

УДК 615.331:616.34-008.314.4-053.2:612.017

АБАТУРОВ А.Е.<sup>1</sup>, ГЕРАСИМЕНКО О.Н.<sup>1</sup>, ВЫСОЧИНА И.Л.<sup>1</sup>, КРИВУША Е.Л.<sup>1</sup>, АГАФОНОВА Е.А.<sup>1</sup>, ГИРИНА И.А.<sup>2</sup>, УЗИЛЕВСКАЯ И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

<sup>2</sup>КУ «Днепропетровская городская детская клиническая больница № 1»  
Днепропетровского областного совета

## БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

**Резюме.** В статье обосновано применение симбиотика с целью подавления роста патогенной флоры, улучшения состояния иммунной системы, повышения общей резистентности организма к патогенным инфекциям.

**Ключевые слова:** симбиотик, диарея, иммунитет, дети.

### Введение

Термин «пробиотик» впервые был предложен Daniel M. Lilly и R.H. Stillwell в 1965 году для обозначения лекарственных средств, содержащих культуру микрофлоры человека, которая стимулирует рост комменсальных бактерий кишечника [22]. В рекомендациях ВОЗ (2001) данное понятие получило следующее определение: пробиотик — это живые микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности, которые при применении в адекватных количествах полезны для здоровья хозяина [30]. Согласно требованиям Продовольственной и сельскохозяйственной организации при ООН (Food and Agriculture organization of the United Nations — FAO) и ВОЗ (2002), микроорганизмы, входящие в состав пробиотика, должны быть непатогенными и нетоксичными; иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности (быть чувствительными или иметь природную резистентность к антибиотикам), могли бы выживать в кишечнике; сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения; должны состоять из клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным, условно-патогенным микроорганизмам и не ингибируют нормальную микрофлору кишечника [3–6, 8, 9].

### Пробиотические бактерии

В настоящее время на основании результатов многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых сравнительных исследований определена эффективность различных пробиотических средств (табл. 1) при разных клинических ситуациях как у детей, так и у взрослых пациентов [1, 2].

### Механизмы действия пробиотических бактерий

Пробиотические бактерии оказывают многочисленные и разнообразные действия на организм человека. На химус, патогенные бактерии, комменсальную микрофлору, энтероциты и иммунокомпетентные клетки пробиотики могут оказывать как прямое, так и не прямое действие, которое обусловлено изменениями в микробном биоценозе кишечника. Считается доказанным их конкурентное взаимодействие с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Некоторые пробиотики оказывают прямое воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки, ее трофические и ферментативные резервы [7, 11, 13].

© Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Кривуша Е.Л., Агафонова Е.А., Гирина И.А., Узилевская И.А., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Разнообразные механизмы местного влияния пробиотических бактерий условно могут быть кластеризованы на три группы: 1) действие на патогенные бактерии; 2) на эпителий слизистой оболочки пищеварительного тракта; 3) действие на неспецифические механизмы защиты и иммунную систему [12, 16, 19, 21, 26].

#### Основные механизмы действия пробиотических бактерий [26]:

##### 1. Антимикробная активность:

- подавление адгезии патогенной флоры;
- повышение кислотности в просвете кишечника;
- продукция бактериоцинов и микроцинов;
- ингибция бактериальной инвазии.

##### 2. Улучшение барьерной функции слизистой оболочки кишечника:

- увеличение продукции слизи;
- поддержание целостности молекулярно-клеточного барьера.

##### 3. Иммуномодуляция:

- влияние на эпителиальные клетки;
- на дендритные клетки;
- на моноциты/макрофаги;
- на лимфоциты (Т-, В-лимфоциты, НК-клетки).

### Бактерицидное действие пробиотических бактерий

Одним из механизмов пробиотических бактерий, посредством которого они препятствуют колонизации патогенными бактериями, является продукция сероводорода, перекиси водорода и различных кислот (уксусной, молочной, соляной, бензойной), обуславливающих снижение pH в просвете кишечника [32]. Во-вторых, пробиотики, продуцируя антимикробные молекулы, включая короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины и микроцины, могут непосредственно ингибировать рост бактериальных и грибковых колоний или индуцировать гибель патогенов. Антимикробные вещества, продуцирующие грамположительные бактерии, называют бак-

териоцинами, а те, которые продуцируют грамотрицательные бактерии, — микроцинами [15, 17, 26]. Бактериоцины оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие на грамположительные и грамотрицательные патогенные бактерии, нарушают синтез бактериальной мембраны и обладают порообразующим действием, а микроцины ингибируют ферменты, участвующие в процессах синтеза функциональных бактериальных протеинов. Изучение бактериоцинов и микроцинов пробиотических бактерий в настоящее время только началось.

Применение пробиотиков сопровождается многонаправленностью клинических эффектов, особенно широкий спектр действия характерен для мультипробиотических средств. Пробиотик Ротабиотик («Кенди ЛТД, Ротафарм лимитед») содержит лиофилизированные бактерии  $2,5 \cdot 10^9$  КОЕ: *Lactobacillus acidophilus* —  $0,8 \cdot 10^9$  КОЕ; *Lactobacillus bulgaricus* —  $0,5 \cdot 10^9$  КОЕ; *Bifidobacterium* ssp. (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*) —  $0,4 \cdot 10^9$  КОЕ; *Streptococcus thermophilus* —  $0,8 \cdot 10^9$  КОЕ, а также пребиотическое средство — инулин (150,0 мг).

Бактерии, входящие в состав Ротабиотика, оказывают достаточно выраженное бактерицидное действие. Показано, что лактобациллы ингибируют рост различных патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *E.coli*, *Proteus* spp., *Bacillus* spp. и *Salmonella* [33]. Однако различные штаммы лактобацилл имеют свои эффекторные молекулы и определенную селективность своего бактерицидного действия. Так, бактерии *Lactobacillus acidophilus* продуцируют бактериоцин VIII группы ацидоцин, который характеризуется бактерицидным действием на грамотрицательные и грамположительные патогенные микроорганизмы, в том числе и на метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Clostridium difficile* [17, 20, 24]. Бактерии *Lactobacillus bulgaricus* преимущественно подавляют рост *Escherichia*

Таблица 1. Микроорганизмы, используемые в качестве пробиотиков [18]

<i>Lactobacillus</i> sps.	<i>Bifidobacterium</i> sps.	<i>Streptococcus</i> sps.	<i>Saccharomyces</i> sps.	Другие
<i>L.acidophilus</i>	<i>B.animalis</i>	<i>S.thermophilus</i>	<i>S.boulardii</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L.bulgaricus</i>	<i>B.adolescentis</i>	<i>S.salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>		<i>Escherichia coli</i>
<i>L.casei</i>	<i>B.bifidum</i>			<i>Enterococcus</i>
<i>L.rhamnosus</i>	<i>B.breve</i>			<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>L.fermentum</i>	<i>B.longum</i>			
<i>L.gasseri</i>	<i>B.infantis</i>			
<i>L.johnsonii</i>				
<i>L.paracasei</i>				
<i>L.plantarum</i>				
<i>L.reuteri</i>				
<i>L.salivarius</i>				
<i>L.lactis</i>				

*coli* [10]. *Lactobacillus bulgaricus* продуцирует *in vitro* по крайней мере четыре бактериостатических агента:  $H_2O_2$ , молочную кислоту, термолабильную бактериоциноподобную субстанцию с молекулярной массой 50 кДа, чувствительную к действию протеазы, и термостойкое вещество, которое ингибирует рост *Streptococcus* [27].

Штаммы *Bifidobacterium bifidum* продуцируют различные антимикробные вещества, которые обладают очень широким спектром бактерицидной активности и, по всей вероятности, относятся к 4-му классу бактериоцинов. Одним из наиболее изученных бактериоцинов бактерий *Bifidobacterium bifidum* является бифидоцин [23, 28]. У штаммов бифидобактерий, выделенных из человеческих экскрементов, идентифицирован протеин, который ингибирует *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhimurium* [27].

Установлено, что *Streptococcus thermophilus* продуцирует бактериоцины, которые умеренно ингибируют рост *Staphylococcus aureus* P310, *Pediococcus acidilactici*, но не проявляют бактерицидную активность в отношении *Listeria innocua* LMG 11387 или *Clostridium tyrobutyricum* LMG 1285 [29, 31].

Таким образом, состав пробиотических бактерий, которые содержатся в Ротабиотике, предопределяет вероятность его антибактериальной активности по отношению как к грамположительной, так и к грамотрицательной патогенной флоре. В связи с этим его применение при острых гастроэнтеритах, вызванных бактериальными патогенами, можно считать патогенетически обоснованным.

Бактерии, которые содержатся в Ротабиотике, продуцируют и другие многочисленные вещества, которые существенно влияют на защиту пищеварительного тракта от условно-патогенных и патогенных бактерий и функционирование врожденной и адаптивной иммунной системы.

Назначение Ротабиотика рекомендуется детям, у которых отмечается повышенный риск развития антибиотик-ассоциированной диареи, больным с острыми и хроническими гастроэнтероколитами, функциональными заболеваниями кишечника.

Ротабиотик назначают детям в возрасте от 3 до 12 лет по 1 капсуле 3 раза в сутки; детям в возрасте старше 12 лет и взрослым — по 1–2 капсулы 3 раза в сутки через 30 мин после еды, запивая водой. В случаях, когда дети не могут проглотить целую капсулу, ее необходимо раскрыть, содержимое высыпать в ложку и смешать с небольшим количеством воды. Курс — 10–14 дней. При необходимости курс можно повторить, но не ранее чем через 1 мес. Для максимальной эффективности действия Ротабиотика при лечении больных, получающих антибактериальную терапию, интервал между употреблением диетической добавки и приемом антибиотиков должен составлять 3 ч. Противопоказаниями к назначению Ротабиотика являются: повышенная чувствительность к компонентам диетической добавки, гемоколит.

Таким образом, сочетание бактерицидного и иммуностимулирующего действия пробиотических бактерий, входящих в состав Ротабиотика, позволяет рекомендовать его в качестве диетической добавки к рациону питания с целью как подавления роста патогенной флоры, так и восстановления микробиоты кишечника, состояния иммунной системы, повышения общей резистентности организма к патогенным инфекциям.

## Список литературы

1. Аряев Н.Л. Клиническое значение пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи у детей / Н.Л. Аряев, Ю.Г. Циунчик, Д.А. Варбанец, Л.Л. Поплавская, И.В. Кузьменко [Текст] // *Здоровье ребенка*. — 2007. — № 4(7).
2. Бережной В.В. Микробиота человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько [Текст] // *Здоровье женщины*. — 2004. — № 1(17). — С. 134–139.
3. Гришель А.И. Пробиотики и их роль в современной медицине / А.И. Гришель, Е.П. Кишкурно [Текст] // *Вестник фармаци*. — 2009. — № 1(43). — С. 90–93.
4. Захарова И.Н. Современные пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника у детей / И.Н. Захарова, Л.Н. Мазанкова, Ю.А. Дмитриева [Текст] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 109–113.
5. Кривуцев Б.И. Дисбактериоз и пробиотики / Б.И. Кривуцев [Текст] // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 3(24).
6. Роль пробиотиков в питании детей грудного возраста. Заключение экспертов по итогам круглого стола (9 декабря 2008 г., Киев) [Текст] // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 3(18).
7. Урсова Н.И. Пробиотики в комплексной коррекции дисбактериоза кишечника у детей / Н.И. Урсова [Текст] // *Лечащий врач: Журнал для профессионалов в медицине*. — 2008. — № 1. — С. 12–14.
8. Учайкин В.Ф. Пробиотики в педиатрии / В.Ф. Учайкин [Текст] // *Детские инфекции*. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 55–56.
9. Хавкин А.И. Пробиотические продукты питания и естественная защитная система организма / А.И. Хавкин [Текст] // *Русский медицинский журнал: Независимое издание для практикующих врачей*. — 2009. — Т. 17, № 4. — С. 241–245.
10. Abedi D. *In vitro* anti-bacterial and anti-adherence effects of *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus* on *Escherichia coli* / D. Abedi, S. Feizizadeh, V. Akbari, A. Jafarian-Dehkordi [Text] // *Res. Pharm. Sci.* — 2013 Oct. — 8(4). — 260–8.
11. Angelakis E. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification / E. Angelakis, V. Merhej, D. Raouf [Text] // *Lancet Infect. Dis.* — 2013 Oct. — 13(10). — 889–99; doi: 10.1016/S1473-3099(13)70179-8.
12. Bermudez-Brito M. Probiotic mechanisms of action / M. Bermudez-Brito, J. Plaza-Diaz, S. Munoz-Quezada, C. Gomez-Llorte, A. Gil [Text] // *Ann. Nutr. Metab.* — 2012. — 61(2). — 160–74; doi: 10.1159/000342079.
13. Ciccarelli S. Management strategies in the treatment of neonatal and pediatric gastroenteritis / S. Ciccarelli, I. Stolfi, G. Caramia [Text] // *Infect. Drug Resist.* — 2013, Oct 29. — 6. — 133–161; doi: 10.2147/IDR.S12718.
14. Cotter P.D. Bacteriocins: developing innate immunity for food / P.D. Cotter, C. Hill, R.P. Ross [Text] // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2005 Oct. — 3(10). — 777–88; doi: 10.1038/nrmicro1273.
15. Desriac F. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probiotic / F. Desriac, D. Defer, N. Bourgougnon, B. Brillet, P. Le Chevalier, Y. Fleury [Text] // *Mar. Drugs*. — 2010, Apr 4. — 8(4). — 1153–77; doi: 10.3390/md8041153.
16. Dongarra M.L. Mucosal immunology and probiotics / M.L. Dongarra, V. Rizzello, L. Muccio, W. Fries, A. Cascio, I. Bonaccorsi, G. Ferlazzo [Text] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2013 Feb. — 13(1). — 19–26; doi: 10.1007/s11882-012-0313-0.
17. Gillor O. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics / O. Gillor, A. Etzion, M.A. Riley [Text] // *Appl. Microbiol. Bio-*

technol. — 2008 Dec. — 81(4). — 591-606; doi: 10.1007/s00253-008-1726-5.

18. Gupta V. Probiotics / V. Gupta, R. Garg [Text] // *Indian J. Med. Microbiol.* — 2009 Jul-Sep. — 27(3). — 202-9; doi: 10.4103/0255-0857.53201.

19. Hoffmann D.E. Science and regulation. Probiotics: finding the right regulatory balance / D.E. Hoffmann, C.M. Fraser, F.B. Palumbo, J. Ravel, K. Rothenberg, V. Rowthorn, J. Schwartz [Text] // *Science.* — 2013, Oct 18. — 342(6156). — 314-5; doi: 10.1126/science.1244656.

20. Karska-Wysocki B. Antibacterial activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) / B. Karska-Wysocki, M. Bazo, W. Smoragiewicz [Text] // *Microbiol. Res.* — 2010, Oct 20. — 165(8). — 674-86; doi: 10.1016/j.micres.2009.11.008.

21. Landy J. Commentary: the effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis / J. Landy, A. Hart [Text] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013 Dec. — 38(11-12). — 1405-6; doi: 10.1111/apt.12517.

22. Lilly D.M. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms / D.M. Lilly, R.H. Stillwell [Text] // *Science.* — 1965, Feb 12. — 147(3659). — 747-8; doi:10.1126/science.147.3659.747

23. Martnez F.A. Bacteriocin production by *Bifidobacterium* spp. A review / F.A. Martinez, E.M. Balciunas, A. Converti, P.D. Cotter, R.P. de Souza Oliveira [Text] // *Biotechnol. Adv.* — 2013 Jul. — 31(4). — 482-8; doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.01.010.

24. Mkrtchyan H. Purification, characterisation and identification of acidocin LCHV, an antimicrobial peptide produced by *Lactobacillus acidophilus* n.v. Er 317/402 strain Narine / H. Mkrtchyan, S. Gibbons, S. Heideberger, M. Zloh, H.K. Limaki [Text] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2010 Mar. — 35(3). — 255-60; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.017.

25. Munoz-Atienza E. Antimicrobial activity, antibiotic susceptibility and virulence factors of Lactic Acid Bacteria of aquatic origin intended for use as probiotics in aquaculture / E. Munoz-Atienza,

B. Gomez-Sala, C. Araujo, C. Campanero, R. del Campo, P.E. Hernandez, C. Herranz, L.M. Cintas [Text] // *BMC Microbiol.* — 2013, Jan 24. — 13. — 15; doi: 10.1186/1471-2180-13-15.

26. Ng S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances / S.C. Ng, A.L. Hart, M.A. Kamm, A.J. Stagg, S.C. Knight [Text] // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 300-310; doi: 10.1002/ibd.20602.

27. Ohland C.L. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function / C.L. Ohland, W.K. Macnaughton [Text] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298, № 6. — P. G807-G819; doi: 10.1152/ajpgi.00243.2009.

28. Poltavska O.A. Antimicrobial activity of bifidobacterial bacteriocin-like substances / O.A. Poltavska, N.K. Kovalenko [Text] // *Mikrobiol. Z.* — 2012 Sep-Oct. — 74(5). — 32-42.

29. Renye J.A. Jr. BlpC-regulated bacteriocin production in *Streptococcus thermophilus* / J.A. Renye Jr, G.A. Somkuti [Text] // *Biotechnol. Lett.* — 2013 Mar. — 35(3). — 407-12; doi: 10.1007/s10529-012-1095-0.

30. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria (October 2001).

31. Rossi F. Diversity of *Streptococcus thermophilus* in bacteriocin production; inhibitory spectrum and occurrence of thermophilin genes / F. Rossi, M. Marzotto, S. Cremonese, L. Rizzotti, S. Torriani [Text] // *Food Microbiol.* — 2013 Aug. — 35(1). — 27-33; doi: 10.1016/j.fm.2013.02.006.

32. Servin A.L. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens / A.L. Servin [Text] // *FEMS Microbiol. Rev.* — 2004 Oct. — 28(4). — 405-40. PMID: 15374659.

33. Veera Jothi V. Bacteriocin production by probiotic bacteria from curd and its field application to poultry / V. Veera Jothi, K.T.K. Anandapandian, T. Shankar [Text] // *Archives of Applied Science Research.* — 2012. — 4(1). — 336-347.

Получено 15.11.13 □

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Герасименко О.М.<sup>1</sup>, Височина І.Л.<sup>1</sup>,  
Кривуша О.Л.<sup>1</sup>, Агафонова О.О.<sup>1</sup>, Гіріна І.О.<sup>2</sup>,  
Узілевська І.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

<sup>2</sup>КЗ «Дніпропетровська міська дитяча клінічна лікарня № 1» Дніпропетровської обласної ради

### БАКТЕРИЦИДНА АКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИЧНИХ ЗАСОБІВ

**Резюме.** У статті обумовлене застосування симбіотики з метою пригнічення росту патогенної флори, покращення стану імунної системи, підвищення загальної резистентності організму до патогенних інфектів.

**Ключові слова:** симбіотик, діарея, імунітет, діти.

Abaturov A.Ye.<sup>1</sup>, Gerasimenko O.N.<sup>1</sup>, Vysochina I.L.<sup>1</sup>,  
Krivusha Ye.L.<sup>1</sup>, Agafonova Ye.A.<sup>1</sup>, Girina I.A.<sup>2</sup>,  
Uzilevskaya I.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine»

<sup>2</sup>Municipal Institution «Dnipropetrovsk City Children's Clinical Hospital № 1» of Dnipropetrovsk Regional Council

### BACTERICIDAL ACTIVITY OF PROBIOTIC AGENTS

**Summary.** The article grounds the symbiotic drugs to inhibit the growth of pathogenic flora, to improve immune status, to enhance the general resistance of the organism to the pathogenic contagions.

**Key words:** symbiotic bacteria, diarrhea, immunity, children.