

Т.М. Бенца

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев

Нарушения микробиоты кишечника и их коррекция

Под микробиотой подразумевают объединение микробов, населяющих организм человека. Толстый кишечник — наиболее плотно населенный его орган. Кишечная микробиота — один из определяющих факторов человеческого здоровья. Кишечные бактерии играют решающую роль в поддержке иммунного и метаболического гомеостаза и защиты против патогенов. Нарушения кишечной микробиоты, или дисбиоз, связаны со многими проблемами здоровья как в пределах желудочно-кишечного тракта, так и вне его. Пребиотики (инулин, олигофруктоза) играют ключевую роль в жизнеобеспечении микроорганизмов желудочно-кишечного тракта человека. Особую роль в лечении при дисбиозе отводят пробиотикам, способствующим восстановлению нормобиоты толстого кишечника, стимуляции жизнедеятельности и активности собственной облигатной микрофлоры. Лечебные и профилактические эффекты пробиотиков включают повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям кишечника и дыхательных путей, предупреждение и сокращение продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы, лечение запора, уменьшение склонности к atopическим реакциям и др. Разновидности лактобацилл и бифидобактерий — наиболее широко используемые пробиотики. Применяемые штаммы могут оказывать прямое действие на проницаемость кишечного барьера и звенья иммунитета: повышают выработку иммуноглобулина А, влияют на активность фагоцитов и натуральных киллеров, выработку цитокинов. Лечение безопасно для пациентов и хорошо ими переносится.

Ключевые слова: кишечная микробиота, дисбиоз, пробиотики, бифидобактерии, лактобациллы, Линекс Форте®.

Кишечная микробиота как один из определяющих факторов здоровья человека

Согласно данным Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health — НИИ), лишь 10% клеток в организме человека являются собственно человеческими клетками. Остальные 90% принадлежат микроорганизмам, населяющим различные биотопы человека (Turnbaugh P.J. et al., 2007; Tojo R. et al., 2014). Численность их составляет >100 трлн.

Еще в 1681 г. А. Левенгук выявил микроорганизмы в фекалиях человека и выдвинул гипотезу о существовании различных видов бактерий в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В 1888 г. И.И. Мечников высказал предположение, что причиной возникновения многих болезней является совокупное действие на клетки и ткани макроорганизма разнообразных токсинов и других метаболитов, продуцируемых бактериями, во множестве обитающими в ЖКТ. В своей работе «Этюды оптимизма» он писал о том, что многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье (Мечников И.И., 1964).

Термин «дисбактериоз» впервые введен немецким врачом Альфредом Ниссле в 1916 г. и обозначал нарушения микрофлоры кишечника, связанные с изменением количества кишечной палочки (Nissle A., 1916).

Более 60% всей микрофлоры организма человека заселяет различные отделы ЖКТ. Микробиота представлена преимущественно анаэробными сахаролитическими бактериями: бифидобактериями, лактобациллами, эшерихиями, энтерококками, пептострептококками, бактероидами, фузобактериями и др. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с ЖКТ здорового человека, достигает 2,5–3 кг.

Общее количество и состав бактериальной микрофлоры значительно отличаются в отдельных частях ЖКТ и зависят от величины pH и концентрации кислорода. Наименьшее количество бактерий (не более 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл содержимого) присутствует в желудке, в просвете которого низкая величина pH служит основным рстлмимитирующим фактором. Так, в желудке выявляют в основном представителей *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Stomatococcus* и др. Основная масса бактерий обитает в пилорической части желудка; зачастую они прочно связаны с его слизистой оболочкой. В двенадцатиперст-

ной кишке здорового человека количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 КОЕ/мл, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонком кишечнике численность микроорганизмов колеблется от 10^4 КОЕ/мл в тощей кишке до 10^8 КОЕ/мл — в подвздошной. Избыточному росту бактерий в тонком кишечнике препятствуют:

- секреция соляной кислоты в желудке, предотвращающая размножение микробов в верхних отделах ЖКТ;
- илеоцекальный клапан, препятствующий поступлению содержимого из толстого кишечника в тонкий;
- высокая пропульсивная моторика тонкого кишечника, исключая застой кишечного содержимого.

В проксимальных отделах тонкого кишечника преобладают аэробные бактерии: энтеробактерии, стрептококки, стафилококки, пептострептококки. В дистальных отделах видовой состав существенно шире — энтеробактерии и анаэробные бактерии (бактероиды, бифидобактерии, лактобактерии, кишечная палочка, эубактерии и др.) (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

Облигатная (основная) микрофлора толстого кишечника представлена анаэробными бактериями (бифидобактерии, лактобактерии, бактероиды, непатогенные штаммы клостридий и др.), составляющими 90–98% общего количества микроорганизмов (10^{13} – 10^{14} КОЕ/мл). Облигатная микрофлора непосредственно участвует во многих жизненно важных процессах макроорганизма внутри самого ЖКТ, а также обладает многочисленными и разнообразными системными регулирующими функциями. Сопутствующую (факультативную) микрофлору (5–10%) составляют аэробные и условно-анаэробные бактерии (кишечные палочки, стрептококки, энтерококки). Транзитную (остаточную) микрофлору (0,01–0,5%) представляют стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida*. Представители микробиоты в толстом кишечнике распределены неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку; кишечная палочка и стрептококки — все отделы толстого кишечника, лактобактерии — все его отделы, за исключением прямой кишки; условно-патогенные штаммы (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др.) — нисходящую ободочную и сигмовидную кишку (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

Микрофлора толстого кишечника представлена 17 семействами, 45 родами и 500 видами (Циммерман Я.С., 2013). Общий состав микрофлоры кишечника каждого человека уникален и может рассматриваться как отличительный, генетически обусловленный признак. В норме он остается относительно постоянным в течение всей жизни индивида.

Биологическое равновесие между человеком и микрофлорой, сложившееся в результате эволюции, является своеобразным индикатором состояния макроорганизма. Состав кишечной микрофлоры реагирует на различные патологические процессы в организме и на любые изменения в окружающей среде. Все они могут изменять количество и видовое разнообразие микроорганизмов (Ley R.E. et al., 2008).

Кишечная микробиота обладает огромным метаболическим потенциалом и способна осуществлять множество биохимических процессов, внося свой вклад в физиологию человека.

По характеру метаболизма микрофлору толстого кишечника можно разделить на сахаролитическую и протеолитическую. Сахаролитическая микрофлора (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*) использует в качестве питательного субстрата углеводы, поступающие извне, и полисахариды кишечной слизи. Протеолитическая микрофлора — *Bacteroides*, *Proteus*, *Clostridium*, некоторые штаммы *Escherichia coli* (*E. coli*) — использует в качестве питательного субстрата продукты кишечного гидролиза белков. В результате их метаболизма образуются токсические вещества, в том числе сульфиды, эндогенные канцерогены, ароматические аминокислоты, способствующие развитию диареи, воспаления, новообразований. Метаболиты сахаролитической флоры полезны для организма человека, поддерживают гомеостаз и нейтрализуют негативные влияния протеолитической микрофлоры (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

По локализации различают пристеночную (мукозальную) и внутрипросветную микрофлору. Первая располагается на колоноцитах толстого кишечника с образованием микроколоний, вторая — в полости толстого кишечника. Пристеночной микрофлоры в 6 раз больше, чем внутрипросветной.

Функции кишечной микрофлоры

Защитная

Одна из важнейших функций кишечной микрофлоры — защитная — обеспечение колонизационной резистентности, которая представляет собой совокупность механизмов, определяющих стабильный состав микрофлоры и предотвращение заселения организма хозяина условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Микробный антагонизм реализуется посредством конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, а также за счет выработки органических кислот, перекиси водорода, антибиотикоподобных веществ — бактериоцинов и других соединений, препятствующих росту патогенных бактерий. Благодаря феномену молекулярной мимикрии и наличию рецепторов, приобретенных от эпителия хозяина, микрофлора становится способной перехватывать и выводить вирусы.

Пищеварительная функция реализуется как за счет регуляции функций кишечника, так и за счет непосредственной утилизации питательных субстратов. Облигатная микрофлора толстого кишечника в норме обеспечивает конечный гидролиз белков, омыление жиров, сбраживание высокомолекулярных углеводов, которые не абсорбировались в тонком кишечнике. Протеолитические микроорганизмы (бактероиды, нормальная *E. coli*) ферментируют протеины. Некоторые поступающие с пищей вещества могут метаболизироваться только кишечной микрофлорой. Так, сахаролитическая микрофлора расщепляет целлюлозу и гемицеллюлозу до короткоцепочечных жирных кислот.

Детоксикационная, антиканцерогенная

Нормальная микрофлора способна нейтрализовать многие токсические субстраты и метаболиты (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов. Доказано, что *Bifidobacterium longum* и *Lactobacillus acidophilus* в просвете кишечника на 28–48% снижают перекисное окисление липидов (Lin M.Y., Chang F.J., 2000).

Синтетическая функция заключается в том, что нормальная микрофлора обеспечивает синтез многих макро- и микронутри-

ентов: витаминов группы В, С, К, фолиевой и никотиновой кислот. Только *E. coli* синтезирует 9 витаминов. Синтез гормонов и биологически активных веществ лежит в основе регуляторного действия микрофлоры на функции внутренних органов и центральной нервной системы.

Иммуногенная

Слизистая оболочка кишечника обладает собственной лимфоидной тканью (gut-associated lymphoid tissue — GALT), которая является одним из значимых компонентов иммунной системы макроорганизма. В слизистой оболочке кишечника локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток. 25% слизистой оболочки кишечника состоит из иммунологически активной ткани. Таким образом, кишечник можно рассматривать как самый большой «иммунный орган» человека. Микрофлора участвует в формировании как местного (активация продукции иммуноглобулина А (IgA), фагоцитарной активности), так и системного иммунитета. Само наличие бактерий оказывает постоянный антигенный тренирующий эффект (Lee N., Kim W.U., 2017; La Fata G. et al., 2018).

Регуляция обмена холестерина, оксалатов

Бифидо- и лактобактерии уменьшают всасывание холестерина, переводя его в нерастворимый копростанол. Некоторые лактобактерии в анаэробных условиях участвуют в метаболизме оксалатов и приводят к снижению экскреции оксалатов с мочой.

Нормальная микрофлора кишечника обеспечивает также антигипертензивный эффект путем воздействия на активность ангиотензина I.

Генетическая

Микробиота является своего рода «генетическим банком», обмениваясь генетическим материалом с клетками человека путем фагоцитоза. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие хозяину, и становится «своей» для иммунной системы. Эпителиальные ткани в результате такого обмена получают бактериальные антигены. Известно также, что микроорганизмы влияют на экспрессию генов макроорганизма.

Причины нарушений микробного состава кишечника

Факторы, приводящие к нарушению микробного состава кишечника, условно подразделяют на экзо- и эндогенные. Среди экзогенных наибольшее значение имеют: неадекватное питание с дефицитом пищевых волокон и избытком рафинированных продуктов, злоупотребление алкоголем, воздействие бытовых и промышленных вредностей, физический и эмоциональный стресс (Nagao-Kitamoto H. et al., 2016; Thursby E., Juge N., 2017).

Выраженные нарушения микробиоты с увеличением количества антибиотикоустойчивых патогенных микроорганизмов возникают при длительном и бесконтрольном применении антибиотиков широкого спектра действия (Becattini S. et al., 2016). Кроме того, к дисбиотическим нарушениям может приводить прием наркотических и местноанестезирующих веществ, слабительных, отхаркивающих, психотропных и многих других лекарственных препаратов (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

К эндогенным факторам можно отнести острые и хронические заболевания ЖКТ, иммунодефицитные состояния различного происхождения, тяжелые хронические инфекции, нарушения обмена веществ, оперативные вмешательства, возраст (младенческий, старческий) (de Moreno de LeBlanc A., LeBlanc J.G., 2014; Harmsen H.J., de Goffau M.C., 2016).

В настоящее время наиболее корректным считается термин «дисбиоз», а не «дисбактериоз», поскольку в состав микроорганизмов, колонизирующих толстый кишечник, входят не только бактерии, но и дрожжеподобные грибы, а также несколько видов энтеровирусов (ротавирусы, астровирусы и др.). Дисбиоз подразумевает количественные и качественные сдвиги в микроэкологии толстого кишечника с развитием метаболических, трофических, иммунологических и других расстройств.

Важно помнить, что нарушения кишечной микробиоты всегда вторичны и не являются самостоятельным диагнозом. Дисбиоз — не заболевание, а клинико-лабораторный синдром, развивающийся вследствие изменения среды обитания и характера питания, заболеваний ЖКТ, применения лекарственных препаратов и др.

Стадії дисбіоза

По вираженості кількісних та якісних порушень мікрофлори товстого кишечника розрізняють чотири стадії (ступені) дисбіоза:

1. Компенсована. Змінюється (знижується або зростає) чисельність популяції повноцінної *E. coli*, порушується пул короткоцепочечних (летучих) жирних кислот, підвищується вміст фенолуксусної кислоти та метиламіна.

2. Субкомпенсована. Відзначається помірне зменшення кількості бифідо- та лактобактерій, кількісні та якісні зміни *E. coli*, ріст популяції условно-патогенної мікрофлори (протей, клебсієли, стафілококи та др.), з'являються псевдомонади, карбонові та ароматичні амінокислоти, змінюється вміст гістаміну та серотоніну.

3. Декомпенсована неосложнена. Существенно зменшується кількість бифідо- та лактобактерій, відзначаються виражені якісні зміни *E. coli*, значительний ріст условно-патогенної мікрофлори з проявом її агресивних властивостей, а також метаболічні порушення (зниження вмісту фенольних сполучень та др.).

4. Декомпенсована осложнена. Полностью відсутній бифідо- та лактобактерії або різко зменшується їх кількість, значально знижується вміст *E. coli*, домінують условно-патогенні та патогенні бактерії та гриби роду *Candida*, відзначається глибока розбалансованість біохімічних регуляторних механізмів мікробної екосистеми товстого кишечника з накопленням в ній ентеро- та цитотоксинів з ознаками ендотоксемії, дисфункції ЖКТ, іноді з деструкцією кишкової стінки, бактеріємією та сепсисом.

Клінічна симптоматика дисбіоза

Клінічні симптоми кишкового дисбіоза неспецифічні. Як правило, відсутній пряма залежність між клінічними проявами та ступенем дисбіотичних змін. При 1–2-й стадії симптоми зазвичай відсутні, іноді відзначаються різні метаболічні розлади. При декомпенсації (3–4-я стадія) з'являється ряд клінічних симптомів (метеоризм, запор, діарея, біль у животі, їдальня алергія, ознаки ендотоксемії, порушення водно-електролітного обміну) (Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В., 2007).

Діагностика

Для діагностики дисбіоза застосовують прямі та косвенні методи оцінки складу мікрофлори кишечника. Зміст товстого кишечника частіше за все визначають при бактеріологічному дослідженні калу. Мікробіологічним методом вивчають 14–25 показателів.

Газово-рідкісна хроматографія представляє собою метод діагностики кишкової мікрофлори по метаболітам (індикан, паракрезол, фенол, амміак та др.). Спектр короткоцепочечних жирних кислот дозволяє зробити висновок про таксономічне положення всіх мікробів, присутніх в досліджуваному матеріалі.

Метод газової хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією оснований на визначенні компонентів бактеріальних клітин, з'являються в результаті їх природного отмирання або атаки компонентів імунної системи. Як маркери використовують незначні ліпідні компоненти мембран мікробів. По їх вмісту та кількості можна визначити до 170 видів бактерій та грибів.

Лікування

Лікування при дисбіозі завжди слід починати з виявлення та патогенетичної терапії, направленої на основне захворювання, поєднуючи його з цільним впливом на біоценоз кишечника: угнічення ріст та розмноження патогенних та условно-патогенних мікроорганізмів, а також створення умов для збільшення нормальної кишкової мікрофлори.

Лікарська тактика може бути одно- або двохетапною. Одноетапне лікування направлено на відновлення нормальної мікрофлори з допомогою пробіотиків та пребіотиків. Двохетапна терапія, крім пробіотиків та пребіотиків, включає селективну деконтамінацію патогенної та условно-патогенної мі-

крофлори за допомогою кишкових антисептиків або невисорбованих антибактеріальних препаратів.

При 1–2-й ступені тяжкості дисбіоза кишечника використовують продукти функціонального харчування, що містять пре- або пробіотичні фактори. При 3-й ступені, крім функціонального харчування, призначають пробіотики та біоентеросептики. Лікування пацієнтів з дисбіозом кишечника 4-й ступені тяжкості доповнюють антибактеріальною терапією.

Функціональне харчування включає переважно натуральні продукти рослинного, тваринного та мікробного походження, що містять бифідо- та лактобактерії, інулін, олігосахариди, харцеві волокна, природні антиоксиданти, пектини, протеїни, вітаміни, мінеральні речовини (хліб ржаного, овсяного, ячневого, перлової крупи, гречана ядриця, морква, кльквя, картопля, гриби, соєве молоко, кисломолочні продукти та др.). Споживання продуктів, що містять велику кількість харцевих волокон (капуста, свекла, морква, яблука, банани, гречана крупа), які є харцевим субстратом для сахаролітичних анаеробних бактерій кишкової мікрофлори, сприяє рісту останніх, відповідно — підвищенню їх метаболічної активності. Крім того, харцеві волокна надають абсорбуючий ефект по відношенню до мікробів та харцевих токсичних метаболітів та забезпечують їх елімінацію за рахунок посилення моторики товстого кишечника під впливом збільшеного об'єму фекальних мас. Їх рекомендують поєднувати з молочнокислими продуктами (кефір, простокваша, йогурт, творог, сметана), що містять живі бифідо- та лактобактерії. Збільшення кількості харцевості з їжею є додатковою універсальною рекомендацією, що сприяє збільшенню калових мас та покращенню опорожнення товстого кишечника.

Применення пре- та пробіотиків — не замінювальна терапія, а спосіб забезпечення умов для відновлення нормобіоценозу товстого кишечника, стимуляції життєдіяльності та активності власної облигатної мікрофлори, в першу чергу — бифідо- та лактобактерій.

Пробіотики — препарати, що містять живі мікроорганізми, що належать представителів нормальної мікрофлори товстого кишечника (бифідо- та лактобактерії, ешеріхії, ентерококи). Вони можуть бути включені до складу різних харцевих продуктів, лікарських препаратів та харцевих добавок (Pase F. et al., 2015; Vandenplas Y. et al., 2015). Мікроорганізми в пробіотиках належать тимчасово живущим та не колонізують ЖКТ. Через 1 нед після припинення прийому бактерій з пробіотиків не виявляють в мікрофлорі людини.

Сучасні показання до призначення пробіотиків розроблені міжнародними експертами з урахуванням рівня доказальності (Guarner F. et al., 2017):

- функціональні розлади травлення будь-якого генезу (кишечна диспепсія), обумовлені нерациональним харчуванням (метеоризм, нестійкий стул, тошнота), надмірною масою тіла (хронічний абдомінальний ішемічний синдром), хронічної втомою (порушення пасажу кишкового змісту внаслідок гіпомоторики ЖКТ);
- прояви їдальної та/або системної алергії (атопічний дерматит, аутоімунне ураження слизової оболонки кишечника);
- профілактика антибіотикоасоційованої алергії в час відновлення мікрофлори кишечника після прийому антибактеріальних препаратів;
- нормалізація мікрофлори кишечника після кишкових інфекцій (в тому числі вірусних) та/або токсичних, радіаційних уражень ЖКТ, будь-яких оперативних втручань.

Крім того, призначення пробіотиків обумовлено при зниженні секреторної функції шлунка (в тому числі ахлоргидрії), дифузних захворюваннях печінки, дисфункції жовчачого тракту, ентеропатії (лактазна недостаточність, целиакія, спру), зовнішньосекреторної недостаточності підшлункової залози, іммунодефіцитних станах (СПІД, гемобластози, онкологічні захворювання, стани після хіміо- та променевої терапії), системних захворюваннях з'єднаної тканини, цукровому діабеті, аномаліях розвитку тонкого та товстого кишечника (в тому числі дивертикулярна хвороба тонкого кишечника), синдромі

раздраженного кишечника. Результаты применения пробиотиков, содержащих молочнокислые бактерии *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, в Римском консенсусе III оценены как обнадеживающие. Основные их эффекты связывают с нормализацией перистальтики, висцеральной чувствительности, газообразования в кишечнике, профиля провоспалительных цитокинов, минимализацией мышечной дисфункции и нарушений нейрорегуляции кишечника (Передерий В.Г. и соавт., 2007).

Антисептические свойства пробиотиков связаны с продукцией антимикробных факторов — органических кислот, бактериоцинов и ингибиторных белков. Пробиотики способны влиять на иммунологическое восстановление организма за счет повышения функциональной способности фагоцитов и цитостатической активности макрофагов, стимуляции ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и выработки иммуноглобулина А, воздействия на иммунокомпетентные Т- и В-клетки (Isolauri E. et al., 2001; Delcenserie V. et al., 2008).

Пробиотики различаются по составу. Монокомпонентные препараты содержат 1 штамм бактерий определенного вида (бифидобактерии, лактобактерии, эшерихии). В состав поликомпонентных пробиотиков входят несколько симбиотических штаммов бактерий одного или разных видов со взаимосоиливающим действием. Комплексные пробиотики содержат несколько штаммов бактерий различных видов (например *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Enterococcus faecium*).

Наиболее сбалансированным действием характеризуются комбинированные пробиотики (мультиштаммовые и многовидовые). Эффект многовидовых пробиотиков достигается благодаря синергизму разных видов микроорганизмов, входящих в состав препарата (Ki Cha B. et al., 2012). Именно поэтому им отдают предпочтение в клинической практике.

Пример комбинированного многовидового пробиотика — препарат Линекс®, в состав которого входят *Lactobacillus acidophilus* (sp. *L. gasseri*) не менее $4,5 \cdot 10^6$ КОЕ, *Bifidobacterium infantis* не менее $3,0 \cdot 10^6$ КОЕ, *Enterococcus faecium* не менее $4,5 \cdot 10^6$ КОЕ. Препарат обеспечивает поступление бактерий в разные отделы кишечника в количественно и качественно сбалансированных соотношениях. В кишечнике микробные компоненты оказывают не только эубиотическое действие, но и выполняют все функции нормальной кишечной микрофлоры: участвуют в синтезе витаминов В₁, В₂, В₃, В₆, В₁₂, Н (биотина), РР, К, Е, фолиевой и аскорбиновой кислот. Снижая рН кишечного содержимого, они создают благоприятные условия для всасывания железа, кальция, витамина D. Лактобактерии и энтерококк осуществляют ферментативное расщепление белков, жиров и сложных углеводов, в том числе оказывают заместительный эффект при лактазной недостаточности, которая в большинстве случаев сопутствует заболеваниям кишечника. Применяют комбинированный пробиотический препарат по 2 капсулы 3 раза в сутки во время еды.

Пребиотики — неперевариваемые компоненты пищи, которые служат субстратом для роста популяций собственных облигатных микроорганизмов, прежде всего бифидо- и лактобактерий. К пребиотикам относят полисахариды (инулин), олигосахариды (олигофруктоза), лактулозу и др. (Hill C. et al., 2014; Guarner F. et al., 2017). Под влиянием олигосахаридов происходит более чем 10-кратное повышение уровней бифидо- и лактобактерий в кале и значительное уменьшение количества клостридий и энтеробактерий. В свою очередь, повышение уровней бифидо- и лактобактерий приводит к подавлению роста и размножения сальмонелл, листерий, кампилобактеров, шигелл и вибрионов (Roberfroid M. et al., 2010).

Синбиотики представляют собой комбинацию из про- и пребиотиков, которые оказывают взаимосоиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека.

Уникальным синбиотиком является Линекс Форте®, содержащий лакто- и бифидобактерии (*Lactobacillus acidophilus* (LA-5) — не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) — не менее $1 \cdot 10^9$ КОЕ), а также вспомогательное вещество — пребиотический комплекс Вепео® Супергу 1, содержащий 90–94% инулина, 6–10% олигофруктозы (глюкоза, фруктоза, сахароза) и стимулирующий рост и развитие лакто- и бифидобактерий. Инулин и олигофруктоза не расщепляются под действием пищева-

рительных ферментов и доходят до толстого кишечника в практически неизменном виде, где становятся пищей для находящихся там бифидобактерий. Ферментация олигофруктозы в толстом кишечнике приводит к росту популяции бифидобактерий, усилению всасывания ионов кальция, увеличивает объем каловых масс, а также уменьшает время транзита за ЖКТ, снижает уровень липидов и аммиака в крови (Guarner F. et al., 2017). Специально отобранные штаммы бактерий LA-5 и BB-12 обладают статусом GRAS (общепризнанные безопасные препараты) (Jungersen M. et al., 2014; Eskesen D. et al., 2015; Bogovič Matijašić B. et al., 2016). В 1 капсуле препарата содержится 2 млрд лиофилизированных бактерий (по 1 млрд каждого штамма), которые активируются в любой подходящей жидкой среде. Подобная обработка позволяет повысить их выживаемость при прохождении через агрессивную среду желудка. Назначают препарат по 1 капсуле 1–3 раза в сутки.

Таким образом, коррекцию синдрома дисбиоза кишечника следует проводить дифференцированно, в зависимости от стадии. Линекс Форте®, содержащий два вида лиофилизированных жизнеспособных молочнокислых бактерий из разных отделов кишечника (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*), позволяет эффективно подавить развитие патогенной микрофлоры, нормализовать метаболические процессы. Применение уникального поликомпонентного синбиотика Линекс Форте®, действие которого определяется комбинацией живых микроорганизмов и оригинального пребиотического комплекса в его составе, предоставляет возможность успешно корригировать нарушения микробиоты кишечника. Применение таких пробиотических препаратов для профилактики антибиотикоассоциированной диареи с первого дня приема антибиотика дает возможность избежать негативных последствий нарушения баланса микрофлоры кишечника. Препараты соответствуют современным требованиям по безопасности и эффективности, что подтверждено длительным опытом применения в клинической практике.

Список использованной литературы

- Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.** (2007) Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. ГЭО-ТАР-Медиа, Москва, 304 с.
- Мечников И.И.** (1964) Этюды оптимизма. Наука, Москва, 128 с.
- Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В.** (2007) Синдром раздраженной кишки как самостоятельный диагноз и одно из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний. Киев, 114–132.
- Циммерман Я.С.** (2013) Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии. Клин. медицина, 91(5): 4–11.
- Becattini S., Taur Y., Pamer E.G.** (2016) Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. Trends Mol. Med., 22(6): 458–478.
- Bogovič Matijašić B., Obermajer T., Lipoglavšek L. et al.** (2016) Effects of symbiotic fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12 on the fecal microbiota of adults with irritable bowel syndrome: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. J. Dairy Sci., 99(7): 5008–5021.
- de Moreno de LeBlanc A., LeBlanc J.G.** (2014) Effect of probiotic administration on the intestinal microbiota, current knowledge and potential applications. World J. Gastroenterol., 20(44): 16518–16528.
- Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M. et al.** (2008) Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Curr. Issues Mol. Biol., 10(1–2): 37–54.
- Eskesen D., Jespersen L., Michelsen B. et al.** (2015) Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Br. J. Nutr., 114(10): 1638–1646.
- Guarner F., Sanders M.E., Eliakim R. et al.** (2017) World Gastroenterology Organisation Global Guideline: Probiotics and prebiotics. WGO, 37 p.
- Harmsen H.J., de Goffau M.C.** (2016) The Human Gut Microbiota. Adv. Exp. Med. Biol., 902: 95–108.
- Hill C., Guarner F., Reid G. et al.** (2014) Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 11(8): 506–514.
- Isolauri E., Sütas Y., Kankaanpää P. et al.** (2001) Probiotics: effects on immunity. Am. J. Clin. Nutr., 73(2 Suppl.): 444S–450S.
- Jungersen M., Wind A., Johansen E. et al.** (2014) The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. Microorganisms, 2(2): 92–110.

Ki Cha B., Mun Jung S., Hwan Choi C. et al. (2012) The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Gastroenterol.*, 46(3): 220–227.

La Fata G., Weber P., Mohajeri M.H. (2018) Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics Antimicrob. Proteins.*, 10(1): 11–21.

Lee N., Kim W.U. (2017) Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp. Mol. Med.*, 49(5): e340.

Ley R.E., Lozupone C., Hamady M. et al. (2008) Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nature Rev. Microbiol.*, 6: 776–788.

Lin M.Y., Chang F.J. (2000) Antioxidative effect of intestinal bacteria *Bifidobacterium longum* ATCC 15708 and *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. *Dig. Dis. Sci.*, 45(8): 1617–1622.

Nagao-Kitamoto H., Kitamoto S., Kuffa P., Kamada N. (2016) Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest. Res.*, 14(2): 127–138.

Nissle A. (1916) Über die Grundlagen einer neuen ursächlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. *Dtsch. Med. Wschr.*, 42: 1181–1184.

Pace F., Pace M., Quartarone G. (2015) Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol. Dietol.*, 61(4): 273–292.

Roberfroid M., Gibson G.R., Hoyle L. et al. (2010) Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.*, 104 Suppl. 2: S1–S63.

Thursby E., Juge N. (2017) Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.*, 474(11): 1823–1836.

Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. (2014) Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J. Gastroenterol.*, 20(41): 15163–15176.

Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. (2007) The human microbiome project. *Nature*, 449(7164): 804–810.

Vandenplas Y., Huys G., Daube G. (2015) Probiotics: an update. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 91(1): 6–21.

Порушення мікробіоти кишечника та їх корекція

Т.М. Бенца

Резюме. Під мікробіотою вважають об'єднання мікробів, які заселяють організм людини. Товстий кишечник — найщільніше заселений його орган. Кишкова мікробіота — один із визначальних факторів здоров'я людини. Кишкові бактерії відіграють вирішальну роль у підтримці імунного та метаболічного гомеостазу та захисту від патогенів. Порушення кишкової мікробіоти, або дисбіоз, пов'язані з багатьма проблемами здоров'я як у межах шлунково-кишкового тракту, так і поза ним. Препробіотики (інулін, олігофруктоза) відіграють ключову роль

Інформація для спеціалістів сфери здравоохоронення

Лікарственні засоби мають протипоказання і можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації перегляньте інструкцію по медичному застосуванню лікарських засобів. Перед застосуванням препаратів необхідно проконсультуватися з лікарем і обов'язково ознайомитися з інструкцією по застосуванню. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представителю заявлятеля по телефону, електронною поштою або за допомогою сайту: +380 (44) 389-39-30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ООО «Сандоз Україна» г. Київ, просп. С. Бандери, 28-А (буква Г).

у життєзабезпеченні мікроорганізмів шлунково-кишкового тракту людини. Особлива роль у лікуванні дисбіозу належить пропробіотикам, які сприяють відновленню нормобіоценозу товстого кишечника, стимуляції життєдіяльності та активності власної облигатної мікрофлори. Лікувальні та профілактичні ефекти пропробіотиків включають підвищення стійкості до інфекційних захворювань кишечника та дихальних шляхів, запобігання та скорочення тривалості діареї, покращення переносимості лактози, лікування при запорі, зменшення схильності до atopічних реакцій тощо. Різновиди лактобацил та біфідобактерій — найширше застосовувані пропробіотики. Застосовані штами можуть виявляти пряму дію на проникливість кишкового бар'єру та ланки імунітету: підвищують вироблення імуноглобуліну А, впливають на активність фагоцитів і натуральних кілерів, вироблення цитокінів. Лікування безпечне для пацієнтів і добре ними переноситься.

Ключові слова: кишкова мікробіота, дисбіоз, пропробіотики, біфідобактерії, лактобацили, Лінекс Форте®.

Gut microbiota disorders and its correction

T.M. Bentsa

Summary. The pool of microbes inhabiting human body is known as microbiota. The colon is the most densely populated organ in the human body. Gut microbiota is one of the determinative factors of the human health. Intestinal bacteria play on crucial role in maintaining immune and metabolic homeostasis and protecting against pathogens. Gut microbiota disorders or dysbiosis is related to many health problems both within the gastro-intestinal tract and outside it. Probiotics (such as inulin, oligofructose) play a key role in life support of microorganisms of a gastro-intestinal tract. Probiotics play an important role in the correction of colonic biocenosis and stimulation of vital activity of obligate microflora. Medical and prophylactic effects of probiotics include increase of resistance to infectious diseases of intestine and respiratory tract, prevention and decrease of diarrhea duration, improvement of lactose tolerance, treatment of constipation, decrease of atopical reactions tendency, etc. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species are the most commonly used probiotics. Used strains can have direct effect on permeability of intestinal barrier and immunodefence components: increase of immunoglobulin A production, modify activity of phagocytes and natural killers, cytokine production. Treatment is safe for patients and well tolerated.

Key words: gut microbiota, dysbiosis, probiotics, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, Linex Forte®.

4-38-ЛИН-ОТС-0418



РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Опухоли головного мозга: возможности эпигенетического анализа

Глиобластома — один из наиболее злокачественных типов новообразований головного мозга. Выживаемость пациентов в течение 1 года с момента установления диагноза и начала активной терапии составляет 50% и лишь очень немногие из них выживают в последующие 3 года. За прошедшие десятилетия множественные шаги по разработке новых целевых методов терапии не были успешными.

Ученые из Исследовательского центра молекулярной медицины СеММ Австрийской академии наук (CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences) проанализировали механизм метилирования ДНК, представляющий типичный эпигенетический маркер, у >200 пациентов с глиобластомой, фокусируясь на эпигенетических изменениях, происходящих при прогрессировании опухолевого роста. Описаны эпигенетические изменения, сопровождающие прогрессирование глиобластомы и позволяющие спрогнозировать выживаемость пациентов.

В исследовании использованы данные Австрийского реестра опухолей головного мозга (Austrian Brain Tumor Registry). При оценке сочетания эпигенетических влияний и данных о па-

тологии, согласно методам визуализации и цифровой обработки информации, установлены важные взаимосвязи в развитии опухолевого роста на уровне молекул, клеток и органов. По мнению авторов, эти взаимосвязи могут быть учтены в дифференциации и усовершенствовании классификации указанной патологии.

Комментируя результаты исследования, Йоханна Клугхаммер (Johanna Klughammer) отметила: «Секвенирование метилирования ДНК — как единственный тест — может применяться в клинической практике для прогнозирования широкого спектра клинически значимых свойств опухоли, а это предоставляет новый мощный подход для характеристики гетерогенности опухолей головного мозга».

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют расширить ресурсы понимания роли эпигенетики в развитии глиобластом, предоставляя новый инструментальный, актуальный в сфере персонализированной медицины.

CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (2018) Epigenetic analysis of aggressive brain tumors: a new perspective for precision medicine. *ScienceDaily*, Aug. 27.

Klughammer J., Kiesel B., Roetzer T. et al. (2018) The DNA methylation landscape of glioblastoma disease progression shows extensive heterogeneity in time and space. *Nat. Med.*, Aug. 27 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик