

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. 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 противомикробного иммунитета, 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 симбионных 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 бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*), составляющие основу облигатной (индигенной) флоры. К этой же группе относятся бактероиды, 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. *B. 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, протеом, дрожжеподобными грибами и т.д. При этом неонатальное и постнатальное заселение нашего организма, особенно ЖКТ, микробами определяет характер онтогенетического развития мукосального (ассоциированного 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 кислот и гидроксирования 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 (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 паттернраспознающими



С.В. Зайков

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 микрофлоры 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 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

Таблиця 1. Доказані механізми імунотропного дії пробіотиків

Біологічне діє	Механізми
Антимікробна активність	– зниження рН (подкислення) оточуючої середовища – секреція протимікробних пептидів – податвлення бактеріальної інвазії – протидотвращення адгезії патогенних мікробів
Улучшення бар'єрної функції	– збільшення продукції слизи – зміцнення цілостності епітеліального бар'єра
Імунотропність	Діє на: – епітеліальні клітини – дендритні клітини – моноцити/макрофаги – лімфоцити: – В-лімфоцити – NK-клітини – Т-клітини, в частині регуляції мукозального і системного балансу Treg/Th1/Th17 (Lopez P. et al., 2011) – міграція і перерозподіл Т-кліток

механізми, за рахунок яких кишечні бактерії посилюють протівірусний відгук, різні і пов'язані з стимуляцією розпізнаючих Toll-подібних рецепторів (TLR), існуючих багатоблибних функцій. Так, TLR-2 розпізнають ліпидні кислоти і ліпопротеїни бактеріальних клітинних стінок. TLR-4/MD-2 являються сенсорами ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. TLR-9 розпізнають неметилізовані CpG-послідовності бактеріальної ДНК. При цьому ректальне введення лігандів TLR мишам відновлювало податвленний антибіотиками протівірусний імунний відгук і стійкість до інтраназального зараження вірусом гриппа А. Все це свідчить на користь того, що стимулюючі протівірусний імунітет сигнали, отримані в нижніх відділах ЖКТ, передаються в слизові інші біотопи, в частині в респіраторний тракт. Установлено роль NOD-подібних рецепторів (NLR) і включаючих їх інфламмасом як сенсорів бактеріальних компонентів, активуючих протівірусний відгук. Продукти деградації клітинних стінок бактерій-комменсалів, в частині мурамилпептиди, являються лігандами цих рецепторів, суттєво посилюють протівірусну захист організму, в частині від вірусів гриппа. Доказані в останні роки основні механізми імунотропного дії пробіотиків приведено в таблиці 1.

Таким чином, можливість використання пробіотиків як імунотропних засобів можна вважати доказаною, оскільки отримано переконливі дані про еволюційно закріплену роль мікробиоти ЖКТ в регуляції імунного гомеостазу, а також можливість кількісно і якісно коригувати мікробіологічні і імунні показники при введенні симбіотичних бактерій *per os*. Дані по клінічній і експериментальному доказанню механізмів різного роду дії пробіотиків представлено в таблиці 2.

Крім того, в клінічних умовах показано:

- протидотвращення і/або зниження вираженості інфекцій респіраторного тракту і інших, в тому числі мочеполових, інфекційних захворювань;
- протидотвращення і/або зниження вираженості проявів алергічних захворювань у дітей;
- зниження концентрації канцерогенних ензимів і/або гнилолюбних (бактеріальних) метаболітів в кишечнику;
- протидотвращення і/або зниження вираженості і тривалості ротавірусної і антибіотикасоцірованої діареї, а також зниження проявів непереносимості лактози;
- протидотвращення мікробних аберацій, запалювальних і інших проявів, пов'язаних з запалювальними жодочно-кишковими захворюваннями, надмірним ростом бактерій, а також інфекцією, викликованою *H. pylori*;

- протидотвращення післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих колоректальним і билиарним раком;

- позитивні результати застосування пробіотиків при аутоімунних захворюваннях (в частині, при артритах).

Таким чином, сумуючи вищезазначені дані, можна вважати, що імунотропна діє пробіотиків пов'язана з їх впливом на: 1) антимікробну активність (зниження рН оточуючої середовища, секреція протимікробних пептидів, податвлення бактеріальної інвазії, протидотвращення адгезії патогенних мікроорганізмів до епітеліальних кліток); 2) зміцнення бар'єрної функції (збільшення продукції слизи, зміцнення цілостності епітеліального бар'єра); 3) власну імунотропність (діє на епітеліальні і дендритні клітини, моноцити/макрофаги, В-лімфоцити, NK-клітини, Т-клітини, регулюючі мукозальний і системний баланс – Treg/Th1/Th17, міграцію і перерозподіл Т-лімфоцитів).

Все це привело до того, що в останні роки в українську і зарубіжну класифікації імунотропних засобів були включені пробіотики. Розглядаючи сучасні пробіотики як імунотропні засоби, слід виділити ряд феноменів, які характеризують ці препарати і відрізняють їх від інших засобів даної групи. Во-перше, це стійкість імунотропного дії, обусловлена власною пробіотичним ефектом. Нормалізація і стабілізація кількісних і якісних показників мікробиоти ЖКТ, досягнуті в результаті курсового застосування пробіотиків, являються фундаментом їх тривалого впливу на імунний гомеостаз. Другі імунотропні препарати, наприклад, рекомендує для лікування і протидотвращення респіраторних інфекцій синтетичні імунотропні засоби, мають достатньо тривалим ефектом після завершення їх застосування. Во-друге, входячи в склад пробіотиків симбіотичні бактерії передають не тільки сигнали, активуючі протівірусний імунітет, но і сигнали толерантності до власних і чужорідних антигенів, за рахунок чого пробіотичні препарати знижують ймовірність розвитку алергічних і аутоімунних захворювань. Благодаря толерантним властивостям пробіотиків при їх застосуванні мінімізовано ризик гіперстимуляції ІС, що може призводити до розвитку алергічних і аутоімунних захворювань. Показальним прикладом толерантності активності симбіотичних бактерій являється хвороба Крона, коли генетичний дефект передачі протівірусних сигналів від компонентів бактеріальних клітинних стінок – мурамилпептидів – через NOD2-рецептори призводить до розвитку важкого запалювального захворювання кишечника.

Таблиця 2. Механізми впливу пробіотиків на здоров'я людини

Позитивний ефект	Механізми реалізації
Устойчивість до кишечних інфекцій	Вплив на кишечний мікробіом; адгезія до кліток слизової оболонки кишечника по конкурентному механізму, що протидотвращає адгезію патогенів; конкуренція за харчові субстрати з патогенними бактеріями; регенеруюче вплив на слизову оболонку кишечника (епітеліальний фактор росту, масляна кислота і др.); стимуляція виробки муцину в кишечнику; імунотропність шляхом впливу на систему протівірусних (фактор некрозу опухли – TNF, інтерферон- $\gamma$ ) і протівірусних (інтерлейкін (IL-10) цитокінів
Устойчивість до уrogenітальних інфекцій	Вплив на загальний і місцевий імунітет; зниження адгезії возбудителів інфекції в мочеполових шляхах
Ефект при захворюваннях, викликаних <i>H. pylori</i>	Продукція специфічних інгібіторів (молочна кислота, бактеріоцини, $H_2O_2$ )
Улучшення засвоєння лактози	Виділення бактеріального ферменту лактази, сприяючого розщепленню лактози; активація пристеночного травлення
Модуляторний вплив на імунну систему (загальний імунітет)	Усилення неспецифічної захисту проти інфекцій і опухли (збільшення продукції TNF і IL-12); посилення антигенспецифічного імунного відгуку (адьювантний ефект – збільшення імунності антитіл); посилення продукції секреторного IgA; кон'югована лінолева кислота стимулює фактор транскрипції PPAR $\gamma$ → контроль карциногенезу і запалення
Позитивний ефект при печеночній енцефалопатії	Податвлення активності уреазопродукувальних кишечних бактерій; збільшення екскреції солей жодчних кислот (декон'югація їх гідролізами)
Антиканцерогенний вплив на товстий кишечник	Антагонізм в отношении кишечних мікроорганізмів, виділяючих канцерогенні аміни і ензими; деактивація канцерогенів шляхом зв'язування мутагенів
Зменшення алергічних реакцій	Модуляція імунного відгуку; протидотвращення попаданню антигенів в системний кровоток
Вплив на рівень ліпідів крові, серцево-судинні захворювання	Антиоксидантний ефект; асиміляція холестерину всередині бактеріальної клітки; компоненти клітинної стінки пробіотиків діють як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

В-третьє, слід відзначити еволюційно закріплену механізм передачі сигналів стимуляції протівірусної захисту і толерантності до власних і чужорідних антигенів з ЖКТ в інші біотопи організму, в частині в слизові респіраторного тракту і мочеполової системи, що отримало назву «імунної солідарності слизових». При цьому пробіотичні препарати повторюють естественний шлях регуляції системних імунних реакцій, обусловлений циркулюючою бактеріальними компонентами і продуктами, а також імунних медіаторів і кліток з ЖКТ в інші органи і ткани організму, що найбільш фізіологічно і безпечно.

В останні роки також отримано дані про ефективність застосування пробіотиків в протидотвращенні і лікуванні острих респіраторних захворювань (ОРЗ). Так, в дослідженні M. de Vrese при застосуванні комплексу пробіотичних бактерій (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5) відзначено суттєве зниження вираженості основних симптомів ОРЗ, в частині лихомарки, і середньої тривалості захворювання. При цьому ведучим механізмом отриманих позитивних ефектів являється біоценозопосередована активація клітинного імунітету, пов'язана з збільшенням рівня цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+) і Т-хелперів (CD4+). В ході другого дослідження прийом мультипробіотичного комплексу (*Lactobacillus GG*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*) супроводжувався зменшенням числа потенціально патогенних бактерій на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів. Дані ряду досліджень також свідчать про те, що нормалізація складу облигатної мікрофлори запускає комплекс імунотропних реакцій, направлених на забезпечення повноцінного функціонування ІС і формування адекватного імунологічного відгуку проти бактеріальних і вірусних патогенів. Крім того, позитивний вплив

лакто- і бифідофлори на проліферацію Т-регулюючих кліток сприяє відновленню балансу Th1/Th2, збільшуючи становлення адекватного імунного відгуку і протидотвращаючи розвиток хронічних запалювальних, аутоімунних і алергічних захворювань.

Рецензенти Кокрановського товариства проаналізували результати десяти рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень з участю 3451 людини, в тому числі дітей різного віку і дорослих в віці близько 40 років. При цьому було встановлено, що пробіотики мають перевагу перед плацебо по наступним критеріям: число учасників, перенесших хоча б один епізод острих респіраторної інфекції (ОРИ), в групі приймалих пробіотики було меншим на 42%; число перенесених  $\geq 3$  епізодів – менше на 47% порівняно з контрольною групою. Людей, які приймали пробіотики, суттєво рідше (на 33%) приходилося прибувати до антибіотикотерапії при лікуванні ОРИ, і у них в цілому на 12% рідше спостерігалися ОРИ. Автори дійшли до висновку, що застосування пробіотиків приносить суттєву користь в плані протидотвращення ОРИ. Питання про застосування пробіотичних культур у дітей, відвідуючих дитячі дошкільні заклади, заслуговує окремого уваги.

Отримано доказання того, що пробіотики мають позитивний протидотвращальний ефект. В 2010 г. були опубліковані результати пацієнт-орієнтованого двохітного сліпого кластер-рандомізованого дослідження DRINK (Decrease the Rate of Illness in Kids), згідно з яким тривале (впродовж 90 днів) застосування пробіотиків дітьми в віці 3-6 років, відвідуючими школу або дитячий сад (n=638), призвело до зменшення захворюваності інфекційної патологією на 19% порівняно з плацебо.

Продолженіє на стр. 38.

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

## Иммунотропные свойства пробиотиков

Продолжение. Начало на стр. 36.

Вопрос о том, все ли пробиотические бактерии и в какой степени обладают иммунотропной активностью, все еще находится в стадии изучения. Выявлены существенные межродовые, межвидовые и межштаммовые различия в иммуномодулирующей активности симбионтных бактерий. При этом обнаруженные различия касались не только выраженности, но и характера иммунотропных 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- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и TNF. Вторая группа штаммов в основном вызвала выработку IL-17 при относительно низкой продукции ИФН- $\gamma$  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 Т-клеток, определяя баланс субпопуляций CD4<sup>+</sup> Т-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 Т-клетках и естественных киллерах (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 толерогенные сигналы.

Следовательно, для использования в качестве иммуномодуляторов могут быть рекомендованы лишь те пробиотики, которые включают штаммы с экспериментально и клинически доказанной иммунотропной 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 ведущая 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 иммунотропной 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



# БіоГая

## Пробіотик з клінічно доведеною ефективністю!



**БіоГая ОРС • Порошок**

Для відновлення втрати рідини та боротьби з інтоксикацією під час діареї, блюванні, ацетонемічному синдромі. З нейтральним смаком



**БіоГая • Таблетки**

Додаткове джерело життєздатних бактерій *L. reuteri* для нормалізації балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту



**БіоГая • Краплі**

5 крапель живих *L. reuteri* на добу для відновлення мікрофлори шлунково-кишкового тракту та імунного здоров'я з перших днів життя



**БіоГая Продентіс • Пастилки**

Відновлення здорової мікрофлори порожнини рота, для профілактики та у комплексному лікуванні захворювань ротоглотки

**www.biogaia.com**

Виробник: компанія «БіоГая АБ», Швеція.  
Телефон гарячої лінії: 0 (800) 309-901  
(дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні)

дрожжи, гриби, простейшие и вирусы. Реутерин в кишечнике выделяется *L. reuteri* во время анаэробного роста и стимулируется контактом с вышериведенными и некоторыми другими бактериями. Кроме того, недавно было обнаружено и другое соединение с антимикробным действием, продуцируемое *L. reuteri*, которое получило название рейтероцилин. Данное вещество ингибирует *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria*, *Enterococcus faecium*, *N. 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 недавно проведенном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании были доказаны положительные эффекты *L. reuteri*, связанные со стимуляцией с ее помощью количества CD4+ Т-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 Т-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 иммуностропная 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 иммуностропные 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 иммуностропные 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 Т-лимфоцитов, уровень секреторного IgA, фагоцитарная активность лейкоцитов). При этом авторами отмечена хорошая переносимость препарата «БиоГая» 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 иммуностропные 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 иммуностропной 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

**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріошита»!  
За передплатними індексами:**

**Здоров'я України**

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

**НАШ САЙТ:**

**www.health-ua.com**

Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день