

НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕ ПРОБИОТИКОВ КАК БИОКОРРЕКТОРОВ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ (ОБЗОР)

Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Е.Е. Шунько, С.А. Крамарев, Г.С. Дымент
Киевская медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Накопленные знания в области микробиологии человека позволяют уже сегодня прийти к созданию пробиотиков нового поколения, наделенных широким спектром лечебно-профилактической активности и способствующих повышению эффективности лечения и профилактики многих современных болезней человека. Обоснованный отбор пробиотических бактерий, способных оздоравливать микрофлору кишечника и наделять ее широким спектром протекторных свойств, позволит создать принципиально новые лечебно-профилактические антиканцерогенные препараты.
Ключевые слова: микробная экосистема, микроэкология, бактериотерапия, антиканцерогенная и антиметастазирующая активность нормофлоры, стимуляция противоопухолевого иммунитета, функция биосорбента, пробиотики, пробиотикотерапия, антидисбиозный эффект.

СУЧАСНЕ І МАЙБУТНЄ ПРОБІОТИКІВ ЯК БІОКОРЕКТОРІВ МІКРОЕКОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

**Д.С. Янковський, В.В. Бережний, Е.Е. Шунько,
С.А. Крамарев, Г.С. Димент**

Резюме. Накоплені знання в галузі мікроекології людини дозволяють уже сьогодні дійти до створення пробіотиків нового покоління, наділених широким спектром лікувально-профілактичної активності й сприяючи підвищенню ефективності лікування й профілактики багатьох сучасних захворювань людини. Обґрунтований відбір пробіотичних бактерій, здатних оздоровлювати мікрофлору кишечника і наділяти її широким спектром протекторних властивостей, дозволить створити принципово нові лікувально-профілактичні антиканцерогенні препарати.

Ключові слова: мікробна екосистема, мікроекологія, бактеріотерапія, антиканцерогенна й антиметастазуюча активність нормофлори, стимуляція протипухлинного імунітету, функція біосорбенту, пробіотики, пробіотикотерапія, антидисбіозний ефект.

THE PRESENT AND FUTURE OF PROBIOTICS AS BIO-CORRECTORS OF MICROECOLOGICAL DISORDERS

D.S. Yankovskiy, V.V. Bereznoy, Ye.Ye. Shunko, S.A. Kramarev, G.S. Dyment

Summary. The knowledge accumulated in the field of human microecology permit to make a move towards creation of new generation probiotics with ample spectrum of therapeutic and preventive capabilities able to increase efficiency of treatment and prevention of many diseases haunting humankind today. Well substantiated selection of probiotic bacteria able to restore intestine microflora and to arm it with a wide spectrum of protective capabilities will permit to create entirely new therapeutic and preventive anti-cancer medications.

Key words: microbial ecosystem, microecology, bacterial therapy, anti-cancerous and anti-metastatic activity of normal flora, anti-tumour immunity stimulation, bio-based sorbent function, probiotics, probiotic therapy, antiabiotic effect.

В последние десятилетия заметно усилился интерес к проблеме поддержания и восстановления эндомикробиологического статуса человека. Для этих целей все шире используют бактериотерапевтические препараты, получившие название «пробиотики». Под данным термином объединяют препараты, содержащие живые клетки микроорганизмов или их метаболиты, а также продукты питания, благотворно воздействующие на организм человека путем оздоровления его микрофлоры [3–5, 19, 20, 31].

Повышенный интерес к пробиотикам вызван, с одной стороны, ростом контингента лиц, требующих коррекции аутофлоры и, с другой стороны, — прогрессом в изучении роли микрофлоры человека в поддержании его здоровья.

Приоритет в области применения бактериотерапевтических подходов в клинической практике по праву принадлежит И.И. Мечникову, который еще в начале XX в. высказал идею о возможности искусственной замены вредной кишечной микрофлоры на полезную с помощью специальных бактериальных препаратов или кисломолочных продуктов. По мнению ученого, продолжительность активной жизни людей в значительной степени зависима от жизнедеятельности микрофлоры кишечника. Заселение этого биотопа гнилостными бактериями, хронически отравляющими макроорганизм высокотоксичными продуктами гниения белка (фенол, индол, скатол, сероводород, аммиак и др.), приводит к развитию различных патологических состояний в организме, его преждевременному старению и смерти.

Одним из наиболее эффективных подходов к продолжительному сохранению здоровья человека И.И. Мечников считал заселение кишечника лактофлорой, проявляющей высокую антагонистическую активность в отношении гнилостных бактерий. Для оздоровления микрофлоры кишечника ученый предложил использовать в пищу молоко, ферментированное молочнокислыми палочками вида *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* (болгарскую простоквашу).

Развитие идей И.И. Мечникова в дальнейшие годы шло параллельно с более детальным изучением микробной экосистемы человека. Выявление плохой приживляемости болгарской палочки в пищеварительном тракте обратило внимание специалистов на представителей кишечной нормофлоры. Была разработана группа бактериальных препаратов для коррекции микрофлоры кишечника, которые содержали живые клетки бифидобактерий, лактобацилл, коли-бактерий и др. (Бифидумбактерин, Лактобактерин, Колибактерин, Бификол) [8, 9, 13, 19].

«Классические» пробиотики нашли широкое применение в клинической практике, особенно в педиатрии, как средство для профилактики и лечения дисбиотических расстройств.

В настоящее время ассортимент пробиотиков значительно возрос. Этому в значительной степени способствовало расширение горизонта знаний в области состава и биологических свойств микрофлоры, заселяющей различные биотопы человеческого организма, выявление полезных свойств у микроорганизмов, не встречающихся в норме в биоценозах человека, использование микробиологических подходов к раскрытию этиопатогенеза различных заболеваний. Появился широкий спектр новых пробиотиков, содержащих спороносные аэробные бациллы (род *Bacillus*), энтерококки, пропионовокислые бактерии, аэрококки, сахаромицеты, высшие грибы (*Aspergillus*, *Risopus*, *Cordiceps*) и др., а также био-препаратов, приготовленных на основе продуктов метаболизма пробиотической флоры и не содержащих живых клеток [14, 19].

С одной стороны, расширение ассортимента пробиотиков способствует удовлетворению все более возрастающих требований клиники в антидисбиозных препаратах. Но, с другой стороны, настораживает увеличение количества пробиотиков, содержащих в своем составе нетипичные для нормофлоры человека микроорганизмы или потенциально патогенные представители факультативной части биоценоза.

Следует учитывать, что пробиотикотерапия является методом искусственного заселения биотопов человека специальной микрофлорой. Поэтому введение в организм, особенно больного человека и на фоне иммунодефицита, атипичной или потенциально патогенной микрофлоры может приводить к непредсказуемым инфекционным осложнениям, поскольку в ослабленном организме даже самый слабовирулентный микроорганизм способен вызвать серьезные побочные эффекты инфекционного характера.

Несмотря на то, что при использовании факультативных или случайных по отношению к нормофлоре микроорганизмов в состав пробиотиков вводят авирулентные штаммы, необходимо учитывать, что жизнь любого микроорганизма подчинена общебиологическим закономерностям, главной из которых является стремление любого микроорганизма сохранить свою популяцию, оптимизировать и расширить сферу ее обитания. Попадая в пищеварительный тракт, плотно заселенный микрофлорой, в том числе близкородственной, экзогенный авирулентный микроорганизм в борьбе за выживание способен достаточно быстро приобретать плазмидные признаки агрессии от других потенциальных патогенов своего или филогенетически близкого вида и пополнять популяцию дисбиозной флоры. Это, в частности, является одной из причин ограничения в последние годы применения *coli*-содержащих пробиотиков, поскольку при этом зачастую отмечается увеличение популяции гемолитических вариантов эшерихий и угнетение иммунной системы [9].

Учитывая накопленные знания в области биологии нормофлоры человека, несложно прийти к заключению, что пробиотикотерапия будет иметь наиболее высокий антидисбиозный эффект без опасности развития побочных реакций лишь в том случае, если будет направлена на восстановление и усиление наиболее физиологичной для организма человека группы анаэробных сахаролитических бактерий, среди которых особое место занимают отдельные виды родов: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и

Propionibacterium, составляющие 90–99 % всей аутофлоры здорового человека и никогда не вызывающие отрицательные эффекты.

Все остальные микроорганизмы, несмотря на их удивительное многообразие, являются сопутствующей или случайной микрофлорой, восстановление которой происходит самостоятельно после нормализации состава и активности индигенной флоры, в частности ее регулирующей функции. Поэтому искусственное увеличение уровня аэробного компонента аутофлоры, вопреки эволюционно сформировавшимся межпопуляционным соотношениям, является не только нецелесообразным, но и опасным, поскольку приведет к углублению дисбиотических расстройств и может явиться причиной инфекционных осложнений.

Механизм благоприятного воздействия пробиотиков на организм человека еще полностью не изучен, однако уже накопленные результаты исследований свидетельствуют, что это воздействие включает разноплановые положительные эффекты, способствующие не только восстановлению нормобиоценозов, но и *поддержанию гомеостаза организма* в целом. Однако для реализации таких свойств пробиотик должен обладать широким набором биотерапевтических активностей.

Одним из наиболее важных требований к микроорганизмам, входящим в состав пробиотиков, является способность их клеток достигать в жизнедеятельной форме области толстого кишечника и там функционировать. Постоянное присутствие в кишечнике высоких уровней живых пробиотических клеток способствует ограничению бесконтрольного роста условно-патогенной микрофлоры, элиминации патогенов и предупреждает транслокацию их клеток и метаболитов в кровь и лимфоток.

Немногие экзогенные микроорганизмы способны преодолеть все бактерицидные барьеры верхних отделов пищеварительного тракта и попасть в активном состоянии в толстую кишку. Для этого микробные клетки должны быть устойчивыми к ферментам и защитным факторам, содержащимся в ротовой полости и пищевом, выжить в агрессивной среде желудка, в тонком кишечнике с высокими концентрациями пищеварительных ферментов, желчи, лизоцима, иммуноглобулинов и других ингибиторов. Однако даже при условии успешного транзита живых клеток в дистальную часть кишечника, отличающуюся благоприятными условиями для размножения микроорганизмов (достаточное количество разнообразных питательных веществ, оптимальное значение pH, незначительная концентрация бактерицидных компонентов), экзогенная микрофлора попадает в экологическую систему, плотно заселенную другими микроорганизмами. Поэтому только при условии наличия у пробиотической флоры свойств, позволяющих ей успешно конкурировать с кишечными потенциальными патогенами за лимитируемые питательные вещества и жизненное пространство, она сможет проявить колонизационные свойства.

Основными механизмами *конкурентной борьбы* большинства пробиотических бактерий являются их способность закислять среду кишечника за счет синтеза органических кислот, продукция бактериоцинов и других антимикробных компонентов (перекись

водорода, лизоцим и др.), высокая скорость размножения в кишечном биоценозе, адгезивные свойства. В отношении эффективности приживляемости пробиотических микроорганизмов в пищеварительном тракте человека нет единого мнения. Коррекция микрофлоры кишечника с помощью пробиотиков рассматривается во многих случаях как заместительная бактериотерапия. Однако степень приживляемости и продолжительность функционирования каждого штамма микроорганизмов, вводимых в гастроинтестинальный тракт с пробиотиком, зависят как от биологических свойств микробов, так и от индивидуальных физиологических особенностей пищеварительной системы каждого конкретного пациента, в частности от специфики местных систем иммунитета, наличия и доступности рецепторов для адгезии пробиотического микроорганизма и т. д. [3, 22, 30].

По мнению многих авторов, экзогенные микроорганизмы не могут длительное время персистировать в пищеварительном тракте человека; основной терапевтический эффект пробиотика заключается во временном его функционировании в кишечнике с целью восстановления индигенной аутофлоры. Вместе с тем известны и другие данные, подтвержденные экспериментально и свидетельствующие о способности отдельных экзогенных бактерий со специфическими свойствами надолго приживляться в кишечнике, выполняя функции одного из компонентов аутобиоценоза. Считается, что пробиотики, содержащие такие микроорганизмы, будут более эффективно восстанавливать нормофлору кишечника и способствовать клиническому выздоровлению.

По нашему мнению, наиболее важная функция эффективных пробиотиков заключается не в заместительной терапии, а в формировании в биоценозе биологических условий, способствующих *восстановлению собственной индигенной флоры* каждого отдельного индивидуума. Этот процесс имеет несколько этапов. Вначале осуществляется санация пищеварительного тракта от активной полостной потенциально патогенной микрофлоры, ее метаболитов и ферментов за счет накопления в биоценозе ингибиторов роста, конкуренции за лимитируемые пищевые ингредиенты, изменения физико-химических параметров среды (рН, редокс-потенциала и др.), активации иммунной системы и т. д. Следствием данных изменений в просвете кишок является постепенное ослабление и тех патогенов, которые включились в состав приэпителиальной биопленки. Одновременно активизируются пристеночные индигенные физиологические бактерии, приобретающие при этом селективные преимущества и активно включающиеся в конкуренцию с вредной микрофлорой, вытесняя ее из состава биопленки. И только после этого поступающая (при продолжении курса пробиотикотерапии) в уже частично оздоровленный кишечник пробиотическая флора способна расчистить себе путь к биопленке, но, очевидно, редко образует с эпителием прочные лиганд-рецепторные связи.

Это, скорее всего, может происходить только при массивном отмирании индигенной флоры вследствие антибиотикотерапии или других мощных дисбиозных воздействий на нормофлору, что приводит к освобождению рецепторов на эпителии. Тогда активная антибиотикорезистентная пробиотическая флора может включиться в состав аутобиоценоза и выполнять

его функции. В других ситуациях биологически активные клетки пробиотика после оздоровления среды кишечника могут прикрепляться к периферийной области приэпителиальной биопленки за счет неспецифической адгезии, образуя дополнительный защитный слой, который, с одной стороны, обеспечивает длительное функционирование пробиотической флоры в макроорганизме, а с другой, усиливает родственную микрофлору аутобиоценоза за счет поддержания стабильности ее состава и свойств.

Особый интерес представляет *иммуностимулирующая активность* пробиотиков. В изучении этого вопроса наибольшее количество накопленных данных касается лактобацилл и бифидобактерий как самых значимых компонентов кишечного нормобиоценоза. Установлено, что отдельные штаммы этих микроорганизмов могут заметно увеличивать фагоцитарную способность макрофагов, потенцировать продукцию интерлейкинов, интерферона и т. п., т. е. повышать неспецифическую иммунорезистентность. Кроме того, пробиотическая лактофлора рассматривается в настоящее время как высокоэффективная форма «пероральных вакцин», создание которых в перспективе будет способствовать значительному прогрессу в вакцинологии.

Получены данные, что мурамилдипептиды клеточных стенок лактобацилл, бифидобактерий и некоторых других микроорганизмов могут служить активным компонентом адьювантов, проникающих в кровь и стимулирующих различные звенья клеточной и гуморальной иммунной системы. Отдельные препараты из пробиотиков, содержащие как живые, так и инактивированные клетки или их фрагменты, уже предлагаются для иммунокоррекции [5, 11, 28, 32, 40].

Все большее внимание привлекает использование микробиологических подходов для *профилактики и лечения злокачественных новообразований*. Увеличение частоты онкологической патологии все чаще связывают с дисбиотическими изменениями в различных биоценозах и в первую очередь в толстой кишке. Участие дисбиотически измененной микрофлоры в канцерогенезе подтверждено многими экспериментальными данными. Усиленный синтез отдельных бактериальных ферментов, в частности гликозидазы, нитросинтазазы, азоредуктазы, 7- α -дегидроксилазы, 7- α -стероиддегидрогеназы, активизирует реакции преобразования многих проканцерогенов в канцерогены, что способствует возникновению или усиленному росту злокачественных новообразований [20, 33].

Из бактериальных гликозидаз, синтезируемых условно-патогенной аутофлорой, особую опасность представляет β -глокозонидаза, отличающаяся широкой субстратной специфичностью и формирующая в организме большое количество метаболитов с канцерогенным потенциалом [20].

Синтез активных нитрозосоединений в пищеварительном тракте человека рассматривается как распространенное явление. Их основным предшественником являются нитраты, которые за счет бактериальных нитрат- и нитритредуктаз метаболизируются с образованием предшественников канцерогенных веществ. Характерно, что N-нитрозосоединения образуются не только в толстой кишке, но и в других биоценозах: в полости рта, желудке, мочеполовой системе, что вызывает опасность индуцирования злокачественных новообразований не только в пищеварительной сис-

теме, но и в других органах и тканях, инфицированных такими микробами, как клостридии, пептококки, эубактерии, бактероиды, вейлонеллы, актиномицеты, гемофильные бактерии [35, 39, 41].

Синтетические красители, содержащие азогруппу и используемые в пищевой, текстильной и полиграфической промышленности, восстанавливаются бактериальной азоредуктазой с накоплением канцерогенов, проканцерогенов и мутагенов. Этот фермент активно продуцируют эшерихии, энтерококки, бактероиды, клостридии, эубактерии и др. [33, 35].

В формировании злокачественных новообразований пищеварительного тракта, связанных с аномальным кишечным биоценозом, значительную роль играют желчные кислоты. Бактероиды, клостридии, пептострептококки, энтерококки, эубактерии и другие микроорганизмы продуцируют комплекс ферментов, осуществляющих окисление или восстановление 3 α -, 7 α -, 12 α -, гидроксильных групп, 7 α -дегидроксилирование, гидролиз сульфатов и т. д., в результате чего первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая), поступающие с желчью в тонкий кишечник, преобразуются во вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и метахолевая), обладающие свойствами промоторов рака и высокой токсичностью для эпителиальной ткани слизистой желудка [20].

Установлена также корреляция *уровня холестерина* в организме с частотой появления злокачественных опухолей, особенно в пищеварительном тракте. Большая часть холестерина, попадающего в толстую кишку, преобразуется некоторыми бактериями в копростанон и копростанол. Участие этих метаболитов в индуцировании развития онкологических заболеваний не установлено, однако их концентрация в кишечнике всегда значительно повышена у лиц с высоким риском развития опухолей. Предполагается также, что холестерин способствует увеличению кишечной экскреции желчи и накоплению вследствие этого повышенной концентрации вторичных желчных кислот [20].

Влияние кишечных микроорганизмов на метаболизм гормонов играет этиопатогенетическую роль при развитии *рака молочной железы*. Известно, что кишечная микрофлора принимает активное участие в печеночно-кишечной циркуляции половых гормонов и их метаболизме. Отдельные кишечные микроорганизмы содержат ферменты, осуществляющие деконъюгацию связанных эстрогенов, а также целый ряд ферментативных реакций, вследствие которых стероидные гормоны трансформируются в промоторы злокачественных новообразований не только молочной железы, но и толстой кишки [19, 20].

Микроорганизмы, развивающиеся в кишечнике и обладающие ферментными системами, метаболизирующими некоторые аминокислоты, также играют определенную роль в канцерогенезе. Так, микробное преобразование триптофана приводит к накоплению в кишечнике широкого спектра метаболитов, многие из которых обладают свойствами канцерогенов, коканцерогенов и промоторов опухолеобразования (индол, скатол, триптамин, индолуксусная, индолпропионовая, антралиловая, кинурениловая кислоты и др.). Из метионина может образовываться этионин, обладающий канцерогенным и мутагенным действием. Тирозин в аэробных условиях трансформируется в фенол, а в анаэробных — в р-крезол. Оба эти компо-

нента являются промоторами онкологических патологий кожи. Кроме того, накопление простых фенолов в толстой кишке способствует ее малигнизации [20].

Роль дисбиотически измененной микрофлоры в канцерогенезе не ограничивается перечисленными выше эффектами. Спектр метаболической активности этих микроорганизмов значительно шире, что позволяет им воздействовать на огромное количество субстратов, попадающих в организм человека с пищей, водой, воздухом, а также эндогенного происхождения, с образованием разнообразных канцерогенов, мутагенов, коканцерогенов и промоторов опухолеобразования.

Принимая во внимание широкий спектр канцерогенных свойств дисбиотически измененной микрофлоры человеческого организма, интересно отметить *антиканцерогенную активность* защитных микроорганизмов нормобиоценоза. В частности, способность аспорогенных сахаролитических анаэробных бактерий (бифидобактерии, лактобациллы и пропионовокислые бактерии) закислять среду кишечника приводит к ингибированию ферментов, участвующих в канцерогенезе. Большое значение имеет и антагонистическая активность нормофлоры в отношении микробных продуцентов ферментов и метаболитов, способствующих формированию в организме злокачественных новообразований. Доказано, что отдельные продукты обмена облигатно-анаэробных бактерий кишечного биоценоза стимулируют пролиферацию нормальных колоноцитов и ингибируют рост опухолевых клеток. Установлена *антимутагенная и противоопухолевая активность* некоторых штаммов лактобацилл, бифидобактерий и других представителей нормофлоры, их метаболитов и фрагментов клеточных компонентов. Показано *антиметастазирующее влияние* некоторых из защитных кишечных микроорганизмов. Противоопухолевые свойства пробиотической флоры основаны как на стимуляции ими противоопухолевого иммунитета человека, так и на прямом токсическом действии их клеток и метаболитов на опухоль [19, 20, 29, 40].

Таким образом, обоснованный отбор пробиотических бактерий, способных оздоравливать микрофлору кишечника и наделять ее широким спектром протекторных свойств, позволит создать принципиально новые лечебно-профилактические *антиканцерогенные препараты*.

Важной защитной функцией пробиотической флоры являются ее *антитоксические свойства*. Возможность с помощью пробиотиков предупредить избыточную продукцию токсинов условно-патогенной флорой, увеличение популяционного уровня последней и обеспечить разрушение токсических субстанций, имеет исключительно большое значение в повышении общей детоксицирующей функции макроорганизма. Обладая активными протеолитическими системами, отдельные пробиотические организмы обеспечивают деградацию многих микробных токсинов, антигенов, аллергенов и частично переваренных белков, уменьшая, таким образом, опасность сенсибилизации организма и развития сопутствующих кожных заболеваний.

Кроме того, колонизация кишечника пробиотической флорой с высокой функциональной актив-

ностью предупреждает поддержание некоторых патологических состояний *аутоиммунной природы*, в частности ревматоидных артритов, болезни Крона и других заболеваний, связанных с поступлением неметаболизированных кишечной флорой метаболитов в другие органы, что сопровождается стимулированием неадекватных иммунных реакций и повреждением органов и тканей [3, 4, 28, 40].

Заслуживает внимания выявленная способность отдельных штаммов пробиотической лактофлоры устранять негативное воздействие на организм человека *свободных радикалов*, образующихся вследствие радиоактивного загрязнения, лучевой терапии, химиотерапии и т. д. Установлено, что эти микроорганизмы активно синтезируют антиокислительные вещества, в частности ферментной природы (пероксид-дисмутаза, NADH-пероксидаза и др.).

Введенные в пищеварительный тракт пробиотические бактерии могут выполнять *функцию биосорбента* за счет способности аккумулировать, деградировать и выводить из организма многие токсические продукты экзогенного или эндогенного происхождения, в частности металлы, фенолы и другие ксенобиотики. Поэтому профилактический или лечебный прием пробиотиков позволяет избежать последствий, связанных с воздействием ксенобиотиков как на организм в целом, так и на его микробные сообщества [12, 21, 22].

Улучшение с помощью пробиотиков биосинтетической и пищеварительной функций кишечного нормобиоценоза является одним из наиболее изученных пробиотических эффектов, предупреждающих развитие многих патологий не только в области пищеварительного тракта, но и в других органах. Эти функции тесно переплетаются с защитными свойствами нормальной микрофлоры, поскольку многие из синтезируемых ею ферментных и метаболитных субстанций одновременно могут участвовать как в обменных, так и в защитных процессах.

Большое значение имеет способность пробиотической флоры продуцировать широкий спектр витаминов и обеспечивать практически полную потребность организма в некоторых из них (В₁, В₆, В₁₂, К, фолиевой и пантотеновой кислотой) [2, 3, 8, 17, 18].

Благоприятное воздействие пробиотиков на процессы пищеварения и всасывания основано на синтезе большого количества ферментов, участвующих в метаболизме многих компонентов пищи, улучшении симбионтного пищеварения, нормализации секреторной функции различных отделов пищеварительной системы. Кроме того, микробные симбионты человека оказывают огромное положительное влияние на морфофункциональные характеристики пищеварительной системы, в частности на формирование всех структурных компонентов кишечной стенки, моторную активность кишки, водно-солевой обмен, процессы газообмена [2, 8, 17, 18, 31].

При различных патологических состояниях *тонкой кишки* (целиакия, мальабсорбция, дивертикулез, болезнь Крона, хронические энтериты и др.), а также при применении антибактериальных, гормональных и иммунологических препаратов пероральный прием пробиотиков способствует санации верхних отделов пищеварительного тракта, препятствует миграции толстокишечной микрофлоры в проксимальном направлении и таким образом предотвращает усложне-

ние патологий тонкой кишки и развитие синдрома ее излишней микробной контаминации. В таких случаях наиболее целесообразным является применение пробиотиков, содержащих высокие концентрации лактобацилл, которые, локализуясь в нижних отделах тонкой кишки и обладая высокой антагонистической активностью по отношению к условно-патогенным микроорганизмам, препятствуют восходящему продвижению последних. Одновременно осуществляется санация толстой кишки, сопровождающаяся уменьшением в ней концентрации потенциальных патогенов и снижением вероятности избыточной колонизации ими верхних отделов пищеварительного тракта.

Большой интерес вызывают исследования в области пробиотикотерапии и профилактики *мочекаменной болезни*. Установлено, что 70–80 % камней, обнаруживаемых в мочевыделительной системе, представляют собой оксалато-кальциевые камни, а уровень оксалурии в большой степени зависит от состава и функциональной активности кишечного эубиоза, в частности от присутствия в нем микроорганизмов, деградирующих оксалаты или способных их связывать и выводить из организма, препятствуя абсорбции из кишечника [15]. Селекция пробиотических микроорганизмов с высокой оксалатдеградирующей способностью и создание с их использованием лечебно-профилактических препаратов позволит значительно повысить эффективность терапии многих урологических патологий и снизить частоту их распространения.

Перспективными для использования в профилактике и лечении *сердечно-сосудистых* заболеваний являются исследования, установившие присутствие среди лактобацилл и бифидобактерий отдельных штаммов, способных в анаэробных условиях снижать уровень холестерина до 50 % и более. Это свидетельствует о возможности создания пробиотических препаратов, регулирующих *концентрацию холестерина* в организме человека [21, 26].

Не менее интересным является изучение эндо-микробиологии детей, больных *бронхиальной астмой*. Оказалось, что дисбиотическая измененная микрофлора глотки этих детей содержит высокую концентрацию микробов, продуцирующих гистидиндекарбокксилазу, что приводит к значительному повышению уровня гистамина, усиливающего аллергические реакции. Вместе с тем, обнаружены бактерии, способные эффективно разрушать гистамин [22]. Пробиотики на основе таких микроорганизмов могли бы рационально дополнить комплексную терапию бронхиальной астмы и других патологических состояний.

Пробиотикотерапия гинекологических заболеваний является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, поскольку резкий рост патологий женской половой системы, особенно инфекционного характера, в том числе у беременных, не только отрицательно сказывается на здоровье самих женщин, но и способствует увеличению числа больных педиатрического профиля с врожденными микробиологическими нарушениями и их многочисленными последствиями.

Инфекционные заболевания влагалища, на долю которых приходится более половины всей гинекологической патологии, тесно связаны с дисбиотическими нарушениями в данном биотопе, что проявляется значительным снижением концентрации клеток бак-

терий группы Doderlein и резким увеличением уровня условно-патогенных микроорганизмов. Это может приводить к восходящей транслокации инфекционных микробов в органы верхнего отдела половой системы и формированию в них разнообразных патологических процессов [10, 36, 37, 38]. Используемая в лечении таких больных этиотропная терапия, основанная на применении антимикробных препаратов, приводит к *углублению дисбиотических нарушений* во влагалищном биотопе за счет гибели защитной сахаролитической флоры, самостоятельное восстановление которой является проблематичным. То есть традиционная антимикробная терапия не устраняет основной причины развития патологии — дисбиотических расстройств в вагинальной экосистеме. Подтверждением этому являются частые рецидивы заболеваний (у 50–70 % пациенток) [6, 7, 10].

Поэтому более рациональным является применение комплексных подходов к лечению инфекционных заболеваний влагалища и их последствий, включающих наряду с прямым воздействием на возбудителя антимикробными препаратами восстановление нормофлоры в биотопе с помощью пробиотикотерапии. При создании «гинекологических» пробиотиков необходимо учитывать специфические биологические свойства вагинальной индигенной флоры, позволяющие ей функционировать и проявлять защитные свойства в данном биотопе.

Особое значение пробиотикотерапия гинекологических заболеваний, связанных с микробиологическими нарушениями, приобретает во время *беременности* [6, 7, 10, 34, 37]. Имеется много сообщений об установлении прямой связи между дисбиотическими влагалищными нарушениями и неблагоприятным исходом беременности. Это связано с тем, что инфекции гениталий являются значительным фактором риска восходящего инфицирования матки с развитием ряда серьезных осложнений, в частности преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, внутриутробного заражения плода, хориоамнионита, послеродового эндометрита и др. [10]. Поэтому большое значение имеет своевременное выявление беременных из группы риска и проведение курса профилактической или лечебной пробиотикотерапии с целью предупреждения побочных эффектов дисбиотических нарушений [6, 7].

В последние годы появляется все больше сообщений о связи влагалищных дисбиозных нарушений с развитием неопластических процессов в шейке матки. Одним из объяснений этой связи является способность многих условно-патогенных микроорганизмов синтезировать метаболиты и ферменты, потенцирующие канцерогенез [6, 7].

Таким образом, своевременное восстановление нормальной *экосистемы влагалища* может предупредить развитие многих опасных патологий или повысить эффективность их лечения. Принимая во внимание тесную взаимосвязь между различными биотопами человеческого организма и возможность обмена микрофлорой, пробиотическое восстановление вагинального биоценоза целесообразно сочетать с нормализацией кишечной микрофлоры. Одновременная санация наиболее важных резервуаров микрофлоры женского организма, которыми являются кишечная и влагалищная микроэкосистемы, позволит значительно повысить эффективность

профилактики и лечения гинекологических патологий [6, 7, 10].

Применение микробиологических подходов к раскрытию патогенеза многих патологических состояний новорожденных и детей раннего возраста установило тесную взаимосвязь между дисбиотическими нарушениями в биотопах организма матери, колонизацией открытых полостей новорожденного условно-патогенной микрофлорой и развитием заболеваний, связанных с дисбиозами и усугубляющихся широким применением антибактериальной терапии. В этой связи следует еще раз подчеркнуть важность своевременного выявления и коррекции дисбиотических расстройств у будущих матерей, а также создания условий для нормального формирования у ребенка защитных микробиоценозов.

После стерильного периода внутриутробного развития новорожденный ребенок с первых же минут жизни вступает в контакт с микрофлорой родовых путей матери и окружающей среды, и результаты этих взаимоотношений в значительной степени определяют эффективность заселения биотопов детского организма защитной индигенной микрофлорой. При отсутствии патологии у матери, физиологическом родоразрешении, своевременном обеспечении новорожденного грудным молоком и соблюдении необходимых гигиенических требований по уходу за детьми к окончанию постнатального периода (первые 7 суток жизни) у ребенка должна завершиться фаза транзитного дисбиоза и сформироваться нормобиоценоз с преобладанием сахаролитических аспорогенных анаэробов (до 99 % от общей концентрации микроорганизмов). Однако в современных условиях становление нормобиоза даже у практически здоровых детей, находящихся на естественном вскармливании, в большинстве случаев затягивается и часто продолжается до 3-х мес жизни и дольше. Это обусловлено отсутствием еще до настоящего времени во многих родильных домах условий, способствующих благоприятному протеканию у детей раннего периода адаптации. В частности, содержание ребенка отдельно от своей матери, позднее прикладывание его к груди, несоблюдение гигиенических требований по уходу за детьми приводит к контаминации новорожденных условно-патогенной микрофлорой, попадающей из воздуха, предметов ухода, рук медицинского персонала, от других детей и матерей [23–25, 43].

Вместе с тем известно, что в предродовом периоде в организме здоровых женщин значительно увеличивается синтез защитных, в том числе бифидогенных факторов, а в генитальном тракте и кишечнике повышается концентрация бифидобактерий и лактобацилл, которые обнаруживаются также (в сочетании с бифидогенными факторами, лизоцимом, иммуноглобулинами) на кожных покровах молочной железы. То есть естественная, физиологическая подготовка беременной к родам, проходящая по законам природы, предусматривает максимальное использование всех факторов защиты матерью своего ребенка, для чего требуется, в первую очередь, естественное протекание родов с последующим, как можно более ранним неограниченным контактом новорожденного с матерью и прикладыванием его к груди [24, 25]. В современной практике акушерства и неонатологии все большее распространение имеет ранний контакт матери и ребенка «кожа к коже», раннее прикладывание к груди.

Это обеспечит наиболее эффективную защиту ребенка с еще несформировавшимися собственными системами иммунитета и неспецифической резистентности от неблагоприятной экзотомикроэкологии.

Установлено, что уже через 3 ч после рождения в меконии ребенка обнаруживаются первые микроорганизмы, что свидетельствует о высокой интенсивности микробного заселения пищеварительного тракта новорожденного и подчеркивает чрезвычайно большое значение колонизации открытых полостей детского организма наиболее физиологичными микроорганизмами, являющимися важными звеньями в цепи защитных механизмов в неонатальном периоде жизни. Лишаясь этих микроорганизмов, ребенок остается беззащитным перед отрицательным воздействием условно-патогенной флоры. В частности нарушается становление иммунобиологической защиты организма, ухудшается витаминообеспечение организма, особенно в отношении витаминов группы В и К [8]. Кроме того, при отсутствии или низком содержании лактобацилл, бифидо- и пропионовых бактерий, т. е. сахаролитических организмов, снижается кислотность кишечного содержимого, что влечет за собой нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А и Д), солей кальция и железа [1–4, 27].

Низкая кислотность среды еще более интенсифицирует развитие условно-патогенных бактерий, особенно их гнилостных форм и, соответственно, увеличивает уровень интоксикации организма. В биотопах ребенка создаются резервуары патологической микрофлоры, вызывающие высокую опасность развития эндогенных инфекций и других состояний, связанных с первичными дисбиозами. Традиционное применение в таких случаях антибактериальной терапии способствует временному снижению темпов патологической колонизации, однако сопровождается серьезными последствиями, в частности контаминацией организма антибиотикорезистентными штаммами энтеробактерий, стафилококков, энтерококков, дрожжеподобных грибов и других опасных микроорганизмов [1–4, 42]. При этом отмечаются атрофические изменения слизистой оболочки кишечника, что вызывает опасность транслокации микробов во внутреннюю среду организма с формированием гнойно-септических осложнений, представляющих значительную угрозу для жизни ребенка.

Как отмечалось ранее, большое значение для нормального становления зубиоза является естественное вскармливание ребенка. В нативном грудном молоке содержится ряд бифидогенных факторов, эффективно стимулирующих рост защитной микрофлоры в толстом кишечнике, в частности β -лактоза и другие олигосахариды, которые не всасываются в тонкой кишке и служат селективным источником питания для сахаролитической анаэробной нормофлоры, ненасыщенные жирные кислоты, гликопептиды и др. Кроме того, в грудном молоке содержится ряд биологически активных соединений, играющих большую роль в защите детского организма от экзогенных неблагоприятных факторов. Это иммуногло-

булины, лактоферрин, лизоцим, компоненты компонента, пропердин, пероксидаза, нуклеазы, интерферон, лимфоциты, макрофаги и др. Благоприятное физиологическое воздействие всех этих компонентов грудного молока прежде всего реализуется через активизацию процесса заселения «незрелого» кишечника и других биотопов новорожденного полезной микрофлорой [24, 25].

Имеется много данных, свидетельствующих о более высокой частоте патологических изменений в организме детей, лишенных материнского молока, в сравнении с детьми, находящимися на грудном вскармливании. У «искусственников» на фоне дисбиотических расстройств различной степени тяжести значительно чаще отмечается развитие инфекционных заболеваний, рахита, гипотрофии, молочницы, гнойного конъюнктивита, пиодермии, энтероколитов, тяжелых пневмоний, гнойно-септических заболеваний [16].

Повышение удельного веса женщин с кишечными и вагинальными дисбиозами, токсикозами, экстрагенитальными очагами инфекций (пиелонефрит, холецистит и др.), с родоразрешением путем кесарева сечения, а также детей с перинатальной патологией, недоношенных, инфицированных внутриутробно или в родах и в связи с этим леченых антибиотиками, перенесших реанимационные мероприятия, с поздним прикладыванием к груди или находящихся на искусственном питании и т. д. приводит к неуклонному росту числа детей, а затем — и взрослых с дисбиозами, следствием которых является развитие и поддержание многочисленных других болезней и патологических состояний.

Поэтому одной из наиболее актуальных современных проблем является создание эффективной методологии коррекции дисбиотических расстройств у людей всех возрастных групп, начиная с периода новорожденности. В этом отношении особое внимание привлекает пробиотикотерапия как один из наиболее эффективных и безопасных методов не только лечения, но и профилактики микробиологических нарушений, в том числе у новорожденных детей, что может сыграть большую роль в реализации проблемы сохранения генофонда нации. Данному вопросу в последние годы уделяется все больше внимания. Особый интерес вызывают предложения по направленной колонизации пищеварительного тракта и верхних дыхательных путей новорожденных целебной микрофлорой, что является мощным фактором защиты детей, особенно из группы риска, от экзогенного инфицирования. Очевидно, что большое значение имеет и пробиотико-профилактическая подготовка беременных и супружеских пар на этапе планирования семьи.

Таким образом, накопленные знания в области микробиологии человека позволяют уже сегодня прийти к созданию пробиотиков нового поколения, наделенных широким спектром лечебно-профилактической активности и способствующих повышению эффективности лечения и профилактики многих современных болезней человека.

ЛИТЕРАТУРА

- Кишечный дисбактериоз у детей / Бережной В.В., Унич Н.К., Орлюк И.Б. и др. // Перинатология та педатрія. – 1999. – № 1. – С. 25–30.
- Діагностика, сучасна фармакотерапія та профілактика кишкового дисбактеріозу в дітей / Бережний В.В., Уніч Н.К., Орлюк Б. та ін. – Методичні рекомендації. – К., 2000. – 35 с.
- Микроеккологічні порушення у дітей і сучасні можливості підвищення ефективності їх корекції / Бережної В.В., Крамарев С.А., Мартинюк В.Е., Шунько Е.Е., Янковський Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. – 2002. – № 4 (12). – С. 79–92.
- Пробиотики в комплексній терапії дітей з atopічним дерматитом / Бережної В.В., Крамарев С.А., Янковський Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 95–97.
- Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов-пробиотиков // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1998. – № 5. – С. 107–112.
- Микроеккологічні аспекти репродуктивного здоров'я жінки і сучасні підходи к його підтриманню / Венцовський Б.М., Товстановська В.А., Янковський Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. – 2002. – № 3 (11). – С. 86–91.
- Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Методические рекомендации / Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Гуцуляк Р.В., Янковский Д.С., Дымент Г.С. – К., 2001. – 28 с.
- Бифидофлора человека, ее нормализующие и защитные функции / Гончарова Г.И., Семенова Л.П., Лянная А.М. и др. // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – Т. XXXII. – № 3. – С. 179–183.
- Дифференцированное применение биологических бактериальных препаратов (пробиотиков) при острых кишечных инфекциях вирусно-бактериальной природы в современных условиях (Пособие для врачей) / Грачева Н.М., Чупринина Р.М., Мацулевич Т.В. и др. – М., 1999. – 34 с.
- Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Ж. акуш. и жен. бол. – 1999. – Вып. 2. – Т. XLVII. – С. 8–11.
- Иммуномодулирующее действие препаратов-зубиотиков / Лопатина Т.К., Бляхер М.С., Николаенко В.Н. и др. // Вестн. Рос. АМН. – 1997. – № 3. – С. 30–34.
- Лыкова Е.А. Причины и значение микроеккологічних порушень шлунково-кишкової системи // Антибиотики и химиотерапия. – 1994. – Т. 39, № 7. – С. 57–60.
- Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. – М.: Медгиз, 1955. – 463 с.
- Сорокулова И.Б. Теоретичне обґрунтування і практика застосування бактерій роду *Vacillus* для конструювання нових пробиотиків / Автореф. дис. ... докт. біолог. наук. – К., 1999. – 37 с.
- Степанчук О.Б., Шендеров Б.А. Роль микрофлоры кишечника в метаболизме оксалатов // Ж. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1992. – № 5–6. – С. 58–61.
- Обливиності формування системи мікробіоценозу в новонароджених та немовлят та шляхи його оптимізації / Тутченко Л.І., Отт В.Д., Марушко Т.Л., Марушко Р.В., Янковський Д.С., Дымент Г.С. // Ж. практ. лікаря. – 2001. – № 5. – С. 24–30.
- Роль кишечной микрофлоры в развитии гастроэнтерологических заболеваний / Харченко Н.В., Черненко В.В., Янковський Д.С., Дымент Г.С. // Ж. практ. лікаря. – 2003. – № 2. – С. 23–27.
- Применение мультипробиотика "Симбитер концентрированный" в лечении больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Харченко Н.В., Черненко В.В., Янковський Д.С., Дымент Г.С. // Здоровье женщины. – 2003. – № 2 (14). – С. 1–7.
- Шевелева С.А. Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса // Вопр. питания. – 1999. – № 2. – С. 32–40.
- Шендеров Б.А. Микроеккологічні аспекти канцерогенеза // Антибиотики и химиотерапия. – 1990. – 35. – № 3. – С. 165–170.
- Шендеров Б.А., Манвелова М.А. Микробная экология человека и животных и метаболизм холестерина // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – 37. – № 11. – С. 46–54.
- Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. ж. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 1. – С. 61–65.
- Шунько Е.Е., Ханес Г.С., Лакша О.Т. Перинатальный сепсис: эпидемиология, патофизиология, диагностика, клиника, интенсивная терапия, профилактика (Учебно-методическое пособие). К.: Ругения, 2001. – 64 с.
- Шунько Е.Е., Янковський Д.С., Дымент Г.С. Новый взгляд на формирование эндомикроеккологічного статусу у новонароджених дітей // Ж. практ. лікаря. – 2003. – № 1. – С. 54–61.
- Застосування пробиотика Симбітер для профілактики та корекції мікробіоценозу в новонароджених: Методичні рекомендації / Шунько Е.Е., Тищенко В.А., Ролдухіна Л.Г., Янковський Д.С., Дымент Г.С. – К., 2001. – 20 с.
- Agerbaek M., Gerdes L.U., Richelsen B. Hypocholesterolaemic effect of a new fermented milk product in healthy middle-aged men // Eur. J. Clin. Nutr. – 1995. – 49. – P. 346–352.
- Acetel S., Matsuyama H. Effect of intestinal microflora of the absorption of soluble calcium in milk // J. Germfree Life Gnotobiology. – 1994. – V. 24, № 1. – P. 1123–1128.
- Intestinal microflora and the interaction with immunocompetent cells / Blum S., Alvarez S., Haller D. et al. // Ant. Leewen. – 1999. – V. 76. – P. 199–205.
- Antitumoral, antibacterial and antifungal activities of kefir and kefir grain / Cevikbas A., Yemli E., Ezzelenn F.W. et al. // Phytother. Res. – 1994. – V. 8. – P. 78–82.
- Dabelsteen E., Chansen H. Harbohydrate pathology // APMIS Suppl. (Copenhagen, Denmark). – 1993. – V. 27. – 100 p.
- Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics // J. Nutr. – 1995. – V. 125. – P. 1401–1412.
- Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019) / Gill H.S., Rutherford J., Prasad J., Gopal P.K. // Brit. J. Nutr. – 2000. – V. 83 (2). – P. 167–176.
- Goldin B.R., Gorbach S.L. Anaerobic Infection in Humans. New York, 1989. – P. 691–714.
- Hydrogen peroxide-producing *Lactobacilli* and acquisition of vaginal infection / Hawes S.E., Hiller S.L., Benedetti J. et al. // J. Infect. Dis. – 1996. – V. 174. – P. 1058–1063.
- Hill M.J. Microbes and Human Carcinogenesis. New York – London, 1986. – 176 p.
- The normal vaginal flora, H2O2 – producing lactobacilli and bacterial vaginosis in pregnant women / Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K. et al. // Clin. Infect. Dis. – 1993. – V. 16. – P. 273–281.
- Hilton E., Rindos P., Isenberg H.D. *Lactobacillus GG* vaginal suppositories and vaginitis // J. Clin. Microbiol. – 1995. – V. 33. – P. 1433.
- Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating *Lactobacilli* / Klebanoff S.L., Hellier S.L., Eschenbach D.A., Waltersdorff A.M. // J. Infect. Dis. – 1991. – P. 94–109.
- The economics of febrile neutropenia: implication for the use of colony-stimulating factors/ Lyman G.H., Kuderer N., Greene J., Balducci L. // Fur. J. Cancer. – 1998. – V. 34. – P. 1857–1864.
- Marteau P., Pambaud J.C. Potencial for using lactic Acid bacteria for therapy and immunomodulation in neon // FEMS Microbiol. Rev. – 1993. – V. 12. – P. 207–220.
- Economic study of neutropenia induced by myelotoxic chemotherapy / Montero M.C., Valdivia M.L., Carvajal E. et al. // Pharm. Word. Sci. – 1994. – V. 16. – P. 187–192.
- Periti P. Pharmacodynamic betalactams classification // J. Antimicrob. – 1999. – V. 44. – P. 61.
- Theeffect of diet on the Bacterial Flora of the infant gut / Roberts A.K., Harzer G., Drazer B.S., Hill M.J. // Microecol. and Therapy. – 1984. – V. 14. – P. 15–18.