

А.П. Волосовец, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **Д.С. Янковский**, д. биол. н., професор, Научно-производственная компания «О.Д. Пролискок», **С.П. Кривоустов**, д.м.н., професор кафедры педиатрии №2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, **Е.В. Павлик**

Микробная экология кишечника и иммунитет ребенка: современный взгляд на проблему

Микроэкологическая система кишечника насчитывает сотни разных видов микроорганизмов. Многообразными и очень важными для человека являются функции, которые выполняет нормальная кишечная микрофлора. Она обеспечивает резистентность открытых полостей к патогенным микроорганизмам за счет межмикробного антагонизма и активации иммунной системы. Представители нормальной микрофлоры участвуют в обезвреживании токсичных продуктов метаболизма и ксенобиотиков, в том числе с проканцерогенной активностью.

Микроорганизмы играют важную роль в поддержании нормального уровня обменных процессов, осуществляя синтез ряда биологически активных веществ. Нормальная микрофлора кишечника осуществляет симбиотное пищеварение, а также оптимизирует пищеварительную функцию макроорганизма, усиливая активность ферментов и моторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Выраженные качественные и количественные изменения в составе микробиоценоза могут быть вызваны действием различных стрессов, ослаблением иммунных реакций организма, широким и бесконтрольным применением антибиотиков, лучевой и гормональной терапией, а также нарушением процесса первичного биоконструирования микробной экологической системы в неонатальном возрасте. При развитии микроэкологических нарушений селективное преимущество приобретают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, что может привести к целому ряду серьезных последствий. В частности, нарушения в составе нормальной микрофлоры нередко являются причиной развития инфекционных заболеваний, сенситизации, возникновения аллергических состояний (пищевой аллергии, атопического дерматита и т.д.). Избыточное размножение патогенной микрофлоры формирует патологический банк генов, участвующий в пролиферации особо вирулентных клонов микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью.

Терапию заболеваний, сопровождающихся развитием дисбиотических нарушений, целесообразно дополнять лекарственными средствами, корригирующими количественный и качественный состав микрофлоры, то есть средствами с пробиотическим действием. Пробиотики – это препараты и продукты питания, в состав которых входят вещества микробного происхождения или продукты их жизнедеятельности, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции и биологические реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса (Б.А. Шендеров, 1997).

Установлено, что пробиотики уменьшают продолжительность ротавирусной диареи, ослабляют симптоматику синдрома раздраженного кишечника, эффективны в терапии атопического дерматита. При естественном способе введения они оказывают положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма за счет стабилизации и оптимизации функции микробиоценоза. Многочисленными клиническими испытаниями было доказано, что пробиотики нормализуют разные уровни иммунной системы – как местный иммунитет слизистых, так и общий иммунитет.

Пробиотики по своему составу являются гетерогенной группой лекарственных средств. При их классификации учитывается видовая принадлежность и количество штаммов содержащихся микроорганизмов. Монопробиотики – препараты, содержащие

один штамм микроорганизмов определенного вида. В свою очередь они подразделяются на бифидосодержащие, колисодержащие, лактосодержащие, бациллярные и сахаромитосодержащие препараты. Полипробиотики содержат несколько штаммов микроорганизмов одного вида. По составу они могут быть бифидосодержащими, лактосодержащими и бациллярными.

Комбинированные пробиотики содержат микроорганизмы разных видов. Они представляют собой сочетания бифидо- и лактобактерий; бифидобактерий и апатогенных штаммов *Escherichia coli*; бифидобактерий, лактобактерий и апатогенных энтерококков и другие комбинации микробных видов.

Особенностью комбинированных пробиотиков является благоприятное сочетание нескольких синергичных видов микроорганизмов облигатной микрофлоры кишечника, что существенно расширяет спектр пробиотических свойств, например усиливает антагонистическую активность против патогенных возбудителей или способствует нормализации состава микрофлоры на уровне нескольких микробиотопов ЖКТ.

Действующим началом бифидосодержащих пробиотиков являются живые бифидобактерии, которые составляют основную часть микробиоты кишечника человека. Эти бактерии обладают антагонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Бифидобактерии являются наиболее значимыми представителями облигатной микрофлоры кишечника. Большая часть популяции бифидобактерий локализуется в толстом кишечнике, являясь наиболее значимым компонентом пристеночной и просветной микрофлоры. В процессе жизнедеятельности бифидобактерии образуют молочную, уксусную, муравьиную и янтарную кислоты, создающие кислую среду в кишечнике. Как естественные биосорбенты они способны аккумулировать значительное количество токсических продуктов, включая тяжелые металлы, фенолы, яды растительного, животного и микробного происхождения, другие ксенобиотики.

Для бифидобактерий характерны: антагонизм по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам; регуляция пищеварения, активация моторики ЖКТ, утилизация пищевых субстратов и активизация пристеночного пищеварения; синтез аминокислот и белков, витамина К, пантотеновой кислоты, витаминов группы В, нейрпептидов, оксида азота, антиоксидантов, гормонов. Кроме того, им свойственны усиление процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина D, активация абсорбции ионов кальция, калия, хлора, цинка; регуляция электролитного и кислотно-щелочного баланса; активация специфического и неспецифического иммунитета, индукция синтеза лизоцима, иммуноглобулинов, интерферона; регуляция поведенческих реакций, в том числе аппетита, сна, настроения.

Препараты, содержащие бифидобактерии, назначают детям и взрослым в составе комплексной терапии заболеваний ЖКТ, а также при лечении острых кишечных инфекций, бактерионосительстве (шигеллезе, сальмонеллезе, стафилококковом энтероколите и т.д.). Новорожденным они назначаются с целью профилактики микробной колонизации кишечника, а также при раннем переводе детей грудного возраста на искусственное вскармливание. Кроме того, эти препараты находят широкое применение в составе комплексной терапии аллергодерматозов.

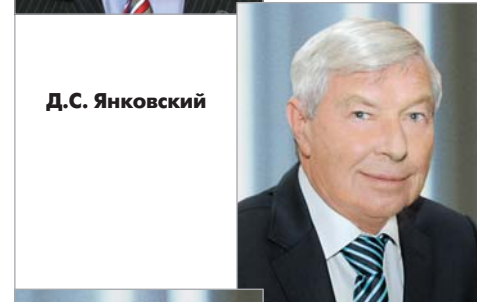
Лактобактерии – представители облигатной микрофлоры кишечника. Основные их свойства: протеолиз, липолиз, метаболизм лактозы, образование антагонистических веществ против патогенных микроорганизмов (молочной кислоты, перекиси водорода, диацетила, диоксида углерода, лизоцима, бактериоцинов и др.), иммуномодулирующая активность (фагоцитоз, участие в синтезе Ig, ИЛ-1, TNF и др.), сохранение баланса микробной популяции после приема антибиотиков. На защитную функцию лактобацилл и их роль в формировании защитных сил организма впервые указал отечественный ученый И.И. Мечников, который является основоположником идеи использования кисломолочных продуктов, содержащих лактобациллы, для нормализации процессов, протекающих в кишечнике при участии микроорганизмов.

В процессе метаболизма лактобактерии продуцируют молочную кислоту, которая способствует более полному усвоению железа, фосфора, кальция, а кислая среда стимулирует рост нормальной микрофлоры кишечника, улучшает перистальтику кишечника и препятствует росту патогенных бактерий, гнилостной и газообразующей флоры. Кроме того, они образуют антибиотикоподобные субстанции бактериоцины (низин, лактострепцин, гелветицин и другие) – низкомолекулярные белки, способные фиксироваться на специфических рецепторах микробной клетки и оказывающие угнетающее действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, грибы. Доказано, что представители рода *Lactobacillus* подавляют рост широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. fluorescens*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella schottmuelleri*, *Sarcina lutea*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella paradysenteriae*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* и др. Благодаря продукции гетероферментативными лактобациллами диацетила на фоне низкой pH кишечного содержимого ингибируется рост микобактерий туберкулеза.

Лактобактерии способствуют активации специфического и неспецифического иммунитета. Так, показано, что молочнокислые бактерии активируют ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-κB), являющийся центральным активатором врожденного иммунного ответа, Toll-подобные рецепторы TLR1 и TLR2, которые



А.П. Волосовец



Д.С. Янковский



С.П. Кривоустов

опосредуют распознавание бактерий (M. Miettinen, 2000). Молочнокислые бактерии оказывают иммуномодулирующее воздействие на пролиферативную активность В- и Т-лимфоцитов селезенки (M. Miettinen, 1996, 1998), усиливают формирование фагоцитарных рецепторов CR1, CR3, FcγRIII и FcαR в нейтрофильных клетках крови, а также стимуляцию регуляторных функций дендритических клеток.

Применение лактосодержащих препаратов эффективно при лечении больных с острыми вирусными кишечными инфекциями (ротавирусным гастроэнтеритом и др.). Как правило, антибиотики неэффективны у этих пациентов и только усугубляют у них явления дисбактериоза, что затрудняет последующее лечение. Лактосодержащие препараты назначаются детям и взрослым при лечении острых кишечных инфекций, хронических воспалительных заболеваний ЖКТ, сопровождающихся выраженными дисбиотическими явлениями, особенно в случае дефицита лактофлоры. Пробиотики, содержащие лактобациллы, включают в состав комплексной терапии аллергических поражений кожи (экссудативно-катарального диатеза, атопического дерматита и др.).

Важной составляющей мультикомпонентных пробиотиков последних поколений являются пропионовокислые бактерии. Эти микроорганизмы обладают супероксиддисмутазной, каталазной и пероксидазной активностью, благодаря чему активно участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, предотвращают повреждающее действие радикальных форм кислорода, образующихся в условиях оксидативного стресса. Модифицируя кишечную среду в сторону снижения показателя pH, они проявляют антагонистические свойства в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий; стимулируют рост бифидо- и лактобактерий в толстом кишечнике; синтезируют широкий спектр антибактериальных компонентов, активных в отношении энтеробактерий, анаэробных микроорганизмов, грибов; активно участвуют в ферментации углеводов; являются рекордсменами среди бактерий по синтезу витамина В₁₂. Выявлено, что пропионовокислые бактерии обладают высокой устойчивостью к антибиотикам (особенно пенициллинового ряда) и сульфаниламидным препаратам, а также

Продолжение на стр. 34.

А.П. Волосовець, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **Д.С. Янковский**, д. биол. н., професор, Научно-виробнича компанія «О.Д. Пролісок»,
С.П. Кривоустов, д.м.н., професор кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, **Е.В. Павлик**

Мікробна екологія кишечника і імунітет ребенка: сучасний погляд на проблему

Продолжение. Начало на стр. 33.

к повышенной кислотности желудочного сока. Доказано, что пропионовокислые бактерии оказывают иммуностимулирующее и антимутогенное действие.

Хотя невозможно полностью охарактеризовать многовидовую кишечную микрофлору, доминантная ее часть уже достаточно хорошо изучена. Баланс кишечной микрофлоры может изменяться под воздействием пробиотиков. Поступление в кишечник экзогенных бактериальных штаммов с пробиотическими кисло-молочными продуктами может вызывать заметные, хотя и временные, модификации состава кишечной микрофлоры. Так, после употребления пробиотического йогурта в различных отделах кишечника возрастает количество *Lactobacillus*.

В кишечнике человека сосредоточено до 70% всех иммунокомпетентных клеток. Поэтому изучение взаимодействия пробиотиков с иммунной системой является предметом многочисленных исследований. Стимулирование неспецифической иммунной системы оценивается на основании фагоцитарной активности естественных клеток-убийц и индукции различных цитокинов, а реакции специфической иммунной системы — по содержанию иммуноглобулинов в крови, количеству В- и Т-лимфоцитов и некоторых цитокинов.

Колонизация кишечника является иммуномикробиологическим процессом. Антигенная нагрузка от бактерий нормофлоры играет важную роль в созревании иммунной системы, а также модулировании будущих реакций этой системы. Некоторые микроорганизмы обладают выраженными иммуногенными свойствами, способствуя развитию лимфоидного аппарата кишечника и местного иммунитета. При нарушениях микроэкологии кишечника, дефиците бифидофлоры и лактобацилл, беспрепятственном бактериальном заселении тонкой кишки возникают условия для снижения резистентности организма. В связи с нарушением резорбции и усвоения питательных веществ ослабевают клеточные и гуморальные факторы защиты. В механизмах колонизационной резистентности важную роль играют блокада адгезии условно-патогенных микроорганизмов к поверхности слизистой оболочки ЖКТ с участием иммуноглобулинов, а также неспецифическая иммунная защита, фагоцитарная активность макрофагов и лейкоцитов, системы комплемента и лизоцима, факторы клеточного иммунитета.

! Механизм защиты человека физиологической микрофлорой кишечника от колонизации экзогенными патогенными микроорганизмами и подавления роста уже имеющихся в кишечнике патогенных микроорганизмов заключается в конкуренции микрофлоры за питательные вещества и участки связывания с эпителием, а также в выработке нормальной микрофлорой определенных субстанций, ингибирующих рост патогенов.

Адгезивные процессы и микробная колонизация организма связаны с увеличением пенетрации и миграцией микроорганизмов в лимфоидные органы. Бактерии, населяющие в норме толстый кишечник, участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. При токсической или антигенной атаке энтероциты путем определенных активирующих сигналов стимулируют экспрессию генов, отвечающих за транскрипцию и трансляцию молекул цитокинов. Кроме того, происходит выброс факторов роста, необходимых для стимуляции пролиферации и дифференцировки поврежденного участка слизистой оболочки.

Большое значение в реализации первичного иммунного ответа играют «патогенассоциированные молекулярные образы», или PAMP (patogen-associated molecular patterns), и соответствующие им рецепторы врожденной иммунной системы — «образраспознающие рецепторы», или PRR (pattern-recognition receptors). К рецепторам, распознающим патогены, относятся NOD-, маннозопектиновые и Toll-like рецепторы (TLR). Все три типа рецепторов являются сигнальными, то есть они распознают лиганды, принадлежащие главным образом микрофлоре и вирусам, оповещают об их приходе и запускают каскад реакций, обеспечивающих передачу сигнала к ядру иммунокомпетентной клетки.

У человека к настоящему времени уже идентифицировано 13 генов, кодирующих синтез TLR. Они обнаружены на макрофагах, дендритных клетках, эозинофилах, тучных клетках, естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах, интестинальных эпителиоцитах. Микроорганизмы через TLR присоединяются к эпителиальным клеткам, в результате чего они активируются. Разные типы эпителиальных клеток выполняют различные функции. Активированные бокаловидные продуцируют слизь, в которой живут и размножаются полезные для организма хозяина микроорганизмы — истинная микрофлора, к которой

организм толерантен, и условно-патогенные микроорганизмы, на которые воздействуют факторы иммунной системы, резко ограничивая их деление. В просвете кишечника вне слизи незакрепленные клетки микроорганизмов не могут задерживаться надолго и выводятся из кишечника с фекальными массами. Активированные эпителиальные клетки Панета продуцируют антимикробные вещества, которые выбрасываются в просвет кишечника и подавляют рост транзитных микроорганизмов.

Активированные эпителиальные М-клетки передают в пейеровы бляшки и другие лимфоидные образования слизистой оболочки подготовленный ими микробный антиген в комплексе с белковой молекулой, что запускает синтез специфических антител, относящихся к классу иммуноглобулинов А (IgA). Наконец, активированные эпителиальные клетки привлекают нейтрофилы и стимулируют их выход в просвет кишечника. В сумме все эти факторы подавляют размножение микроорганизмов.

Большинство TLR располагаются на поверхности клеток, реже — в цитоплазме, в области аппарата Гольджи. На мембране клеток обычно находятся рецепторы, которые связываются с бактериями, простейшими и грибами. На распознавание вирусов и внутриклеточных микробов направлены TLR, расположенные на внутренних структурах клеток. В результате активации ядерных факторов начинается транскрипция РНК с последующим синтезом белков. Клетка активируется, в ней начинается активный синтез разных цитокинов.

Экспрессия цитокинов эпителиоцитами происходит при участии фактора транскрипции NF-κB — ДНК-связывающего белка, активирующего многие провоспалительные стимулы и участвующего в синтезе провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков адгезии, необходимых для реализации иммуновоспалительной функции. В покое NF-κB связан со своим ингибитором (IκB), так что его сигнальная аминокислотная последовательность, отвечающая за транспорт в ядро, маскируется и NF-κB остается в цитоплазме. Фосфорилирование IκB с помощью IκB-киназы (IκKa и IκKb) приводит его к деградации, что позволяет NF-κB транслоцироваться в ядро, связываться с энхансерными последовательностями и активировать транскрипцию генов-мишеней, кодирующих синтез медиаторов воспаления, например ИЛ-1, 8, TNFα.

Установлено, что патогенассоциированные молекулярные образы (липолисахариды, пептидогликаны, флагеллины, одноцепочечные молекулы ДНК, бактериальные и грибковые липопро-теины) запускают TLR-опосредованную активацию NF-κB. Помимо цитокинов, мишенями для NF-κB служат гены молекул адгезии, острофазовых белков, ферментов воспаления (НО-синтазы и циклооксигеназы, молекул главного комплекса гистосовместимости и т.д.).

Патогенные микроорганизмы соединяются с TLR эпителиального слоя ЖКТ и активируют их. Клетки эпителия начинают продуцировать хемокины, которые привлекают к этому месту клетки врожденного иммунитета — нейтрофилы и макрофаги, фагоцитирующие вторгшиеся микробы. Если микроорганизмов много, они активируют TLR на клетках врожденного иммунитета, что усиливает фагоцитоз. Для реализации эффекта с сигнальных PRR не требуется пролиферации клеток и формирования антигенспецифического клона (необходимых при адаптивном иммунном ответе); эффекторные реакции после распознавания данными рецепторами PAMP наступают немедленно, что объясняет высокую скорость врожденных иммунных реакций.

В дальнейшем дендритные клетки передают переработанный микробный антиген в комплексе с молекулой MHC2 на Т- и В-лимфоциты и продуцируют набор цитокинов. В результате развивается адаптивный иммунный ответ по первому (созревают цитотоксические Т-лимфоциты, убивающие микроорганизмы) или по второму типу (созревают плазматические клетки, которые продуцируют антитела, связывающие микроорганизмы).

Реализация иммуномодулирующего эффекта кишечной микрофлоры обусловлена влиянием на дифференцировку Th-лимфоцитов в пейеровых бляшках. Процесс дифференцировки, определяющий в дальнейшем характер иммунного ответа, зависит не только от антигенпрезентирующей системы, но и от количества, структуры антигена, времени его экспозиции, микроокружения. Повышенный синтез Th1-субпопуляции CD4+, определяющей противоионфекционный иммунный ответ, обусловлен медиаторами межклеточного взаимодействия ИЛ-2, ИЛ-12 и γ-интерферона. Последний, в свою очередь, блокирует продукцию субпопуляции Th2, ответственной за развитие атопии.

Реализация дифференцировки в сторону Th2 обусловливает благодаря ИЛ-4 (блокирует синтез Th1), ИЛ-13 и ИЛ-5 созревание, активацию и увеличение числа эозинофилов, а также повышение уровня IgE. Субпопуляция Th3, индуцируемая *Lactobacillus*, синтезирует трансформирующий рост — TGFβ, препятствующий развитию атопии, и противовоспалительный ИЛ-10, который переключает дифференцировку с Th2 на Th1 — иммунный ответ. Крайне важно еще одно свойство TLR, находящихся в эпителиальных клетках слизистых оболочек и делящихся клетках кожи, а именно — специфическая направленная регуляция микрофлоры.

В нашем организме присутствует огромное количество микроорганизмов разных классов — вирусов в клетках различных тканей и органов, микробов и грибов на слизистых оболочках и в коже. Часть из них становится нормальной и постоянной микрофлорой, к ней формируется толерантность организма — иммунные реакции не развиваются. Эта



Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи: МОЗ України № 05.03.02-06/24364 від 17.05.2007 р.; МОЗ України № 05.03.02-04/4005 від 30.01.2007 р.; МОЗ України № 05.03.02-04/1901 від 19.01.2010 р.; МОЗ України № 05.03.02-04/2414 від 23.01.2007 р.; МОЗ України № 05.03.02-04/2414 від 23.01.2007 р.

микрофлора приносит организму большую пользу: синтезирует необходимые для организма витамины, регулирует перистальтику кишечника и т.д. Механизм образования такой толерантности до сих пор не выяснен.

Toll-подобные рецепторы генетически обусловлены, поэтому в небольших количествах они присутствуют на клетках естественного иммунитета (как, впрочем, и на других клетках организма) уже при рождении ребенка. Есть они и на клетках безмикробных животных, хотя и в минимальном количестве. Лишь после контакта с микрофлорой количество рецепторов увеличивается. Следовательно, клетки организма в зависимости от количества проявляющихся на них TLR могут находиться в активном и неактивном состоянии. Для активации клеток, то есть для увеличения на них количества TLR, должно происходить постоянное их раздражение микробными продуктами.

Ранее, когда речь шла о функциях TLR, подразумевалась их способность распознавать структуру патологической микрофлоры. Однако многие лиганды, взаимодействующие с TLR, характерны не только для патогенов, но и для представителей нормальной микрофлоры. Было распространено мнение, что организм хозяина не отвечает воспалительной реакцией на нормальную микрофлору кишечника, так как к ней у новорожденных развивается местная толерантность. Полагали, что клетки кишечного эпителия отличают нормальную микрофлору от патогенной в связи с тем, что TLR не реагируют на лиганды нормальной микрофлоры. Поэтому считали, что TLR не распознают лиганды бактерий-пробиотиков, которые в своем большинстве являются представителями нормальной микрофлоры.

Однако показано, что иммунная система кишечника в норме узнает и отвечает на антигены нормальной микрофлоры и микрофлора влияет на экспрессию генов в клетках, презентующих антигены. Исследованиями показано, что нормальная микрофлора постоянно взаимодействует с TLR и обеспечивает осуществление двух важных функций в организме: защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза.

С каждым годом появляется все больше новых данных об иммунологической эффективности пробиотиков, базирующихся на принципах доказательной медицины (Nelson Textbook of Pediatrics, 2007). Финские ученые пришли к выводу, что использование пробиотиков в диете матери перед родоразрешением и затем у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, положительно влияет на процесс формирования иммунитета кишечника у детей первого года жизни (Minna Rinne et al., 2005). Ученые из США, Китая и Финляндии провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с целью изучить влияние ежедневного приема *Lactobacillus acidophilus* NCFM или комбинации двух штаммов (*L. acidophilus* NCFM и *Bifidobacterium animalis subsp lactis* Bi-07) на частоту и продолжительность лихорадки, ринореи и кашля, а также необходимость назначения антибиотиков среди детей, не страдающих другими заболеваниями.

Частота возникновения гриппоподобных симптомов (лихорадка, ринорея и кашель) была значительно ниже у детей, принимавших пробиотики. По сравнению с показателями группы плацебо прием препаратов, содержащих один штамм или комбинацию штаммов пробиотиков, снижал частоту возникновения лихорадки на 53,0 и 72,7%, кашля – на 41,4 и 62,1%, ринореи – на 28,2 и 58,8% соответственно. Продолжительность вышеуказанных симптомов у лиц, принимавших пробиотики, также была меньше, чем в группе плацебо: на 32% в группе *L. acidophilus* и на 48% в группе *L. acidophilus*/*B. lactis*. Частота использования антибиотиков снижалась

в результате приема пробиотических препаратов на 68,4% (группа *L. acidophilus*) и на 84,2% (группа *L. acidophilus*/*B. lactis*) по сравнению с плацебо.

Данное исследование показало эффективность и безопасность использования пробиотиков для профилактики гриппа и гриппоподобных заболеваний у детей. Доказано, что прием пробиотиков дважды в день в течение шести месяцев снижал частоту возникновения и продолжительность таких симптомов, как лихорадка, кашель и ринорея, а также количество случаев назначения антибиотиков и число пропущенных дней в дошкольном учреждении у детей 3–5-летнего возраста. Очевидно, наличие бифидобактерий в ротовой полости снижает плотность адгезии некоторых респираторных вирусов с эпителием верхних дыхательных путей.

! В течение последнего десятилетия пробиотические препараты используют при лечении и профилактике не только заболеваний кишечного тракта, но и мочеполовых инфекций и инфекций респираторного тракта, для предотвращения или облегчения аллергии у новорожденных. Пробиотические препараты также предложены для лечения заболеваний полости рта.

Механизмы действия пробиотиков в ротовой полости аналогичны механизмам, описанным в полости кишечника. Предполагают, что потребление продуктов, содержащих лакто- или бифидобактерии, могло бы уменьшить размножение стрептококка в слюне.

Первые исследования использования пробиотиков для улучшения состояния полости рта были проведены у больных периодонтитом. Пациентам с гингивитом, периодонтитом и гингивитом локально обрабатывали слизистую рта культурой *L. acidophilus*. Значительное улучшение наблюдалось почти у каждого пациента. Проведены также исследования с использованием *L. reuteri*, *L. brevis* (CD2), *L. casei* Shirota, *L. salivarius* WB21 и *Bacillus subtilis*. Улучшение наблюдалось при использовании *L. reuteri* и *L. brevis*, что подтверждалось уменьшением кровотечения десен.

Как уже было отмечено выше, лактобактерии в норме активируют иммунную систему кишечника, взаимодействуя с TLR2, однако механизмы действия разных пробиотических штаммов могут быть разными. Так, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* и *L. delbrueckii* вызывали повышение TNF α и γ -интерферона. Заметное повышение ИЛ-4 и ИЛ-10 обнаружено главным образом у животных, получавших *L. delbrueckii* и *L. casei*, тогда как существенное повышение ИЛ-2 и ИЛ-12 отмечалось только при введении *L. acidophilus*. В другой работе показано, что при пероральном введении *L. casei* в основном активировались клетки врожденной иммунной системы с увеличением содержания TLR2 и В-лимфоцитов, содержащих иммуноглобулин А, специфичных в отношении *L. casei*, без повышения популяции Т-клеток, то есть определялось клональное распределение В-клеток.

Интересные данные получены при изучении первичных культур эпителиальных клеток, изолированных от лабораторных животных, получавших пробиотические препараты с кормом. Полученные первичные эпителиальные культуры обрабатывали живыми и убитыми бактериями *L. casei* и *E. coli* и сыворотками против TLR2 и TLR4. Исследования выявили различия в концентрации ИЛ-6, необходимого для дифференциации В-клеток, следовательно, эпителиальные клетки кишечника распознают и отличают пробиотические лактобациллы от патогенов, отвечая различными уровнями продукции цитокинов. Таким же образом было показано, что пробиотик *Lactobacillus gasseri* (LGG) и бактерии *Bacteroides*

ovatus и *E. coli*, взаимодействуя с TLR2 и TLR4 соответственно, индуцировали синтез разных цитокинов, причем при совместном культивировании пробиотик LGG подавлял синтез цитокинов, индуцированный *Bacteroides ovatus* и *E. coli*. Это предположение подтверждается данными о том, что терапевтическое противовоспалительное действие пробиотиков при экспериментальном колите опосредствовано TLR9.

Все эти материалы показывают, что с TLR могут взаимодействовать и целые клетки пробиотика, и их компоненты. Так, пептидогликан лактобактерий активирует TLR, индуцирует заметный антиопухольный эффект в толстой кишке и обуславливает развитие иммунной реакции типа Th1, опосредованной активацией макрофагов. Пробиотическое действие некоторых штаммов обусловлено наличием в структуре их ДНК иммуностимулирующих олигонуклеотидов. Последовательность основной с иммуностимулирующей активностью, характерная для лактобацилл, была обнаружена у штамма *B. longum* BB536. ДНК этого штамма ингибировала образование IgE В-клетками, что может объяснить механизм антиаллергического действия *B. longum* BB536. Липотейхоевые кислоты из штаммов – *La1* и *Lactobacillus acidophilus* La10 подавляли ответ клеток кишечника HT29 на эндотоксин грамотрицательных бактерий. Особое внимание в настоящее время обращено на роль представителей рода *Lactobacillus*, обеспечивающих экологический барьер организма человека.

Эффективность пробиотических препаратов хорошо изучена у пациентов в раннем детстве, особенно это касается предотвращения аллергических заболеваний и усиления защиты кишечника, стимулирования врожденного иммунитета и дальнейшего производства ИЛ-10. Штамм *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) широко изучен в предотвращении и лечении диареи у новорожденных, антибиотикассоциированной диареи и атопического дерматита. Прием препаратов, содержащих бифидобактерии (*B. infantis* и *B. bifidum*), в комбинации с лактобактериями значительно улучшил результаты лечения диареи. Использование *Lactobacillus coryniformis* CECT5711 и *Lactobacillus gasseri* CECT5714 также показало хорошие результаты. Включение в питание продуктов, содержащих пробиотики, в течение более 10 недель в группе подростков с анорексией показало положительный иммуномодулирующий эффект – более высокий коэффициент CD4/CD8 и повышение производства γ -интерферона стимулированными мононуклеарами.

Многими исследованиями установлено, что у детей с атопическим дерматитом в большинстве случаев наблюдается аллергическое или смешанное поражение пищеварительного тракта, что, как правило, связано с изменением состава или свойств кишечной микрофлоры. Наблюдаемое при микробиологических расстройствах снижение барьерной функции кишечника наряду с усиленной выработкой дисбиотической микрофлорой токсичных субстанций, фенолов, аминов (гистамина, тирамина, пиперидина и др.), а также нарушение (из-за уменьшения популяции индигенных бактерий) симбиотного пищеварения и увеличение вследствие этого концентрации в кишечном тракте пищевых аллергенов способствуют развитию, поддержанию и усложнению аллергических заболеваний.

У детей, страдавших атопическим дерматитом, после 6-недельной терапии мультипробиотиком Симбитер®, в отличие от больных контрольной группы, достоверно увеличивалась численность защитной микрофлоры и снижалось количество условно-патогенных микроорганизмов. Также отмечалась более выраженная положительная клиническая динамика кожных проявлений заболевания.

До начала терапии у всех детей с атопическим дерматитом отмечалось заметное снижение сывороточного железа и секреторного IgA, лизоцима, а также угнетение Т- и В-систем иммунитета при гиперпродукции иммуноглобулина Е. После лечения с использованием мультипробиотика Симбитер® в системе защитных факторов у детей отмечены положительные сдвиги.

При проведении терапии пробиотиками заселение толстого кишечника недостающими микроорганизмами сопряжено с целым рядом проблем. Во-первых, это защитная кислая среда желудка и щелочная среда двенадцатиперстной кишки и связанные с этим сложности производства микробиологических препаратов, способных преодолеть эти препятствия. Клинико-экспериментальные исследования показали, что под действием желудочного сока и желчи пробиотики теряют до 90% своей активности до момента попадания в кишечник. Безусловно, либо в основе препарата должна быть кислото-, желче- и ферментостойчивая пробиотическая культура, либо пробиотик должен быть защищен оболочкой, растворяющейся в дистальных отделах тонкой кишки. Кроме того, нерациональным является назначение монопрепарата (например, бифидумбактерина при недостатке соответствующей микрофлоры), так как снижение одного из компонентов облигатной флоры неизбежно приводит к ослаблению активности других видов. Это определяет необходимость одновременного применения бифидум- и лактопрепаратов или препаратов-мультипробиотиков, содержащих все необходимые виды облигатной флоры.

! К пробиотикам в настоящее время выдвигается ряд требований. Согласно требованиям FAO/ВОЗ (2001) микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны быть способны к выживанию при пассаже через желудок и кишечник (то есть резистентны к воздействию желудочного сока и желчи); устойчивы к антибиотикам; проверены в отношении побочных эффектов и нежелательных явлений у человека. Всем перечисленным требованиям отвечает препарат-мультипробиотик Симбитер®, эффективность которого мы отметили в своей клинической практике.

Мультипробиотики препаратов группы Симбитер® состоят из 14–25 штаммов лечебных бактерий с различным механизмом биологической активности, концентрирующихся в препаратах, с синергизмом наиболее важных из них. Все бактериальные штаммы, которые входят в состав мультипробиотиков группы Симбитер®, взаимодействуют между собой по типу мутуалистического симбиоза, то есть взаимно стимулируют развитие клеток и биологическую активность своих симбионтов. Это достигается благодаря использованию созданной разработчиками мультипробиотиков новой оригинальной методологии конструирования многоштаммовых пробиотических симбиозов со стабильным сохранением активности каждого штамма и синергизмом наиболее важных свойств. Одним из наиболее важных свойств мультипробиотика является способность усиливать функциональную активность приэпителиальных биопленок, не нарушая их структуру и бактериальный состав, индивидуальный для каждого человека.



Научно-производственная компания «О.Д. Пролисок»
Украина, 08671,
Киевская обл.,
Васильковский р-н,
с. В. Вильшанка
тел. 0 (44) 331 98 68

e-mail: prolisok_kiev@ua.fm
www.symbiter.ua
www.shop.symbiter.ua