



СПОРООБРАЗУЮЩИЕ ПРОБИОТИКИ, ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ИММУНИТЕТ

Резюме. В статье представлены данные о биологических свойствах спорообразующей бактерии *Bacillus coagulans*. Показаны эффективность и преимущества пробиотика Лактовит Форте, содержащего споры *Bacillus coagulans*, подтвержденные методами доказательной медицины. Представлены факты воздействия на иммунитет и гемопоэз, а также целесообразность комбинаций с витаминами B_9 и B_{12} .
Ключевые слова: спорообразующая бактерия *Bacillus coagulans*, дисбиоз, дефицит железа, иммунитет.

Усилить сопротивление благородных клеток и превратить дикую кишечную микрофлору в культивируемую — таковы достижимые средства для продления жизни человеческой.

И.И. Мечников

Тенденция к широкой распространенности дисбиоза среди населения, как детского, так и взрослого, ставшая пусковым фактором в формировании целого ряда инфекционных и соматических заболеваний, привела к активизации исследований в области создания новых медицинских технологий, благодаря которым становится возможным восстановление нормального микробиоценоза организма человека.

Под термином «нормальный микробиоценоз человека» или «нормальная микробиота человека» понимают ассоциацию микробных популяций в определенном качественном и количественном соотношении, колонизирующих в физиологических условиях отдельные биотипы макроорганизма и активно участвующих в поддержании его биохимического, метаболического и иммунного гомеостаза, необходимого для сохранения здоровья [1].

В организме человека не существует ни единого органа, ни единого биохимического процесса, ни единой функции, в которой не принимают прямое или косвенное участие симбиотические микроорганизмы. Наиболее важные физиологические свойства нормальной микробиоты доказаны целым рядом исследований [2, 3]

Прежде всего это трофическая (пищеварительная) функция микробиоты. В физиологии принято различать полостное, пристеночное, мембран-

ное пищеварение, происходящее при содействии микрофлоры, которое долго считали прерогативой жвачных млекопитающих. Однако стало ясно, что энергообеспечение клеток эпителиальных тканей человека также базируется на утилизации в рамках цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса) низкомолекулярных метаболитов (летучих жирных кислот, в первую очередь уксусной, пропионовой, масляной), образующихся в результате отщепления моносахаридных фрагментов слизи, гликокаликса и продуктов экзогенного происхождения посредством внеклеточных гликозидаз анаэробов-сахаролитиков с последующим брожением этих сахаров. Летучие жирные кислоты в значительной мере удовлетворяют энергетические потребности клеток эпителия толстой кишки. При этом эпителиоциты в энергетическом плане становятся независимыми от эндогенных метаболитов кровяного русла. Снижение энергообеспечения эпителия толстой кишки летучими жирными кислотами является одним из звеньев патогенеза некоторых ее заболеваний (неспецифический язвенный колит, синдром раздраженной толстой кишки, хронический колит различной этиологии) [4–6].

Кроме того, при расщеплении полисахаридов и гликопротеидов внеклеточными гликозидазами

Адрес для переписки с автором:
Квашнина Л.В.
E-mail: redact@i.ua

© Квашнина Л.В., 2016
© «Здоровье ребенка», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

микробного происхождения образуются моносахариды (глюкоза, галактоза и т.д.), при окислении которых в окружающую среду выделяется в виде тепла не менее 60 % их свободной энергии.

Другая важная функция микробиоты — это стимуляция системы локального иммунитета, что прежде всего обусловлено усилением продукции секреторного IgA [7].

Низкомолекулярные метаболиты сахаролитической микрофлоры, в первую очередь летучие жирные кислоты и лактат, дают бактериостатический эффект. Они способны ингибировать рост сальмонелл, шигелл дизентерии, многих грибов. Однако бактериостатический эффект не распространяется на нормальную («свою») микрофлору. Вместе с тем низкомолекулярные метаболиты, блокируя своими адгезинами рецепторы эпителиоцитов, препятствуют адгезии патогенной микрофлоры к эпителию. Кроме того, есть данные, что эти метаболиты способны индуцировать хемотаксис бактерий. Такой эффект дает возможность нормальной микрофлоре, не обладающей локомоторным аппаратом (например, бактероидам), но ассоциированной с подвижными видами, заселять свои экологические ниши. Низкомолекулярные метаболиты и некоторые короткие пептиды играют роль репеллентов по отношению к ряду болезнетворных бактерий [8, 9].

Обсуждается вопрос о ключевой роли микрофлоры в противовирусной защите хозяина благодаря феномену молекулярной мимикрии и рецепторам, приобретенным от эпителия [10, 11].

Следует также подчеркнуть, что резидентные виды микрофлоры помогают эпителию поддерживать физико-химические параметры гомеостаза — редокс-потенциал, pH, реологические характеристики в контактной зоне.

Колонизация эпителиальной зоны микрофлорой, ее бактериостатический и антиадгезивный эффекты, способность стимулировать местный иммунитет, продуцировать аттрактанты и репелленты обеспечивают суммарный результат, который в литературе принято называть колонизационной резистентностью.

Системная стимуляция иммунитета — одна из важнейших функций микрофлоры. У безмикробных лабораторных животных не только подавлен иммунитет, но и происходит инволюция иммунокомпетентных органов (пейеровы бляшки, тимус). Другая важнейшая функция — участие в поддержании ионного гомеостаза организма, поскольку всасывание эпителием монокарбоновых кислот тесно сопряжено с транспортом натрия. Еще один эффект состоит в образовании вторичных метаболитов — веществ стероидной природы (в частности, конъюгатов желчных кислот) с образованием эстрогеноподобных субстанций, влияющих на дифференцировку и пролиферацию эпителиальных и некоторых других тканей [12, 13].

Принципиально важной является способность микрофлоры продуцировать различные нейро-

трансммиттеры. К ним относится в первую очередь ГАМК-антистрессорный медиатор. ГАМК не только продуцируется в соответствующих синаптических соединениях центральной нервной системы, но и в больших количествах вырабатывается бактериальной микрофлорой. ГАМК бактериального происхождения попадает в кровяное русло и проникает через гематоэнцефалический барьер, образуя единый пул с эндогенной фракцией ГАМК. Этим, по-видимому, обусловлен тот факт, что пациенты с синдромом раздраженной толстой кишки всегда имеют низкие пороги возбуждения, склонны к повышенной тревожности, имеют пониженный порог болевой чувствительности по сравнению со здоровыми людьми [8, 10, 14].

Микрофлора синтезирует витамины группы B, является поставщиком коферментов (токоферолов, β-аланина, необходимого для синтеза пантотеновой кислоты, и т.д.), принимает участие в регуляции газового состава кишечника и других полостей организма хозяина, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов и др. Это позволяет рассматривать микрофлору как «орган», не уступающий печени по метаболическим и регуляторным возможностям [9].

Кишечная микрофлора ответственна за некоторые гистологические свойства кишечного эпителия, продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты (летучие), энергетический субстрат, используемый слизистой толстой кишки, играет роль в созревании и регуляции мукозальной иммунной системы [3, 7].

Некоторые виды бактерий, такие как бифидобактерии и лактобациллы, относят к полезным бактериям, ассоциирующимся с благоприятным состоянием организма хозяина. Напротив, такие бактерии, как клостридии, при определенных обстоятельствах могут быть причиной патогенного эффекта.

В недавних исследованиях, проведенных *in vitro*, показано, что представитель комменсалов *Bacteroides thetaiotaomicron* способна взаимодействовать с клетками хозяина и вызывать продукцию трансферазы, модифицирующей гликозилирование муцина (Hooper, Gordon, 2001).

Показано, что комменсальные бактерии могут защищать организм хозяина от инвазивных патогенных организмов, препятствуя прикреплению и токсическому эффекту (Brook, 1999; Wilhelm et al., 1987). Некоторые из таких патогенных организмов уже присутствуют в эндогенной микрофлоре (т.е. в кишечнике), другие, например, *Salmonella*, попадают извне. Описаны два различных типа барьерного эффекта, с помощью которых физиологическая микрофлора защищает организм хозяина:

— активный, сильнодействующий (drastic) барьерный эффект, который приводит к полной элиминации экзогенных микробов;

— мягкий, «разрешительный» (permissive) барьерный эффект, который позволяет имплантироваться небольшому количеству микроорганизмов.

Известно, что кишечная флора оказывает защитный эффект против целого ряда энтеропатогенов, включая *Clostridia*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Pseudomonas*, *Candida albicans* (Salminen et al., 1995).

Среди механизмов, обеспечивающих барьерный эффект, фигурируют следующие (Bernansom, 1984; Bezirtzoglou, 1994, 1997; Ducluzean, Raiband, 1979; Falk et al., 1998; Fons et al., 2000):

- снижение жизнеподдерживающего субстрата и/или конкуренция за него; конкуренция за рецепторные места прикрепления (конкурентное исключение);

- генерация условий, ограничивающих выживание (рН; летучие жирные кислоты; Redox-потенциал; H_2S);

- продукция антимикробных субстанций (бактериоцины).

Таким образом, к основным функциям кишечной микрофлоры в норме относятся следующие:

- колонизационная резистентность организма (межмикробный антагонизм, поддержание кислой рН, защита экосистемы слизистых оболочек от патогенных микроорганизмов);

- детоксикация (инактивация энтерокиназы, щелочной фосфатазы);

- ферментативная функция (гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов);

- пищеварительная функция (повышение физиологической активности желез пищевого канала);

- иммунная функция (синтез иммуноглобулинов, интерферона);

- участие в синтезе витаминов группы В, а также филлохинонов (вит. K_1 , K_2), токоферола ацетата (вит. Е), никотиновой кислоты (вит. РР), биотина (вит. Н), аминокислоты лизина;

- улучшение всасывания кальция, железа, цинка, кобальта, холекальциферолов;

- участие в метаболизме жирных кислот и билирубина;

- участие в процессе всасывания моносахаридов и электролитов, стабилизация клеточной мембраны кишечной стенки.

Известно, что основные клинические проявления дисбиоза кишечника сопровождаются полигиповитаминозом и дисмикрэлементозами, что приводит к распространенности микробиологических расстройств среди населения Украины, частота которых достигает 90 % [15]. На ранних этапах развития ребенка в формировании дисбиоза существенную роль играют экзогенные и возрастные факторы, но с возрастом главной причиной становится нерациональная терапия различных болезней, особенно тех, которые требуют применения антибиотиков. В лечении многих болезней в последние десятилетия широко используются пробиотики, которые, кроме стабилизации кишечной микрофлоры, имеют иммуномодулирующие, цитопротекторные, десенсибилизирующие свойства [15–17]. Механизм их терапевтического действия связан с конкурентной адгезивностью, иммуностимулирующими свой-

ствами, образованием антимикробных веществ и синтезом витаминов группы В. При этом пробиотические бактерии имеют как прямое действие на патогенные бактерии и комменсальную микрофлору, так и косвенное воздействие на эпителий слизистой оболочки пищеварительного тракта, который обеспечивает процессы всасывания [16, 18, 19]. Для достижения положительного влияния на организм микробные составляющие пробиотических препаратов должны колонизировать толстый кишечник, в том числе и пристеночный (индигенный) слой [20, 21]. В детском возрасте микробиологическая система кишечника находится в периоде адаптации к внешним факторам, а ферментативная, иммунологическая и моторная незрелость кишечника делают его функционирование нестабильным и уязвимым. На монослой поляризованных клеток кишечного эпителия постоянно влияют антигены внешней среды (пищевые ингредиенты, микробы, вирусы и т.д.), а его физиологическая регенерация обеспечивается митотическим делением клеток. В толстом кишечнике происходят всасывание воды из химуса и формирование каловых масс, а также значительное выделение слизи, которое обеспечивает движение каловых масс по кишечнику. Продукция витаминов В и К также требует участия кишечной микрофлоры. 92–95 % микрофлоры кишечника составляют облигатные анаэробы, общим количеством 10^{14} – 10^{15} микробных тел. Кишечная микрофлора состоит из двух популяций — полостной и пристеночной. Последняя вместе с эпителиальной слизью формирует микробно-тканевый комплекс, который, кроме метаболической функции, проявляет и защитные свойства [16, 20, 22]. Кишечная микрофлора влияет на организм путем модуляции физиологических реакций. Модулируя продукцию цитокинов и других медиаторов (гистамин, лейкотриены, простагландины и т.д.), через иммунную и другие системы микрофлора формирует неспецифическую резистентность организма [19, 23]. Таким образом, нарушение эубиоза ведет к снижению резистентности и адаптационных возможностей детского организма. Дисбиоз вызывает изменения в липопротеидных слоях межклеточных мембран эпителиоцитов, что нарушает ферментативную и всасывающую функцию кишечника, повышает проницаемость кишечной стенки для белковых макромолекул, которые способны вызвать аллергические реакции [24].

Однако даже субклинические стадии дисбактериоза снижают общую резистентность организма. Вместе со слоем слизи sIgA, сапрофитная микрофлора образует надэпителиальный защитный слой, который непосредственно контактирует с эпителием кишечника. Таким образом, микроорганизмы существуют в кишечнике в виде биопленки, где они объединены сложными межклеточными связями подобно многоклеточному организму. Метаболиты, которые выделяются микробиотой, влияют на активность многих генов, регулирую-

щих процессы метаболизма [16, 19, 25]. Образуя в кишечнике околоэпителиальную пленку объемом около 400 м², микробная экологическая система формирует единую генетическую систему организма, которая обеспечивает оптимизацию трофических, энергетических и других жизненно важных процессов [16, 18, 26]. В кишечнике человека вегетируют более 500 видов микроорганизмов общим весом около 1,5 кг, что равняется массе печени, а детоксикационная и синтетическая способность кишечной микрофлоры вместе с аналогичной функцией печени обеспечивают печеночно-кишечную рециркуляцию практически всех веществ, которые метаболизируются в организме. Причем печень осуществляет процессы окисления и синтеза, а кишечник — гидролиз и восстановление веществ. Известно, что клетки эпителия кишечника относятся к быстрозаполняющимся, которые за 3–5 дней мигрируют от крипт до кончиков ворсинок. А продукты микробной пленки, влияя на процессы митоза, влияют таким образом на барьерную функцию кишечной стенки. В непосредственном контакте с эпителием находится анаэробная флора. В высших слоях находятся более толерантные к кислороду микробы (факультативные анаэробы и аэробы) [19, 21]. Постоянная активизация биопленки происходит за счет обновления эпителия, когда старые клетки очагово отшелушиваются в просвет кишки и на место потерянных микроколоний приходят новые. Такая «иммунизация» имеет цель повысить уровень IgG и sIgA [18, 19].

Современные исследования показали, что улучшить барьерную функцию кишечника можно с помощью селективной модуляции кишечной микрофлоры [16, 18, 27]. Сопровождающая многие болезни и состояния, дисбиозы в комплексе терапии основного заболевания всегда требуют диагностики и коррекции. В последние годы появилось большое количество научных публикаций с подтверждением эффективности пробиотиков, прежде всего *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus acidophilus*, в лечении преимущественно хронических заболеваний пищеварительного тракта. С другой стороны, интерес исследователей и практических гастроэнтерологов вызывают *Lactic Acid Bacillus (Lb. sporogenes)* — спорообразующие бациллы, которые резистентны к протеолитическим ферментам и сохраняют жизнеспособность во всех звеньях пищеварительного тракта [27–29]. Эти сапрофиты широко распространены в природе и способны адаптироваться в организме человека. Действие их выявляется в полости кишечника и состоит в высокой степени антагонизма именно к патогенным микробам, что позволяет благотворно развиваться сапрофитной микрофлоре [30, 31]. Спорообразование в микробной среде инициирует, как правило, дефицит пищевых веществ, то есть развитие вегетативных форм возможно в соответствующей среде. Метаболиты физиологической микрофлоры человека (короткоцепочечные жирные кислоты,

перекиси, ферменты и т.д.) стимулируют эпителий кишечника к продукции слизи — существенного фактора цитопротекции. Назначение пробиотиков — нормализовать состояние биопленки, в состав которой входят микроорганизмы, присутствующие данному индивидууму. Преимуществом *Lb. sporogenes (Bacillus coagulans)* является то, что споры резистентны к агрессивным факторам системы пищеварения (соляная кислота и пептидазы желудка, желчь, перепады pH в различных отделах пищеварительного тракта), тогда как значительное количество вегетирующих форм молочнокислой флоры погибает на пути от ротовой полости до кишечника [27, 29]. Споровые формы *Bacillus coagulans* имеют преимущество перед вегетирующими и в том, что поддаются достаточно точному дозированию, тогда как количественная разница при употреблении живых микробов достигает нескольких порядков. Кроме того, замедленное выведение из организма споровых форм (неделя после последнего приема препарата) позволяет уменьшить продолжительность приема и сократить риски осложнений при лечении пробиотиками такого типа. В то же время тот факт, что вегетативные формы *L. sporogenes*, являясь факультативными анаэробами, не остаются жить в кишечнике при репарации нормальной микрофлоры индивидуума, позволяет избежать риска внедрения в эубиоз генетически чужеродных штаммов.

Также было установлено иммуномодулирующее действие *Bacillus coagulans*. Оно было доказано в целом ряде экспериментальных и клинических исследований [32–35], которые продемонстрировали, что *Bacillus coagulans* оказывает выраженное противовоспалительное действие, поддерживает основные механизмы природного иммунитета. Активность в опытах *in vitro* проявляют как клеточная стенка бактерии, так и ее метаболиты. Проявление выявленных видов активности полезно не только с точки зрения защиты кишечника от болезнетворных микроорганизмов, но и в плане противовоспалительного действия, поддержания целостности эпителия и нормального пищеварения [36]. Это также крайне важно с позиции улучшения процессов всасывания, поскольку, как уже отмечалось выше, нарушение биоценоза часто сопровождается дефицитом ряда микроэлементов и, в частности, катионов железа.

Среди алиментарно-зависимых состояний в детском возрасте наиболее часто встречаются именно железodefицитные (или сидеропенические) состояния: железodefицитная анемия и предшествующий ей прелатентный и латентный дефицит железа.

По данным ВОЗ (1998), дефицит железа в той или иной степени выраженности отмечается у 30 % населения планеты. В детской популяции удельный вес состояний, сопровождающихся дефицитом железа, составляет от 30–60 % у детей раннего возраста до 17,5 % у школьников. Уменьшение количества

железа в организме (в тканевых депо, в сыворотке крови и костном мозге) приводит к нарушению образования гемоглобина и снижению темпов его синтеза, накоплению свободных протопорфиринов в эритроцитах, развитию гипохромной анемии и трофических расстройств в различных органах и тканях. Клинически дефицит железа сопровождается задержкой умственного и моторного развития, снижением активности иммунной системы (Коровина Н.А. и др., 2001).

Депо железа: эритроциты, мышцы, слизистая оболочка кишечника, печень, селезенка и мозг. Выводится железо через кишечник и почки.

В постнатальном периоде всасывание железа проходит в основном в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника. Двухвалентное железо захватывается клетками слизистой оболочки тонкого кишечника и окисляется в трехвалентное состояние. При сидеропении большая часть железа не задерживается в слизистой, а поступает в кровоток. При этом увеличиваются скорость всасывания и абсорбционная поверхность кишечника. Всасываясь в кишечнике, железо сочетается с трансферрином (ТФ), который переносит его в эритрокариоциты костного мозга и в ткани. Обратный транспорт железа, который возникает при естественном разрушении эритроцитов, также проводится ТФ. В нормобластах костного мозга железо взаимодействует с протопорфирином, вследствие чего возникает гем, который сочетается в дальнейшем с полипептидными цепями глобина, с образованием гемоглобина. Остаточное железо откладывается в мышцах, костном мозге, паренхиматозных органах.

Биохимическая значимость железа определяется его активным участием в тканевом дыхании, которое является непременным условием существования всякой живой клетки. В составе гема железо является одним из компонентов Hb-универсальной молекулы, которая обеспечивает связывание, транспорт и передачу кислорода акцепторным клеткам, тканям и миоглобину [15, 37].

Железо входит в состав активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксид- и гидроксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза) и принимает участие в формировании специфических факторов иммунитета, влияя таким образом на адаптационные процессы.

В биологическом смысле ТФ является аутокринным активатором лимфоцитов. Синтез ТФ человеческими лимфоцитами происходит под влиянием цитокинов: гамма-интерферона (γ -ИФН), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), причем данные цитокины усиливают синтез ТФ в следующей убывающей последовательности: γ -ИФН > ИЛ-1 > ИЛ-6 > ФНО- α [38]. Доказано, что избыточное количество ИЛ-2 в сыворотке крови больных с опухолями или хроническими воспалительными заболеваниями ингибирует синтез ферритина в макрофагах, но стимулирует синтез ТФ, что увеличивает содержание железа

в крови, но не в тканях (тканевый дефицит железа) (Lissoni P. et al., 1993).

Установлено, что ТФ поддерживает клеточную пролиферацию, обеспечивая клетки железом для осуществления важнейших метаболических процессов. При различных аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях в условиях внешнего дефицита железа некоторые лимфоциты начинают автономный синтез ТФ или утилизируют железо ТФ-независимым путем [39].

Известно, что эффекты ТФ как промотора клеточной пролиферации отличаются от эффектов свободного или ионизированного железа.

Во-первых, при различных воспалительных процессах циркулирующие цитокины (ФНО- α) вызывают деградацию ТФ и индуцируют гипоферремию (Alvarez-Hernandez X. et al., 1989). Избыточное количество Fe^{2+} подавляет Е-розеткообразование лимфоцитов периферической крови, ЕК-активность, фагоцитарную активность макрофагов (Bravo I. et al., 1990; De Sousa M., 1989; Soyano A. et al., 1985).

Особо следует отметить, что снижение уровня железа в организме вызывает резкое угнетение цитотоксической функции клеток-киллеров и наряду с этим понижается продукция макрофагами интерферона. Так, у крыс, содержащихся на желездефицитной диете, активность киллеров составляла $13,4 \pm 1,5\%$ (при нормальной диете — $19,0 \pm 1,9\%$), в то время как у получавших высокое содержание железа в пище — $25,5 \pm 1,9\%$ (Hallquist N., Sherman A., 1989).

Активизация синтеза ТФ, который поддерживает клеточную пролиферацию и обеспечивает клетки железом, проходит под воздействием, как мы уже отмечали выше, γ -ИФНа, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , а изучение влияния *Bacillus coagulans* на продукцию цитокинов также показало подавление выработки ИЛ-2, усиление продукции ИЛ-4, ИЛ-10, особенно ИЛ-6, ФНО- α и достоверное увеличение γ -ИФН.

Следовательно, необходимо отметить, что при дефиците железа и дисбиозах изменения в иммунной системе имеют сходную направленность, что дает возможность предположить наличие положительного влияния *Bacillus coagulans* на биохимизм как интестинопротекторного, так и гемопоэтического действия.

В связи с этим объяснимый интерес клиницистов вызывает современный пробиотик Лактовит Форте, в котором *Bacillus coagulans* находится в комбинации с витаминами B_9 (фолиевой кислотой) и B_{12} (цианокобаламином). Данное сочетание особенно интересно в связи с тем, что важным аспектом биологического действия витаминов B_9 и B_{12} является их влияние на иммунную систему и гемопоэз [40–42].

Витамины B_9 и B_{12} необходимы для процесса кроветворения, препятствуют развитию анемии, обладают репаративными и иммуностимулирующими свойствами. Поэтому совместное применение этих витаминов целесообразно при анемиях, а также при

состояниях, связанных с недостаточностью функции кишечника (при нарушениях всасывания), в восстановительный период после перенесенных инфекционных заболеваний, операций, ожогов и травм, лучевой и химиотерапии, как средства профилактики инфекционных заболеваний, а также для коррекции алиментарных гиповитаминозов.

Выгодные терапевтические возможности комплекса *Bacillus coagulans* в сочетании с витаминами В₉ и В₁₂ демонстрируют результаты клинического изучения влияния данного комплекса у детей разных возрастных групп с дисбиозом кишечника различной степени, который не имеет тенденции к самосанации и ведет к функциональному напряжению иммунной системы, срывам адаптации и анемизации ребенка, а также создает фон для последующего развития дефицитных состояний, в том числе и для развития железодефицитных анемий. Это позволяет обосновать еще одно направление в использовании *Bacillus coagulans* в комплексе с витаминами В₉ и В₁₂.

Список литературы

1. Яновский Д.С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д.С. Яновский, В.П. Ширококов, Г.С. Дамент. — К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. — 169 с.
2. Borivant M. The mechanism of action of probiotics / M. Borivant, W. Strober // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — № 23(6). — P. 679-692.
3. Sharma R. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota / R. Sharma, C. Joung, J. Heu // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* — 2010. — P. 29-38.
4. Casula G. *Bacillus* probiotics: spore germination in the gastrointestinal tract [Text] / G. Casula, S.M. Cutting // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2002. — Vol. 68, № 5. — P. 2344-2352.
5. Palestrant D. Microbial biofilms in the gut: visualization by electron microscopy and by acridine orange staining [Text] / D. Palestrant, Z.E. Holzknecht, B.H. Collins et al. // *Ultrastruct. Pathol.* — 2004. — Vol. 28. — P. 23-27.
6. Jensen G.S. Ganeden BC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro [Text] / G.S. Jensen, K.F. Benson, S.G. Carter, J.R. Endres // *BMC Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 15. — P. 1-14.
7. Kimmel M. A controlled clinical trial to evaluate the effect of Ganeden BC30 on immunological markers [Text] / M. Kimmel, D. Keller, S. Farmer, D.E. Warrino // *Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology.* — 2010. — Vol. 32. — P. 129-132.
8. Solanki H.K. Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan — induced paw edema in Wistar rats [Text] / H.K. Solanki // *Int. J. Biol. Macromol.* — 2015. — Vol. 72. — P. 1277-1282.
9. Fitzpatrick L.R. Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease [Text] / L.R. Fitzpatrick // *World J. Gastroenterol. Pathophysiol.* — 2013. — Vol. 4, № 3. — P. 47-52.
10. Yamaguchi T. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor / T. Yamaguchi, K. Hirota, K. Nagahama et al. // *Immunity.* — 2007. — Vol. 27. — P. 145-159.
11. Naaber P. Bacterial translocation, intestinal microflora and morphological changes of intestinal mucosa in experimental models of *Clostridium difficile* infection [Text] / P. Naaber, R.H. Mikel-saar, S. Salminen, M. Mikelsaar // *J. Med. Microbiol.* — 1998. — Vol. 47. — P. 591-598.
12. Voichishina L.G. The use of sporulating bacteria in treating patients with dysbacteriosis [Text] / L.G. Voichishina, V.A. Chaplinskii, V.A. V'uniiskaia // *Vrach. Delo.* — 1991. — Vol. 12. — P. 73-75.
13. Hun L. *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS [Text] / L. Hun // *Postgrad. Med.* — 2009. — Vol. 121. — P. 119-24.
14. Claus D., Berkeley R.C.W. *Genus Bacillus Cohn 1872* // *Sneath P.H.A., Mair N.S., Sharpe M.E., Holt J.G. (eds). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology.* — Baltimore: Williams and Wilkins, 1986. — P. 1105-1139.
15. Маменко М.Е. Нераціональне харчування як передумова формування дефіциту йоду та заліза у дітей // *Перинатологія і педіатрія.* — 2008. — № 3(35). — С. 86-90.
16. Майданник В.Г. Антибиотикоассоциированная диарея у детей. — К.: ВБ «Аванпост-Прим», 2011. — 250 с.
17. Германенко И.Г. Дисбактериоз кишечника у детей // *Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье.* — 2014. — № 2. — С. 67-72.
18. Walker W.A. Роль микрофлоры в развитии защитных функций кишечника // *Педиатрия.* — 2005. — № 1. — С. 85-91.
19. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов // *Фарматека.* — 2010. — № 2. — С. 26-32.
20. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции // *Consilium medicum.* — 2008. — № 8. — С. 86-92.
21. Neich A.S. *Microbes in gastrointestinal health and disease* // *Gastroenterology.* — 2009. — № 136(1). — P. 65-80.
22. Хавкин А.И. *Микрофлора пищеварительного тракта.* — М., 2006. — 416 с.
23. Borivant M., Strober W. *The mechanism of action of probiotics* // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2007. — № 23(6). — P. 679-692.
24. Бельмер С.В. Перспективы детской гастроэнтерологии // *Перспективы медицины. Практика педиатра.* — 2013, март — апрель. — С. 7-10.
25. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Завгородняя Н.Ю. Дефензины и дефензинзависимые заболевания. — Одесса: ВМВ, 2011. — 265 с.
26. Kligler B., Cohn R.S. *Probiotics* // *Am. Fam. Physician.* — 2008. — № 1. — P. 1073-1078.
27. Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // *Химическая и биологическая безопасность.* — 2007. — № 2-3. — С. 32-33.
28. Харченко Н.В. Вивчення ефективності препарату «Лактовіт форте» при хронічних хворобах шлунково-кишкового тракту із синдромом дисбактеріозу кишечника // *Сучасна гастроентерологія.* — 2007. — № 3(35). — С. 27-30.
29. Савустьяненко А.В. Применение пробиотика *Lactobacillus sporogenes* (*Bacillus coagulans*) в клинической практике врача // *Новости медицины и фармации.* — 2011. — № 8(362). — С. 1-3.
30. Юлиш Е.И., Кривушев Б.И. Проблемы дисбактериоза кишечника и методы его коррекции // *Здоровье ребенка.* — 2011. — № 7(34). — С. 1-4.
31. Мазанкова Л.Н., Курохтина И.С. Перспективы применения споровых пробиотиков при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей // *Педиатрия.* — 2002. — № 4. — С. 56-61.
32. Lin S.Y. Effects of supplement with different level of *Bacillus coagulans* as probiotics on growth performance and intestinal microflora populations of broiler chickens [Text] / S.Y. Lin, A.T.Y. Hung, J.J. Lu // *Journal of Animal and Veterinary Advances.* — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 111-114.
33. Drago L. Should *Lactobacillus sporogenes* and *Bacillus coagulans* have a future? [Text] / L. Drago, E. De Vecchi // *J. Chemother.* — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 371-377.
34. Campbell L.L. Folic acid requirement of *Bacillus coagulans* [Text] / L.L. Campbell, E.E. Sniff // *J. Bacteriol.* — 1959. — Vol. 78. — P. 267-271.
35. Kinoshita M. Dietary folic acid promotes survival of Foxp3⁺ regulatory T cells in the colon [Text] / M. Kinoshita, H. Kayama, T. Kusu et al. // *Immunol.* — 2012. — Vol. 1896. — P. 2869-2878.
36. Majeed M. *Bacillus coagulans* — probiotic of choice [Text] / M. Majeed, R. Kamarei // *Prebiotics/Probiotics.* — 2012. — P. 19-21.
37. Скальный А.В. *Микроэлементозы человека (диагностика и лечение).* — М.: КМК, 1999. — 210 с.
38. Djeha A., Perez-Arellano J.L., Hayes S.L. Cytokine — mediated regulation of transferrin synthesis in mouse macrophages and human T-lymphocytes // *Blood.* — 1995. — V. 85. — P. 1036-1042.

39. Selligman P.A., Kovar J., Gelfand E.W. Lymphocyte proliferation is controlled by both iron availability and regulation of iron uptake pathways // *Pathobiology*. — 1992. — V. 60. — P. 19-26.

40. Babar V. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus sporogenes* [Text] / V. Babar, R. Thomas, M. Bhaskar // *International Journal of Therapeutic Applications*. — 2012. — Vol. 3. — P. 32-38.

41. Jensen G.S. Ganeden BC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro [Text] / G.S. Jen-

sen, K.F. Benson, S.G. Carter, J.R. Endres // *BMC Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 15. — P. 1-14.

42. Mandel D.R. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial *BMC [Text]* / D.R. Mandel, K. Eichas, J. Holmes // *Complementary and Alternative Medicine*. — 2010. — Vol. 10. — P. 1-12.

Получено 26.07.16 ■

Квашніна Л.В.

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

СПОРОУТВОРЮЮЧІ ПРОБІОТИКИ, ДЕФІЦИТ ЗАЛІЗА ТА ІМУНІТЕТ

Резюме. У статті надані дані про біологічні властивості спороутворюючої бактерії *Bacillus coagulans*. Показані ефективність та перевага пробіотика Лактовіт Форте, який містить спори *Bacillus coagulans*, що підтверджено методами

доказової медицини. Надані факти впливу на імунітет та гемопоез, а також доцільність комбінацій із вітамінами В₉ і В₁₂.

Ключові слова: спороутворююча бактерія *Bacillus coagulans*, дисбіоз, дефіцит заліза, імунітет.

Kvashnina L.V.

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

SPOROGENOUS PROBIOTICS, IRON DEFICIENCY AND IMMUNITY

Summary. The article presents an overview of current data about biological properties and characteristics of sporogenous bacteria *Bacillus coagulans*. Those data demonstrated efficacy and advantages of medical drug Lactovit Forte, which contains spores of *Bacillus coagulans* and vitamins B₉ and B₁₂. These

results of proven effective impact on the immune system and hematopoiesis are based on the methods of evidence-based medicine.

Key words: sporogenous bacteria *Bacillus coagulans*, dysbiosis, iron deficiency, immune system.