційних титрів вірусів, які виділяються тваринами у навколишнє середовище. Результати досліджень свідчать про суттєве зниження інфекційної активності вірусів у тварин з антибіотикоіндукованим дисбіозом при використанні сорбенту смектовіт натрієвий: за таких умов титр вірусу коливався в межах від 2,25 ±0,12 -lg10 до 1,25±0,18 - lg10.

Після використання сорбенту ентеросгель, титр вірусу виділеного з фекальних мас мишей, коливався в межах від 3,0±0,12 - lg10 до 1,0±0,14 - lg10. В той час, як у контрольній групі № 1 (тварини зі збереженою мікрофлорою кишечника) титр вірусу протягом перших п'яти днів коливався від 3,25 ±0,13 -lg10 до 2,5 ±0,11 - lg10, а в контрольній групі 2 (тварини з антибіотикоіндукованим кишечником) титр вірусу протягом всього періоду виділення коливався від 3,0±0,12 -lg10 до 2,0±0,18 - lg10.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Зафіксовано зниження тривалості виділення вірусів поліомієліту у тварин після перорального вживання сорбентів. Після отримання тваринами смектовіту натрієвого тривалість виділення ентеровірусів знижувалась на 6 днів, після отримання сорбенту ентеросгель тривалість виділення вірусу знижувалась на 5 днів.

2. Показано, що процес формування дисбіозу у тварин сприяє їх більш інтенсивному звільненню від вірусів. Зафіксовано зростання швидкості елімінації вірусів у тварин з антибіотикоіндукованим дисбіозом після використання смектовіту натрієвого і, в меншій мірі, ентеросгелю.

3. Встановлено, що при використанні одночасно з антибактеріальними препаратами, препарат смектовіт натрієвий сприяє суттєвому зниженню інфекційної активності вірусів у тварин з дисбіозом.

Скорочення тривалості виділення ентеровірусів при застосуванні смектовіту натрієвого, ентеросгелю в умовах дисбіозу розкриває перспективи подальших досліджень ефективності сорбентів в лікуванні вірусних, бактеріальних інфекційних захворювань, що супроводжуються дисбіозом.

Список літератури

1. Бобир В.В., Понятовський В.А., Дюжикова О.М., Ширококов В.П. Способи моделювання дисбіотичних порушень на лабораторних тваринах *Biomedical and Biosocial Anthropology*. - 2015. - №24. - С.230-233.
2. Гебеш В.В., Сухов Ю.А., Голуб А.П. Влияние препарата Энтеросгель на уровень провоспалительных цитокинов при лечении больных острыми кишечными инфекциями и корью // *Клиническая иммунология*. - 2007. - №1(6). - С.76-78.
3. Горчакова Н.О., Чекман І.С., Бабак В.В. та ін. Вивчення фармакологічної активності та безпечності препарату Энтеросгель // *Мистецтво лікування*. - 2005. - №4. - С.76-77.
4. ЗУ от 21.02.2006 № 3447-IV "Про зашиту животних от жестокого обращения": 2006.
5. Новое поколение энтеросорбентов и комплексных пробиотиков для оздоровления микробной экосистемы человека / Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Р.А. Моисеенко, С.П. Кривоустов, Г.С. Дымент // *Современная педиатрия*. - 2013. - Т.6(54). - С.93-101.
6. Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Ларина Т.С., Березкова Т.В. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // *Практика педиатра*. - 2008. - №5. - С.20-26.
7. Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей // *Вопросы современной педиатрии*. - 2010. - Т.10, - №1. - С.140-147.
8. Подколзин А.Т. и др. Изучение этиологии ОКИ у детей, госпитализированных в инфекционные отделения г. Москвы // *Инфекционные болезни*. - 2004; - Т.4. - С.85-91.
9. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. ВООЗ, Женева. 2005. С.112.
10. Учайкин В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии ОКИ у детей // *Педиатрия*. - 2007. - № 86(2). - С.44-50.

Бобир В.В., Понятовский В.А., Дюжикова Е.М., Ширококов В.П., Назарчук А.А.

ВЛИЯНИЕ СОРБЕНТОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭНТЕРОВИРУСОВ ИЗ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСБИОЗА

Резюме. В работе приведены результаты экспериментального исследования влияния сорбентов отечественного производства смектовит натриевый та энтеросгель на продолжительность выделения вируса полиомиелита в условиях неизменной микрофлоры и при искусственно сформированном антибактериальными препаратами дисбиозе кишечника. Показано понижение длительности выделения вирусов полиомиелита у животных после перорального употребления сорбентов смектовита натриевого и энтеросгеля длительность выделения вируса снижалась на 5 суток. Доказано возрастание скорости элиминации вирусов в условиях антибиотиндуцированного дисбиоза при применении смектовита натриевого и энтеросгеля. Установлено, что применение смектовита натриевого одновременно с антибактериальными препаратами способствует существенному понижению инфекционной активности вирусов при дисбиозе.

Ключевые слова: вирусы, инфекция, полиомиелит, сорбенты, дисбиоз.

Bobyry V.V., Ponyatovsky V.A., Dyuzhikova E.M., Shirobokov V.P., Nazarchuk A.A.

THE INFLUENCE OF SORBENTS ON THE DURATION OF ELIMINATION OF ENTEROVIRUSES FROM THE ORGANISM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DYSBIOSIS

Summary. In the research the results of experimental study of the influence of domestic manufactured sorbents Smectivit sodium and Enterogel on the duration of the elimination of Poliovirus from the organism in conditions of normal intestinal microflora and in the conditions of artificially formed by antibiotics intestinal dysbiosis. The decrease of the duration of the elimination of Poliovirus in animals was proved to be shortened in five days after the use of sorbents Smectivit sodium and Enterogel. In conditions of antibiotic-induced dysbiosis there was found the increasing of elimination of viruses after the use of Smectivit sodium and Enterogel. The use of Smectivit sodium in combination with antibacterial drugs helps to decrease infectious activity of viruses in conditions of dysbiosis significantly.

Key words: viruses, infection, poliomyelitis, sorbents, dysbiosis.

Рецензент - д.мед.н., проф. Палій Г.К.

Стаття надійшла до редакції 20.12.2016р.

Бобир Віталій Васильович - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; vitalibobyry@ukr.net.

Понятовський Вадим Анатолійович - асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; vadron@yandex.ru

Дюжикова Олена Михайлівна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; narinede@mail.ru

Ширококов Володимир Павлович - академік НАН та НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; v.p.shyrobokov@gmail.com

Назарчук Олександр Адамович - к.мед.н., старший викладач кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)7293761; nazarchukoa@gmail.com