

В.С. Мосієнко
М.Д. Мосієнко
В.М. Рябуха

Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології, Київ

МОЛОЧНОКИСЛІ БАКТЕРІЇ, ЇХ ВЛАСТИВОСТІ ТА ВИКОРИСТАННЯ В МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ключові слова: молочнокислі бактерії, дисбактеріоз, імунний статус, гомеостаз організму, протипухлинна дія, мікрофлора, протиінфекційний імунітет, симбіоз, пробіотичні препарати.

Резюме. В історичному аспекті вивчено роль молочнокислих бактерій в мікробіоценозі кишечника та їх широке використання в різних галузях народного господарства. Встановлено важливе значення цих бактерій в життєдіяльності організму людини. Молочнокислі бактерії виявляють антагоністичну активність по відношенню до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, беруть участь у функціонуванні імунної системи організму, що дає можливість використовувати ці бактерії для підсилення протиінфекційного та протипухлинного імунітету. Застосування в медицині ефективних, нешкідливих і дешевих лікарських засобів, які виготовлені із молочнокислих бактерій є перспективним.

З незапам'ятних часів разом з їжею люди використовували велику кількість молочнокислих бактерій, вживаючи різноманітні харчові продукти, такі, як кисле молоко, кумис, кефір, квас, квашена капуста і т. ін., не усвідомлюючи при цьому, що захищають себе певною мірою від шкідливого впливу кишкового загнивання та хвороботворних бактерій. У Біблії декілька разів згадується про необхідність вживання людьми кислого молока. Використання багатьох продуктів з молочнокислими бактеріями для профілактики та лікування зустрічається вже в «Каноні лікарської науки» Абу Ібн Сіна. В Росії кисле молоко у великій кількості використовували з глибокої давнини у вигляді простокваші, коли сире молоко самостійно скисало, та «варенця» або кип'яченого молока, заправленого особливою закваскою.

З часом люди стали широко вживати молочнокислі бактерії з їжею, харчовими домішками та лікарськими засобами для лікування різноманітних захворювань, особливо при хронічних хворобах з тривалим перебігом або дистрофічних патологічних процесах. Наукове обґрунтування ролі лактобацил для запобігання розвитку різноманітних гнильних процесів у травному тракті, а також для боротьби з передчасною старістю людини було вперше зроблено на початку ХХ століття лауреатом Нобелівської премії І.І. Мечниковим [1, 2]. Він перший науково обґрунтував та привернув увагу дослідників до використання антагоністичних властивостей молочнокислих бактерій в боротьбі з гнильною мікрофлорою травного тракту. І.І. Мечников вважав, що всмоктування продуктів життєдіяльності гнильних мікроорганізмів, які знаходяться в кишковому тракті людини, таких, як індол, фенол, скатол, отруєє організм, зумовлюючи

передчасну старість, а в окремих випадках навіть смерть. Мечников висунув ідею про заміну шкідливої флори кишечника на корисну, яка повинна подовжувати життя людині. Він вважав, що це може бути здійснено за рахунок використання молока, збродженого ацидофільними бактеріями *Bacillus bulgaricus* та іншими, які можуть пригнічувати патогенні мікроби. Рекомендоване ним системне вживання кисломолочних продуктів на основі болгарської палички було одним з найбільш перспективних шляхів медицини ХХ століття і мало великий вплив на розвиток вчення про антагонізм мікроорганізмів та антибіотиків, дало поштовх для створення ряду бактерійних препаратів, які використовуються для корекції і нормалізації мікрофлори кишечника. Більшість таких препаратів отримало назву «еубіотики» або «пробіотики», які складаються з живих (рідкої культури або збродженого молока) чи ліофільно висушених бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* або їх сумішей. Пробіотики широко застосовують в педіатричній та терапевтичній практиці як засоби для профілактики дисбактеріозу кишечника та лікування захворювань, які супроводжуються дисбіотичними порушеннями мікрофлори кишечника.

Дослідження великого співвітчизника виявились у наш час стимулом для пошуку та використання препаратів із молочнокислих пробіотиків та їх продуктів в медицині, що обумовлено зниженням імунітету, збільшенням кількості хронічних захворювань травного тракту, злоякісних пухлин, інших фатальних захворювань та безуспішним їх лікуванням синтетичними хіміопрепаратами.

Внаслідок значних досягнень в галузі експериментальної та клінічної медичної мікробної

екології в кінці ХХ століття знову різко зростає увага вчених до ідей І.І. Мечнікова щодо основної ролі мікроорганізмів людини та тварин у підтримці здоров'я та виникненні різних захворювань. Згідно із сучасними уявленнями, основу нормальної мікрофлори людини складають облігатні анаеробні бактерії, кількість яких досягає 10^{13} – 10^{14} , що на 1–2 порядки перевищує кількість еукаріотичних клітин у всіх тканинах і органах людини разом взятих. У людини еволюційно виникло складне симбіотичне угруповання мікроорганізмів (мікробіоценози), які представлені значною кількістю видів бактерій (більше 400), специфічних для тієї чи іншої ділянки шкіри або слизових оболонок, де є постійні та транзиторні види мікробів [3]. Слід зазначити, що кількість анаеробних мікроорганізмів у 100–1000 разів переважає кількість аеробних. Динамічна рівновага між компонентами мікробіоценозу кишечника підтримується за допомогою різних факторів, які діють як з боку організму-хазяїна, навколишнього середовища, так і самих мікроорганізмів, що знаходяться в травному тракті, і в нормі характеризуються достатньо високою стабільністю.

Нормальна мікрофлора, як рукавиця, покриває шкіру та слизові оболонки, оскільки вона більш резистентна до дії зовнішніх фізичних, хімічних та біологічних факторів, регулюючи взаємовідносини між макроорганізмом і навколишнім середовищем, захищаючи останній від пошкоджень. Але така рівновага мікробної екосистеми та організму, що називається еубіотичним станом, може бути порушена як під впливом факторів навколишнього середовища, наприклад, хімічних та променеви́х чинників, лікарських засобів, перш за все антимікробних та протипухлинних препаратів, так і при патологічних процесах у макроорганізмі, імунодефіцитних станах, онкологічних захворюваннях. Надмірне розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів обтяжує перебіг основного захворювання і в результаті може призвести до інфекційних захворювань і навіть до смерті.

Крім цього, мікроорганізми здійснюють численні метаболічні реакції і є інтегральною частиною організму, його екстракорпоральним органом, який має важливе значення в регулюванні конкретних біохімічних реакцій та фізіологічних функцій в природних умовах його існування. Нормальна мікрофлора, перш за все кишкова, проявляє виражену детоксикаційну дію по відношенню до ендо- та екзогенних факторів переважно в анаеробних умовах за рахунок гідролітичних та відновлювальних реакцій. Часто нормальна мікрофлора проявляє себе як природний сорбент, акумулюючи в собі значну кількість різних токсичних речовин, включаючи метали, феноли, отрути та інші ксенобіотики. Широке вивчення біологічних властивостей молочнокислих бактерій, механізмів їх впливу на макроорганізм і процесів, які визначають

формування та стабільність мікробіоценозу кишечника, не тільки дозволили встановити значення цих мікроорганізмів у підтримці здоров'я людини, але й накреслили шляхи розроблення нових більш ефективних препаратів-пробіотиків для лікування різних захворювань, які супроводжуються дисбактеріозами чи вторинними імунодефіцитами.

Ці препарати повинні позитивно впливати на організм хазяїна, бути непатогенними та нетоксичними, мати здатність до виживання та життєдіяльності в умовах кишкового мікросередовища, бути стабільними та зберігати життєздатність протягом тривалого часу [3].

Молочнокислі бактерії — нерухомі мікроорганізми, які не утворюють спор, каталазонегативні, грампозитивні, не утворюють пігменту, не відновлюють нітратів до нітритів [4]. Молочнокислі бактерії є однією з поширених у біосфері груп мікроорганізмів. Встановлено, що природним середовищем мешкання молочнокислих бактерій є ґрунт та ризосфера рослин [4–6]. У численних дослідженнях було встановлено, що в травному тракті тварин містяться кількісно та якісно різні види молочнокислих бактерій, які змінюються залежно від віку, засобів живлення та середовища існування тварин і людини [7, 8]. Нормальна мікрофлора організму, виявляючи антагоністичну активність по відношенню до патогенних та гнильних мікроорганізмів, є найважливішим фактором, який перешкоджає розвитку інфекції в макроорганізмі [6].

Порушення динамічної рівноваги симбіозу нормальної мікрофлори, який складався протягом тисячоліть, називають дисбіозом або дисбактеріозом [9]. Формування мікробного біоценозу кишечника людини починається з перших днів життя, а близько 7–9-ї доби у здорових дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, мікрофлора досягає нормального рівня. У здорової дитини першого року життя більше 90% всього мікробіоценозу товстого кишечника складає біфідофлора, 2–10% представлено лактобацилами, кишковою паличкою, стрептококами, стафілококами та ентерококами. Розвиток мікрофлори кишечника, її анаеробного компонента є тривалим процесом багатфакторної селекції мікробних штамів, що починається безпосередньо під час та одразу після народження і залежить від генетичних характеристик як мікроорганізмів, так і організму-хазяїна. Даний процес приводить до формування індивідуального складу мікрофлори кишечника, зокрема лактофлори.

Таким чином, доведено, що джерелом мікробної контамінації кишечника новонароджених є в першу чергу мікрофлора родових шляхів матері та мікроорганізмів, які присутні в найближчому оточенні дитини в післяпологовий період. Існує тісний зв'язок між станом мікрофлори родових шляхів і формуванням еубіотич-

ної мікрофлори кишечника в неонатальний період. У випадку пологів за допомогою кесарева розтину становлення нормальної мікрофлори кишечника новонароджених проходить набагато повільніше, порівняно з тими дітьми, які народжуються природним шляхом. Відзначено, що мікрофлору кишечника цих дітей можна ефективно коригувати, використовуючи штами біфідобактерій, ізольованих із кишечника матері, інші препарати біфідобактерій проявляли менш виражений ефект [8]. Біфідо- та лактобактерії утворюють органічні кислоти, що призводять до зниження рН середовища кишечника до 3,8–4,0. Молочнокислі бактерії зустрічаються на всьому протязі травного тракту людини. Їх фізіологічне значення багатогранне, але в першу чергу вони беруть участь у забезпеченні захисної функції мікрофлори кишечника [10–13]. У травному тракті людини лактобацили пригнічують патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми за рахунок виділення органічних кислот, в першу чергу молочної та оцтової [14].

Одним із факторів, який визначає ефективність пробіотика, є кількість життєздатних мікробних клітин у препараті. Це ще відзначав І.І. Мечніков, саме він запропонував вводити лактобацили в кисломолочній формі у вигляді молока, сквашеного лактобацилами. Така форма використання пробіотика має ряд переваг перед ліофілізованими препаратами, оскільки у сквашеному молоці знаходиться велика кількість (до 10^{11} – 10^{12} КУО/л) біологічно активних бактерій, що дозволяє створити значну концентрацію мікроорганізмів в кишечнику хворого організму. Крім цього, кисломолочні препарати містять ряд біологічно активних речовин, які мають харчову цінність (амінокислоти, ненасичені жирні кислоти), виявляють бактерицидну активність (органічні кислоти) та справляють імуномодулювальну дію (компоненти клітинних стінок бактерій). Молоко, сквашене лактобактеріями, має високий рівень лактозної активності і може розщеплювати лактозу. Це дозволяє використовувати такі препарати при харчуванні людей з генетично обумовленою або транзиторною непереносимістю лактози [8]. Доцільно призначати кисломолочний біфідобактерин дітям, які знаходяться на штучному вигодовуванні, при лікуванні антибіотиками, зниженій протиінфекційній резистентності та гіповітамінозі. Єдиним недоліком даної лікарської форми пробіотика є малий термін збереження.

Продукти життєдіяльності молочнокислих бактерій, мабуть, були одними з перших антисептиків мікробного походження. В народній медицині кисломолочні сполуки здавна застосовували для лікування опіків та ран, при порушенні функції травного тракту.

Молочнокислі бактерії своєю присутністю створюють антагоністичне середовище, яке направлене проти патогенних мікробів — грам-негативних та газоутворюючих анаеробів, у

травному тракті блокують рецептори щеплення хвороботворних мікроорганізмів, створюють умови для розвитку та росту корисних бактерій типу *E. coli*. Антагонізм молочнокислих бактерій зумовлений не тільки дією органічних кислот, перекису водню, гідролітичних ферментів — вони ще й синтезують специфічні антибіотики, такі, як нізім (*Str. lactis*), диплококцин (*Str. cremoris*), ацидофілін та лактоцидин (*L. acidophilus*), лактолін (*L. plantarum*), бревін (*L. brevis*) та інші, однак вони малостійкі і не мають високої антибіотичної активності [7].

Для підвищення антагоністичної активності молочнокислих бактерій використовують різні мутагенні фактори — ультрафіолетове опромінення, хімічні агенти: етиловий ефір, уретан, етиленіміни [15]. В дослідженнях було встановлено, що під дією цих факторів антибіотичні властивості молочнокислих бактерій значно підсилюються. Різноманітні види молочнокислих бактерій здатні вступати між собою не тільки в антагоністичні, але й симбіотичні взаємовідносини. Деякі мікроорганізми діють стимулююче на ріст молочнокислих бактерій. Лактобацили та азотобактерії взаємно стимулюють одне одного при посіві їх газонами в чашках Петрі на середовище Ешбі [4]. Описано симбіотичні відносини між молочнокислими бактеріями і дріжджами та виявлено особливості їх природи [16]. Тривалість життя молочнокислих бактерій без пересівів багаторазово підвищується в присутності дріжджів. Розвиваючись спільно, вони утворюють «захисне суспільство», не допускаючи проникнення до нього сторонніх мікроорганізмів. Виявилось, що лактобацили більш стійкі до антагоністичного впливу мікроорганізмів ніж інші бактерії [3, 17, 18]. Встановлено, що лактобацили, виділені із кишечника людей, які протягом тривалого часу мали контакт з антибіотиками, характеризуються значною перехресною лікарською стійкістю, але їх антибіотикорезистентність не є стабільною ознакою. Слід зазначити, що на сучасному етапі розвитку медицини основною причиною, що зумовлює розвиток дисбактеріозу, є застосування хіміо-, антибіотико- та променевої терапії. Цих небажаних побічних ускладнень можна запобігти шляхом застосування бактерійних препаратів уже на початку лікування. На моделі гострої променевої хвороби нами було доведено, що попереднє застосування *Lac. delbrueckii* підвищувало процент виживаності мишей до 80% порівняно з опроміненими тваринами, які не отримували пробіотика. Він також показав високу ефективність при лікуванні гострих інфекцій неясної етіології у мишей.

Крім значної антагоністичної активності лактобацил, важливу роль відіграє їх висока адгезивність [8], з чим пов'язана здатність молочнокислих бактерій приживлятися на слизових оболонках різних порожнин макроорганізму.

Такі властивості є як у нормальної, так і у патогенної мікрофлори травного тракту.

Одним із основних критеріїв пошуку перспективних штамів лакто- та біфідобактерій є їх адгезивні властивості. Слід зазначити, що більшість мікроорганізмів не можуть приживлятися у кишечнику хворого на довгий час, тому лікувальна дія цих пробіотиків буде тимчасовою. У більшості видів лактобацил адгезивні властивості корелюють із високою антимікробною дією та лізоцимною активністю [4]. Особливого значення набуває підвищена здатність молочнокислих бактерій до адгезії при використанні аутоштамів лакто- та біфідобактерій, ізольованих з кишечника конкретного хворого, коли можливий дисбактеріоз у разі проведення масивної хіміо- та антибіотикотерапії [9]. Слід зазначити, що отримати антибіотики з молочнокислих бактерій у чистому вигляді до цього часу не вдалося, оскільки під час виділення вони втрачають свою активність. Відомо, що лактобацили мають слабку протеолітичну активність, обумовлену дією протеаз та пептидаз [4]. Пригнічуючи патогенну мікрофлору товстого кишечника, молочнокислі бактерії підсилюють його перистальтику, тим самим сприяють кращому перетравленню та засвоюванню їжі, впливають на обмін амінокислот, вітамінів, макро- та мікроелементів, підвищують утворення вільних жовчних кислот та перешкоджають виникненню запорів.

Молочнокислі пробіотики посилюють абсорбційні можливості харчових речовин, переносять лактози, покращують функцію печінки за рахунок нормалізації роботи травного тракту та зниження рівня аміаку в крові [19, 20]. Молочнокислі бактерії є симбіотними мешканцями у вагіні від статевої зрілості до клімактеричного періоду. Вони відповідають за стабільність кислотного середовища вагіни, підтримують симбіотичний баланс мікробів у піхві, запобігаючи виникненню її інфекційних та грибкових захворювань і вже сьогодні успішно використовуються при запальних хворобах статевих органів [21].

Однією з найважливіших функцій молочнокислих бактерій є їх участь у формуванні імунного статусу та функціонуванні імунної системи організму [22–24]. Важлива роль нормальної мікрофлори кишечника в формуванні та функціонуванні імунної системи була доведена при порівняльному дослідженні конвенціональних та безмікробних тварин. У тварин-гнотобіонтів імунна система була недорозвиненою, кількість імунокомпетентних клітин в лімфоїдних вузлах — меншою, активність Т- та В-лімфоцитів і макрофагів — пригніченою, чутливість до інфекцій — підвищеною. Такі порушення імунітету можуть бути усунені при заселенні кишечника нормальною мікробною флорою тварин-гнотобіонтів. Цей факт дозволяє розглядати мікроорганізми нормальної мікрофлори кишечника та її компонентів як потенціальні імуномодулюючі фактори.

Цитоплазматичні мембрани молочнокислих бактерій мають складні антигенні структури, які містять два типи тейхоевих кислот — рибіт-тейхоевої кислоти (основний ланцюг кислоти складається із залишків гліцерофосфату), полісахаридів та муреїнів (пептидогліканів, глікопептидів), що діють на клітинні та гуморальні механізми імунної системи організму, захищають його від патогенних мікробів, а також знижують ризик виникнення злоякісних пухлин товстого кишечника та затримують ріст і поширеність пухлинного процесу [25–27].

Відомо, що хімічний склад клітинної стінки багатьох молочнокислих бактерій досить постійний, на нього не впливає зміна складу середовища чи умов, у яких мікроорганізми вирощуються [17]. Склад клітинних стінок тісно пов'язаний з антигенними властивостями бактерій, оскільки найважливіші клітинні антигени зосереджені саме в їх стінках. За допомогою методу хроматографії гідролізагів клітинних стінок ряду молочнокислих бактерій встановлено, що амінокислотний склад їх більш за все характеризує рід, а якісний склад та кількість полісахаридів і гексозамінів відображають різницю між видами в середині самого роду. *L. Delbrueckii*, *L. casei* мають більш складний, ніж інші види роду, хімічний склад клітинних стінок. Імуностимулюючу дію мають препарати із різних живих мікроорганізмів, висушених, заморожених або вбитих шляхом нагрівання, а також і дезінтегрована біомаса бактерій [28, 29]. Мураміддипептид (МДП) активує лімфопроліферативну відповідь на Т- та В- клітинні мутагени, стимулює генерацію цитотоксичних Т- лімфоцитів та продукцію імуноглобулінів [24, 30]. МДП підсилює цитотоксичність природних кілерів, цитостатичну та цитотоксичну функцію макрофагів, стимулює синтез ІЛ-1, ІЛ-6 та фактор некрозу пухлини-β. В експерименті на лабораторних тваринах встановлено, що молочнокислі бактерії, такі, як *L. Delbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. casei* та *Str. thermophilus*, стимулюють лімфоїдний апарат, синтез імуноглобулінів та активність інтерферону, посилюють мононуклеарну та фагоцитарну активність, активність натуральних кілерів, підвищують лізоцимальну та протимікробну дію, стимулюють реакції Т-клітинного імунітету [27]. Внутрішньочеревні ін'єкції живих бактерій *L. Delbrueckii*, *subsp. Bulgaricus* мишам стимулювали утворення інтерферону α/β (ІФ α/β) вже через 6 год після їх введення, відзначено також збільшення кількості фактора некрозу пухлини-β.

Поряд з підсиленням протиінфекційного імунітету молочнокислі бактерії стимулюють і протипухлинну активність. І.Г. Богданов одним із перших *in vivo* на мишах з саркомою 180, карциномою Ерліха та меланомою В-16 виявив протипухлинні властивості *L. Delbrueckii*, коли введення культурального фільтрату приводило до повного зникнення пухлин майже у 50% лабораторних тварин [31]. Він запропонував

декілька лікарських засобів із *L. bulgaricus*. Із клітинної фракції лактобацил було виділено три глікопептиди: 1,2, та 10 кД. Один з найбільш активних препаратів отримав назву бластолізін. При лікуванні цим препаратом значний некроз пухлини спостерігали вже через 24 год після внутрішньовенного введення. Вилікувані тварини набували імунітету до цього виду пухлин. Оскільки при внутрішньовенному введенні бластолізіну спостерігались значні ускладнення, дослідник розробив препарат із *L. Delbrueckii* (LB 51) для перорального застосування — деодан, який вводили в дозі 150 мг/кг на добу людям протягом 10–20 днів. Протипухлинну дію встановлено також і при використанні інших видів лактобактерій [32–35].

Деякі дослідники при годуванні мишей сиром або простоквашею замість стандартного корму виявили покращання ряду показників клітинного та гуморального імунітету, гальмування росту перещеплених пухлин порівняно з контрольними тваринами [36]. Інші автори в експерименті на мишах виявили, що харчування соєвим йогуртом або йогуртом, виготовленим із *L. acidophilus* та *Str. thermophilus*, значно пригнічувало ріст саркоми 180, асцитного раку Ерліха порівняно з тваринами, яким давали стандартний корм або соєве молоко, та майже не впливало на метастази карциноми легень Льюїс [37]. Автори на основі проведених експериментальних досліджень пропонують більше використовувати йогурти у хворих онкологічного профілю. Такі дослідження з йогуртами, до складу яких входили *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* або *L. casei*, були підтверджені багатьма авторами в 70–80-х роках ХХ ст.

У разі проведення хворим зі злоякісними пухлинами хіміотерапії чи гамматерапії рекомендується використовувати молочнокислі бактерії, що сприяє значному покращанню загального стану хворих та зменшенню вираженості побічної дії лікарських засобів.

Результати епідеміологічних досліджень, проведених у багатьох країнах, довели, що частіше рак товстого кишечника спостерігається в популяції людей, які дотримуються західних рафінованих дієт, порівняно з тими, хто вживає вегетаріанські та молочнокислі продукти. Було зазначено, що у пацієнтів з раком товстої кишки в фекаліях знаходиться в середньому на порядок менше молочнокислих бактерій. У людей з високим ризиком виникнення раку товстої кишки переважали представники родів *Bifidobacterium*, *Peptococcus* та *Clostridium*, а в людей з низьким ризиком виникнення раку товстої кишки домінували *S. pneumoniae* та представники роду *Lactobacillus* [26].

У дослідженні за участю значної кількості хворих встановлено, що ризик виникнення раку молочної залози позитивно корелював з частотою вживання жирних сирів та молока

корів і негативно — з частотою вживання йогуртів, що містять живі лактобацили [38].

У ході епідеміологічних досліджень ролі молочнокислих бактерій в профілактиці раку товстого кишечника в експериментах на щурах було підтверджено, що м'ясна їжа призводила до зміни мікрофлори кишечника та їх метаболітів, перетворюючи проканцерогени в канцерогени [20]. У тварин, яким з такою їжею давали ще й молочнокислі бактерії, у фекаліях канцерогенних речовин не виявляли, а розвиток пухлин у них знижувався до 40% порівняно з 76% у тварин контрольної групи. При індукції щурів та мишей м'ясним мутагеном IQ (2-аміно-3-метилімідазол) майже в 100% випадків виникали злоякісні пухлини ободової кишки, печінки та молочної залози у самиць. Вживання дослідними тваринами молочнокислих ліофілізованих бактерій (0,5% суспензії) в 100% випадків затримувало розвиток пухлин ободової кишки, у 80% — гепатом та в 50% випадків прогнічувало виникнення пухлин молочної залози. Така дія лактобацил справляє враження та свідчить про великі можливості цих пробіотиків у профілактиці та лікуванні злоякісних пухлин. Проведені експерименти показали, що вживання лактобацил пригнічує гнильні бактерії, які продукують проканцерогенні ферменти, такі як B-glucosidase та B-glucuronidase, і тим самим знижують їх дію на слизову оболонку товстого кишечника. Лактобактерії можуть адсорбувати мутагени з їжі та нейтралізувати їх при взаємодії в кишечнику [39].

Нормалізація функції товстого кишечника є одним із важливих профілактичних засобів у виникненні раку товстого кишечника [18, 40]. Відомо, що нітрати і солі азотної кислоти, які знаходяться в багатьох продуктах, можуть перетворюватися в нітрозаміни природним шляхом або певними мікроорганізмами в травному тракті [4]. Встановлено, що саме молочнокислі бактерії в травному тракті затримують відновлення нітратів у нітрити або їх руйнування.

Наведені дані свідчать, що молочнокислі бактерії як біологічно активні компоненти при комбінованому лікуванні спроможні стимулювати або нормалізувати клітинний та гуморальний імунітет завдяки нормалізації кишкової аутофлори, не даючи можливості виникненню злоякісної трансформації клітин, індукують диференціювання або дозрівання клітин пухлин, підвищують толерантність організму до побічних дій хіміо- та променевої терапії, прискорюють виділення токсичних речовин із організму та підвищують ефективність основного лікування [21, 41].

Для отримання терапевтичного ефекту молочнокислі бактерії повинні мати швидкий ріст, накопичуватись у великій кількості в кінці ферментації, бути стійкими під час проход-

ження через травний тракт, здатними розмножуватись у травному тракті, виробляти органічні кислоти та інші біологічно активні речовини, які б пригнічували патогенні мікроби, а самі не виробляли шкідливих речовин та не спричинювали негативних реакцій, які б посилювали патологічний процес хворого організму [3, 42].

Враховуючи, що біфідо- та лактобактерії складають основну частину мікрофлори кишечника, головним методом корекції їх дефіциту є терапія лікарськими препаратами, що містять ці лактобацили, або продуктами харчування: біфідобактерином, лактобактерином, біфіколом, лінексом, біфідокефіром, йогуртами та ін.

У медичній практиці розвинутих країн вже зараз для лікування та профілактики використовують близько 60 пробіотичних препаратів, з яких Україна випускає дуже обмежену кількість та в застарілих лікарських формах. Більше половини пробіотичних препаратів складається з однієї монокультури, інші — з 2, 3 і навіть з 5 штамів мікроорганізмів. До складу пробіотичних препаратів входить майже 90% молочнокислих бактерій — представників роду *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* і тільки близько 10% базується на клітинах роду *Bacillus*.

Зараз препарати молочнокислих бактерій включають в комплексну терапію при діарей у дітей, діарей, зумовленій стресом, інфекційними захворюваннями чи спричиненої антибіотиками, запорі, непереносимості лактози, токсичних отруєннях, урогенітальних захворюваннях інфекційної природи, гепатиті, менінгіті, реактивному артриті та інших захворюваннях [43]. Молочнокислі бактерії почали використовувати при хіміо- та променевої терапії злоякісних пухлин, особливо травного тракту.

Враховуючи великі труднощі виготовлення пробіотичних препаратів та їх високу вартість, в комбінованому лікуванні часто використовують лікувально-дієтичне харчування [9]. Найбільш популярними та масовими продуктами в усьому світі є йогурти, до складу яких входять молочнокислі бактерії різних видів. У багатьох країнах світу розроблені та широко застосовуються йогурти, збагачені біфідобактеріями та біфідогенними похідними, що стимулюють їх ріст. Постійно розширюється номенклатура продуктів функціонального харчування з лікувальними властивостями, з'являються нові пробіотичні продукти, пребіотики — продукти, що містять неживі природні компоненти, харчові волокна, пектин та інші добавки, які необхідні для нормального функціонування макроорганізму та його мікрофлори.

Великий інтерес викликає розвиток нового напрямку в харчуванні людини — функціонального харчування. У багатьох розвинутих країнах світу виробництво та масове використання продуктів функціонального харчування для збереження здоров'я населення стали державною політикою в галузі охорони здоров'я

та харчової індустрії. Ці продукти призначені для щоденного харчування та відрізняються конкретними регулюючими функціями [44]. До продуктів функціонального харчування стали відносити живі біфідо- та молочнокислі бактерії, харчові волокна, олігосахариди, а також біфідогенні фактори рослинного, мікробного та тваринного походження.

Встановлено, що вживання молочнокислих бактерій знижує рівень холестерину в сироватці крові. Це має важливе значення при лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Молочнокислі бактерії в кишечнику дегідротоксильють стерини, ліпіди та жовчні кислоти, що запобігає відкладенню та акумуляції холестерину в стінках судин. Споживання молочнокислих продуктів в харчуванні, особливо сироватки із молока, можуть покращувати засвоєння кальцію та фосфору, яке порушено у людей похилого віку та у жінок у постменопаузальний період, які хворіють на остеопороз.

Отже, слід відзначити, що в наш час існує ряд підходів до корекції або нормалізації мікрофлори травного тракту людини. Це створення нового покоління препаратів-пробіотиків на основі лакто- та біфідобактерій, тісно зв'язаних з використанням методів молекулярної біології. До речі, нами створено новий оригінальний пробіотик бластен (Бластен, «Ензим», Україна), який зареєстровано в Державному Фармакологічному Комітеті МОЗ України в 2001 році [32]. Цілком ймовірно, що ідеї І.І. Мечнікова про збільшення терміну життя людини шляхом заміни шкідливої мікрофлори травного тракту на корисну може бути здійснено за допомогою високих генних технологій пробіотиків, яким можуть бути притаманні заздалегідь задані біологічні властивості.

Такі дослідження з вивчення багатofункціональних лікарських засобів з молочнокислих бактерій можуть відіграти велику роль при зменшенні або забороні вживання препаратів, виготовлених з тканин великої рогатої худоби, через їхнє інфекційне ураження, яке є дуже небезпечним для людей.

Впродовж минулого століття було встановлено, що лактобацили як невід'ємна частина нормальної мікрофлори організму людини стимулюють як загальний, так і місцевий імунітет, перешкоджаючи розповсюдженню патогенних, умовно-патогенних бактерій, грибів і вірусів у кишечнику, сприяючи зменшенню кількості інфекційних захворювань та злоякісних новоутворень.

Таким чином, можна вважати доцільним раціональне використання нетоксичних, дешевих у виробництві пробіотиків та продуктів функціонального харчування для профілактики та лікування різних захворювань, усунення дисбактеріозу, імунних порушень, зменшення токсичного впливу на організм хіміо- та променевої терапії при лікуванні пухлинної хвороби.

Можливо, саме вони будуть визначати здоров'я людини в ХХІ столітті.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мечников И.И. (1903) Этюды о природе человека. 173 с.
2. Мечников И.И. (1907) Этюды оптимизма. 350 с.
3. Шендеров Б.А. (1999) Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии, 1: 61 – 65.
4. Квасников Е.И. (1960) Биология молочнокислых бактерий. АН Уз ССР, Ташкент, 352 с.
5. Квасников Е.И., Нестеренко О.А. (1975) Молочнокислые бактерии и пути их использования. Наука, Москва, 388 с.
6. Петровская В.Г., Марко О.П. (1976) Микрофлора человека в норме и патологии. Медицина, Москва, 144 с.
7. Квасников Е.И., Шишлевская Т.Н., Коваленко Н.К. (1983) Антагонистическая активность молочнокислых бактерий по отношению к возбудителям кишечных заболеваний домашних птиц. Микробиол. журн., 45(5): 27 – 32.
8. Коршунов В.М., Смянов В.В., Ефимов Б.А. (1996) Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника. Вестн. Рос. АМН, 2: 60 – 65.
9. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. (1984) Дисбактериозы кишечника. Медицина, Москва, 200 с.
10. Смирнов В.В., Резник С.Р., Сорокулова И.В., Выюницкая В.А. (1992) Дискуссионные вопросы создания и применения бактериальных препаратов для коррекции микрофлоры теплокровных. Микробиол. журн., 54(6): 82 – 94.
11. Conway P.L., Gorbach S.L., Goldin B.R. (1987) Survival of lactic acid bacteria in human stomach and adhesion to intestinal cells. J. Paediatr. Child Health, 23: 1 – 12.
12. Gibson G.R., Roberfroid M.B. (1995) Dietary Modulation of the Human Colon Microbiota: Introducing the concept of Probiotics. J. Nutr., 125: 1401 – 1412.
13. Vandenberg P.A. (1993) Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. Fems. microbiol. Rev., 12: 221 – 238.
14. Nielsen O.H., Jorgensen S., Petersen K., Justesen T. (1994) Microbiological evaluation of jejunal aspirates and faecal samples after oral administration of bifidobacteria and acid bacteria. J. of Applied Bacteriol., 76: 469 – 474.
15. Sears P.M., Smith B.S., Stewart W.K., Gonzales R.N., Rubino S.D. et al. (1992) Evolution of nisin-based germicides formulation on teat skin of live cows. J. Dairy, 75: 3185 – 3190.
16. Квасников Е.И., Щелокова И.Ф. (1991) Дрожжи. Биология. Пути использования. Наук. думка, Киев, 326 с.
17. Тюрин М.В., Шендеров Б.А., Рахимова Н.Г., Поспелова В.В., Лагода И.В. (1989) К механизму антагонистической активности лактобацилл. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2: 3 – 8.
18. Roffe C. (1996) Biotherapy for Antibiotic — associated and other Diarrhoeas. J. of Infection, 32: 1 – 10.
19. Alm L. (1982) Effect of fermentation on lactose, glucose and galactose content in milk and suitability of fermented milk products for lactose individuals. J. Dairy Sci., 65: 346 – 352.
20. Goldin B.R., Gorbach S.L. (1984) The effect of milk and *Lactobacillus* freeding on human intestinal bacterial enzyme activity. Am. J. Clin. Nutr., 39(5): 8 – 11.
21. Bartlett J.G., Polk V.F. (1984) Bacterial flora of vagina quantitative study. Rev. Infect. Diseases, 6: 67 – 72.
22. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. (1998) Механизмы действия бактериальных иммуномодуляторов. Укр. мед. часопис, 6(8): 27 – 32.
23. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. (2000) Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология, 5: 4 – 7.
24. Steward-Tule D.E. (1980) The Immunological activities of bacterial peptidoglycans. Ann. Rev. Microbiol., 34: 311 – 340.
25. Рахмилевич А.А. (1990) Бактериальные иммуномодуляторы в экспериментальной иммуноонкологии. Успехи соврем. биологии, 109(3): 379 – 392.
26. Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. (1998) Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков. Журн. микробиол., 5: 107 – 112.
27. Мосієнко В.С., Мосієнко М.Д., Савцова З.Д., Даниленко В.С. та ін. (1999) Бластем с новий вітчизняний імуномодулятор біологічного походження. Журн. АМН України, 5(1): 79 – 86.
28. Perdigon G., De Macias M.E., Alvarez S. et al. (1986) Effect perorally administered Lactobacilli on macrophage activation in mice. Infec. immunol., 53: 404 – 410.
29. Чумаков Х. (1990) Молочнокислые бактерии и их влияние на иммунную систему. Междунар. агроном. журн., 3: 116 – 119.
30. Magata N.P. (1995) Lactid acid Bacteria in the Treatment of acute rotavirus gastroenteritis. J. ped. Gastroent. and nutria, 20: 333 – 338.
31. Богданов И.Г., Величков В.Т., Далева П.Г. и др. (1977) Противоопухолевое действие гликопептидов клеточной стенки *L. bulgaricus*. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 12: 709 – 712.
32. Тарутинов В.И., Мосієнко В.С., Касьяненко И.В., Шпилевая С.И., Рогацкая В.П., Хруленко Л.Т., Пономарев И.О., Гулак Л.О., Мосієнко М.Д., Пивнюк В.М., Шинкаренко Л.Н., Восляков В.Г., Чехун В.Ф. (2001) Выживаемость больных раком молочной железы при комплексном лечении с использованием природного иммуномодулятора из *Lactobacillus Delbrueckii*. Укр. хіміотерапевт. журн., 2(10): 51 – 56.
33. Смирнов В.В., Резник С.Р., Выюницкая В.А., Сорокулова И.В. и др. (1993) Современные представления о механизмах лечебно-профилактического действия пробиотиков из бактерий рода *Bacillus*. Микробиол. журн., 55(4): 92 – 112.
34. Bogdanov I.G. (1982) Observations on the therapeutic effect of the anti-cancer preparation from *Lactobacillus bulgaricus* «LB51» tested on 100 oncologic patients. Sofia, 1982, p. 103.
35. Matsuzaki T., Shimizu J., Yokokura T. (1990) Augmentation of antimetastatic effect on Lewis Lung carcinoma (3LL) in C57Bl/6 mice by priming with *Lactobacillus casei*. Med. Microbiol. Immunol, 179(3): 161 – 168.
36. Tsuru S., Shinomiya N., Taniguchi M. et al. (1988) Inhibition of tumor growth by dairy products. J. Clin. and Lab. Immunol, 25(4): 177 – 183.
37. Reddy G.V., Friend B.A., Shakani K.M., Farmer R.F. (1993) Antitumor activity of yogurt components. J. Food, 46: 8 – 11.
38. Le Monique G., Moniton L.N., Hill C., Kramar A. (1986) Consumption of dairy Produce and alcohol in case — control study of breast cancer. J. Natl. Cancer Inst., 77(3): 633 – 636.
39. Coconnier M.H., Bernet M.F., Kerneis T. et al. (1993) Inhibition of adhesion of enteroinvasive pathogens

- to human intestinal Caco-2-cells by *Lactobacillus acidophilus* strain LB decreases bacterial invasion. *FFMS Microbiol. Lett.*, 1(3): 299–305.
40. Heimburger D.C., Soskwell D.G., Geets W.Y. (1994) Diarrhoea with Eteral Feeding: Prospective Reappraisal of putative causes. *Nutrition*, 10: 392–396.
41. Мосієнко В.С., Касьяненко І.В., Ганул В.Л. та ін. (1998) Бластен — новий імуномодулятор бактеріального походження. У кн.: Імуноterapia при лікуванні злоякісних новоутворень. Матеріали наук. практ. конф., 1-2 жовтня 1998 р., Київ, с. 83–88.
42. Klein S.V., Elmer G.W., Mc Farland L.V., Surawicz C.M. et al. (1993) Recovery and Elimination of the Biotherapeutic agent, *Saccharomyces boulardii* in Hilthy Human Voluntcers. *Pharmaceutical Reserch*, 10: 1615–1619.
43. Тарасенко В.С., Стадников А.А., Никитенко В.И., Кубышкин В.А., Вальшев А.В. (2000) Экспериментальное обоснование применения пробиотиков в комплексном лечении деструктивного панкреатита. *Бюл. эксперим. биол. и медицины*, 2: 204–207.
44. Kolars J.C., Levitt M.D., Aquji and Savaino D.A. (1984) Yogurt-an autodigesting source of lactose. *New. Engl. J. Med.*, 310: 1–3.

МОЛОЧНОКИСЛЫЕ БАКТЕРИИ, ИХ СВОЙСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.С. Мосієнко, М.Д. Мосієнко, В.Н. Рябуха

Резюме. В историческом аспекте изучена роль молочнокислых бактерий в микробиоценозе человека и их широкое использование в различных областях народного хозяйства. Установлено важное значение этих бактерий в жизнедеятельности организма человека. Молочнокислые бактерии проявляют антагонистическую активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, участвуют в функционировании иммунной системы организма, что дает возможность использовать

эти бактерии для усиления противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета. Применение в медицине эффективных, безвредных и недорогих лекарственных средств, изготовленных из молочнокислых бактерий, является перспективным.

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, дисбактериоз, иммунный статус, гомеостаз организма, противоопухолевое действие, микрофлора, противоинфекционный иммунитет, симбиоз, пробиотические препараты.

LACTOBACILLI: THE PROPERTIES AND MEDICAL USE

V.S. Mosienko, M.D. Mosienko, V.M. Ryabukha

Summary. There have been studied a historical role and importance of Lactobacilli in microecosystem of human being and the their use in economics. Lactobacilli possess antagonistic properties against pathogenic and facultative-pathogenic microorganisms and support immunity. This makes possible to use these bacteria for enhancing of antiinfective and antineoplastic immunity. The application of effective, safe and cheap medicines, prepared from Lactobacilli, is very promising.

Key words: Lactobacilli, dysbacteriosis, immunity, homeostasis, antineoplastic effect, microflora, antiinfective immunity, symbiosis, probiotic medicines.

Адреса для листування:

Мосієнко Володимир Сергійович
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології та радіобіології
ім. Р.С. Кавецького НАН України