

/ Бабченко И.В., Стебунова Т.К., Тимченко В.Н., Калинина Н.М. // *Int. Immunorehabilitation.* – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 203-204.

9. Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин) в лечении тяжёлых вариантов острой пневмонии / Голофеевский В.Ю., Смолянинов А.Б., Пчелин В.В. и др. // *Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: Матер. V Всерос. науч.- практ. конф.* – СПб, 2001. – С.48-49.

10. Гусева С.А., Курищук К.В. Клинико-иммунологические аспекты использования ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике. – Киев: Логос, 2002. – 66 с.

11. Егорова В.Н., Попович А.М. Ронколейкин в комплексном лечении инфекционных заболеваний. – СПб, 2004. – 48 с.

12. Recombinant human interleukin-2 (Roncoleucin) immunocorrection of patients with progressive fibrocavernouse tuberculosis / Smirnov M.N., Basek T.S., Elkin A.V. et al. // *Int. J. Immunorehabilitation.* – 2000. – V. 2, N 3. – P. 118.

13. Interleukin-2 has no additional therapeutic efficacy in the retreatment patients with chronic hepatitis C that had not responded to interferon-alfa plus ribawirin / Barreiros A.P., Schlaak Y.F., Gerken G. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – V. 33, N 7. – P. 118-122.

14. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – Киев: Наукова думка, 1998. – 320 с.

15. Сочетанное применение Ронколейкина и Беталейкина в иммунотерапии онкологических заболеваний / Попович А.М., Смирнов М.Н., Симбирцев А.С., Карелин М.И. // *Медицинская иммунология.* – 1999. – Т. 1, № 3-4. – С. 29-30.

16. Предоперационная пролонгированная иммунокоррекция Ронколейкином (рекомбинантный IL-2 человека) больных фиброкавернозным туберкулёзом лёгких / Басек Т.С., Елькин А.В., Кобак М.Э., Авестисян А.О. // 10-й нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме. – СПб, 2000. – С. 283.

17. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины // *Гематология и трансфузиология.* – 2000. – № 4. – С. 45-48.

18. Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) против сепсиса. Клиническая и экономическая эффективность применения малых доз / Шевченко С.М., Нестеренко С.П., Бурда Ю.Е. и др. // *Мир медицины.* – 2000. – № 5-6. – С. 21-23.

19. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.

FEATURES OF ETIOTROPIC THERAPY OF INFECTIOUS DISEASES

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. The main principles of immunotropic therapy of infectious diseases are considered. The authors describes the alternative scheme of treatment of chronic hepatitis and some other infectious diseases by means of interleucines (beta-leucine and roncoleucine). In particular, it has been established that interleucine therapy (beta-leucine and roncoleucine) of chronic hepatitis C doesn't yield to interferon therapy but exceeds it by efficacy, including shortening of treatment terms, absence of dangerous side outcomes and essentially less financial cost.

Key words: *infectious diseases, immunotropic drugs, roncoleucine.*

© Захаренко С.М., 2009
УДК 616.34-008.87

С.М. Захаренко

ÐÎ ËÛ ÊËÏÊÎ ÆÎ ÆÎ Ì²ÊÐÎ Á²Î ÖÄÍ Î ÇÓ Æ Î²ÄÒÐË Ò²
ÇÄÎ ÐÎ Æ'В ÊРÄËÎ Ë

Військово-медична академія ім. С.М. Кірова, Санкт-Петербург, Росія

Сучасні уявлення про взаємовідносини мікроорганізмів і людини дозволяють представити нас як певний суперорганізм – своєрідний сплав клітин мікроорганізмів і наших клітин, причому виживання і перших, і других тісно взаємозв'язані. Нові напрями вивчення цього «суперорганізму» – метагеном, метаболом, протеом – дозволяють по-новому глянути на вже накопичені відомості й одержувати у все зро-

стаючому обсязі дані, які, ймовірно, зможуть розкрити принципи, що лежать в основі важливих для нас організмено-мікробних і мікробно-мікробних відносин, у тому числі уявлення про те, як інфекційні агенти проникають і функціонують у межах наших мікробних угруповань.

Ключові слова: *кишковий мікробіоценоз, мікробні угруповання, здоров'я людини.*

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Перший антибіотик – пеніцилін – був відкритий у 1929 р. англійським мікробіологом А. Флемінгом, а першим препаратом групи сульфаніламідів, що одержав практичне використання в медицині, був прontosил – червоний стрептоцид (Домагк, 1934). Ера антибіотиків наступила дещо пізніше, після того, як в 1940 р. двом англійським ученим – Г.У. Флорі і Дж. Чейну – вдалося нарешті одержати з цвілі очищений і концентрований пеніцилін. 1 липня 1940 р. було проведене вирішальне випробування на 50 білих мишах.

Історія людської цивілізації, за різними даними, нараховує десятки тисяч років. Завдяки яким чинникам людство зуміло вижити в умовах відсутності «життєво необхідних» сучасній медицині антимікробних препаратів? Такими найважливішими чинниками виживання були (і продовжують бути) неспецифічні та специфічні імунологічні механізми й нормальна мікрофлора нашого організму.

Еволюція одноклітинних і багатоклітинних організмів йде паралельними шляхами протягом мільярдів років. Клітини людини і мікроорганізмів продовжують використовувати схеми енергозабезпечення, живлення, захисту і т.п., що еволюційно склалися. Характер взаємодії макро- і мікроорганізмів формувався в умовах відсутності «чинників урбанізації». Основними чинниками впливу на мікробіоценози людини були й залишаються аліментарний і фізіологічний (неспецифічні та специфічні механізми резистентності у тому числі), а у взаємозв'язках між мікроорганізмами – мікробний антагонізм і синергізм.

На думку академіка В.П. Сергієва, паразитизм, з погляду еволюції, є найпрогресивнішою формою існування [1]. Під терміном «паразитизм» розуміють вид міжвидової конкуренції, що приносить користь популяції паразита. Паразитизм, згідно з визначенням Вікіпедії, – один з видів співіснування організмів. Це явище, при якому два і більше організмів, не пов'язаних між собою філогенетично, генетично різнорідні, співіснують протягом тривалого часу, при цьому вони перебувають у відносинах антагоністів [2]. Заради збереження популяції паразит прагне «відхилитися» від впливу чинників захисту організму-господаря. Одним з таких механізмів ухилення є зниження вірулентності паразита і, як наслідок у ряді випадків, – пристосування до спільного існування, тобто симбіоз [3].

Яскравим прикладом симбіозу можуть служити мітохондрії – єдині клітинні органоїди, що містять ДНК, і первинно були симбіонтними бакте-

ріями, які вступили в симбіоз з клітинами еукаріот на дуже ранніх стадіях еволюції [4]. Крім бактерій, симбіонтами є й віруси. Так, більше 500 ретровірусів вписано в геном людини. Ендогенні ретровіруси (*human endogenous retroviruses*) беруть активну участь у фізіологічних процесах плаценти і механізмі відтворення; фермент теломераза, що добудовує кінчики хромосом, має вірусне походження; збірка антитіл відбувається з участю мобільних генетичних елементів, що запозичають у вірусів. І, нарешті, 21 листопада 2007 р. американські та японські вчені за допомогою ретровірусу з клітини шкіри одержали стовбурову клітину [5, 6].

Склад нормофлори травного каналу вивчають друге століття. В 1885 р. Теодор Ешерих описав *Bacterium coli communior*, а на початку ХХ століття Луї Пастер демонструє існування анаеробів, в 1970-х – R.E. Hungate і R. Freter, використовуючи анаеробні техніки, описують нові види мікроорганізмів у складі кишкової мікрофлори. Широке впровадження анаеробних технік і молекулярно-генетичних методів досліджень привело до лавиноподібного приросту інформації і суттєвого розширення нашої уяви про бактерії, віруси, пріони тощо.

Відомо, що мікрофлора бере участь у всіх біохімічних процесах, що перебігають у нашому організмі, вона доповнює імунну систему, стимулює розвиток окремих органів і систем макроорганізму.

В травному каналі людини присутні до 100 трильйонів бактерій, що майже в 10 разів більше еукаріотичних клітин всіх тканин і органів людини [7]. Якщо населення Землі в 2008 р. становить 6,7 млрд людей, то «людська популяція» мікроорганізмів може становити 10^{23} - 10^{24} мікробних клітин, що всього на п'ять порядків менше, ніж розрахункове число клітин у світовому океані – 10^{29} [8].

Майже 99 % симбіонтної мікрофлори травного каналу – облигатно-анаеробні бактерії, що належать до більше ніж 7 000 видів, але тільки представники 700-1 000 видів у даний час можуть бути культивовані. Види *Ruminococcus obeum*, *Eubacterium halii*, *Fusobacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* знайдені тільки у *Homo sapiens*. У травному каналі людини присутні більше 1 200 видів вірусів. Геном людини містить близько 25 000 різних генів, а загальний геном «кишкових» мікроорганізмів включає близько 400 000-600 000 генів. За приблизними оцінками, загаль-

на кількість мікробних генів у 100 разів більша, ніж генів людини [9], при цьому 40-45 % всього геному людини – це всілякі мобільні й повторювані елементи, що володіють здатністю переміщатися по геному, тобто – колишні розмножені віруси або вірусоподібні об'єкти [10].

Незважаючи на безперечні успіхи у вивченні як складу, так і ролі нормальної мікрофлори, наші знання залишаються значною мірою фрагментарними і далеко не повними. Так, за оцінками експертів, сьогодні ми вміємо культивувати лише 0,1-1,0 % усіх бактерій, а знаємо ~12 % від їх розрахункової кількості. 80 % нових видів, що виявляються при секвенуванні генів 16S рРНК, належать до некультивованих за допомогою сучасної анаеробної техніки. Більшість із передбачуваних нових видів мікроорганізмів є представниками таксонов *Firmicutes* (*Bacillales*, *Lactobacillales*, *Clostridia*, *Mollicutes*) і *Bacteroides* [11, 12].

Завдяки метагеномним дослідженням у шлунку крім вже відомих мікроорганізмів знайдені *Dienococcus indicus*, що виділяються з відкритих водойм; *Eubacterium*, що знаходяться в озерній воді; *Antarctic bacterium*, вперше знайдені в арктичному льоду; некультивовані актинобактерії, ідентичні тим, що виділяються з лісових ґрунтів; Δ - і α -протеобактерії; *Prevotella sp.*, *Leptotrichia sp.*, *Sphingomonas aquatilis*, некультивовані *Bacteroidetes* та ін.

Дослідження Xia Zhou і співавт. (2004) дозволили встановити, що у складі мікрофлори статевих шляхів жінок крім лактобацил, присутні *Aerococcus sp.*, *Peptostreptococcus sp.*, *Megasphaera cerevisiae*, а також крім «традиційних» збудників – *Gardnerella vaginalis* і *Prevotella sp.*, наприклад, з ще більшою частотою при бактерійному вагінозі виявляються мікроорганізми роду *Atopobium* – *A. vaginae*, *A. parvulum*, *A. rimae*, клони, близькі до тих, які живуть у ротовій порожнині та ін.

Продовжує уточнюватися приналежність уже «відомих» штамів; наприклад *Lactobacillus sporogenes*, описаних в 1933 р., уже в 1939 р. в 7-му виданні визначника Берджі були рекласифіковані в *Bacillus coagulans* [13]; в 1984 р. із стрептококів групи D був виділений рід ентерококів; рід *Atopobium* був уперше описаний групою авторів у 1992 р. і в 1993 р. виділений в окрему таксономічну одиницю [14] і т. ін.

У міру виявлення нових патогенів з'ясовується нова роль тих чи інших бактерій. Так, наприклад, встановлено, що *Lactobacillus* можуть адсор-

бувати ВІЛ. У той же час, за даними И.Б. Сорокуловой і співавт. (2005), дослідження безпеки декількох виробничих штамів *Bacillus*, що входять до складу бактеріопрепаратів «Біоспорин» (*B. subtilis* 3 і *B. licheniformis* 31), «Ірліс» (*B. subtilis* 07 і *B. licheniformis* 09) і «Бактисубтил» (*B. cereus* IP 5832), показало, що всі штами, крім *B. cereus* IP 5832, виявилися безпечними. *B. cereus* IP 5832 викликав загибель 50-100 % тварин або виражені патоморфологічні зміни [15].

Сучасна людина, перебуваючи під пресом чинників урбанізації, зазнає психо-емоційного перевантаження і корінним чином змінює звичний ритм і характер харчування, що складався сторіччями, не меншого впливу зазнає наша нормальна мікрофлора, передусім шкіри, органів дихання і травного каналу. Чинників і агентів, здатних викликати порушення мікробної екології травного каналу, надзвичайно багато, серед них:

- антибіотики і антисептичні агенти;
- протипухлинні препарати;
- антигістамінні препарати;
- деякі антидепресанти;
- інші лікарські препарати;
- технологічні харчові добавки, яких ми споживаємо до 20-30 г на добу;
- солі важких металів;
- деякі індустриальні забруднювачі довкілля;
- пестициди;
- радіація;
- інші хімічні, фізичні, біологічні стресові чинники і агенти та їх комбінації.

Сьогодні складається ситуація, коли практично будь-яка людина незалежно від власних бажань вимушено споживає ту чи іншу кількість антибіотичних субстанцій. Так, наприклад, за даними американських дослідників, до 45 % з 2,5 млн кг антибіотиків, що споживалися у 80-ті роки щорічно в США, використовувалося в тваринництві [16]. Аналізи проб води у великих містах Північної Америки виявили вміст у ній 56 фармацевтичних продуктів, у тому числі антибіотиків, гормонів й інших субстанцій, виготовлених людиною [17].

Принципово важливим для розуміння складних взаємостосунків між клітинами організму людини і його мікрофлорою з'явилось відкриття біоплівки – основного варіанту існування бактерій в поверхневих структурах. На поверхні епітеліоцитів різних відділів шкіри, дихальних шляхів, статевих органів і травного каналу біоплівки тісно контактують з клітинами макроорганізму, утворюючи так

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

звані мікробно-тканинні комплекси. Кожний з компонентів такого комплексу робить свій внесок в найскладніші структурно-біохімічні взаємовідносини. Клітини нашого організму надають свій рецепторний апарат, муцин і глікопротеїни, вплив, який регулюють за допомогою цитокінів і хемокинів, антитіл і неспецифічних чинників захисту. Мікрофлора забезпечує і себе, і клітини організму-господаря вторинними нутрієнтами, сигнальними і регуляторними молекулами, низькомолекулярними метаболітами, здійснює антигенне подразнення і т.ін.

Нормофлора – камертон і метроном нашого організму. Так, наприклад, для забезпечення власних енергетичних потреб *Bacteroides thetaiotaomicron* змінює експресію 71 гена епітелію тонкої кишки, впливаючи на вуглеводний і ліпідний обмін, диференціювання і дозрівання клітин кишкового епітелію, підвищуючи рівень резистентності колонізації та ін. [18, 19].

Разом з тим, *Bacteroides thetaiotaomicron* – умовно-патогенний інфекційний агент, часто є причиною перитоніту, сепсису і ранової інфекції. Однією з причин уважного відношення до цього мікроорганізму є його стійкість до антимікробних препаратів [20]. Гени стійкості до антибіотиків були знайдені в кон'югативних транспозонах, а також на кон'югативних і некон'югативних плазмідах [21].

Тісний взаємозв'язок між мікроорганізмами забезпечується наявністю ряду механізмів міжмікробної взаємодії, зокрема в 1970 р. показана наявність системи сигналів, які «розуміються» не тільки мікроорганізмами одного виду/роду, але й використовуються в «міжродовому спілкуванні» (*Cell-to-cell cross talking*). Далі був описаний міжклітинний сигнальний механізм, заснований на здатності бактерій реагувати на хімічні (гормоноподібні) молекули – автоіндуктори (AI) та зміні експресії власних генів – *Quorum-sensing* (QS). Відомо 3 основні механізми: QS – перший властивий переважно грамнегативним бактеріям, другий – переважно грампозитивним мікроорганізмам і, нарешті, універсальна *LuxS*-система (описана більш ніж у 55 видів мікроорганізмів), яка служить системою взаємодії між грамнегативними і грампозитивними мікроорганізмами. Як виявилось пізніше, сигнальні механізми бактерій можуть включатися у відповідь на дію деяких субстанцій, утворених клітинами організму людини. Так, показано, що гормони людини – адреналін і нор-адреналін – мають спорідненість з рецепторами

деяких мікроорганізмів, беручи участь у регуляції експресії чинників патогенності, зокрема ЕГКП [22].

У серпні 2008 р. в журналі *Nature* опублікована стаття Мартина Аккерманна про ще одну особливість поведінки популяцій мікроорганізмів, так звану *Self-destructive cooperation*. При сальмонельозі, спричиненому *Salmonella typhimurium*, формується дві основні популяції – просвітна і мукозна. Тільки на поверхні слизової оболонки тонкої кишки сальмонели експресують весь комплекс патогенності (*Type III secretion systems virulence factors, TTSS-1*), що веде до формування відповіді макроорганізму. Загибель значної частини мукозної популяції сальмонел разом з частиною інших мікроорганізмів – представників нормальної мікрофлори – дозволяє зберегтися просвітній популяції й звільняє місце для подальшої колонізації [23].

У забезпеченні надійного захисту травного каналу від бактерійних патогенів важливе значення має неоднорідність складу мікробних популяцій нормальної мікрофлори в різних відділах кишечника. Наприклад, популяція біфідобактерій найбільш різноманітна за складом у дітей і підлітків, а в осіб старшого віку вона зменшується не тільки в кількісному складі, але й видовому розмаїтті. Разом з тим, різні види біфідобактерій суттєво відрізняються за своєю стійкістю до дії несприятливих факторів верхніх відділів кишечника (шлунковий сік, жовч, ферменти підшлункової залози та ін.), антагоністичної активності до патогенних і умовно-патогенних бактерій, ферментативної і вітамінопродукуючої активності. Так, наприклад, із 14 штамів, виділених із кишечника дітей, тільки 2 володіли антагоністичною активністю до *S. typhimurium*, насамперед за рахунок продукції антибіотикоподібних ліпофільних субстанцій, які секретували в довкілля [24]. Подібні дані були отримані при вивченні супернатантів *Bifidobacterium longum* SBT 2928 [20], які містили білкові низькомолекулярні компоненти, що пригнічують адгезію *E. coli* Pb176. Ще одним механізмом антимікробної активності біфідобактерій може бути продукція коротколанцюгових жирних кислот, що змінюють в кислий бік рН пристінкового середовища, і продукція речовин, які пригнічують ріст сальмонел.

Крім активності, пов'язаної із секреторними компонентами, біфідобактерії володіють й активністю антагоніста, забезпечуваною за рахунок власне колонізації слизової оболонки і складних

конкурентних взаємодій по відношенню до поживних речовин. Так, при призначенні йогурту, що містить *Lactobacillus acidophilus La5* і *Bifidobacterium lactis Bb12*, саме за рахунок колонізації *Bb12* слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки досягалася антигелікобактерна активність [25].

Неабияким фактором захисту макроорганізму є також набір різних за своїми властивостями лактобацил, які володіють різними механізмами адгезії: манозо-залежна адгезія; адгезія до клітинного матриксу і клітинної мембрани за рахунок колагенів, протеогліканів, структурних глікопротеїнів (*laminin*, *fibronectin*, *vitronectin*, *entactin*) та еластину; адгезія до муцину [26]. Виявилось, що комерційні штами *Lactobacillus acidophilus 1 (LC1®)*, *Nestle*), *L. rhamnosus strain GG (ATCC 53103)*, *L. rhamnosus LC-705* і *L. casei strain Shirota (Yakult®)*, *Yakult Ltd*) значною мірою втрачають адгезивну здатність під дією пепсину і трипсину [27, 28]. Також і деякі біфідобактерії чутливі до факторів шлункового соку, наприклад із приблизно 3 млрд *Bifidus regularis*, що містяться в 4 унціях (~120 мл) йогурту «Активіа» через шлунковий бар'єр проходять тільки 3 млн, тобто виживає 0,1 % [29].

Крім того, так як і в біфідобактерій, деякі продукти, що секретують лактобацили, наприклад *L. acidophilus La5*, порушують роботу QS-системи ЕНЕС O157 і зменшують активність генів, що відповідають за колонізацію [30].

За даними Б.А. Шендерова (2007), лактобацили видів *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. helveticus*, *L. fermentum* і *L. oris* володіють вибірковою активністю відносно холестерину й оксалатів; так, деякі штами збільшували кількість холестерину в середовищі культивування на 9-47 % (*L. plantarum*) і 47-220 % (*L. casei*), а оксалатів на 10-41 % (*L. plantarum*) та до 10 % (*L. delbrueckii*) [31].

Метагеномні дослідження мікрофлори кишечника підтверджують припущення про наявність певних закономірностей в розподілі мікроорганізмів по всій довжині кишечника, а також дозволяють стверджувати, що кількісні й якісні характеристики мікробіоценозу різних людей розрізняються ще більшою мірою, ніж їх відбитки пальців (Eckburg, P.V., et al. Science, 2005). У той же час, значна постійність складу мікрофлори дозволяє говорити про «індивідуальні мікробні профілі», властиві кожній людині.

Мінімальною за чисельністю є популяція нормофлори, що населяє шлунок і дванадцятипалу

кишку. Вважається, що чисельність цієї популяції не перевищує 10^3 КУО/мл. У міру просування по тонкій кишці загальна кількість мікроорганізмів поступово зростає від 10^{3-4} у початковому відділі порожнистої до 10^{5-6} у початковому відділі клубової і до 10^{7-8} в термінальному відділі клубової кишки. Чисельність популяції мікроорганізмів у товстій кишці, передусім сліпій, перевищує 10^{10-12} КУО/мл. Таким чином, в травному каналі, з погляду регуляції чисельності мікробних популяцій, можна виділити три ключові зони: шлунок і дванадцятипала кишка, тонка кишка та ілеоцекальний клапан. На кожному з цих рівнів відбуваються значні якісні й кількісні зміни у складі нормофлори.

Якщо на верхньому поверсі основними регулюючими чинниками є шлунковий сік і жовч, а на нижньому рівні – механічний бар'єр, власне баугінієва заслінка, то на рівні тонкої кишки регуляторні механізми надзвичайно складні. Має значення і рН внутрішньопросвітного вмісту, склад хімусу, окислювально-відновний потенціал, кількість вільного кисню, моторна активність кишки, швидкість оновлення епітелію і його рецепторний апарат і т.д. Логіка розподілу мікрофлори в травному каналі тісно пов'язана, перш за все, з процесами травлення і захисту.

Усі відомі нам бактерії віднесені до 55 підрозділів власне бактерій і 13 підрозділів архей [32-34], у той же час в травному каналі людини переважаючими є два таксони бактерій – *Firmicutes* і *Bacteroides* й один представник архей – *Methanobrevibacter smithii* [11, 35]. Основну роль у забезпеченні такої жорсткої селекції мікроорганізмів відіграє шлунок, в якому, крім іншого, відбувається підготовка (деградація) крупномолекулярних харчових продуктів, не здатних до самостійного засвоєння ферментними системами макро- і мікроорганізму. Тонка кишка – навпаки, основна зона порожнинного і пристінкового травлення, яка потребує значного антиінфекційного і протиалергічного захисту, суттєво більше заселена мікрофлорою. Саме наявність мікроорганізмів, які володіють специфічною ферментативною активністю, що доповнюють і/чи компенсують власні можливості ферментації харчових компонентів макроорганізму, забезпечує перетравлення і засвоєння усіх необхідних нашому організму нутрієнтів. Щодобово мікрофлора травного каналу людини метаболізує 27-85 г харчових волокон, 8-40 г резистентних крохмалів, 8-18 г целюлози і геміцелюлози, 2-10 г цукрів, що перетравлюються, і спиртів, 8-15 г оліго- і полісахаридів (галак-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тоолігосахариди, соєві олігосахариди, фруктоолігосахариди, інουλін, пектини, β -глюкани та ін.), 7-20 г азотвмісних сполук, 3-12 г харчових білків, 4-6 г ферментів слини і травних соків, 0,5-2 г сечовини, нітратів та ін., 3,5 г ліпідів, 2-3 г мукополісахаридів і 25-30 г інших субстратів (Шендеров Б.А., 2007). Величезна кількість потенційних алергенів руйнується в тонкій кишці. І в той же час, надзвичайно широким є спектр низькомолекулярних метаболітів, що утворюються кишковою мікрофлорою:

- масляна, пропіонова, оцтова, молочна, мурашина, γ -аміномасляна та інші органічні кислоти;
- різні біологічно активні пептиди, включаючи нейропептиди;
- амінокислоти: глютамат, β -аланін та ін.;
- аміни: гістамін, серотонін та ін.;
- естроген- та інші гормоноподібні субстанції;
- різні полісахариди, олігосахариди, мураміддипептиди;
- ендотоксини;
- екзотоксини;
- антибіотики, бактеріоцини, перекис водню, оксид азоту;
- лактони;
- лектини;
- простагландини;
- лейкотрієни;
- вільні радикали та ін.

У мікробних угрупованнях, що належать до нормальної мікрофлори людини, еволюційно сформувалася міжклітинна кооперація. Практично жоден біосубстрат, що знаходиться у розпорядженні того або іншого мікробного епітопу, не використовується тільки на користь однієї популяції мікроорганізмів. Так, наприклад, сахаролітична мікрофлора бере участь у метаболізмі муцину, внаслідок чого утворюються коротколанцюгові летючі жирні кислоти (КЖК) і бікарбонати. Частина КЖК використовується епітеліоцитами для забезпечення енергетичних потреб, а частина – як ресурс для інших біохімічних процесів. Частина бікарбонатів розкладається до вуглекислого газу за участю біфідобактерій, а з вуглекислого газу і молекулярного водню метаногенні бактерії утворюють метан. Таких складних ланцюжків є величезна кількість.

Тонка кишка – найбільший імунокомпетентний орган нашого організму. Саме селективна дія на клітини імунної системи і механізми специфічного та неспецифічного захисту забезпечує баланс

про- і протизапальної активності, захист від патогенів і складні взаємовідносини з умовно-патогенними мікроорганізмами і т.д.

І, нарешті, товста кишка. Сліпа кишка є колектором мікрофлори, початківцем деградації величезної кількості біологічно активних речовин, які були необхідні у верхніх поверхах кишечника і забезпечували процеси травлення і всмоктування. Мікрофлора: бере участь в інактивації наших травних і синтезованих бактеріями ферментів, що залишилися невикористаними; метаболізує частину холестерину, оксалатів та інших речовин, тісно пов'язаних з хворобами обміну речовин; для запобігання втраті життєво важливих біосубстратів бере участь у рециркуляції жовчних кислот; регулює процеси всмоктування води; знешкоджує вторинні метаболіти, біогенні аміни й інші екзотоксиканти тощо.

Складний характер міжклітинних, міжпопуляційних взаємовідносин у мікробіоценозах організму людини зумовлює багатофакторність (багатополярність) наших терапевтичних дій. Найчастіше в сучасній медицині використовують наступні напрями дії на мікробіоценози: метаболіти нормофлори; вплив на пристінковий шар; антимікробні препарати; пробіотики і пребіотики.

Проте доводиться констатувати, що сьогодні ми використовуємо переважно антагоністичну («наступальну») стратегію впливу на мікробіоценози. Нам гостро не вистачає розуміння механізмів «кооперативних» взаємодій мікроорганізмів у біоплівках і нових можливостей тонкої (метаболітної і т.п.) регуляції мікробних угруповань.

Таким чином, травний канал має складну систему формування і підтримки постійності складу власного мікробіоценозу. Потенційні мікроби-асоціанти повинні володіти арсеналом ферментів, що дозволяє використовувати доступні живильні речовини; рецепторним апаратом, призначеним для адгезії саме в цих умовах; нечутливістю до бактеріофагів, що живуть в кишечнику; особливим характером взаємодії з імунною системою для запобігання елімінації; достатнім рівнем мінливості, щоб вижити в умовах травного каналу; а також високим рівнем пристосованості до існування поза макроорганізму.

На думку R.E. Ley і співавт. (2006), характер взаємодії, що склався, між мікро- і макроорганізмом, певний склад мікробіоценозів людини є результатом коеволуції мікробних угруповань і людини. Специфічна структура мікробних угруповань людини формувалася в умовах природного відбору на двох рівнях. Організмений рівень («низхід-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

34. Rondon M.R., Goodman R.M., Handelsman J. The Earth's bounty: assessing and accessing soil microbial diversity // Trends Biotechnol. – 1999. – V. 17. – P. 403-409.

35. Host-bacterial mutualism in the human intestine / Backhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. // Science. – 2005. – V. 307. – P. 1915-1920.

ROLE OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS IN SUPPORTING HUMAN HEALTH

S.M. Zakharenko

SUMMARY. Modern notions about interrelations between microorganisms and human allow to represent us as some superorganism – peculiar

fusion of microorganic cells and our cells and survival of both the first and the second ones are closely connected. New directions of study of this «superorganism» – metagenom, metabolom, proteom – allow to revise the accumulated information in a new way and to obtain extensive data which, probably, can reveal the principles being the basis of important for us organism-microbial and microbial-microbial relationships, including the notions about penetration and functioning of infectious agents within our microbial groups.

Key words: intestinal microbiocenosis, microbial groups, human health.

© Копча В.С., 2009
УДК 615.28/.33

В.С. Копча

ΑΙ ΟΕΑ²Ι ΟΕΕ¹ ΔΑÇÈÑÒÁÍ ÒÍ ²ÑÒÙ Ì ÐÎ Α²Ι ΟΕΕ²Α: ÐÎ ÇΑÓÌ È ² ÔÀÊÒÈ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Значна частина пробіотиків не може застосовуватися паралельно з антибактерійною терапією, оскільки бактерійні штами цих препаратів гинуть під впливом антибіотиків. У той же час забезпечення мікроорганізмів набутою антибіотикорезистентністю може суперечити вимогам лікарської безпеки, адже гени, відповідальні за цю особливість, можуть бути передані патогенним мікробам в організмі пацієнта. Тому з-поміж аналізованих терапевтичних середників вигідно вирізняються препарати, пробіотичні штами яких володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Класичним представником таких пробіотиків є біоентеросептик ентерол-250, що містить дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*.*

Ключові слова: пробіотики, антибіотикорезистентність, біоентеросептики.

Травний канал людини є місцем існування понад 400 видів патогенних і непатогенних бактерій, що становлять близько 95 % від загальної

кількості клітин людського організму і перебувають у комплексній взаємодії [1, 2].

Протягом багатьох десятиріч основну увагу дослідників привертала патогенні мікроорганізми, що відіграють важливу роль в етіології різних захворювань. Інтенсивні клінічні дослідження корисних мікроорганізмів (пробіотиків) почалися лише в 1990-ті рр., хоча самій ідеї використання непатогенних бактерій у терапевтичних цілях вже близько 100 років, а перші комерційні препарати пробіотиків з'явилися ще в середині минулого століття. Останніми роками пробіотики викликають не менший, якщо не більший, інтерес, ніж патогенні бактерії. Це пов'язано, з одного боку, із сучасним станом антибіотикорезистентності, що обумовлює пошук альтернативних антибіотикам більш фізіологічних і безпечних засобів для профілактики і лікування інфекцій, з другого – розробкою нових біотехнологій, що дозволяють створювати активні та безпечні бактерійні препарати.