

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Винницький національний медичний університет ім. Н.И. Пирогова

Иммунотропные свойства пробиотиков

Благодаря исследованиям Луи Пастера и Ильи Мечникова стало понятным, что нормальная микрофлора пищеварительного канала играет важную роль в поддержании здоровья организма хозяина, принимая участие в различных метаболических процессах, а также в формировании и функционировании иммунной системы (ИС) и тем самым в обеспечении противомикробной защиты. В последние годы накоплено большое количество данных о роли микрофлоры (микробиоты, микробиома) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в функционировании ИС и поддержании иммунного гомеостаза. Однако по-прежнему вопрос о возможности использования пробиотических препаратов для модуляции иммунного ответа, в частности для усиления противомикробной защиты, все еще остается предметом дискуссии, особенно в среде ряда практикующих врачей. Частично это связано с тем, что пробиотики различного состава и разных производителей отличаются как по пробиотическим, так и по иммунотропным эффектам. Между их способностью восстанавливать расстройства микробиоты и их иммуномодулирующей активностью не всегда существует прямая связь. В состав ряда пробиотиков, кроме симбионтных бактерий, могут входить и дополнительные микронутриенты, влияющие в той или иной степени на иммунный ответ. Также эффективность пробиотиков во многом зависит от форм их выпуска, которые в идеале должны обеспечить высокую биодоступность и доставку входящих в их состав пробиотических бактерий живыми и в достаточном количестве в необходимые отделы кишечника и пр. В связи с этим в рамках данной статьи приводятся данные об основных иммунотропных свойствах пробиотиков и более подробно рассматриваются возможности использования с этой целью *Lactobacillus reuteri*.

Человек и окружающая его среда образуют единую экологическую систему, находящуюся в биологическом равновесии между макро- и микроорганизмами. Число микроорганизмов, заселяющих все органы человеческого тела, составляет около 10^{14} , что примерно в десять раз больше количества собственных клеток организма человека. Самая значительная часть (около 60%) микрофлоры заселяет различные отделы ЖКТ, примерно 15-16% приходится на ротоглотку. Урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9%), заселен довольно слабо (2%). Остальная часть микроорганизмов приходится на кожные покровы. В пищеварительном канале находятся более 500 различных видов микроорганизмов с биомассой 2,5-3 кг. Большинство из них являются различными штаммами бактерий-комменсалов, которыми обильно колонизирован кишечник. Слизистая оболочка кишечника с ее криптами и ворсинками представляет собой наибольший по площади барьер между внешней и внутренней средой в человеческом организме. Комменсальные микроорганизмы кишечника формируют собственную экосистему (микробиом, или микробиоту), значение которой настолько велико, что некоторые авторы называют ее «отдельным органом внутри человеческого тела». Недавно полученные данные по определению бактериального генома микробиоты свидетельствуют о том, что число генов нашего микробиома более чем в 150 раз превосходит таковое у человека.

Вместе организм и микрофлора составляют единую экологическую систему, которая пребывает в состоянии гомеостатического равновесия или эубиоза. Наиболее важными из представителей микрофлоры являются лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus*) и бифидумбактерии (*Bifidobacterium bifidum*), составляющие основу облигатной (индигенной) флоры. К этой же группе относятся бактериоиды, клостридии, энтерококки и кишечная палочка. Видовой состав этих микроорганизмов у человека генетически детерминирован и содержание их в кишечнике относительно постоянно. При рождении у человека в кишечнике отсутствуют *L. acidophilus*, но в дальнейшем происходит колонизация и быстрый рост этих микроорганизмов. В *bifidum* первыми обнаруживаются у новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, попадая в стерильный кишечник с грудным молоком, позднее другие бактерии (*L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. brevis*) начинают заселять кишечник новорожденного в результате его контакта с окружающей средой. В отличие от облигатной, состав факультативной флоры кишечника

меняется в зависимости от действия тех или иных факторов внешней среды. Такая факультативная флора представлена условно-патогенными микроорганизмами: стафилококками, стрептококками, клостридиями, протеем, дрожжеподобными грибами и т.д. При этом неонатальное и постнатальное заселение нашего организма, особенно ЖКТ, микробами определяет характер онтогенетического развития мукозального (асоцированного со слизистыми оболочками) и системного иммунитета, а также эффективность и адекватность противомикробного ответа.

Состав микрофлоры может быть нормальным только при физиологическом состоянии организма, однако ее состав и функции могут легко нарушаться, что приводит к развитию количественных и/или качественных изменений кишечного микробиоценоза, а также появлению микроорганизмов в местах, не свойственных для их обитания. По данным современных эпидемиологических исследований, от нарушений микробиоценоза кишечника в той или иной степени страдает 90% населения планеты. Это связано с нерациональным питанием, стрессами, снижением иммунологической реактивности организма, экологическими и физико-химическими факторами внешней среды, неоправданным и бесконтрольным употреблением лекарственных препаратов, влияющих на микрофлору организма. Например, установлено, что после перенесенной острой кишечной инфекции при отсутствии адекватной терапии дисбиотические изменения в кишечнике сохраняются не менее 2-3 лет. Особенно часто нарушения микробиоценоза кишечника наблюдаются у детей первого года жизни (70-80%) и новорожденных (80-100%). В возрасте старше одного года они обнаруживаются у 60-70% детей, у здоровых детей старше 3 лет – в 30-50% случаев.

К основным функциям кишечной микрофлоры в норме относятся следующие:

- колонизационная резистентность организма (межмикробный антагонизм, торможение роста и развития патогенных микроорганизмов, предупреждение распространения гнилостных бактерий из нижних отделов толстого кишечника в верхние, поддержание кислой pH, защита экосистемы слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов);
- детоксикация (инактивация энтерокиназы, щелочной фосфатазы, предупреждение синтеза токсических аминов, аммиака, фенола, серы, диоксида серы, крезола);
- ферментативная функция (гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов);

- пищеварительная функция (повышение физиологической активности желез пищеварительного канала, усиление активности ферментов, участие в конъюгации и рециркуляции желчных кислот, метаболизме жирных кислот и билирубина, моносахаридов и электролитов);

- синтез аминокислот (аргинин, триптофан, тирозин, цистеин, лизин и др.), витаминов (группы В, К, Е, РР, Н), летучих (короткоцепочечных) жирных кислот, антиоксидантов (витамин Е, глутатион), биоаминов (гистамин, серотонин, пиперидин, ГАМК), гормонально-активных веществ (норэпинефрин, стероиды);

- антианемическая функция (улучшение всасывания и усвоения железа);

- антирахитическая функция (улучшение всасывания кальция, кальциферолов – витамин D);

- антиатеросклеротическая функция (регуляция уровня липидов, холестерина);

- антимутагенная и антиканцерогенная активность (гидролиз канцерогенов из числа продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, деконъюгации желчных и гидроксильных жирных кислот, инактивации гистамина, ксенобиотиков и проканцерогенных веществ и др.);

- иммунная функция (индукция синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, интерферона, стимуляция фагоцитоза, системы локального иммунитета, регуляция неспецифического и специфического клеточного и гуморального иммунитета, влияние на систему цитокинов).

В связи с разнообразием функций интестинального микробиома (микробиоты) одним из подходов в профилактике и комплексном лечении при многих заболеваниях в настоящее время считают применение пробиотиков – препаратов (продуктов), содержащих в адекватном количестве определенные виды живых микроорганизмов, которые вызывают изменения микрофлоры (посредством имплантации или колонизации) организма и тем самым оказывают благотворное воздействие, включая сокращение продолжительности инфекционных заболеваний либо уменьшение чувствительности к патогенам. Чрезвычайно важным механизмом действия пробиотиков (третий уровень: взаимодействие микроба и иммунной системы) является участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма. Известно, что слизистая оболочка ЖКТ обладает собственной лимфоидной тканью и относится к одному из независимых компонентов ИС, известной как ассоциированная с ЖКТ лимфоидная ткань



С.В. Зайков

(gut associated lymphoid tissue – GALT). При нормальном ее функционировании растворимые бактериальные субстраты и частички размером до 150 мкм, а также бактерии проникают в GALT двумя путями: в результате персорбции и за счет их транспортировки специальными М-клетками, расположенными в слизистой оболочке кишки в зоне лимфоидных фолликулов. В дальнейшем они вступают в контакт с паттерн-распознающими рецепторами эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, главным образом с Toll-подобными рецепторами (TLR – Toll-like receptors), распознающими экзогенные и эндогенные чужеродные субстанции. В результате посредством цепи последовательных биологических сигналов включается продукция широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов процессов регенерации и апоптоза и др. Бактериальные антигены в начале презентуются Т-хелперам (CD4) и макрофагам, которые инициируют синтез провоспалительных цитокинов. Последние одновременно с антигенами активируют незрелые В-лимфоциты с последующим созреванием и миграцией их из стенки кишки в лимфу, лимфатические узлы, селезенку, в которых происходит их активная пролиферация, созревание и трансформация в плазматические клетки, синтезирующие секреторный IgA (sIgA). В дальнейшем зрелые лимфоциты и плазматические клетки из лимфоидной ткани поступают в кровь и расселяются во всех слизистых оболочках организма. При этом до 80% их количества возвращается в ЖКТ (homing effect), где они обеспечивают адекватный синтез sIgA и повышают колонизационную резистентность слизистых оболочек макроорганизма. Аналогичные эффекты оказывают антигены нормальной микрофлоры, в том числе и входящие в состав пробиотиков.

Если защитная роль кишечной микробиоты непосредственно в пищеварительном канале, связанная с продукцией бактериоцинов, подкислением окружающей среды, образованием биопленки, конкуренцией с патогенами за питательные и ростовые факторы (т.е. колонизационная резистентность), давно уже хорошо изучена, то регуляция иммунных реакций за пределами ЖКТ, в частности в ротовой полости, респираторном и урогенитальном трактах, доказаны сравнительно недавно. В последние годы показана важная роль кишечных бактерий-комменсалов в реализации иммунного ответа против вируса гриппа, в частности в созревании вирус-специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Кроме того, *in vivo* в экспериментальных условиях истощение микробиоты вследствие

Продолжение на стр. 36.

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Иммунотропные свойства пробиотиков

Продолжение. Начало на стр. 35.

перорального приема антибиотиков существенно снижало устойчивость к интраназальному инфицированию вирусом гриппа А и увеличивало летальность среди зараженных животных, что было связано со снижением выраженности Т- и В-клеточных иммунных реакций, а также подавлением функции и миграции дендритных клеток в респираторном тракте. Полученные в эксперименте данные совпадали с результатами клинических наблюдений, свидетельствующих об утяжелении течения гриппа и других респираторно-вирусных инфекций при неоправданном приеме антибактериальных средств, что приводило к подавлению микробиоты. Молекулярные механизмы, за счет которых кишечные бактерии усиливают противовирусный ответ, различны и связаны со стимуляцией распознающих Toll-подобных рецепторов (TLR), имеющих многообразные функции. Так, TLR-2 распознают липотейховые кислоты и липопротеины бактериальных клеточных стенок. TLR-4/MD-2 являются сенсорами липополисахаридов грамотрицательных бактерий. TLR-9 распознают метилированные CpG-последовательности бактериальной ДНК. При этом ректальное введение лигандов TLR мышам восстанавливало подавленный антибиотиками противовирусный иммунный ответ и устойчивость к интраназальному заражению вирусом гриппа А. Все это свидетельствует в пользу того, что стимулирующие противоионфекционный иммунитет сигналы, полученные в нижних отделах ЖКТ, передаются в слизистые других биотопов, в частности в респираторный тракт. Установлена роль NOD-подобных рецепторов (NLR) и включающих их инфламасом как сенсоров бактериальных компонентов, активирующих противовирусный ответ. Продукты деградации клеточных стенок бактерий-комменсалов, в частности мурамилпептиды, являясь лигандами этих рецепторов, существенно усиливают противовирусную защиту организма, в частности от вирусов гриппа. Доказанные в последние годы основные механизмы иммунотропного действия пробиотиков приведены в таблице 1.

Таким образом, возможность использования пробиотиков в качестве иммунотропных средств можно считать доказанной, поскольку получены убедительные сведения об эволюционно закрепленной роли микробиоты ЖКТ в регуляции иммунного гомеостаза, а также возможности количественно и качественно корректировать микробиологические и иммунные показатели при введении симбионтных бактерий *per os*. Данные по клинически и экспериментально доказанным механизмам различного положительного, в том числе и на ИС, действия пробиотиков представлены в таблице 2.

Кроме того, в клинических условиях показаны:

- предотвращение и/или снижение выраженности инфекций респираторного тракта и других, в том числе мочеполовых, инфекционных заболеваний;
- предотвращение и/или снижение выраженности проявлений аллергических заболеваний у детей;
- снижение концентрации канцерогенных энзимов и/или гнилостных (бактериальных) метаболитов в кишечнике;

- предотвращение и/или снижение выраженности и продолжительности ротавирусной и антибиотикассоциированной диареи, а также снижение проявлений непереносимости лактозы;

- предотвращение микробных абсцессов, воспалительных и других проявлений, связанных с воспалительными желудочно-кишечными заболеваниями, избыточным ростом бактерий, а также инфекцией, вызванной *H. pylori*;

- профилактика послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным и билиарным раком;

- положительные результаты применения пробиотиков при аутоиммунных заболеваниях (в частности, при артритах).

Таким образом, суммируя вышеуказанные данные, можно полагать, что иммунотропное действие пробиотиков связано с их влиянием на: 1) антимикробную активность (снижение pH окружающей среды, секреция противомикробных пептидов, подавление бактериальной инвазии, предотвращение адгезии патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам);

2) улучшение барьерной функции (увеличение продукции слизи, усиление целостности эпителиального барьера); 3) собственно иммуномодуляцию (действие на эпителиальные и дендритные клетки, моноциты/макрофаги, В-лимфоциты, НК-клетки, Т-клетки, регулирующие мукозальный и системный баланс – Treg/Th1/Th17, миграцию и перераспределение Т-лимфоцитов).

Все это привело к тому, что в последние годы в отечественную и зарубежные классификации иммунотропных средств были включены пробиотики. Рассматривая современные пробиотики как иммунотропные средства, следует выделить ряд феноменов, которые характеризуют эти препараты и отличают их от других средств данной группы. Во-первых, это стойкость иммунотропного действия, обусловленная собственно пробиотическим эффектом. Нормализация и стабилизация количественных и качественных показателей микробиоты ЖКТ, достигнутые в результате курсового применения пробиотиков, являются фундаментом их длительного влияния на иммунный гомеостаз. Другие иммунотропные препараты, например, рекомендуемые для лечения и профилактики респираторных инфекций синтетические иммуномодуляторы, обладают достаточно кратковременным эффектом после завершения их применения. Во-вторых, входящие в состав

пробиотиков симбионтные бактерии передают не только сигналы, активирующие противоионфекционный иммунитет, но и сигналы толерантности к собственным и чужеродным антигенам, за счет чего пробиотические препараты снижают вероятность развития аллергических и аутоиммунных заболеваний. Благодаря толерогенным свойствам пробиотиков при их применении минимизирован риск гиперстимуляции ИС, что может приводить к развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний. Показательным примером толерогенной активности симбионтных бактерий является болезнь Крона, когда генетический дефект передачи противовоспалительных сигналов от компонентов бактериальных клеточных стенок – мурамилпептидов – через NOD2-рецепторы приводит к развитию тяжелого воспалительного заболевания кишечника. В-третьих, следует отметить эволюционно закрепленный механизм передачи сигналов стимуляции противоионфекционной защиты и толерантности к собственным и чужеродным антигенам из ЖКТ в другие биотопы организма, в частности в слизистые респираторного тракта и мочеполовой системы, что получило название «иммунной солидарности слизистых». При этом пробиотические препараты повторяют естественный путь регуляции системных иммунных реакций, обусловленный циркуляцией бактериальных компонентов и продуктов, а также иммунных медиаторов и клеток из ЖКТ в другие органы и ткани организма, что наиболее физиологично и безопасно.

В последние годы также получены сведения об эффективности использования пробиотиков в профилактике и лечении острых респираторных заболеваний (ОРЗ). Так, в исследовании M. de Vrese при использовании комплекса пробиотических бактерий (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) отмечено существенное снижение выраженности основных симптомов ОРЗ, в частности лихорадки, и средней продолжительности заболевания. При этом ведущим механизмом полученных положительных эффектов явилась биоценозопосредованная активация клеточного иммунитета, связанная с повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и Т-хелперов (CD4+). В ходе другого исследования прием мультипробиотического комплекса (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*) сопровождался снижением числа потенциально патогенных бактерий на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Данные ряда исследований также свидетельствуют о том, что нормализация состава облигатной микрофлоры запускает комплекс иммуноопосредованных реакций, направленных на обеспечение полноценного функционирования ИС и формирование адекватного иммунологического ответа против бактериальных и вирусных патогенов. Кроме того, положительное влияние лакто- и бифидофлоры на пролиферацию Т-регулирующих клеток способствует восстановлению баланса Th1/Th2, обуславливая становление адекватного иммунного ответа и предупреждая развитие хронических воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Рецензенты Кокрановского сообщества проанализировали результаты десяти рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 3451 человека, в том числе детей разного возраста и взрослых в возрасте около 40 лет. При этом было установлено, что пробиотики имеют преимущество перед плацебо по

Биологическое действие	Механизмы
Антимикробная активность	– снижение pH (подкисление) окружающей среды – секреция противомикробных пептидов – подавление бактериальной инвазии – предотвращение адгезии патогенных микробов
Улучшение барьерной функции	– увеличение продукции слизи – усиление целостности эпителиального барьера
Иммуномодуляция	Действие на: – эпителиальные клетки – дендритные клетки – моноциты/макрофаги – лимфоциты: – В-лимфоциты – НК-клетки – Т-клетки, в частности регуляция мукозального и системного баланса Treg/Th1/Th17 (Lopez P. et al., 2011) – миграция и перераспределение Т-клеток

Положительный эффект	Механизмы реализации
Устойчивость к кишечным инфекциям	Влияние на кишечный микробиом; адгезия к клеткам слизистой оболочки кишечника по конкурентному механизму, что препятствует адгезии патогенов; конкуренция за пищевые субстраты с патогенными бактериями; регенерирующее влияние на слизистую оболочку кишечника (эпителиальный фактор роста, масляная кислота и др.); стимуляция выработки муцина в кишечнике; иммуномодуляция путем влияния на систему провоспалительных (фактор некроза опухоли – TNF, интерферон- γ) и противовоспалительных (интерлейкин (IL)-10) цитокинов
Устойчивость к урогенитальным инфекциям	Влияние на общий и местный иммунитет; снижение адгезии возбудителей инфекции в мочеполовых путях
Эффект при заболеваниях, вызванных <i>H. pylori</i>	Продукция специфических ингибиторов (молочная кислота, бактериоцины, H ₂ O ₂)
Улучшение усвоения лактозы	Выделение бактериального фермента лактазы, способствующего расщеплению лактозы; активация пристеночного пищеварения
Модуляторное влияние на иммунную систему (общий иммунитет)	Усиление неспецифической защиты против инфекций и опухолей (повышение продукции TNF и IL-12); усиление антигенспецифического иммунного ответа (адьювантный эффект – повышение иммуногенности антигенов); повышение продукции секреторного IgA; конъюгированная линолевая кислота стимулирует фактор транскрипции PPAR γ → контроль карциногенеза и воспаления
Положительный эффект при печеночной энцефалопатии	Подавление активности уреазопродуцирующих кишечных бактерий; повышение экскреции солей желчных кислот (деконъюгация их гидролазами)
Антиканцерогенное влияние на толстый кишечник	Антагонизм в отношении кишечных микроорганизмов, выделяющих канцерогенные амины и энзимы; деактивация канцерогенов путем связывания мутагенов
Уменьшение аллергических реакций	Модуляция иммунного ответа; противодействие попаданию антигенов в системный кровоток
Влияние на уровень липидов крови, сердечно-сосудистые заболевания	Антиоксидантный эффект; ассимиляция холестерина внутри бактериальной клетки; компоненты клеточной стенки пробиотиков действуют как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

следующим критериям: число участников, перенесших хотя бы один эпизод острой респираторной инфекции (ОРИ), в группе принимавших пробиотики было меньшим на 42%; число перенесших ≥ 3 эпизода — меньше на 47% по сравнению с контрольной группой. Лицам, которые принимали пробиотики, существенно реже (на 33%) приходилось прибегать к антибиотикотерапии при лечении ОРИ, и у них в целом на 12% реже наблюдали ОРИ. Авторы пришли к выводу, что применение пробиотиков приносит существенную пользу в плане профилактики ОРИ. Вопрос о применении пробиотических культур у детей, посещающих детские дошкольные учреждения, заслуживает отдельного внимания. **Получены доказательства того, что пробиотики оказывают у них положительный профилактический эффект. В 2010 г. были опубликованы результаты пациент-ориентированного двойного слепого кластер-рандомизированного плацебо-контролируемого исследования DRINK (Decrease the Rate of Illness in Kids), согласно которым длительное (в течение 90 дней) употребление пробиотиков детьми в возрасте 3-6 лет, посещавшими школу или детский сад (n=638), привело к снижению заболеваемости инфекционной патологией на 19% по сравнению с плацебо.**

Вопрос о том, все ли пробиотические бактерии и в какой степени обладают иммуномодулирующей активностью, все еще находится в стадии изучения. Выявлены существенные межродовые, межвидовые и межштаммовые различия в иммуномодулирующей активности симбионтных бактерий. При этом обнаружены различия касались не только выраженности, но и характера иммуномодулирующих эффектов.

Показательным примером этого явилось исследование иммуномодулирующей активности 21 штамма четырех видов бифидобактерий. Часть из них в культуре мононуклеарных клеток человека *in vitro* индуцировала продукцию цитокинов Th1-профиля: интерферона- γ (ИФН- γ) и TNF. Вторая группа штаммов в основном вызывала выработку IL-17 при относительно низкой продукции ИФН- γ и TNF (Th17-профиль). Третья группа преимущественно стимулировала выработку IL-10 при низком уровне продукции Th1- и Th17-цитокинов (Treg-профиль). Следовательно, различные штаммы бифидобактерий индуцировали либо провоспалительные, либо противовоспалительные цитокины. При этом обработка различными бактериальными штаммами дендритных клеток изменяла их способность поляризовать дифференцировку незрелых T-клеток, определяя баланс субпопуляций CD4⁺ T-клеток: Th1/Th17/Treg, что имело важное значение, поскольку Th1-клетки участвуют в иммунном ответе против вирусов и внутриклеточных бактерий (микоплазмы, хламидии, легионеллы, уреоплазмы и др.), а Th17 — против внеклеточных бактерий и грибов, тогда как Treg обеспечивают иммунную толерантность и предотвращают избыточные иммунные реакции в отношении собственных и чужеродных субстанций. Различия иммуномодулирующих эффектов четырех штаммов лакто- и двух штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium longum* SP 07/3 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5) были продемонстрированы в другом исследовании. Все бактерии увеличивали экспрессию активационных маркеров на T-клетках и естественных киллеров (NK), а также усиливали цитотоксическую активность последних. Однако лактобациллы стимулировали преимущественно продукцию цитокинов Th1-профиля, а исследуемые штаммы бифидобактерий —

противовоспалительных медиаторов. При этом *B. longum* SP 07/3 и *B. bifidum* MF 20/5 способны одновременно усиливать активность основных клеточных звеньев ИС, участвующих в противовирусном ответе, и индуцировать толерантные сигналы.

Следовательно, для использования в качестве иммуномодуляторов могут быть рекомендованы лишь те пробиотики, которые включают штаммы с экспериментально и клинически доказанной иммуномодулирующей активностью. К сожалению, иммуномодулирующая активность многих клинически используемых пробиотических штаммов исследована недостаточно либо не изучена вообще, что может привести к негативным последствиям при их клиническом применении. Не является исключением и использование комплексов пробиотических штаммов, поскольку необходимо учитывать возможность синергизма в реализации одних биологических эффектов и антагонизма других, что требует дополнительных специальных исследований.

Поскольку в последние годы было доказано, что биологические свойства и функции пробиотических бактерий существенно различаются, то из их общей массы были выделены штаммы, которые имеют довольно существенные различия в механизмах действия и обладают рядом направленных функций. Это позволило подойти к разработке, созданию и внедрению в практику новых пробиотических препаратов для дифференцированной терапии различных заболеваний. В настоящее время для лечения заболеваний, в патогенезе которых ведущую роль отводится нарушениям функции ИС, используются пробиотические штаммы, действующие на третьем уровне, способные модулировать как локальные, так и системные иммунные реакции.

Согласно приведенным выше данным, основной группой пробиотических микроорганизмов с доказанной иммуномодулирующей активностью являются лакто- и бифидобактерии. Особый интерес в клинике представляют лактобактерии, которые синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты (молочную, уксусную, муравьиную, янтарную), что приводит к уменьшению pH среды кишечного содержимого и в результате этого к угнетению размножения гнилостных, патогенных микроорганизмов, обеспечивающих стабильность состава кишечной микробиоты. При этом именно *L. reuteri*, обитающая в ЖКТ человека и являющаяся гетероферментным видом, рассматривается как один из нескольких истинных природных видов лактобацилл человеческого организма. Бактерии вида *L. reuteri* впервые были описаны G. Reuter в 1980 г. Доказано, что представители этого вида угнетают рост патогенных микроорганизмов благодаря комбинации различных механизмов, включая экскрецию молочной, уксусной, а также других короткоцепочечных жирных кислот, перекиси водорода, антимикробных субстанций и бактериоцинов. *L. reuteri* превращает глицерин в сильнодействующую антимикробную субстанцию широкого спектра (реутерин), способную угнетать рост различных бактерий, включая *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium* и *Staphylococcus*, а также дрожжи, грибы, простейшие и вирусы. Реутерин в кишечнике выделяется *L. reuteri* во время анаэробного роста и стимулируется контактом с вышеприведенными и некоторыми другими бактериями. Кроме того, недавно было обнаружено и другое соединение с антимикробным действием, продуцируемое *L. reuteri*,

которое получило название реутероцилин. Данное вещество ингибирует *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria*, *Enterococcus faecium*, *H. pylori*, при этом не оказывая негативного влияния на нормальную микрофлору. Как указывалось выше, истинное действие пробиотиков проявляется в выживаемости штамма при пассаже в ЖКТ и заселении ими определенного участка пищеварительного канала. *L. reuteri* не только толерантна к кислому содержанию желудка, но и выживает в нем лучше, чем другие лактобактерии, а также обладает устойчивостью к воздействию солей желчных кислот и выраженными адгезивными свойствами к слизистой кишечника. Все это способствует тому, что пероральный прием *L. reuteri* позволяет доставлять в кишечник живые активные пробиотические штаммы лактобактерий в высокой концентрации.

В недавнем проведенном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании были доказаны положительные эффекты *L. reuteri*, связанные со стимуляцией с ее помощью количества CD4⁺ T-лимфоцитов в эпителии тонкого кишечника пациентов, а также способность данного пробиотика повышать уровень секреторного IgA в тонком и толстом кишечнике, CD4⁺ CD8⁺ клеточных популяций в кишечной *lamina propria*. Поскольку *L. reuteri* известна как доминирующий штамм в тонком кишечнике, то стимулирование ею T-хелперов в этом отделе ЖКТ может быть центральным механизмом симбиоза для улучшения состояния кишечника и мукозального иммунитета пациента. Также авторами было установлено, что *L. reuteri* усиливают иммунный ответ за счет модулирования иммунокомпетентных клеток кишечника, ингибирования TNF, стимуляции выработки IL-8, обладают противовоспалительной активностью за счет уменьшения содержания провоспалительных цитокинов. Таким образом, доказанная иммуномодулирующая активность *L. reuteri* может быть основой повышения эффективности противoinфекционного иммунитета.

В Украине в настоящее время зарегистрированы пробиотики, содержащие *L. reuteri*, в частности штамм ATCC 55730, который относится к типичным представителям нормальной кишечной флоры. Данный штамм был обнаружен у здоровых лиц в ротовой полости, желудке, тонком, толстом кишечнике, влагалище, грудном молоке. Эффективные колонизационные и иммуномодулирующие свойства препаратов, содержащих *L. reuteri*, подтверждены результатами многочисленных клинико-лабораторных исследований в странах Европы, США и Японии, в которых приняли участие свыше 4 тыс. человек, в том числе беременные женщины и новорожденные дети. Данный пробиотик успешно применяется уже более десяти лет в 40 странах мира.

Высокие колонизационные и иммуномодулирующие свойства *L. reuteri* были продемонстрированы и в ряде клинических исследований в Украине. Так, Н.В. Божко и Т.В. Маркитан (г. Киев) были доказаны положительное влияние *L. reuteri* на клиническое течение и показатели мукозального иммунитета у детей, страдающих хроническим назофарингитом. С.М. Бабанина и М.Ю. Бабанина (г. Киев) показали, что применение препарата, содержащего *L. reuteri*, в комплексной терапии детей, больных острым герпетическим стоматитом, является патогенетически обоснованным и эффективным для коррекции микробиоценоза полости рта, местного и системного иммунитета. Ими выявлено, что пероральные капли

на основе *L. reuteri* обладают антагонистической активностью в отношении условно-патогенной и патогенной микрофлоры, а также активируют иммунный ответ в отношении вируса герпеса. Использование данного пробиотика детьми способствовало повышению эффективности их лечения и более быстрому клиническому выздоровлению, что проявилось в сокращении сроков лечения на 60%, значительном уменьшении выраженности клинических проявлений заболевания, уменьшении потребности в этиопатогенетической терапии. Включение в комплексное лечение детей с острым герпетическим стоматитом препарата, содержащего *L. reuteri*, привело к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета (количество T-лимфоцитов, уровень секреторного IgA, фагоцитарная активность лейкоцитов). При этом авторами отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов при его применении.

Следует подчеркнуть, что наличие нескольких форм выпуска пробиотического препарата на основе *L. reuteri* позволяет успешно применять его не только в качестве классического пробиотика для приема внутрь, предназначенного прежде всего для нормализации состава микрофлоры кишечника, но и для восстановления состояния микробиоты и мукозального иммунитета полости рта и верхних отделов респираторного тракта. В частности, доказано, что прием препарата, содержащего *L. reuteri*, уменьшает в полости рта количество бактерий, вызывающих кариес, селективно ингибирует периодонтит-ассоциированные микроорганизмы, снижает воспаление слизистой оболочки ротовой полости, уменьшает формирование зубного налета, препятствует образованию зубного камня, улучшает состояние десен при гингивите, рекомендуется для профилактики и комплексного лечения заболеваний ротоглотки.

В заключение следует подчеркнуть, что многие пробиотические штаммы микроорганизмов обладают антагонистической активностью, но не все имеют доказанные иммуномодулирующие свойства. Раскрытие механизмов, за счет которых индигенные бактерии усиливают противoinфекционный иммунитет и передают сигналы иммунной толерантности как в ЖКТ, так и за его пределами, создало фундамент для целенаправленной иммунокоррекции с помощью пробиотических препаратов. Задача состоит в их рациональном и целенаправленном применении с учетом индивидуальных особенностей микробиоценоза и функционального состояния иммунной системы конкретного макроорганизма. Именно при таком подходе в клинической практике с учетом биологических свойств пробиотических бактерий, их активности на различных уровнях взаимодействия с макроорганизмом возможно разработать дифференцированный подход к выбору оптимального препарата для лечения определенного заболевания, с учетом ведущего звена его патогенеза. Пробиотические препараты на основе *L. reuteri* обладают доказанными иммуномодулирующей активностью и клинической эффективностью, а также изученными механизмами действия, в связи с чем представляют собой средство выбора для профилактики/коррекции микробиоценоза и вторичной иммунной недостаточности, в частности для предотвращения инфекций полости рта, ЛОР-органов и ЖКТ и связанных с ними осложнений.

Список литературы находится в редакции. 3