

КОРЕКЦІЯ ДИСБІОТИЧНИХ СТАНІВ І СТАБІЛІЗАЦІЯ МІКРОБІОТИ

Проф. А. В. Бондаренко

Харківський національний медичний університет

Представлено сучасні уявлення про роль мікробіоти людини як окремого дискретного органа. Розглядаються питання специфічної корекції дисбіотичних станів. Надається характеристика сучасних пробіотичних препаратів.

Ключові слова: дисбіоз, пребіотики, пробіотики, метабіотики, синбіотики.

КОРРЕКЦИЯ ДИСБИОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И СТАБИЛИЗАЦИЯ МИКРОБИОТЫ

Проф. А. В. Бондаренко

Представлены современные взгляды на роль микробиоты человека как отдельного дискретного органа. Рассматриваются вопросы специфической коррекции дисбиотических состояний. Дается характеристика современных пробиотических препаратов.

Ключевые слова: дисбиоз, пребиотики, пробиотики, метабиотики, синбиотики.

CORRECTION OF DYSBIOTIC STATES AND STABILIZING OF MICROBIOTA

A. V. Bondarenko

Modern viewpoints on the role of human microbiota, as a separate discrete organ are presented in the article. The problems of dysbiosis states specific correction are contemplated. Description of current probiotic drugs is given.

Keywords: dysbiosis, probiotics, prebiotics, meta-biotics, synbiotics.

Нині відзначається відродження інтересу до кишкової мікрофлори, її впливу на здоров'я та хвороби людини. З'явилися нові факти, що свідчать про зв'язок кишкового біоценозу із захворюваннями не лише шлунково-кишкового тракту, але й серцево-судинної системи, ожирінням, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями, алергічними й аутоімунними хворобами та ін. Останні дослідження «похитнули» стандартні уявлення про патогенез багатьох захворювань і стали пусковим чинником до поглибленого вивчення мікробіоти людини. Цьому сприяв і розвиток нових молекулярно-генетичних технологій, що дозволяють ідентифікувати численні види бактерій, що не культивуються.

Біологічна рівновага між людиною та мікробною флорою, що склалася в результаті еволюції, є своєрідним індикатором стану макроорганізму, що реагує на різні патологічні процеси в організмі та на будь-які зміни в довкіллі. Добре відома важлива роль нормальної мікрофлори людини в забезпеченні антиінфекційного захисту організму хазяїна, формуванні імунологічної толерантності до харчових антигенів, метаболізму білків, жирів, вуглеводів, рециркуляції жирних кислот, стероїдних гормонів, антимутагенної і антиканцерогенної активності [2].

Ще на початку ХХ ст. І. І. Мечников порівнював мікробіоту кишечника з функцією печінки і пропонував розглядати її як окремий орган [6]. Через сто років також віднесли мікробіоту до дискретного органу [14]. У людей визначено наявність

усього трьох ентеротипів – бактеріологічних екосистем у кишечнику: перший з домінуванням бактерій роду *Bacteroides*, другий — *Prevotella* та третій — *Ruminococcus* [10].

Для позначення усього генетичного матеріалу, що міститься в мікробіоті, прийнятий термін «мікробіом». У 2008 р. був запущений глобальний проект «Мікробіом людини», метою якого є розшифровка генома бактерій, що населяють організм людини [17]. Мікробіом людини відбиває сумарний генетичний матеріал усіх симбіотичних мікроорганізмів, що мешкають в її організмі. Було уточнено, що загальне число клітин мікробіоти складає 90 % від загального числа клітин організму, що становить близько 1 трильйона та включає 2,5 млн різних молекул, 1 млн різних білків, 300 тис. різних ліпідів і сотень тисяч інших простих і складних з'єднань [8]. Усе це сприяло розглядати сукупність усіх мікроорганізмів як «суперорганізм» або «надорганізм» [11, 12]. Установлено, що в складних біологічних системах представники мікробіоти тісним чином пов'язані з фізіологією окремих клітин, органів і тканин усього організму хазяїна.

Уважають, що мікробіоту кишечника можна віднести до важливого елемента ендокринної системи, що виконує ферментативну трансформацію складних стероїдних з'єднань і похідних азоту, що відносяться до класу прогормонів. Нещодавно встановлено зв'язок між активністю мікробіоти та функціональними особливостями нервової

системи. Молекулярний механізм такого зв'язку може реалізуватися через взаємодію низькомолекулярних метаболітів бактерій, що входять до складу нормального мікробіоценозу, із сенсорними закінченнями в ділянці підслизового нервового сплетення стінки кишки. Основна роль його полягає в аналізі хімічного складу вмісту кишки. Сигнал про наявність метаболітів бактерійного гідролізу в результаті такої взаємодії передається в ентеральну нервову систему і одночасно відіграє роль хімічного сигналу системного характеру для формування відповідних ендокринних і нервових реакцій цілого організму [3].

Останнім часом для оцінки реакцій, що протікають у макроорганізмі, стали використовувати так звані ОМІК-технології — новий наукомісткий вид технологій, заснований на останніх досягненнях у таких галузях досліджень у біології, як геноміка, метагеноміка, протеоміка, транскриптоміка та метаболоміка, що максимально відбивають багатогранні фізіологічні процеси, асоційовані з експресією необхідних генів та синтезом білків і метаболітів [13]. Використання для оцінки ролі нормальної мікрофлори молекулярних критеріїв дозволило виявити тонкі механізми реагування мікробіоти на різні стресові чинники та встановити чинники, які підтримують біохімічну, метаболічну й імунологічну рівновагу, необхідну для збереження гомеостазу. Усе це сприяло розробці нових препаратів з пробіотичною дією для профілактики й лікування мікроекологічних порушень.

Порушення гомеостазу організму хазяїна, пов'язані з трансформацією нормобіоценозу в асоціативний патологічний мікробіоценоз, спостерігаються у низці захворювань інфекційної й неінфекційної етіології [2]. У свою чергу, дисбіотичний стан, незалежно від його етіології, призводить до порушення імунних, метаболічних і регуляторних функцій макроорганізму, що асоціюються зі станом мікробіоти, тобто мікроекологічні порушення відбиваються на усіх процесах, прямо або побічно пов'язаних із захисною функцією нормальної флори. Це може бути дисфункція шлунково-кишкового тракту, і посилення клінічного перебігу процесів у разі патології серцево-судинної системи, ліпідного дистрес-синдрому, метаболічних, шкірних, алергічних, гінекологічних, онкологічних та інших захворювань [7].

У зв'язку з цим, корекція порушеної мікробіоти нині стала одним з основних компонентів у комплексній терапії різних захворювань. На сьогодні доступні десятки лікарських пробіотичних препаратів, сотні пробіотичних продуктів харчування та біологічно активних добавок і неможливо назвати хворобу, яка не супроводжувалася би мікроекологічними порушеннями відкритих порожнин макроорганізму, що вимагають корекції.

Для корекції дисбіотичних станів і стабілізації мікробіоти застосовують препарати, що належать до різних фармакотерапевтичних груп, але мають загальну властивість — стимулювати відновлення порушеної мікробної екології відкритих порожнин макроорганізму [9, 16, 18]. Відомі п'ять груп препаратів: пробіотики, пребіотики, синбіотики, метабіотики і пробіотичні біологічно активні добавки. На відміну від перших чотирьох груп, останні призначені для систематичного щоденного вживання та спрямовані на заповнення недостачі в організмі енергетичних, пластичних або регуляторних харчових субстанцій і не потребують державної реєстрації.

Пробіотики — це живі мікроорганізми, що за природного способу введення зумовлюють до зростання облігатної мікрофлори в результаті продукції стимулюючих факторів росту. Стабілізація та оптимізація функцій нормальної флори має позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні й імунні реакції організму хазяїна. До складу пробіотиків входить анаеробна (біфідобактерії, ентерококи) й аеробна флора (лактобактерії) або їх комбінація [4].

Пребіотики — це препарати різного походження, здатні чинити позитивний ефект на організм хазяїна через селективну стимуляцію зросту або посилення метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника. Слід зазначити, що до групи пребіотиків входять речовини або дієтичні добавки, що вибірково ферментуються мікроорганізмами (інулін, лактулоза, харчові волокна), і це сприяє специфічній зміні складу і/або активності мікрофлори, що веде до поліпшення здоров'я людини. Механізм пребіотичної дії заснований на тому, що біфідобактерії і лактобацили, виробляючи ферменти типу гідролаз, використовують їх як джерело енергії й утилізують їх до вуглекислого газу та органічних кислот. Знижуючи кислотність середовища, вони тим самим перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів, які, до того ж, не мають ферментів для переробки пребіотиків.

Метабіотики — препарати, що містять бактерійні метаболіти або низькомолекулярні сигнальні пептиди в поєднанні з оригінальними інгредієнтами (хілак-форте) [1].

Синбіотики — це препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків, пребіотиків, мікроелементів, вітамінів і антиоксидантів. Групу синбіотиків складають комбінації живих пробіотичних мікроорганізмів із різними функціональними інгредієнтами, в якій вони чинять взаємопосилюючу дію на фізіологічні функції і процеси обміну речовин в організмі людини. Основною особливістю синбіотиків є прояв синергетичного ефекту, який досягається за рахунок підвищення швидкості розмноження корисних бактерій у 1,5–2 рази, здібності закріплювати пробіотичний штам у кишечнику

та швидкої його доставки до місця призначення. Нині вони випускаються у вигляді біологічно активних добавок до їжі та продуктів функціонального харчування, з одним або декількома штамми представників родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* (біовестин-лакто, мальтідофілюс, біфідо-бак, біфідум-мульти, біфістим, ламінолакт).

Певний інтерес викликають рідкі біокомплекси — нормофлорини, які включають: живі бактерії у фізіологічно активному стані; різноманітні продукти метаболізму бактерій, у тому числі амінокислоти, пептиди, органічні кислоти (молочна, мурашина, оцтова, пропіонова), антибіотикоподібні речовини (лантібіотики), вітаміни С, D, групи В і ферменти (лактаза, лізоцим, панкреатин); стимулятори зростання симбіотичних мікроорганізмів. Такі біокомплекси сприяють відновленню порушеної флори, що, у свою чергу, сприяє інактивації токсичних продуктів обміну речовин, прояву антиканцерогенного ефекту, зниженню рівня холестерину й оксалатів і зниженню лактазної недостатності. Біокомплекси сприяють підвищенню місцевого імунітету слизових оболонок за рахунок збільшення їх лізоцимної активності та секреції ІgА. Для лікування дисбіозів синбіотики можуть використовуватися як імуностимулятори, ентеросорбенти, джерела живих бактерій, вітамінів, мікроелементів і харчових волокон.

Ефективність сучасних препаратів для корекції мікробіоти може бути зумовлена рядом ефектів. Так, після введення через рот живі пробіотичні бактерії приживаються на слизовій оболонці кишечника і тим самим досягається нормалізація флори. Позитивна дія на організм може бути пов'язана з конкуренцією за рецептори адгезії на епітелії, пригніченням зростання патогенів за рахунок синтезу різних антимікробних речовин, інгібуванням транслокації мікроорганізмів і їх токсинів із просвіту кишечника в кровоток. Біологічну активність мають і метаболіти пробіотичних бактерій, які доповнюють і посилюють їх дію. Ефективна дія пробіотиків пов'язана також і з їх імуностимулюючою активністю. Для реалізації модулюючої дії пробіотиків потрібний контакт їх лігандів з Toll-подібними рецепторами. До того ж контакт може бути зумовлений як живими бактерійними клітинами, так і їх структурними компонентами. Позитивний ефект може бути пов'язаний з відмінностями імуномодельючих властивостей окремих пробіотичних штамів: це рівні підвищення

параметрів Т- і В-клітинного імунітету, збільшення авідності антитіл сироватки крові до зв'язування антигенів умовно-патогенних мікроорганізмів і їх токсинів, що значною мірою залежить від видової приналежності та штаму пробіотика.

Проте найбільшу ефективність у клінічній практиці демонструють лікарські та парафармацевтичні засоби на основі комбінацій декількох видів або штамів пробіотичних мікроорганізмів, що наближені за складом до певного енетротипу мікробіоценозу, мають широкий спектр антагоністичної активності відносно умовно-патогенних бактерій і грибів. Основні принципи лікувальної корекції дисбіотичних станів і стабілізації мікробіоти включають такі підходи: 1) корекція порушеної нормальної мікрофлори за допомогою препаратів пробіотиків, пребіотиків, метабіотиків або синбіотиків; 2) етіопатогенетичне лікування основної патології, наприклад, заходи, спрямовані на корекцію моторно-евакуаторної функції кишечника (міотропні спазмолітини) або проведення ферментно-замісної терапії (препарати підшлункової залози); 3) деконтамінація патогенної й умовно-патогенної мікрофлори за допомогою антагоністів, які самоелімінуються (ентерол, бактисубтил, флонівін, споробактерин, біоспорин, бактиспорин, ентерол, А і М-бактерин, аеробакт), або антимікробних препаратів та ентеросорбентів (смекта, поліфепан, карболен); 4) корекція місцевого і системного імунітету — комплексний імуноглобуліновий препарат, біфіліз); 5) функціональне живлення з великою кількістю баластних речовин (харчові волокна, висівки) і продукти, збагачені живими культурами бактерій (кисломолочні суміші, йогурти та ін.) [5].

Перспективи вдосконалення пробіотичних препаратів полягають у вивченні природи антагоністичної активності, з'ясуванні ролі продуктів метаболізму та біологічно активних речовин мікробної клітини, у розшифровці механізму колонізації слизової оболонки і в розробці технології виготовлення комплексних препаратів на основі консорціумів бактерій [15], а також у розробці препаратів з іммобілізованими пробіотичними бактеріями і конструюванні метаболітних пробіотиків на основі *quorum sensing* бактерій, створенні синбіотичних комплексів, що включають мікроелементи, вітаміни, антиоксиданти, важливі коротколанцюгові жирні кислоти й імуномодулятори.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондаренко В. М. Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микробиологических нарушениях / В. М. Бондаренко // Consilium Medicum. — 2005. — № 7. — С. 437–443.
2. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. — М.: Гэотар-медиа, 2007. — 304 с.
3. Бондаренко В. М. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко // Журн. микробиол. — 2013. — № 2. — С. 112–120.

4. Козько В. М. Мікробіологічні аспекти гострих кишкових інфекцій / В. М. Козько, А. В. Бондаренко // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 2. — С. 5–11.
5. Козько В. М. Принципи терапії гострих кишкових інфекцій з урахуванням мікробіоценозу кишечника / В. М. Козько, А. В. Бондаренко, К. В. Юрко // Провизор. — 2010. — № 12. — С. 24–31.
6. Мечников И. И. Избранные произведения / И. И. Мечников. — М.: Учпедгиз, 1956. — 416 с.
7. Парфенов А. И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Парфенов // Consilium medicum. — 2003. — № 1. — С. 18–23.
8. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature. — 2010. — Vol. 464. — № 7285. — P. 59–65.
9. Collins M. D. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut / M. D. Collins, G. R. Gibson // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69. — № 5. — P. 1052–1057.
10. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // Nature. — 2011. — Vol. 473. — № 7346. — P. 174–180.
11. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism / R. Goodacre // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137 (Suppl. 1). — P. 259–266.
12. Gordon J. A rendezvous of our microbes / J. Gordon, T. R. Klaenhammer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 108 (Suppl. 1). — P. 4513–4515.
13. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S. R. Gill, M. Pop, R. T. Deboy [et al.] // Science. — 2006 — Vol. 312. — № 5778. — P. 1999–2002.
14. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. — 2006. — Vol. 7. — № 7. — P. 688–693.
15. Pfefferle P. I. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates / P. I. Pfefferle, S. L. Prescott, M. Kopp // J. Allergy Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 131. — № 6. — P. 1453–1463.
16. Salminen S. Intestinal colonization, microbiota, and probiotics / S. Salminen, F. Isolauri // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 149 (Suppl. 5). — P. 115–120.
17. The human microbiome project / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady [et al.] // Nature. — 2007. — Vol. 449. — № 7164. — P. 804–810.
18. Williams N. T. Probiotics / N. T. Williams // Am. J. Health Sys. Pharm. — 2010. — Vol. 67. — № 6. — P. 449–458..