

high activity in relation to the Museum and clinical strains of micro-organisms was proving. The study of their activity at different pH environment showed no significant decrease antimicrobial activity of drugs. The results allow using antiseptic suppositories with decamethoxinum in treatment of purulent inflammatory diseases.

**Key words:** purulent diseases, decamethoxine, antiseptics, suppositories.

Стаття надійшла до редакції 01.10.2013 р.

Коваленко Ірина Миколаївна - к.мед.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 53-03-79

© Гураль А.Р., Фоменко І.С., Шикун Р.Г., Панасюк Н.Б., Скляр О.Я., Корнійчук О.П.

УДК: 612.336.3:612.014.6/.015.111

Гураль А.Р., Фоменко І.С., Шикун Р.Г., Панасюк Н.Б., Скляр О.Я., Корнійчук О.П.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, м. Львів, Україна, 6979010)

## ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА ТА ЗМІНИ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ГОСТРОГО СТРЕСУ ТА БЛОКУВАННЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗИ

**Резюме.** Вивчено вплив блокування циклооксигенази за умов водно-іммобілізаційного стресу (ВІС) на стан мікрофлори кишечника білих щурів на тлі зміни показників NO-синтазної системи. Показано, що ВІС, спричинюючи різке зростання активності iNOS, підвищення інтенсивності ліпопероксидації у тонкій та товстій кишці викликає мікроекологічні зміни: зростання вмісту ешерихій, перерозподіл кількості ентерококів у бік зростання їх популяційного рівня у товстій кишці та активацію опортуністичних ентеробактерій у проксимальному відділі товстої кишки. Застосування напроксену на тлі ВІС супроводжувалося зниженням активності iNOS у тонкій та товстій кишці з одночасним підвищенням активності cNOS в товстій кишці. При цьому, було виявлено помірне зростання ентерококів у дванадцятипалій кишці, зниження рівня висівання ешерихій у клубовій кишці та проксимальній частині товстої кишки із зростанням відповідного показника у дистальній її частині. Дисбіоз, активація процесів ліпопероксидації та зміни показників NO-синтазної системи за умов поєднаної дії стресу та блокування циклооксигенази можуть створювати передумови для розвитку деструктивних змін, що лежать в основі ентеропатій.

**Ключові слова:** стрес, нестероїдні протизапальні препарати, нітрогену оксид, мікрофлора.

### Вступ

Одним з ключових чинників, що зумовлює розвиток гастро- та -ентеропатій (з наступним розвитком ерозивних ушкоджень), є стрес. Основна складова пов'язана з дією стрес-гормонів, яка зумовлює вазоконстрикцію, і, як наслідок, виникнення гіпоксії та розвиток різких нітрито-оксидативних зсувів. З іншого боку, зміни основних функцій кишечника під впливом стресу відбуваються на складі симбіотичної мікрофлори, спостерігаються зміни рівня нейротрансмітерів та прозапальних цитокінів, що в свою чергу також може впливати на кількісний та видовий склад мікрофлори [Collins, Bercik, 2009]. Іншим чинником, що призводить до розвитку ерозивних процесів на слизових оболонках травного каналу є використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Як системне ускладнення застосування нестероїдних препаратів розвиваються гастропатії, а також може уражатися тонка та товста кишка.

У патогенезі НПЗП-індукованої ентеропатії важливу роль відіграють мікроекологічні зміни. Показано, що пряма дія НПЗП та опосередкований вплив через індукуючу активність ліпополісахаридів грамнегативних бактерій спричинює активування Toll-подібних рецепторів. Останні відіграють ключову роль у внутрішньоклітинних механізмах розвитку виразкових ушкоджень у кишці, стимулюючи прозапальні цитокіни. З іншого боку, нормосимбіоти виявляють протективну дію на слизову

оболонку тонкої кишки, обмежуючи проліферацію умовно-патогенної мікрофлори і відновлюючи нормальну функцію біоплівки.

Як за умов норми, так і при патології, система нітрогену оксиду (NO), що включає субстрат L-аргінін, ферменти NO-синтази (NOS) та безпосередньо продукт NO, відіграє важливу роль у регуляції нормального функціонування органів травної системи. Зміни мікрофлори кишки у зв'язку зі станом системи L-аргінін/NO-синтаза/нітрогену оксид у тонкій та товстій кишці за умов поєднання впливу стресу та НПЗП вивчено недостатньо.

Метою нашої роботи було визначення впливу блокування циклооксигенази за умов водно-іммобілізаційного стресу (ВІС) на стан мікрофлори кишечника білих щурів на тлі зміни показників NO-синтазної системи.

### Матеріали та методи

Дослідження проводили на 30 білих щурах масою 180-250 г, згідно з вимогами етики, передбаченими положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей.

Тварин було розподілено на 3 групи: 1) контрольні тварини (n=10); 2) тварини, яким моделювали водно-іммобілізаційний стрес (ВІС) шляхом іммобілізації тварин у пластиковому контейнері, після чого останній за-

нурювали вертикально у воду ( $23 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ) до рівня мечо-подібного відростка тварини упродовж 5 год. ( $n=10$ ); 3) тварини, яким вводили неселективний блокатор циклооксигенази (ЦОГ) напроксен у дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання ВІС ( $n=10$ ).

На тлі знеболювання тварин декапітували, виділяли кишку і промивали її фізіологічним розчином. Для посіву відбирали 4 ділянки кишки: дванадцятипала (ДП), клубова (КК), проксимальний (ПТ) та дистальний (ДТ) відділи товстої кишки. Для дослідження біохімічних показників механічно відділяли слизову оболонку тонкої (СОТнК) та товстої (СОТоК) кишки.

При проведенні мікробіологічних досліджень використовували класичний культуральний метод [Климнюк та ін., 2004]. Досліджували наявність та встановлювали кількісний показник у відповідних відділах кишечника наступних мікроорганізмів: ентеро-коків, ешерихій та ентеробактерій-опортуністів (протеї, клібсієли, ентеробактери), лактобацил та біфідобактерій; анаеробів клостридіальної групи.

Призначені для посіву фрагменти кишок розрізали, очищали порожнину від залишків вмісту, зіскряб із слизової зважували і розводили у ізотонічному розчині і здійснювали посів на щільні поживні середовища та у піврідкий тіогліколевий агар та стандартне середовище (MRS-агар) для виявлення лакто-бацил, середовище Блаурока для дослідження біфідофлори та у середовище Кітта-Тароцці для виявлення клостридій.

Оцінку системи L-аргінін /NO-синтази/ NO у гомогенатах СОТнК та СОТоК проводили за активністю NO-синтази [Сумбаев, Ясинская, 2000]; вміст нітрит аніону за допомогою реактиву Грісса [Green et al., 1982], активність аргінази за методом [Geyer, Dabich, 1971]. Для оцінки процесів ліпопероксидації визначали вміст ТБК-активних продуктів [Тимурбулатов, Селезнев, 1981].

## Результати. Обговорення

У тварин контрольної групи ентерококи виявлено у всіх досліджених відділах кишки (табл. 1). Причому їх кількість поступово зростала від  $4,8 \pm 0,32$  (ДП) до  $5,2 \pm 0,55$  Іг КУО /г (ПТ). У ДТ виявлено дещо меншу кількість ентерококів -  $4,9 \pm 0,32$  Іг КУО /г, що відповідає даним літератури [Аманов, 1983]. Популяційний рівень ешерихій закономірно зростав у напрямку від ПТ до ДП і склав відповідно  $2,0 \pm 0,15$  та  $6,0 \pm 0,48$  Іг КУО/г. Встановлено присутність лактобацил у всіх досліджених відділах кишечника у кількості  $3,4 \pm 0,48$  -  $8,0 \pm 0,54$  Іг КУО/г. Біфідофлора виявлялася в усіх зразках у дещо менших кількостях (від  $3,0 \pm 0,3$  до  $7,5 \pm 0,60$  Іг КУО/г). Показники клостридій зростали у напрямку ДТ від  $2,7 \pm 0,28$  до  $5,0 \pm 0,48$  Іг КУО/г. Умовно-патогенні ентеробактерії виявлено лише в ПТ у 25 % тварин (рис. 1).

У тварин контрольної групи як в СОТнК, так і в СОТоК домінувала активність sNOS, що становила  $0,58 \pm 0,1$  та  $0,49 \pm 0,09$  нмоль/хв·г, відповідно, тоді як рівень активності iNOS був порівняно незначним при стабільній активності аргінази. Вміст ТБК-активних продуктів не перевищував 240,7 мкмоль/г, що свідчить про низьку інтенсивність процесів ліпопероксидації у тварин контрольної групи (табл. 2).

За умов п'ятигодинного ВІС було виявлено зменшення кількості ентерококів у КК з тенденцією їх активації у ДТ: зростання від  $4,9 \pm 0,30$  до  $5,5 \pm 0,23$  Іг КУО/г. Аналіз кількості ешерихій та їх розподіл в різних частинах кишки, на відміну від показників тварин контрольної групи, дозволив констатувати відсутність їх у ДП та активацію у КК та ПТ з деяким зменшенням їх кількості в ДТ (до  $4,3 \pm 0,50$  проти  $5,6 \pm 0,48$  Іг КУО/г у контролі). Кількісні показники лактобацил у різних відділах кишки за умов стресу суттєво не змінювалися. Популяційний рівень біфідобактерій мав тенденцію до зростання у

**Таблиця 1.** Популяційний рівень бактерійних симбіонтів у різних відділах кишки за умов ВІС, ВІС+напроксен та в інтактних тварин (Іг КУО/г).

Групи тварин	Мікроорганізми					
	Орган	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Clostridium spp.</i>
Інтактні тварини	Дванадцятипала кишка	$4,8 \pm 0,32$	$2,0 \pm 0,15$	$3,4 \pm 0,40$	$3,0 \pm 0,30$	$2,7 \pm 0,28$
	Клубова кишка	$4,8 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,36$	$4,4 \pm 0,32$	$3,8 \pm 0,28$	$3,8 \pm 0,30$
	Проксимальний відділ товстої кишки	$5,2 \pm 0,55$	$4,7 \pm 0,42$	$6,5 \pm 0,70$	$6,0 \pm 0,54$	$4,0 \pm 0,44$
	Дистальний відділ товстої кишки	$4,9 \pm 0,30$	$5,6 \pm 0,48$	$8,0 \pm 0,54$	$7,5 \pm 0,60$	$5,0 \pm 0,48$
Водно-іммобілізаційний стрес	Дванадцятипала кишка	$4,0 \pm 0,42$	0	$3,2 \pm 0,30$	$4,1 \pm 0,40$	$2,8 \pm 0,20$
	Клубова кишка	$4,5 \pm 0,50$	$4,0 \pm 0,46$	$4,5 \pm 0,50$	$5,0 \pm 0,52$	$4,0 \pm 0,38$
	Проксимальний відділ товстої кишки	$5,8 \pm 0,48$	$5,3 \pm 0,36$	$6,4 \pm 0,58$	$6,3 \pm 0,54$	$4,1 \pm 0,40$
	Дистальний відділ товстої кишки	$5,5 \pm 0,23\#$	$4,3 \pm 0,50$	$8,5 \pm 0,72$	$7,8 \pm 0,62$	$4,2 \pm 0,40$
Водно-іммобілізаційний стрес + напроксен	Дванадцятипала кишка	$4,6 \pm 0,52$	0	$4,0 \pm 0,34$	$4,2 \pm 0,50$	$3,0 \pm 0,35$
	Клубова кишка	$4,8 \pm 0,50$	$2 \pm 0,20$	$4,0 \pm 0,42$	$5,2 \pm 0,50$	$4,0 \pm 0,39$
	Проксимальний відділ товстої кишки	$5,8 \pm 0,64$	$4,2 \pm 0,34$	$6,0 \pm 0,55$	$6,4 \pm 0,63$	$5,0 \pm 0,60$
	Дистальний відділ товстої кишки	$5,0 \pm 0,48$	$6,2 \pm 0,60^{##}$	$8,6 \pm 0,60$	$7,8 \pm 0,50$	$5,1 \pm 0,52$

Примітки: # р 0,05 порівняно до контрольного показника; ## р 0,05 порівняно до показників водно-іммобілізаційного стресу.



**Рис. 1.** Частота висівання опортуністичних ентеробактерій з клубової кишки щурів за умов ВІС та ВІС+напроксен та в інтактних тварин (у %).

клубовій та товстій кишках, тоді як клостридіальна мікрофлора у всіх відділах кишки, крім дистального мала тенденцію до підвищення. У всіх тварин виявлено умовно-патогенні ентеробактерії в проксимальному відділі товстої кишки.

Зміни мікрофлори супроводжувалися значними коливаннями показників NO-синтазної системи. Так, ВІС спричинював значну активацію iNOS у досліджуваних відділах кишки, яка в СОТнК зростала втричі, а в СОТоК приблизно у 5 разів ( $p < 0,01$ ) за умов зниження активності cNOS та рівня активності аргінази. Моделювання ВІС спричинювало активацію процесів ліпо-пероксидації: зростання вмісту ТБК-активних продуктів складало 13 - 19 %. Макроскопічно деструктивних змін у СОТнК та СОТоК при дії ВІС не спостерігалось. При дослідженні мікрофлори різних відділів кишки тварин, які на тлі ВІС отримували напроксен, відзначили зростання ентерококів у тонкій кишці (до  $5,8 \pm 0,64$  ІgКУО/г), подібно як при самостійному ВІС. Кількісні зміни з боку ешерихій полягали у зниженні їх вмісту в порівнянні з контролем у КК та ПТ із вираженим зростанням їх кількості у ДП (до  $6,2 \pm 0,48$  проти  $5,6 \pm 0,6$  ІgКУО/г у контролі). Зафіксовано збільшення популяційного рівня лактобактерій у ДП та ДТ, а також біфідобактерій і клостридій у всіх досліджених відділах. У третини тварин виявлено ентеробактерії-опортуністи.

Введення НПЗП на тлі ВІС зумовлювало суттєві зміни показників NO-синтазної системи. Так, напроксен спричинював підвищення активності cNOS у СОТнК та СОТоК на 12,5 % та 43 % ( $p < 0,05$ ), відповідно, порівняно до показників при самостійному ВІС. При цьому активність iNOS в СОТоК знижувалась практично вдвічі. Активність аргінази за умов неселективного інгібування ЦОГ на тлі ВІС залишалася нижчою, ніж у інтактних тварин.

Аналізуючи отримані результати, слід відзначити комплексний характер ульцерогенної дії стресу - із залученням у механізми її розвитку різних чинників [Lagauche et al., 2009]. Враховуючи те, що стрес тривав упродовж 5 год., більш виражено змінювалась активність системи NOS/NO та процесів ліпопероксидації, тоді як за вка-

заних умов серед досліджуваної мікробіоти спостерігали перерозподіл кількості ентерококів та ешерихій у бік їх зростання у КК та ПТ. У ДТ відзначалась елімінація вказаних груп мікроорганізмів, що, можливо, пов'язано з активацією рухової активності кишки за умов стресу. Доведено, що адреналін-індукований стрес призводить до різкого підвищення активності iNOS та інтенсивності процесів ліпопероксидації при практично відсутніх макроскопічних змінах у СОТоК та СОТнК [Шамро та ін., 2011]. Подібні зміни активності iNOS та процесів ліпопероксидації спостерігались за умов ВІС. При аналізі ранніх змін активності різних прозапальних ензимів (iNOS, мієлопероксидаза, ЦОГ-2) зафіксовано, що зростання активності та експресії iNOS може служити найчутливішим маркером, що відображає ініціацію біохімічних змін, що призводять до розвитку деструктивних ушкоджень.

Блокування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном на тлі ВІС виявило зниження рівня активності iNOS у СОТнК та СОТоК у порівнянні з показниками ВІС, подібні зміни активності iNOS при дії напроксену на тлі ВІС спостерігались в слизовій оболонці шлунка [Фоменко та ін., 2014]. Це зумовлено тим, що між системами ЦОГ/ПГ та NOS/NO існують тісні взаємозв'язки: NO може безпосередньо стимулювати експресію ЦОГ та біосинтез ПГ шляхом прямої його дії на гем простетичної групи. З іншого боку ПГ регулюють активність NOS. У зв'язку з цим, блокування активності ЦОГ призводить до зниження активності NOS (у першу чергу, iNOS) та знижувало продукцію NO.

Відомо, що при застосуванні неселективних НПЗП наслідком блокування активності ЦОГ є суттєве зменшення продукції ПГ, що за фізіологічних умов здійснюють цитопротекторні ефекти в органах травної системи. Слід відзначити, що селективне інгібування ЦОГ-1

**Таблиця 2.** Зміни активності NO-синтаз, аргінази, вмісту нітрит-аніону та ТБК-активних продуктів у гомогенатах СОТнК та СОТоК.

	Орган	Інтактні тварини	ВІС	ВІС+напроксен
ТБК-активні продукти мкмоль/готк	СОТнК	191,0±9,9	237,0±6,8*	221,0±7,8#
	СОТоК	240,7±5	267,4±6,0	277,1±7,3
Нітрит аніон мкмоль/г	СОТнК	17,2±1,3	20±0,75*	20±0,81
	СОТоК	17,6±1,3	20,5±1,1*	18,2±1,7
iNOS нмоль/хвог	СОТнК	0,24±0,06	0,69±0,10*	0,39±0,14#
	СОТоК	0,23±0,08	1,1±0,2**	0,54±0,23#
cNOS нмоль/хвог	СОТнК	0,58±0,1	0,22±0,07*	0,32±0,12
	СОТоК	0,49±0,09	0,17±0,06*	0,30±0,09
Аргіназа мкмоль/хв·мг	СОТнК	0,32±0,04	0,22±0,022	0,22±0,03
	СОТоК	0,38±0,08	0,18±0,03*	0,22±0,04

**Примітка:** \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  порівняно з інтактними тваринами; #  $p < 0,05$  порівняно до показників водно-іммобілізаційного стресу.

не викликало ушкоджень слизової оболонки, однак також призводило до зниження синтезу ПГЕ2. Ушкоджуюча дія НПЗП у тонкій кишці за умов їх тривалого введення пов'язана з їх рециркуляцією: після всмоктування НПЗП у тонкій кишці, вони надходять у печінку, у складі жовчі в подальшому виділяються в дванадцятипалу кишку і викликають деструктивний вплив на епітеліальні клітини.

При блокуванні ЦОГ 1/ЦОГ2 напроксеном на тлі ВІС зміни популяційних рівнів основних симбіонтів пов'язані з пригніченням утворення нітрогену оксиду, який має бактерицидну дію і може відігравати роль селективного фактора в мікробних асоціаціях, та зниженням утворення ПГ, що супроводжується змінами моторики кишки, і відповідно сповільнює елімінацію окремих груп мікроорганізмів (ешерихій та ентерококів).

У попередніх дослідженнях було показано, що введення НПЗП гризунам викликає мікроекологічні зміни, що є одним із факторів розвитку деструктивних ушкоджень кишки. Це в першу чергу стосується суттєвого зростання кількості грамнегативних бактерій. Низка мікроорганізмів, які мають нітрозоредуктазну активність, також бере участь в утворенні NO, зокрема такою властивістю володіють лактобацили та біфідобактерії [Lundberg, Weitzberg, 2013].

Таким чином, блокування ЦОГ на тлі стресу є фактором розвитку дисбіозу, що відбувається одночасно зі змінами нітрито-оксидативного стану кишки щурів. Це може бути обумовлено тим, що, інгібітори ЦОГ-1/ЦОГ-2, порушуючи стабільність мутуалістичної системи "організм господаря - мікроорганізм" обмежують позитивні функції нормосимбіонтів, зсуваючи їх активність у бік реалізації патогенних потенцій.

### Список літератури

- Аманов А.Н. Количественные взаимоотношения отдельных представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных (крыс) в норме и при иммуносупрессии имураном / А.Н. Аманов // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. - 1983. - № 6. - С. 77-81.
- Вплив вітаміну С на механізми цитопротекції, ліпопероксидації та активність NO-синтази при стресі та експериментальному коліті у щурів / Н.Р. Шамро, Н.Б. Панасюк, І.С. Фоменко та ін. // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - Т. 3, № 86. - С. 159-163.
- Особливості впливу нестероїдних протизапальних препаратів на показники NO-синтазної системи у слизовій оболонці шлунка щурів за умов стресу / І.С. Фоменко, Т.І. Бондарчук, Л.П. Білецька та ін. // Фізіологічний журнал. - 2014. - № 2. - С. 128.
- Практична мікробіологія / Климнюк С.І., Ситник І.О., Творко М.С., Широбоков В.П. - Тернопіль: Укрмедкнига. - 2004. - 438 с.
- Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В.В. Сумбаев, И.М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. - 2000. - № 3. - С. 3-7.
- Тимурбулатов М.А. Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М.А. Тимурбулатов, Е.И. Селезнев // Лабораторное дело. - 1981. - № 4. - С. 209-211.
- Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids / L.C. Green, D.A. Wagner, J. Glogowski et al. // Anal. Biochem. - 1982. - № 126. - P. 131-138.
- Collins S.M. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease / S.M. Collins, P. Bercik // Gastroenterology. - 2009. - 136. - P. 2003-2014.
- Geyer J.W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J.W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. - 1971. - 39, № 2. - P. 412-417.
- Larauche M. Corticotropin releasing factor signaling in colon and ileum: regulation by stress and pathophysiological implications / M. Larauche, C. Kiank, Y. Tache // J. Physiol. Pharmacol. - 2009. - 60, № 7. - P. 33-46.
- Lundberg J.O. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract / J.O. Lundberg, E. Weitzberg // Gut. - 2013. - 62. - P. 616-626.

**Гураль А.Р., Фоменко І.С., Шикла Р.Г., Панасюк Н.Б., Склярів А.Я., Корнейчук Е.П.**  
**ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКА І ЗМІНЕННЯ NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ ОСТРОГО СТРЕССА І БЛОКИРОВАНИЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ**

**Резюме.** Изучено влияние блокирования циклооксигеназы в условиях водно-иммобилизационного стресса на изменение показателей NO-синтазной системы, процессов липопероксидации и состояние микрофлоры в тонкой и толстой кишках. Показано, что водно-иммобилизационный стресс сопровождается резким возрастанием активности iNOS, повышением процессов липопероксидации в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки, а также изменением микрофлоры: количество эшерихий увеличивалось, энтерококков уменьшалось в тонкой и возрастало в толстой кишке. Отмечено пролиферацию оппортунистических энтеробактерий в подвздошной кишке. Блокирование циклооксигеназы напроксеном на фоне водно-иммобилизационного стресса сопровождалось снижением активности iNOS в тонкой и толстой кишках сравнительно с показателями стресса, одновременно усиливалась активность cNOS в толстой кишке. При этом наблюдалась активация энтерококков в двенадцатиперстной кишке, резкое уменьшение эшерихий в подвздошной кишке, умеренное снижение содержания последних в проксимальной части толстой кишки, а увеличение - в дистальной ее части. Дисбиоз, активация процессов липопероксидации и изменения показателей NO-синтазной системы в условиях совместного действия стресса и блокирования циклооксигеназы могут создавать предпосылки для развития деструктивных изменений, лежащих в основе энтеропатий.

**Ключевые слова:** стресс, нестероидные противовоспалительные препараты, оксид азота, микрофлора.

**Hural' A.R., Fomenko I.S., Shykula R.G., Panasyuk N.B., Sklyarov A.Ya., Korniyuchuk O.P.**  
**CHARACTERISTIC OF INTESTINAL MICROFLORA AND CHANGES OF NO-SYNTASE SYSTEM UNDER COMBINED ACTION OF ACUTE STRESS AND CYCLOOXYGENASE BLOCKAGE**

**Summary.** In experiments on rats with modeled water-restrained stress it was studied the influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on changes of NO-synthase system parameters, processes of lipoperoxidation and the status of microflora in small and large intestines. It was shown, that the water-restrained stress was accompanied by the considerable increase of iNOS activity and the rise of lipoperoxidation processes intensity. The increase of *Escherichia coli* content and the decrease in *Enterococcus* spp. concentration in the small intestine with their simultaneous rise in the large intestine was notices under these conditions. Proliferation of opportunistic enterobacteriae in iliac was marked. Cyclooxygenase blockage with naproxen prior to water-restrained stress model was accompanied by the decrease of iNOS in small and large intestines with the synchronous rise of cNOS activity in the large intestine as compared with indexes in stress. The moderate increase in *Enterococcus* spp. content in duodenum with the rise of *Escherichia coli* concentration in the ileum was shown. *Escherichia coli* decreased in the proximal part of the large intestine and decreased in its distal part. Disbiosis, intensification of lipoperoxidation processes and changes in NO-synthase system parameters under condition of simultaneous action of stress and cyclooxygenase blockage can create preconditions for the development of destructive changes and enteropathias.

**Key words:** stress, NSAIDs, nitric oxide, microflora.

Стаття надійшла до редакції 9.12.2013 р.

Гураль Адріана Романівна - старший лаборант кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38 067 439-33-21; e-mail: adriana\_herman@i.ua

Шикюла Роксолана Григорівна - доцент кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38 097 373-11-29

Корнійчук Олена Петрівна - зав. каф мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38 097 225-58-72

Склярів Олександр Якович - д-р мед н, проф., зав. каф біохімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; +38 067 938-37-23; sklyarov@meduniv.lviv.ua

Фоменко Ірина Степанівна - к. біол. н, доцент кафедри біохімії; +38 050 690055056; biochemistry@meta.ua

Панасюк Наталія Богданівна - к. мед. н, асистент кафедри біохімії; +38 093 228-91-03

© Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А.

УДК: 616.37-031.64-018.1:616-097]:616.379-008.64]-092.9

**Путілін Д.А., Камишний О.М., Коновалова О.О., Камишна В.А.**

Запорізький державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (пр.-т Маяковського 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)

## ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ TLR2 І TLR4 АДИПОЦИТАМИ ПАРАПАНКРЕАТИЧНОЇ КЛІТКОВИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

**Резюме.** Досліджено вплив експериментального цукрового діабету на експресію TLR2 і TLR4 адипоцитами парапанкреатичної клітковини у щурів лінії Вістар. Встановлено, що розвиток ЕЦД збільшував кількість TLR2<sup>+</sup> - та TLR4<sup>+</sup> - адипоцитів та переважно підвищував щільність TLR2<sup>+</sup> - і TLR4<sup>+</sup> - рецепторів на їх мембрані. Введенням метформіну діабетичним щурам знижали загальну кількість TLR2<sup>+</sup> - адипоцитів на 16 % (ЕЦД1) - 22 % (ЕЦД2), TLR4<sup>+</sup> - адипоцитів на 36 % (ЕЦД1), супроводжувалися зменшенням щільності TLR2<sup>+</sup> - і TLR4<sup>+</sup> - рецепторів на поверхні жирових клітин.

**Ключові слова:** експериментальний цукровий діабет, адипоцит, TLR2, TLR4.

### Вступ

Картина патогенезу ЦД як першого, так і другого типу свідчить про активну участь імунних механізмів в

порушенні ендокринної функції панкреатичних острівців [Jin, 2013; Culina, 2013]. В свою чергу, в ос-