

УДК 616.72-002: 571.27.

К. Дворщенко, д-р біол. наук, М. Ашпін, асп., О. Короткий, канд. біол. наук,  
С. Торгалло, канд. біол. наук, Т. Фалалєєва, д-р біол. наук  
Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

## ДІЯ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТУ НА РІВЕНЬ ЦИТОКІНІВ ТА АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ КАРАГІНАН-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ

*Встановлено, що при карагінан-індукованому запаленні задньої кінцівки в сироватці крові зростає концентрація прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) і збільшується вміст активних форм кисню (супероксидного радикалу, перекису водню). При введенні препарату на основі хондроїтин сульфату в сироватці крові знижується рівень прозапальних цитокінів та активних форм кисню, при цьому концентрація ІЛ-10 зростає в 1,7 рази щодо групи тварин з карагінан-індукованим запаленням.*

**Ключові слова:** карагінан-індуковані запалення, сироватка крові, протизапальні цитокіни.

**Вступ.** За даними статистики Всесвітньої організації охорони здоров'я захворювання опорно-рухового апарату займають третє місце за розповсюдженням серед населення та перше місце – серед причин тимчасової непрацездатності людей. Згідно даних літератури [1, 2] ці хвороби зустрічаються в кожній четвертій людини, а після 60-ти років – у 97 % населення. Серед порушень опорно-рухового апарату провідне місце займають захворювання суглобів різної локалізації, які стають частішою причиною звернень пацієнтів до лікаря. Розвиток патології суглобів пов'язаний з цілим рядом факторів: інфекційні захворювання, механічні травми, надлишкова вага, хвороби хребта, аутоімунні процеси, порушення обміну речовин, малорухливий спосіб життя, спадкова схильність, неправильне харчування, хронічний стрес тощо [3]. Соціальна значимість патології суглобів визначається високим ступенем розповсюженості, багаторічним персистуванням болю і запалення та поступовим погіршенням якості життя хворих.

Тривалі запальні процеси у суглобі здатні призводити до дегенеративних змін хрящової тканини. В зв'язку з цим важливим є пошук препаратів, які б володіли регенеративними та протизапальними властивостями. Дистрофічні зміни хрящової тканини можуть формуватись внаслідок зниження вмісту компоненту міжклітинної речовини хряща – хондроїтин сульфату, який забезпечує його пружність та щільність [4, 5]. Тому дослідження властивостей засобів, основу яких складає хондроїтин сульфат, є перспективним у профілактиці та лікуванні захворювань суглобів. У наших експериментах було досліджено препарат "Драстоп", основною складовою частиною якого є хондроїтин сульфат.

Метою роботи було дослідити дію препарату "Драстоп" на концентрацію цитокінів та активних форм кисню у сироватці крові щурів при карагінан-індукованому гострому запаленні задньої кінцівки.

**Об'єкт та методи досліджень.** Дослідження проведені на білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180-240 г з дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (вересень 2001 року), інших міжнародних угод та національного законодавства у цій галузі.

Усіх тварин розподілили на три експериментальні групи. Перша група – інтактний контроль. Другій групі тварин моделювали гостре запалення кінцівки щурів шляхом субплантарного введення 0,1 мл 1 % розчину карагінану в задню праву лапу [6]. Третій групі тварин за 1 год до введення карагінану внутрішньом'язово вводили у терапевтичній дозі 3 мг/кг препарат "Драстоп" (об'єм речовини становив 1 мл/кг). Сироватку крові щурів отримували через 3 години після введення препаратів.

Концентрацію цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ )) визначали методом мультиканальної хемілюмінесценції із мультипараметричним імунохімічним біочіпом [7]. Вміст супероксидного радикалу визначали за утворенням ХТТ-формагану [8]. Вміст перексиду водню вимірювали у системі сорбітол-кисленол оранж [9]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики [10]. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали методом однофакторного дисперсійного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Визначення цитокінового профілю у крові є важливим діагностичним інструментом, що дозволяє оцінити функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, важкість запального процесу на системному рівні та прогноз перебігу захворювання. Для дослідження антизапальних властивостей препарату "Драстоп" в умовах розвитку карагінан-індукованого запалення у тварин нами було визначено у крові співвідношення прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) та протизапальних цитокінів (ІЛ-10).

Встановлено, що у щурів при гострому запаленні задньої кінцівки, індукованого карагінаном, у сироватці крові зростає концентрація ІЛ-1 $\beta$  – в 1,9 рази та ФНП- $\alpha$  – в 5 разів відносно контролю (табл. 1). За даних експериментальних умов концентрація ІЛ-10 залишається в межах контрольних значень. При введенні препарату "Драстоп" щурам з експериментальною моделлю гострого локального запалення в сироватці крові спостерігається зниження рівня ІЛ-1 $\beta$  – в 1,3 рази та ФНП- $\alpha$  – в 1,6 рази порівняно з групою тварин з експериментальною моделлю запалення, індукованого карагінаном (табл. 1). При цьому виявлено, що у групі щурів, яким вводили хондропротектор, зростала концентрація ІЛ-10 – в 1,7 рази відносно групи тварин, яким вводили карагінан.

**Таблиця 1.** Концентрація цитокінів у сироватці крові щурів при гострому запаленні задньої кінцівки та при введенні хондропротектора, пг Ч мл<sup>-1</sup> (M  $\pm$  m, n = 10)

Показник	Групи тварин	Контроль	Карагінан	Карагінан + "Драстоп"
інтерлейкін 1 $\beta$		113,09 $\pm$ 10,14	219,18 $\pm$ 12,31*	169,05 $\pm$ 14,13 <sup>#</sup>
фактор некрозу пухлин- $\alpha$		73,13 $\pm$ 8,01	363,25 $\pm$ 36,14*	234,17 $\pm$ 21,05 <sup>#</sup>
інтерлейкін 10		34,72 $\pm$ 1,53	37,53 $\pm$ 1,92	62,71 $\pm$ 8,51 <sup>#</sup>

Примітка: \* –  $p < 0,05$  відносно контролю; # –  $p < 0,05$  відносно групи тварин, яким вводили карагінан.

Отримані результати свідчать про те, що на фоні карагінанового набряку кінцівки у сироватці крові порушується баланс про- та протизапальних цитокінів у бік розвитку запалення, що є відповіддю організму на патогенні фактори. Під дією препарату "Драстоп" у щурів з експериментальною моделлю гострого локального запалення в сироватці крові рівень прозапальних цитокінів частково знижується, але не досягає значень інтактних тварин. Антизапальний ефект досліджуваного хондропротектора обумовлений посиленою секрецією протизапального цитокіну ІЛ-10.

Збільшення синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  у сироватці крові за умов гострого запалення, викликаного карагінаном, відображає ступінь мобілізації запальної відповіді організму при досліджуваній патології суглобів. Гіперпродукція прозапальних цитокінів спричинює підвищення синтезу та експресії матриксних металопротеїназ у тканинах суглобу. Прозапальні цитокіни активують хондроцити, які в свою чергу також здатні продукувати прозапальні цитокіни. В уражених суглобах роль ефекторів запалення, головним чином, виконують клітини синовіальної мембрани. Саме синовіоцити макрофагального типу секретують протеази та медіатори запалення. Цитотоксичні ефекти прозапальних цитокінів, перш за все ФНП- $\alpha$ , обумовлюють основні прояви патології суглобів, таких як деструктивні ураження хряща та кістки, хронічний синовіт та ін. Секреція даного цитокіну макрофагами та лімфоцитами починається після дії таких індукторів як бактерії та компонен-

ти їх стінки. Під впливом ФНП- $\alpha$  різко зростає утворення макрофагами та нейтрофілами перекису водню та інших вільних радикалів. Біологічна активність ФНП- $\alpha$  опосередковується зв'язуванням зі специфічними рецепторами, які експресуються на нейтрофільних лейкоцитах, ендотеліоцитах, фібробластах та ін. ФНП- $\alpha$  запускає механізм активації факторів транскрипції (NF- $\kappa$ B, AP-1, JNK та ін.), які, в свою чергу, регулюють активність генів, що кодують синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІФ- $\gamma$ ) та інших медіаторів запалення [11, 12].

Важливу роль у розвитку та прогресуванні запалення у суглобах відіграє оксидативний стрес, який виникає внаслідок постійної генерації вільних радикалів активними фагоцитами та за рахунок гіпоксичних процесів при роботі суглобів, що призводить до пошкодження синовіальних клітин, деструкції хрящової тканини, ерозії кісток та суглобових поверхонь [13]. Нами виявлено, що при гострому запаленні задньої кінцівки у сироватці крові вміст активних форм кисню (АФК) зростає: супероксидного радикалу – в 1,6 раза та перекису водню – в 1,5 раза відносно контролю (табл. 2). При введенні препарату "Драстоп" щурам з експериментальною моделлю гострого локального запалення в сироватці крові вміст супероксидного радикалу знижується в 1,3 раза відносно групи тварин з карагінан-індукованим локальним запаленням та спостерігається відновлення до контрольних значень вмісту перекису водню (табл. 2).

**Таблиця 2. Вміст активних форм кисню у сироватці крові щурів при гострому запаленні задньої кінцівки та при введенні хондропротектора, (M  $\pm$  m, n = 10)**

Показник	Групи тварин	Вміст супероксидного радикалу, мкмоль ХТТ-формазау Ч мг білка <sup>-1</sup>	Пероксид водню, мкмоль Ч мг білка <sup>-1</sup>
Контроль		4,31 $\pm$ 0,37	0,32 $\pm$ 0,03
Карагінан		7,05 $\pm$ 0,68	0,47 $\pm$ 0,04
Карагінан + хондропротектор		5,29 $\pm$ 0,46 <sup>#</sup>	0,35 $\pm$ 0,03 <sup>#</sup>

\* –  $p < 0,05$  відносно контролю; # –  $p < 0,05$  відносно групи тварин, яким вводили карагінан

Отримані нами результати свідчать, що маніфестація суглобових уражень відбувається за участю активації цитокінової системи, яка характеризується порушенням балансу між прозапальними (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ) та антизапальними (ІЛ-10) цитокінами та інтенсифікації вільнорадикальних процесів (збільшення вмісту O<sub>2</sub><sup>-</sup> та H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Запальні зміни здатні призводити до загибелі хондроцитів, дегенерації суглобового хряща та субхондральної кістки. Для сповільнення прогресування патологічних змін при досліджуваній експериментальній моделі та для стабілізації структурних змін у суглобовому хрящі ефективним було введення препарату "Драстоп", який містить хондроїтин сульфат, що є одним з основних компонентів екстрацелюлярного матрикса хряща та є складовою протеогліканових комплексів основної речовини хрящової тканини. Виявлене зниження рівня прозапальних цитокінів та вмісту АФК у сироватці крові при введенні хондроїтин сульфату щурам з експериментальною моделлю гострого запалення задньої кінцівки пов'язано з антизапальними та регенеративними властивостями препарату "Драстоп" на хрящову тканину. Хондроїтин сульфат активує анаболічні процеси за рахунок стимуляції синтезу протеогліканів і колагену, а також прискічує синтез ферментів деструкції хряща (металопротеїнази 3, 9, 13, 14; катепсину-бета, лейкоцитарної еластази) [14]. Таким чином, препарат "Драстоп" є ефективним засобом корекції при експериментальній моделі гострого запалення кінцівки.

**Список використаних джерел**

1. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders / L. March, E. U. Smith, D. G. Hoy et al. // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 353-366.
2. Андрійчук О. Я. Аналіз стану захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні та Волинській області / О. Я. Андрійчук, І. М. Григус // Проблеми фізичного виховання і спорту, 2010. – № 4. – С. 3-7.
3. Man G. S. Osteoarthritis pathogenesis – a complex process that involves the entire joint / G. S. Man, G. Mologhianu // J. Med. Life, 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 37-41.
4. Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: a review / R. A. Muzzarelli, F. Greco, A. Busilacchi et al. // Carbohydr. Polym., 2012. – Vol. 89, № 3. – P. 723-739.
5. Alterations in the chondroitin sulfate chain in human osteoarthritic cartilage of the knee / D. Ishimaru, N. Sugiura, H. Akiyama et al. // Osteoarthritis Cartilage, 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 250-258.
6. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol., 2003. – Vol. 225. – P. 115-121.
7. Monoclonal antibody based enzyme-linked and chemiluminescent assays for the human interleukin-1 receptor antagonist. Application to measure hIL-1 receptor antagonist levels in monocyte cultures and synovial fluids / H. Towbin et al. // J. Immunol. Methods, 1994. – Vol. 170, № 1. – P. 125-135.
8. Able A. J. Use of new tetrazolium-based assay to study the production of superoxide radicals by tobacco cell cultures challenged with avirulent zoospores of Phytophthora parasitica varnicotianae / A. J. Able, D. I. Guest, M. W. Sutherland // Plant Physiol., 1998. – Vol. 177, № 2. – P. 491-499.
9. Nourooz-Zadeh J. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation – Xylenol Orange assay / J. Nourooz-Zadeh, J. Tajaddini-Sarmadi, S. P. Wolff // Anal. Biochem., 1994. – Vol. 220. – P. 403-409.
10. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М.: Информполиграф, 2002.
11. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF- $\alpha$  in the development of Osteoarthritis / Z. C. Li, N. Han, X. Li et al. // Int. J. Clin. Exp. Pathol., 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 2555-2564.

11. Regulation of TNF- $\alpha$  with a focus on rheumatoid arthritis / E. A. Moelants, A. Mortier, Van J. Damme, P. Proost // Immunol. Cell Biol., 2013. – Vol. 91, № 6. – P. 393–401.

13. Physiology and pathophysiology of nitrosative and oxidative stress in osteoarthritic joint destruction / C. Ziskoven, M. Jdger, J. Kircher et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol., 2011. – Vol. 89, № 7. – P. 455–466.

14. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate / J. Martel-Pelletier, A. Farran, E. Montell et al. // Molecules, 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 4277–4289.

#### References

1. March L., Smith E.U., Hoy D.G. et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 28, №3. – P. 353–366. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481420>

2. Андрійчук О.Я., Григус І.М. Аналіз стану захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні та Волинській області // Проблеми фізичного виховання і спорту. – 2010. – №4. – С. 3–7. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/268253810\\_Analiz\\_stanu\\_zahvorovanosti\\_ta\\_posirenosti\\_hvorob\\_kistkovo\\_m'azovoji\\_sistemi\\_v\\_Ukraini\\_ta\\_Volinskij\\_oblasti](https://www.researchgate.net/publication/268253810_Analiz_stanu_zahvorovanosti_ta_posirenosti_hvorob_kistkovo_m'azovoji_sistemi_v_Ukraini_ta_Volinskij_oblasti)

3. Man G.S., Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis – a complex process that involves the entire joint // J. Med. Life. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 37–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956093/>

4. Muzzarelli R.A., Greco F., Busilacchi A., Sollazzo V., Gigante A. Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: a review // Carbohydr. Polym. – 2012. – Vol. 89, №3. – P. 723–739. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861712004092>

5. Ishimaru D., Sugiura N., Akiyama H. et al. Alterations in the chondroitin sulfate chain in human osteoarthritic cartilage of the knee // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22, №2. – P. 250–258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280246>

6. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse // Methods Mol. Biol. – 2003. – Vol. 225. – P. 115–121. Available from: <http://link.springer.com/protocol/10.1385/1-59259-374-7%3A115>

7. Monoclonal antibody based enzyme-linked and chemiluminescent assays for the human interleukin-1 receptor antagonist. Application to measure hIL-1 receptor antagonist levels in monocyte cultures and synovial fluids / H. Towbin et al. // J. Immunol. Methods. – 1994. – Vol. 170, № 1. – P. 125–135. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022175994902526>

8. Able A.J. Use of new tetrazolium-based assay to study the production of superoxide radicals by tobacco cell cultures challenged with avirulent zoospores of *Phytophthora parasitica varnicotiana* / A.J. Able, D.I. Guest, M.W. Sutherland // Plant Physiol. – 1998. – Vol. 177, № 2. – P. 491–499. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625702>

9. Nourooz-Zadeh J. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation – Xylenol Orange assay / J. Nourooz-Zadeh, J. Tajaddini-Sarmadi, S.P. Wolff // Anal. Biochem. – 1994. – Vol. 220. – P. 403–409. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269784713571>

10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Информполиграф, 2002. – 305 с. Available from: <http://www.twirpx.com/file/1440496/>

11. Li Z.C., Han N., Li X. et al. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF- $\alpha$  in the development of osteoarthritis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, №3. – P. 2555–2564. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440070/>

12. Moelants E.A., Mortier A., Van Damme J., Proost P. Regulation of TNF- $\alpha$  with a focus on rheumatoid arthritis // Immunol. Cell Biol. – 2013. – Vol. 91, №6. – P. 393–401. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628802>

13. Ziskoven C., Jdger M., Kircher J. et al. Physiology and pathophysiology of nitrosative and oxidative stress in osteoarthritic joint destruction // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 89, №7. – P. 455–466. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

14. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E. et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate // Molecules. – 2015. – Vol. 20, №3. – P. 4277–4289. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756648>

Надійшла до редколегії 02.03.17

Е. Дворченко, д-р биол. наук, Н. Ашпин, асп., А. Короткий, канд. биол. наук, Е. Торгалю, канд. биол. наук, Т. Фалалеева, д-р биол. наук  
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

### ДЕЙСТВИЕ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ КАРРАГИНАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Выявлено, что при каррагинан-индуцированном воспалении задней конечности в сыворотке крови увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и возрастает содержание активных форм кислорода (супероксидного радикала, перекиси водорода). При введении препарата на основе хондроитин сульфата в сыворотке крови снижается уровень провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, при этом концентрация ИЛ-10 увеличивается в 1,7 раза относительно группы животных с каррагинан-индуцированным воспалением.

Ключевые слова: каррагинан-индуцированное воспаление, сыворотка крови, противовоспалительные цитокины.

K. Dvorshchenko, D. Sci., M. Ashpin, Ph. D. stud., O. Korotkyi, Ph. D., Ye. Torgalo, Ph. D., T. Falalyeyeva, D. Sci.  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### ACTION OF CHONDROITIN SULFATE ON THE LEVEL OF CYTOKINES AND REACTIVE OXYGEN SPECIES IN BLOOD SERUM AT CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION

Increase of concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) is fixed in blood serum at carrageenan-induced rat paw inflammation, as well as increase of the content of reactive oxygen species (superoxide radical, hydrogen peroxide). At introduction of the preparation on the basis of chondroitin sulfate the level of pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species in blood serum decreases, while the concentration of IL-10 increases in 1,7 times concerning the group of animals with carrageenan-induced inflammation.

Key words: carrageenan-induced inflammation, blood serum, pro-inflammatory cytokines.

УДК 616.345-008.6-02+615.33.065]:612-092.9

Ю. Голота, асп., А. Базан, студ., Г. Толстанова, д-р биол. наук  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

### ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНА РІВНОВАГА В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ЦЕФТРИАКСОНУ

Встановлено, що введення цефтриаксону впродовж 14 діб (300 мг/кг, в.м.) призводить до підвищення рівня ТБК-активних сполук та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутазу і каталази в слизовій оболонці товстої кишки щурів одразу після введення антибіотика. На 29 добу експерименту (через 14 днів після відміни цефтриаксону) вміст ТБК-активних сполук все ще перевищував контрольні значення у 2,5 раза ( $P < 0,05$ ), а активність супероксиддисмутазу залишалась нижчою контрольних значень до 72 доби експерименту. Ці зміни супроводжувались зниженням вмісту білкових тілових груп у 1,9 ( $P < 0,05$ ) та 1,4 раза ( $P = 0,08$ ) на 15 та 29 добу, відповідно. Отже, антибіотикотерапія може призводити до тривалих оксидативних порушень у слизовій оболонці товстої кишки щурів.

Ключові слова: цефтриаксон, товста кишка, оксидативний стрес

**Вступ.** Мікробіота кишечника бере участь в багатьох структурно-метаболических процесах макроорганізму, визначаючи при цьому функціональний стан організму людини та, в першу чергу, стан шлунково-кишкового тракту [1, 2]. Сучасні дослідження свідчать, що дисбіотичні зміни складу мікробіоти товстої кишки під впливом різних

факторів і несприятливих впливів послаблюють захисні механізми організму [3]. Тривалий потужний дисбіотичний вплив на мікробіоту кишечника можуть здійснювати антибіотики, які дуже широко використовуються в клінічній практиці. Ряд епідеміологічних досліджень підтвердив зв'язок між антибіотикотерапією і підвищеним ризи-