

УДК 615.37:616-08

**Abstract**

**O. Fediv,**  
**V. Bagriy,**  
**L. Kushnir,**  
**V. Vivsyanik,**  
**I. Sitsinska,**  
*Higher State Educational  
 Establishment of Ukraine  
 "Bukovinian State Medical  
 University", 2 Teatralna square,  
 58000 Chernivtsi, Ukraine*

## THE JUSTIFICATION OF THE USE OF SYNBIOTICS IN MEDICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

**Introduction.** Based on modern concepts, intestine dysbiosis (microecological disorders of the gastrointestinal tract (GIT)) is regarded as clinical and laboratory syndrome that occurs in a number of diseases and is characterized by a change of qualitative and/or quantitative composition of the flora of a particular habitat and translocation of its representatives in their unusual habitats, metabolic and immune disorders, accompanied in some patients by clinical symptoms. Colon microbiota has a distinct individual character and differs both on species, and on strain levels. Main microflora of the colon includes anaerobic bacteria genus *Bacteroides* (Gram-negative bacteria belonging to about 20 families) and *Firmicutes* (Gram-positive bacteria belonging to more than 200 families). Aerobic bacteria are *E. coli*, *Lactobacilli*, *Enterococci*, etc., relating to the accompanying microflora.

Microbiota violation causes many diseases, the list of which is growing. This list includes necrotizing enterocolitis in children, irritable bowel syndrome (IBS), antibiotic-associated diarrhea (AAD), inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease (CD), chronic constipation, liver diseases, allergies, obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and others.

The greatest risk of adverse effects of antibiotics is proved for penicillin group (5–10 %), the combination of amoxicillin and clavulanic acid (10–25 %), third-generation cephalosporins and clindamycin (15–20 %).

One of the best combinations of pre- and probiotics, in our opinion, is a synbiotic "Lakten." It has the features of both the quantitative and qualitative levels. It consists of inulin, maltodextrin, magnesium stearate and ascorbic acid. Probiotic part of the "Lakten" are 8,000,000,000 *Lactobacilli*. Each of these components has a specific effect on intestinal microbiota and the entire body.

**Purpose.** Considering the quality of raw materials, availability of effective prebiotics, high dose of *Lactobacillus*, synbiotic compliance (1 capsule per day), possibility of the use from the first day of antibiotic therapy, "Lakten" can be recommended for use in patients with intestine microbiota violations and requires further deep study of its properties.

**Keywords:** "Lakten", prebiotics, probiotics, microbiocenosis, eubiosis, intestine, inulin, maltodextrin, *Lactobacilli*.

**Corresponding author:** *dr.bagration@ukr.net*

**Резюме**

**O. I. Федів,**  
**В. М. Багрій,**  
**Л. Д. Кушнір,**  
**В. В. Вівсянник,**  
**І. О. Сіцінська,**

## ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ СИНБІОТИКІВ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Стаття присвячена патогенетичному обґрунтуванню лікування пребіотиками та пробіотиками як складовими компонентами синбіотика «Лактен» у хворих із порушенням мікробіоти кишківника.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, Чернівці, Україна, 58000

У цьому огляді визначені переваги комбінації пребіотиків із пробіотиками порівняно з монотерапією.

**Ключові слова:** Лактен, пребіотики, пробіотики, мікробіоценоз, еубіоз, кишківник, інουλін, мальтодекстрин, лактобактерії.

#### Резюме

А. І. Федів,

В. Н. Багрий,

Л. Д. Кушнір,

В. В. Вивсянник,

І. А. Сицинская,

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, Чернівці, Україна, 58000

#### ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИНБИОТИКОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Статья посвящена патогенетическому обоснованию лечения пребиотиками и пробиотиками как составными компонентами синбиотика «Лактен» у больных с нарушением микробиоты кишечника. В этом обзоре определены преимущества комбинации пребиотиков с пробиотиками по сравнению с монотерапией.

**Ключевые слова:** Лактен, пребиотики, пробиотики, микробиоценоз, эубиоз, кишечник, инулин, мальтодекстрин, лактобактерии.

Автор, відповідальний за листування: [dr.bagrati@ukr.net](mailto:dr.bagrati@ukr.net)

#### Вступ

Виходячи із сучасних уявлень, дисбіоз кишківника (мікроекологічні порушення шлунково-кишкового тракту (ШКТ)) розглядається як клініко-лабораторний синдром, що виникає при низці захворювань і в деяких клінічних ситуаціях та характеризується зміною якісного і/або кількісного складу нормофлори певного біотопу, а також транслокацією її представників у невластиві їм біотопи, метаболічними та імунними порушеннями, що супроводжуються у частини пацієнтів клінічними симптомами [1].

Порівняно недавно було встановлено, що мікробіота кишківника людини складається з трильйонів мікроорганізмів, включаючи 150–200 найбільш поширених і близько 1 000 більш рідкісних штамів, загальна кількість генів яких перевищує людський геном у 150 разів [1–3].

У будь-якому мікробіоценозі завжди є постійні види бактерій (головна, автохтонна, індигенна, резидентна мікрофлора) – 90 %, а також додаткові (супутня, факультативна) – близько 10 % і транзиторні (випадкові види, алохтонна, залишкова мікрофлора) – 0,01 % [4].

Мікробіота товстої кишки має виражений індивідуальний характер і розрізняється як на видовому, так і на штамовому рівні. Основна мікрофлора товстої кишки вміщує анаеробні бактерії роду *Bacteroides* (грамнегативні бактерії, що належать до майже 20 родів) і *Firmicutes* (грампозитивні бактерії, що належать до більше ніж 200 родів). Аеробні бактерії, представлені кишковими паличками, лактобацилами, ентерококами та ін., які відносять до

супутньої мікрофлори. Залишкова мікрофлора складається із стафілококів, клостридій, протей, грибів. Однак такий розподіл дуже умовний. У товстій кишці людини в різній кількості наявні бактерії родів *Actinomyces*, *Bacillus*, *Citrobacter*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Pseudomonas*, *Veillonella*, *Acidominococcus*, *Anaerovibrio*, *Butyrivibrio*, *Acetovibrio*, *Campylobacter*, *Disulfomonas*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Propionobacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Selenomonas*, *Spirochetes*, *Succinomonas*, *Wolinella*. Крім зазначених груп мікроорганізмів, можна виявити також представників інших анаеробних бактерій (*Gemiger*, *Anaerobiospirillum*, *Metanobrevibacter*, *Megasphaera*, *Bilophila*), різних представників непатогенних найпростіших родів *Chilomastix*, *Endolimax*, *Entamoeba*, *Enteromonas* і більше десяти кишкових вірусів [4].

Аналізуючи видовий, кількісний склад та інфраструктуру мікробного ценозу, можна коротко сформулювати 5 основних положень:

1) кількість мікроорганізмів більше  $10^{13}$ – $10^{15}$ ;

2) популяційний склад перевищує 30 000 видів, 70 000 штамів (відмінності в окремих індивідуумів можуть становити 12–2 200 разів). За співвідношенням *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* більшість осіб поділяють на три «ентеротипи»;

3) співвідношення анаеробів до аеробів у нормі постійно 10:1 незалежно від локалізації;

4) 90–95 % мікроорганізмів перебувають в іммобілізаційному стані;



5) основні представники: Bacteroides, Firmicutes, актинобактерії, Proteobacteria, Archea.

Мікробіота кишківника має як локальні, так і системні функції, а саме:

- 1) трофічні та енергетичні функції – теплове забезпечення організму;
- 2) енергозабезпечення епітелію;
- 3) регулювання перистальтики кишківника;
- 4) участь у регуляції диференціювання і регенерації тканин, насамперед епітеліальних;
- 5) підтримання іонного гомеостазу організму;
- 6) детоксикація та виведення ендо- та екзогенних отруйних сполук, руйнування мутагенів, активація лікарських сполук;
- 7) синтез сигнальних молекул, зокрема нейротрансмітерів;
- 8) стимуляція імунної системи;
- 9) стимуляція місцевого імунітету, утворення імуноглобулінів;
- 10) забезпечення цитопротекції;
- 11) підвищення резистентності епітеліальних клітин до мутагенів (канцерогенів);
- 12) інгібування росту патогенів;
- 13) інгібування адгезії патогенів до епітелію;
- 14) перехоплення і виведення вірусів;
- 15) підтримання фізико-хімічних параметрів гомеостазу приепітеліальної зони;
- 16) забезпечення субстратами глюконеогенезу;
- 17) забезпечення субстратами ліпогенезу;
- 18) участь у метаболізмі білків;
- 19) участь у рециркуляції жовчних кислот, стероїдів та інших макромолекул;
- 20) сховище мікробних плазмідних та хромосомних генів;
- 21) регуляція газового складу порожнин;
- 22) синтез та постачання організму вітамінів групи В, пантотенової кислоти та ін. [4].

Перші дані про те, що бактерії, які надходять до організму людини з їжею, можуть бути корисні для здоров'я, з'явилися на межі ХХ та ХХІ століть. Лауреат Нобелівської премії вчений І. І. Мечников припустив, що споживання великої кількості кисломолочних продуктів, які містять бактерії роду *Lactobacillus* («кисле молоко»), може збільшити тривалість життя та покращити його якість, тому що ці бактерії, надходячи в товсту кишку, пригнічують життєдіяльність небажаних мікроорганізмів. На думку І. І. Мечникова, шлунково-кишковий тракт (ШКТ) являє собою орган, діяльність якого

можна змінювати для покращання здоров'я шляхом додавання в нього екзогенних бактерій [5; 6].

Порушення мікробіоти впливають на багато захворювань, список яких постійно збільшується. До цього переліку входять некротизувальний ентероколіт у дітей, синдром подразненого кишківника (СПК), антибіотико-асоційована діарея (ААД), запальні захворювання кишківника (ЗЗК), хвороба Крона (ХК), хронічний закреп, захворювання печінки, алергія, ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром та деякі інші [3; 8; 9].

Найбільший ризик небажаних наслідків використання антибіотиків доведений відносно пеніцилінів (5–10 %), комбінації амоксициліну та клавуланової кислоти (10–25 %), цефалоспоринов третього покоління та кліндаміцину (15–20 %) [10; 11].

Заслугує на увагу той факт, що антибіотики спричиняють значні зміни фізико-хімічних властивостей слизу: зменшення зовнішнього та внутрішнього шарів слизу, підвищення проникності кишкової стінки та абсорбцію вмісту просвіту кишківника [3; 12].

**Метою нашого дослідження** є оцінювання стану кишкового мікробіоценозу та роль ефективності синбіотика «Лактен» у лікуванні кишкового дисбалансу.

#### **Результати дослідження**

Серед лікарських препаратів, що використовуються для оптимізації стану кишкового мікробіоценозу, виділяють пребіотики, пробіотики, симбіотики, синбіотики [13].

Термін «пребіотик» був уведений Гібсоном і Робертфройдом. Поняття «пребіотик» можна визначити як «вибірково ферментований інгредієнт, що приводить до конкретних змін у складі та/або активності шлунково-кишкової мікрофлори, тим самим приносячи користь здоров'ю організму хазяїна» [14].

На сьогодні лише вуглеводневі сполуки є предметом досліджень пребіотичної активності. Більшість досліджень було проведено на фруктанах (инулін або фруктоолігосахариди (ФОС), отримані з різних культур або сахарози) і галактоолігосахариди (ГОС). Для цих інгредієнтів селективна ферментація і відповідні зміни мікробіоти, пов'язані з потенційною користю для здоров'я, були підтверджені в дослідженнях на людях. Для кандидата в пребіотики потрібні додаткові докази, одержані в дослідженнях на людях, перш ніж його затвердять як пребіотик.



Такими кандидатами є дисахарид лактулоза, олігосахариди і стійкі декстрини, полісахариди (полідекстроза, арабіноксилани і резистентний крохмаль), а також деякі поліоли (лактит та ізомальт) [5; 6].

Пребіотик є субстратом, який піддається селективній ферментації, стимулюючи ріст і активність конкретного мікроорганізму або групи мікроорганізмів, що становлять інтерес, та приводить до бажаного ефекту для здоров'я. Не виключено також, що пребіотики безпосередньо впливають на здоров'я, наприклад, через імунну систему або зв'язування мікроорганізмів із рецепторами [6].

Один із специфічних добре відомих ефектів пребіотиків полягає в їх впливі на абсорбцію мінералів. Існує безліч даних, які свідчать про те, що пребіотики сприяють усмоктуванню кальцію, збільшенню зростання скелетної маси у щурів. Крім того, існує кілька досліджень, в яких встановлена підвищена абсорбція магнію і заліза. Численні інтервенційні дослідження, проведені на людях, показали збільшення абсорбції кальцію. На цей час оприлюднені результати довгострокового інтервенційного дослідження, проведеного на людях і присвяченого вивченню впливу пребіотиків на здоров'я кісток. Дослідження було проведено у підлітків. Як пребіотик використовували комбінацію ФОС та інуліну з довгим ланцюгом (1:1). Через один рік мінеральна щільність кісткової тканини і мінералізація кісткової тканини в певних ділянках кісток були значно вищі в групі підлітків, які брали харчову добавку. Чи є цей ефект загальним для всіх пребіотиків або унікальний для конкретного складу, необхідно уточнити і провести додаткові дослідження цих речовин [5].

У цілому, результати більшої кількості досліджень на людях (в основному з використанням фруктанів) підтверджують ефект щоденного вживання пребіотиків відносно зниження апетиту, зменшення ваги тіла або ваги жирової тканини шляхом зміни концентрації пептидів ШКТ у крові та підвищення толерантності до глюкози. Предметом деяких із цих досліджень був склад мікрофлори ШКТ. Одержано дані, що підтверджують наявність змін у мікробіоті кишківника [5; 6].

Розвиток фармацевтичної галузі дозволив синтезувати та впровадити в медичну практику багато пребіотиків, пробіотиків та їх поєднання. Однією з найбільш вдалих комбінацій пре- та пробіотиків, на нашу думку, є синбіотик «Лак-

тен». Він має особливості як на кількісному, так і на якісному рівні. До його складу входять інулін, мальдекстрин, магнію стеарат та аскорбінова кислота. Пробиотичну частину «Лактену» становлять 8 млрд лактобактерій. Кожен із цих компонентів має специфічний вплив на мікробіоту кишківника й на весь організм.

Одним із найбільш вивчених пребіотиків є інулін (хімічна формула  $C_6H_{11}O_4(C_6H_{11}O_4)_nOH$ ) – органічна речовина з групи полісахаридів, фруктоза, тому що при його гідролізі утворюється полімер D-фруктози [15]. Одержують його з рослин, найчастіше з коренів цикорію, бульб топінамбура (земляної груші), бульб і коренів жоржин, артишоків. Інулін застосовують для профілактики та лікування функціональних закрепів. Цей полісахарид забезпечує нормальну мікробіоту кишківника речовинами, що сприяють її розмноженню, і таким чином підтримує нормальний склад мікробіоти [16].

Інулін має легкий проносний ефект. Його застосовують із метою профілактики кишкового дисбіозу при різних функціональних розладах біліарного тракту [17].

Є дослідження, які засвідчують, що масляний екстракт із коріння оману (який на 40 % складається з інуліну) дає додатковий ефект при ерадикації *Helicobacter Pylori* у схемі з омепразолом і де-нолом [18].

Інулін – добре розчинне природне харчове волокно, що стимулює зростання корисної мікрофлори. На відміну від інших пребіотиків, наприклад лактулози, яка знижує утворення бутирату та пропіонату в товстій кишці на користь ацетату, інулін є джерелом ендогенної масляної кислоти, що виділяється при ферментуванні інуліну бутират-продукуючими бактеріями. Так, в зразках фекалій, одержаних від осіб, які вживали в їжу інулін, відзначався підвищений вміст найважливішої бутират-продукуючої бактерії *Faecalibacterium prausnitzii*. Було виявлено, що введення інуліну здатне знизити запалення кишківника, а також запобігти утворенню передракових і пухлинних вогнищ у товстій кишці шляхом стимуляції апоптозу колоноцитів. Було доведено, що інулін, крім стимуляції росту та активності біфідо- і лактобактерій, знижує ризик виникнення остеопорозу за рахунок підвищення всмоктування кальцію в товстій кишці, впливає на метаболізм ліпідів, що приводить до підвищення стійкості до вікових судинних захворювань (атеросклеро-



зу) і знижує ймовірність розвитку цукрового діабету [4; 19].

Незалежно від індивідуальних відмінностей у складі кишкової мікрофлори кишковий мікробіоценоз у кожної людини функціонує як ціла екосистема та метаболічний орган, який забезпечує необхідну кількість і профіль основних метаболітів – коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК). У табл. 1 наведені основні мікроорганізми кишківника, які продукують КЛЖК. Незважаючи на варіації концентрацій КЛЖК при їх визначенні в калі у різних людей, їх співвідношення є стабільним і становить таку про-

порцію Ацетат:Пропіонат:Бутират = 60:20:20 [20]. Таким чином, роль кишкової мікрофлори полягає в синтезі необхідної кількості КЛЖК у потрібній пропорції. Рівень і співвідношення КЛЖК є важливим параметром кишкового гомеостазу, який повинен підтримуватися в заданому діапазоні [21]. Найбільшу концентрацію в просвіті товстої кишки має ацетат 60 %, меншою мірою наявні пропіонат (25 %) і бутират (15 %). При цьому зазначено, що продукція КЛЖК у порожнині кишківника має регіонарні відмінності [4].

**Таблиця 1 – Мікроорганізми кишківника, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти**

Бактерії кишківника	Основні карбонові кислоти	Кислоти, що додатково продукуються
Bifidobacterium, Lactobacillus, Actinomyces, Ruminococcus	Оцтова кислота	+ молочна
Veillonella, Propionibacterium, Arachnia, Anaerovibrio (polar flagella)	Пропіонова кислота	+ оцтова
Acidaminococcus, Bacteroides, Clostridium, Eubacterium, Lachnospira, Butyrivibrio (polar flagella), Gemmiger, Coprococcus, Fusobacterium	Масляна кислота	+ оцтова без ізомасляної
Streptococcus, Leptotrichia buccalis, Peptococcus	Молочна кислота	
Megasphaera, Clostridium	Масляна, ізомасляна, валеріанова, ізовалеріанова, капронова, ізокапронова кислоти	

Синтез КЛЖК із нерозгалуженим ланцюгом найбільш інтенсивно відбувається у проксимальних відділах товстої кишки, де концентрація поживних речовин, а отже, і зростання, і ферментативна активність мікрофлори максимальні. Просвітний рН у проксимальному відділі кишки виявляється найбільш низьким (5,6 проти 6,3 у дистальних відділах). Підвищена кислотність прискорює утворення масляної кислоти, сприяючи насамперед зростанню бутират-продукуючої флори, Faecalibacterium prausnitzii та Eubacterium rectale, і пригнічує ріст конкуруючих із нею грамнегативних бактерій, таких як Bacteroides [22]. У той самий час зростання рН по ходу товстого кишківника призводить до поступового зниження КЛЖК у дистальних від-

ділах. При цьому деградація білків до ізомерів КЛЖК проходить активніше в дистальних відділах товстої кишки, що також супроводжується утворенням інших токсичних та канцерогенних метаболітів (аміаку, амінів, фенолів та ін.). Таким чином, надлишкова ферментація білків може бути пов'язана з розвитком колоректального раку та запальних захворювань кишківника (ЗЗК), які зазвичай розвиваються спочатку в дистальних відділах товстої кишки. Важливо підкреслити, що, незважаючи на більш низькі абсолютні концентрації КЛЖК у дистальних відділах, молярні співвідношення між трьома основними КЛЖК підтримуються незмінними [4].



Основними елементами захисного кишкового бар'єра є слизовий шар, що вистилає колоноцити, антимікробні білки, та тісні клітинні контакти, які оберігають слизову оболонку товстої кишки від різних патогенів. КЛЖК, насамперед бутират, покращують кишковий бар'єр, запобігаючи транслокації бактерій із просвіту кишківника у кровоносне русло. Це реалізується на рівні всіх трьох елементів захисного бар'єра кишки. По-перше, масляна кислота стимулює синтез муцину та секрецію слизу за рахунок посилення експресії гена MUC2 [23], який відповідає за збільшення продукції муцину. Дефіцит муцину спостерігається при ряді захворювань кишківника, зокрема при виразковому коліті. Експериментальні дані на щурах, а також на прикладі клітинної лінії колоноцитів демонструють підвищення експресії гена MUC2 під дією бутирату. Також масляна кислота підсилює експресію кишкового фактора TTF (фактора трилісника), що відповідає за в'язко-еластичні властивості слизу. Він інгібує міграцію запальних клітин у слизову оболонку та бере участь у відновленні шару кишкового слизу. У дистальних відділах товстої кишки знижена концентрація КЛЖК та збільшена продукція токсичних і канцерогенних субстанцій із білків. Бутират покращує кишковий бар'єр, запобігаючи транслокації бактерій із просвіту кишківника у внутрішнє середовище організму [24].

По-друге, масляна кислота індукує у колоноцитів і фагоцитів продукцію антимікробних пептидів LL-37 і CAP-18, що перешкоджають прикріпленню та інвазії бактерій через слизову оболонку ШКТ. Це було продемонстровано при експериментальній шигельозній інфекції, коли при пероральному призначенні бутирату підвищувалася експресія генів колоноцитів, що беруть участь у продукції LL-37 і CAP-18, та посилювалося їх вивільнення. При цьому відзначалося зниження клінічних проявів і ступеня вираженості запалення в товстій кишці, збільшувалася елімінація збудників дизентерії з просвіту кишківника [4].

По-третє, на різних лініях кишкового епітелію було встановлено, що в низьких концентраціях бутират зворотно знижує проникність слизової за рахунок активації в клітинах АМР-протеїнкінази, що супроводжується посиленням зв'язку між колоноцитами [25].

Ще одним фактором захисного бар'єра є трансклутаминаза, яка підсилює процеси репарації пошкодженої слизової оболонки шляхом

прискорення клітинної міграції. На тлі важкого запалення при виразковому коліті активність цього ферменту знижується. В експериментальних роботах було показано, що масляна кислота нормалізує рівень трансклутаминази при місцевому застосуванні [4].

Як зазначалося раніше, КЛЖК при проникненні в колоноцити швидко метаболізуються в мітохондріях до  $\text{CO}_2$  та ацетил-КоА (далі йдуть на синтез фосфоліпідів мембран), що є ключовим етапом окисного метаболічного шляху, стаючи для епітеліоцитів кишківника основним енергетичним субстратом. Ключову роль в енергетичному постачанні колоноцитів відіграє бутират, який забезпечує енергопотреби колоноцитів на 70 % і є кращим, ніж глюкоза та інші субстрати, джерелом енергії для колоноцитів. При цьому з бутирату утворюється основна частина  $\text{CO}_2$ , який є важливим регулятором абсорбції натрію на мембранному рівні. Інші КЛЖК (пропіонат, ацетат) є важливими джерелами енергії для клітин мозку, м'язової та серцевої тканин. Тому в умовах запальних, ішемічних, дисциркуляторних, атрофічних процесів у товстій кишці бутират відіграє найважливішу роль у відновленні енергетичного статусу та покращанні метаболічних процесів у колоноцитах [4].

У масштабах людського організму КЛЖК забезпечують від 5 до 30 % щоденної енергетичної потреби дорослої людини. Також КЛЖК є важливим енергетичним субстратом для багатьох представників нормальної мікробіоти травного тракту, забезпечуючи у них різноманітні ферментативні процеси [26].

Одним із ключових механізмів, за допомогою якого масляна кислота як похідна інуліну здійснює біологічний вплив на атипові клітини товстого кишківника, є гіперацетилювання гістонів унаслідок інгібування гістонової деацетилази (HDAC). Ця властивість масляної кислоти компенсує дисбаланс в ацетилюванні гістонів, який може призвести до дисрегуляції транскрипції та інактивації генів, що контролюють кількість циклів поділу клітин, процеси клітинної диференціації та апоптозу, а також розвиток раку. Так, у культурі клітин, отриманих із пухлини товстого кишківника, масляна кислота, впливаючи як інгібітор HDAC, збільшує експресію гена P21WAF1 шляхом селективної регуляції ступеня ацетилювання ген-асоційованих гістонів та індукує припинення клітинного циклу у фазі G1. Інший механізм полягає в зниженні експресії ключового регулятора процесів апоп-



тозу та ангиогенезу – Neugopilin-1 (NRP-1), що стимулює міграцію пухлинних клітин і забезпечує їх виживання в товстому кишківнику у відповідь на зв'язування фактора росту ендотелію судин (VEGF) [27].

Таким чином, регулярна регенерація слизового шару нижніх відділів за наявності бутирату дозволяє позбавлятися від функціонально загнаних колоноцитів без порушення функцій сусідніх здорових клітин та розвитку локальних запальних реакцій. Це є найважливішим механізмом підтримання тканинного гомеостазу слизової оболонки товстої кишки, тому епітелій товстої кишки відрізняється високою швидкістю клітинної регенерації порівняно з іншими тканинами організму (середній час життя колоноцитів становить 3 доби) та адекватним енергетичним і пластичним забезпеченням епітелію товстої кишки, регуляція процесів проліферації та диференціювання в цих умовах є критичною.

Протизапальний ефект масляної кислоти, а отже й інуліну на цей час добре вивчений. Передусім пригнічення запалення відбувається за рахунок зниження активності гістонової ацетилази та відповідно інгібуванням активації пов'язаного з нею ядерного фактора NF-κB в епітеліоцитах товстої кишки. Ядерний фактор NF-κB регулює різні клітинні гени, що беруть участь у ранній імунній та запальній реакціях, включаючи IL-1b, ФНП-а, IL-2, 6, 8 і 12, індукцибельну NO-синтазу (iNOS), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), молекулу міжклітинної адгезії 1-го типу (ICAM-1), молекулу адгезії судинного ендотелію 1-го типу (VCAM-1), Т-клітинний рецептор, молекули МНС II класу. Пригнічуючи активність ядерного чинника, бутират призводить до зниження секреції цих прозапальних цитокінів, що було підтверджено в дослідженнях у пробіріці та в природних умовах. Також бутират, але не інші КЛЖК, значно зменшує гамма-інтерфероніндукувальне вивільнення білка-10 у субепітеліальних міофібробластах кишківника людини. Здатність бутирату до зменшення концентрації прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8 (IL-8) та фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-а), підтверджена у дослідженнях [4]. Тому при використанні «Лактену» необхідно очікувати протизапальний ефект як на місцевому, так і на загальному рівні.

Масляна кислота впливає на нейтрофіли і макрофаги, залучаючи їх до запального процесу, шляхом індукції у колоноцитів і Т-кілерів синтезу цитокінів, що беруть участь у клітинній

міграції, хемотаксисі лейкоцитів та пригніченні утворення молекул адгезії. КЛЖК також здатні пригнічувати проліферацію та активність Т-клітин, збільшувати експресію проліфератора пероксисом, що є природним модулятором запалення, переважним синтезом С-реактивного білка та оксиду азоту. КЛЖК можуть індукувати апоптоз у лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, підвищувати вміст антитіл у периферичній крові [25; 28; 29; 30].

За даними порівняльних досліджень, проабсорбційна та антисекреторна дія виявляється максимальною саме при використанні бутирату, а не інших КЛЖК [4].

КЛЖК відіграють важливу роль і в мінеральному обміні, впливаючи на абсорбцію не лише іонів натрію, а й катіонів кальцію, магнію, цинку та заліза. Абсорбція бутирату приводить до шестиразового збільшення сорбції натрію, триразового підвищення виділення калію, зростання у три рази вмісту в просвіті кишки бікарбонату і 30–50 % зниження концентрації глюкози в слизовій товстій кишці [4]. А магнія стеарат, що входить до складу «Лактену» є додатковим джерелом магнію.

Таким чином, масляна кислота є основним регулятором водно-електролітного балансу в товстій кишці що, безсумнівно, демонструє можливість її застосування в лікуванні діареї різного генезу.

Недавнє дослідження S. A. Vahoutvin показало, що масляна кислота знижує вісцеральну гіперчутливість у здорових добровольців, яким вводили фізіологічні дози бутирату (50 і 100 ммоль/л) в клізмах у дистальні відділи товстої кишки. Зниження масляною кислотою вісцеральної чутливості пояснюється збільшенням порога чутливості вісцеральних механорецепторів, збільшенням вивільнення серотоніну (5-HT), модифікацією рівня продукції YY-гормона, який пригнічує фазні скорочення циркулярної гладкої мускулатури товстої кишки.

Також бутират пригнічує, як уже зазначалося раніше, гістонову деацетилазу, що приводить до посилення апоптозу клітин мікроглії [30].

Це ефекти КЛЖК (насамперед бутирату) відносно рухової функції товстої кишки та вісцеральної гіперчутливості визначають потенційні можливості їх застосування при функціональних захворюваннях кишківника, що супроводжуються порушенням моторики.



КЛЖК, будучи продуктом життєдіяльності нормальної мікрофлори, у свою чергу, оптимізують ріст і розвиток симбіотичних бактерій. КЛЖК створюють слабокисле рН у просвіті товстої кишки, що забезпечує сприятливе середовище для життєдіяльності симбіотичної мікрофлори та несприятливі умови для патогенної флори. Таким чином, КЛЖК є одним із факторів, що забезпечують колонізаційну резистентність травного тракту [4].

КЛЖК виявляють також значні ефекти й на системному рівні (таблиця 2). Бутират впливає на відчуття насичення шляхом стимуляції синтезу та секреції апетит-регулювальних пептидів (глюкагон-подібний пептид 1 (GLP-1) і пептид YY). Так, було показано в дослідженнях на тваринах, що додавання до корму інуліну та фруктоолігосахаридів – субстратів для утворення КЛЖК, зокрема бутирату, – призводило до при-

скорення насичення, зниження маси тіла та збільшення продукції апетит-регулювальних пептидів (GLP-1, PYY). Також бутират впливає на інсулінорезистентність та обмін холестерину, що пов'язано зі збільшенням енерговитрат клітинами, за рахунок посилення функції мітохондрій. Як відомо, на тлі голодування близько половини усього синтезованого холестерину в організмі продукується в кишківнику. Бутират пригнічує експресію дев'яти ключових генів, що відповідають за біосинтез холестерину. Він здатний підвищувати продукцію фетального гемоглобіну шляхом зміни епігенетичних механізмів експресії фетального гена, що відповідає за цей процес. Фенілбутират натрію відіграє роль утилізатора аміаку в крові, окиснюючись до фенілацетату, він зв'язує глютамін і виводить його із сечею [29; 28; 24].

**Таблиця 2 – Фізіологічні та фармакологічні ефекти масляної кислоти та можливі патологічні стани її застосування**

Фізіологічний ефект	Фармакологічна дія	Застосування
Відновлення трофіки слизової оболонки товстої кишки	Антиатрофічна (анаболічна) дія	Атрофічні, запальні, ішемічні, дисциркуляторні процеси у товстій кишці
Пряма протизапальна дія та регуляція захисного шару слизової оболонки	Протизапальна дія. Відновлення бар'єрної функції	Запальні процеси у товстій кишці, захворювання печінки, харчова алергія
Регуляція процесів диференціювання та проліферації	Проапоптична дія	Запальні та неопластичні процеси у товстій кишці
Регуляція водно-електролітного балансу в товстій кишці	Антидіарейна дія	Синдром діареї
Створення сприятливого середовища для росту власної корисної мікрофлори	Пребіотична дія	Синдром дисбіозу

Тому відновлення достатньої кількості бутирату як похідної частини інуліну у товстій кишці розглядається на сьогодні як ефективний спосіб підтримання гомеостазу та еубіозу товстої кишки, а також для лікування й профілактики захворювань товстої кишки [4], що необхідно очікувати при використанні «Лактену».

Ще одним компонентом «Лактену» є мальтодекстрин, здатний стимулювати ріст нормофлори кишківника (біфідобактерій та лактобактерій), що сприяє профілактиці дисбактеріозу. За класифікацією FDA мальтодекстрин належить

до нетоксичних компонентів, у якого не було виявлено побічних ефектів та дозволений до використання у харчовій та фармацевтичній галузі [15].

Мальтодекстрин допомагає пробіотикам активно зафіксуватися в стінках товстої кишки, стимулює синтез енергії ентероцитами та зберігає кислотно-лужний баланс в оптимальному діапазоні для кишківника. Він ефективно очищає організм від шлаків, солей важких металів, радіонуклідів, допомагає знизити рівень холестерину. Під час використання мальтодекстрину





кількість побічних ефектів, насамперед метеоризму, була набагато меншою, ніж при введенні розчинних волокон. Установлено, що E. coli позитивно впливає на метаболізм [16] та, як наслідок, збільшується вага випорожнення і підтримується зростання корисних бактерій. Під час дослідження мальтодекстрину в групі чоловіків було встановлено, що у них виділяється значно більше корисних бактерій. Цей показник пов'язаний зі значним зростанням кількості бактерій у кишківнику, за даними дослідження, опублікованого в липні 2014 року у журналі Nutrition [17].

Магнію стеарат ( $C_{36}H_{70}MgO_4$ ,  $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$ ) згідно з Фармакопеею США – сполука магнію і твердих органічних кислот. Європейська фармакопея 200 характеризує магнію стеарат як суміш магнієвих солей різних жирних кислот, головним чином стеаринової та пальмітинової, а також незначних кількостей інших жирних кислот.

Одержують магнію стеарат у формі ангідриду, дигідрату та тригідрату реакцією водних розчинів магнію хлориду з натрію стеаратом або реакцією магнію оксиду (магнію гідроксиду або магнію карбонату) із стеариновою кислотою за підвищеної температури. Гідратна форма магнію стеарату характеризується стабільністю на відміну від безводної форми, що за вологості повітря понад 50 % абсорбує значну кількість вологи й поступово переходить у тригідрат. Одержання безводного магнію стеарату проводять висушуванням гідрату за температури 105 °C. Зовні магнію стеарат являє собою дрібний порошок світло-білого кольору з характерним смаком та слабким запахом стеаринової кислоти; насипна густина до усадки – 0,159 г/см<sup>3</sup>; насипна густина після усадки – 0,286 г/см<sup>3</sup>; густина справжня – 1,092 г/см<sup>3</sup>; температура самозаймання – 250 °C;  $T_{пл}$  – 126–130 °C (високоочищена форма); питома поверхня – 1,6–14,8 м<sup>2</sup>/г; практично нерозчинний в етанолі (95 %), етері та воді; помірно розчиняється в підігрітих бензині та етанолі (95 %). Несумісний із солями заліза, сильними окисниками та розчинами сильних кислот і лугів.

Магнію стеарат широко використовується у складі фармацевтичних препаратів, косметичних та харчових виробів. Входить до складу таблеток і капсул як ковзна речовина в концентрації 0,25–5,0 %. Оскільки магнію стеарат є гідрофобною речовиною, він уповільнює швид-

кість розчинення твердих лікарських форм, що зумовлює його використання у мінімальних концентраціях. Швидкість розчинення та механічна міцність компонентів таблеток і розчинність вмісту капсульної оболонки залежать також від часу перемішування компонентів. Високий уміст магнію стеарату і тривале змішування сприяють отриманню гідрофобних частинок порошку, що мають незначну здатність до диспергування, і тому цей параметр потребує суворого контролю.

Магнію стеарат є відносно нетоксичною та неподразнювальною речовиною, проте під час застосування у великих кількостях може чинити проносну дію та подразнювати слизові оболонки [18].

Стеарат магнію застосовується переважно в косметичній галузі та фармакології. Використовується як наповнювач в основі для декоративної косметики, застосовується в пудрах як зв'язувальний компонент, збільшує об'єм продукту. У мінеральній косметичці не допускає утворення грудочок, спікання, покращує її консистенцію. У фармакології E-572 використовується у вигляді допоміжної речовини для приготування лікарських препаратів. Безпечний для вживання допустимою добовою дозою до 2 500 мг/кг за 1 добу. На організм людини чинить ще заспокійливу дію. E-572 сприяє засвоєнню кальцію, позитивно впливає на репродуктивну систему, зміцнює серце та судини, нормалізує роботу внутрішніх органів, стабілізує ендокринну систему, підвищує міцність кісток, покращує процеси травлення [19].

Аскорбінова кислота ( $C_6H_8O_6$ ) при додаванні до лікарського засобу і БАДів виконує функції антиоксиданту, стабілізатора кислотності препарату, покращує використання глюкози в циклі трикарбонових кислот, бере участь в утворенні тетрагідрофолієвої кислоти та регенерації тканин, синтезі стероїдних гормонів, колагену, проколагену, карнітину, гідроксилюванні серотоніну та місцево покращує мікроциркуляцію і, як наслідок, приводить до збільшення кровопостачання ділянки кишківника. Крім того, аскорбінова кислота покращує жовчовиділення, посилює детоксикаційну та білковоутворювальну функції печінки, підвищує синтез протромбіну, відновлює зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози та інкреторну – щитоподібної. Вітамін С виявляє протизапальну та протиалергічну дію. Кількість аскорбінової



кислоти, як додаткового компонента БАДу, не може зумовити розвиток ерозивних уражень при систематичному використанні, оскільки дози вітаміну С мінімальні (0,01–0,1 % від ваги препарату) [40]. Тому використання «Лактену» в рекомендованих дозах не повинно супроводжуватися побічними явищами.

1. Термін «пробіотичний» (походить від латинського слова *pro* – «за» і грецького *bios* – «життя») був уперше використаний у 1954 р. для позначення речовин, необхідних для здорового способу життя. Найбільш широко використовується визначення, запропоноване експертними групами ФАО і ВООЗ у 2001 р., що описує пробіотики як «живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях приносять користь для здоров'я організму хазяїна» [20].

1. Термін «пробіотики» в медичну термінологію вперше був уведений у 1965 р. Ліллі та Стіллуеллом [21, 22].

Численні експериментальні дослідження свідчать про те, що пробіотики можуть мати як імунні, так і неімунні ефекти. З імунних ефектів заслуговують на увагу активація локальних макрофагів для збільшення презентації антигенів В-лімфоцитам і збільшення місцевої та системної продукції секреторного імуноглобуліну А (sIgA), модулювання цитокінових профілів, виклик гіпервідповіді на харчові алергени [12, 14]. До основних неімунних ефектів належать перетравлення їжі та конкуренція за поживні речовини з патогенами, зміна локальної рН для створення невідгідного оточення для розвитку патогенів, продукція антимікробних пептидів для пригнічення патогенів, усунення супероксидних радикалів, стимуляція продукції епітеліального муцину, посилення бар'єрної функції кишківника, конкуренція з патогенами за адгезію, модифікація патогенних токсинів [3; 9; 11;12].

Розроблено критерії, що є важливими для оцінювання пробіотика: нешкідливість (критерії ГРА), антагонізм до патогенів, вітаміноутворення, висока стійкість до фізико-хімічних факторів (температура, рН, осмотичний шок), висока життєстійкість і технологічність, належність до нормальної мікрофлори кишківника. Пробіотики покращують співвідношення між мікроорганізмами, а також функціональний та морфологічний стан кишківника [13].

Пробіотики та пребіотики можуть бути об'єднані одним поняттям «синбіотики». У даному випадку ефекти двох компонентів повинні

бути синергічними. Ферментація пребіотика може стимулювати зростання пробіотичного мікроорганізму, та/або пребіотик може підтримувати більш сприятливе середовище в кишківнику, забезпечуючи кращу конкурентоспроможність пробіотика.

Ще одне поняття – це «симбіотики» – взаємодія та співіснування різних біологічних видів. Як зазначалося раніше, пребіотики можуть знижувати ризик раку товстої кишки. Це підтверджено результатами досліджень у пробірці. У декількох експериментальних випробуваннях вивчалася ефективність симбіотиків. Одержані результати свідчать про більшу ефективність симбіотиків порівняно із застосуванням або пребіотиків, або пробіотиків у вигляді монотерапії [5; 6]. Непереносність лактози – це стан, при якому бродіння у товстій кишці неперевареної лактози призводить до розвитку симптомів із ШКТ, таких як біль у животі, здуття, бурчання або діарея. Деякі дослідження показали, що живі бактерії, що містяться в кефірі, здатні компенсувати відсутність ендогенної лактази в кишківнику людини шляхом перетравлення лактози.

Синантропні організми (коменсали) мають важливе значення для дозрівання імунної системи. Ураховуючи це, можливості використання пробіотиків і пребіотиків із метою впливу на імунні реакції та зниження ризику розвитку інфекційних захворювань були вивчені у ряді досліджень.

Деякі антибіотики можуть істотно порушувати склад мікроорганізмів-коменсалів кишківника, що призводить до розвитку небажаних реакцій, таких як ААД, майже у 25 % випадків. Цим пояснюється, чому деякі пацієнти не можуть завершити курсу лікування. Існують дані, які свідчать про те, що конкретні пробіотики можуть знижувати ризик ААД. Кілька метааналізів показали зниження ризику ААД практично удвічі у дорослих або літніх людей при використанні пробіотиків. У дітей даний ефект виражений менше. Ці ефекти асоційовані з обмеженою кількістю пробіотичних штамів. Щодо пребіотиків, було доведено, що призначення фруктоолігосахаридів після проведення антибіотикотерапії сприяло зниженню ризику повторного виникнення ААД: у контрольній групі цей показник перевищував 30 %, у той час як в групі, яка приймала пребіотики, становив менше 10 %. Оскільки ці зміни не були пов'язані зі зменшенням кількості пацієнтів із позитивним результа-



том обстеження на *Clostridium difficile*, це може означати, що пребіотик робить стабілізуючий вплив на мікробіоту, підтримуючи еубіоз.

Проведено кілька досліджень, присвячених вивченню потенційного впливу пробіотиків на сприйнятливості до інфекцій верхніх дихальних шляхів (ІВДШ), а також на тривалість і симптоматику даних захворювань у пацієнтів різних вікових груп. Дослідження проводили з використанням декількох штамів. Деякі штами сприяли зниженню захворюваності, інші – зменшенню тривалості захворювання, більшість штамів позитивно впливали на клінічну картину.

Привабливою є потенційна можливість використання пробіотиків у терапії захворювань сечостатевої системи. Наявні дані свідчать про те, що деякі штами пробіотиків сприяють покращенню відновлення бактеріального вагінозу під час лікування антибіотиками. Потенційні механізми подібного впливу включають антимікробний антагонізм, відновлення збалансованої мікрофлори або посилення імунної відповіді.

Дослідження на тваринах переконливо продемонстрували, що деякі штами пробіотиків можуть посилювати імунну відповідь на вакцини і знижувати ризик інфікування.

Як припускають, пробіотики можуть сприяти зниженню ризику розвитку atopії або зменшенню симптомів atopічних екземи та риніту.

Проведено декілька досліджень, присвячених вивченню впливу пробіотиків на розвиток алергічних симптомів у дітей з високим ризиком розвитку atopічних захворювань. У більшості досліджень мати вживала пробіотик до народження дитини, а немовлятам вводили пробіотик після народження. Встановлено зниження ризику розвитку екземи впродовж 2 років і більше.

Як було показано в дослідженнях в пробірці, пробіотики змінюють експресію генів патогенів, тим самим знижуючи їх вірулентність.

Деякі пробіотики можуть покращувати бар'єрну функцію слизового шару або епітеліальних клітин кишківника. Дослідження клітинних культур засвідчили, що підвищення синтезу муцинів може бути результатом посилення експресії генів келихоподібних клітин, що продукують слиз і вистилають ШКТ. Збільшення слизового шару сприяє захисту епітеліальних клітин від можливої транслокації патогену і може підвищувати кліренс патогенів з ШКТ.

Пробіотики можуть також підвищувати здатність спеціалізованих клітин Панета в тонкому

кишківнику синтезувати антибактеріальні пептиди дефенсини.

Пробіотичні бактерії можуть впливати на зростання або виживання патогенних мікроорганізмів у просвіті кишківника (1-й рівень). Пробіотичні бактерії можуть покращувати бар'єрну функцію слизової та функціональний стан імунної системи слизової оболонки (2-й рівень) і, крім кишківника, впливати на всю імунну систему в цілому, а також на інші органи і тканини, такі як печінка і мозок (3-й рівень).

Взаємодія між мікробними клітинами (коменсами, пробіотичними або патогенними) і клітинами хазяїна опосередковано відбувається зі специфічними рецепторами, такими як toll-подібні рецептори (TLR), пов'язані з клітинами, що вистилають ШКТ ссавців. Активація даних рецепторів ініціює каскад послідовних імунних сигналів, що приводять до розвитку різноманітних реакцій, наприклад щодо забезпечення збалансованого дозрівання Т-клітин (Th1 і Th2) і Т-регуляторних клітин, це дозволяє реалізувати відповідну реакцію на потенційні патогени та харчові антигени.

Установлено, що лактобактерії прямо корелюють з біфідобактеріями, тобто при зростанні кількості лактобактерій в кишківнику відбувається активний поділ власних біфідобактерій, що є також одним із шляхів досягнення еубіозу.

У дослідженнях, проведених на людях і тваринах, встановлено, що вживання специфічних пробіотичних штамів або пребіотиків може стимулювати збільшення синтезу протизапальних цитокінів, таких як IL-10 і TGFE, та зменшення експресії прозапальних цитокінів – ФНП-D і ІФН-J. Припускають, що подібні зміни в співвідношенні цитокінів можуть являти собою механізм, за допомогою якого пребіотики і пробіотики можуть пом'якшувати хронічне запалення в кишківнику.

Отже, пребіотики призначені для покращання стану внутрішньої мікрофлори шляхом вибіркового стимулювання тих груп, які важливі для підтримки еубіозу.

Найбільш широко вивчено вплив пробіотиків і пребіотиків на функціональний стан кишківника (час транзиту, ризик розвитку антибіотико-асоційованої та інфекційної діареї). Результати досліджень показали, що пробіотики та пребіотики впливають на імунну систему і тим самим можуть підвищити опірність організму інфекціям, особливо ШКТ або дихальних шляхів, і сприяти зменшенню алергічних захворю-



вань, особливо у немовлят та маленьких дітей. Накопичується доказова база щодо ролі пробіотиків і пребіотиків в лікуванні інших захворювань ШКТ, таких як запальні захворювання кишківника, синдром подразненої кишки та рактової кишки. Підвищення всмоктування кальцію під впливом пребіотиків покращує стан кісткової системи. Становить інтерес роль пребіотиків та пробіотиків у контролі апетиту і ваги, а також вивчення їх протизапальної дії відносно розвитку позакишкових захворювань, таких як серцево-судинна патологія, ожиріння і метаболічний синдром [6; 8].

У 2012 р. були прийняті Римські додаткові діагностичні та терапевтичні рекомендації хворим із СПК [7]: 1. Аналіз харчового раціону і виключення можливих джерел невсмоктувальних вуглеводів, включаючи оліго-, ди-, моносахариди, поліоли, а також надлишку волокон може виявитися корисним в окремих хворих. 2. Пробиотики мають істотну доказову базу і повинні використовуватися в адекватних дозах впродовж не менше 1 місяця до аналізу результатів їх застосування [14].

Фізіологічні ефекти пробіотиків:

- 1) модуляція больової чутливості;
- 2) покращання цілісності стінки кишечника:
  - зниження транслокації бактерій і макромолекул;
  - відновлення цілісності кишкового бар'єра, порушеного внаслідок стресу або дії патогенів;
- 3) інгібування патогенів:
  - інгібування патогенної активності шляхом продукції антибактеріальних пептидів;
  - продукція коротколанцюгових жирних кислот, зниження рН в просвіті кишечника;
  - стимуляція продукції муцину, що призводить до зниження здатності прикріплення до епітеліальних клітин кишечника;
- 4) модуляція складу та/або активності мікробіоти;
- 5) регуляція системи імунітету:
  - зниження активності запальної відповіді;
  - підвищення активності адаптивної імунної відповіді.

У хворих з СПК розвиваються процеси гіпокальціємії, обумовлені дистрофічними змінами в слизовій оболонці товстого кишечника, що призводять до порушення всмоктування даного макроелемента. Зниження вмісту кальцію в сироватці крові та його перерозподіл між біологічними рідинами можна розглядати як один з

факторів, що визначає больовий абдомінальний синдром. Наявність змін показників кальцієвого обміну і ремоделювання кісткової тканини дозволяють робити висновок про формування ускладнень у хворих з СПК – остеопенічних станів, що є підставою для призначення замісної терапії [4].

Зростання захворюваності ЗЗК в економічно розвинених країнах пов'язують із збільшенням екологічного навантаження, порушенням характеру та режиму харчування, вживанням рафінованих продуктів, високим рівнем стресу у жителів мегаполісів. Низька захворюваність ЗЗК відзначається в країнах Азії, Японії, Південній Америці [16]. В Україні показники поширеності ЗЗК відрізняються залежно від регіону. Так, в екологічно несприятливих областях з розвинутою промисловістю частота встановлення НЗК і ХК вища, ніж в сільськогосподарських регіонах. У той самий час географічні відмінності щодо поширеності ЗЗК можуть свідчити про генетичну детермінованість національних і середовищних порушень мікробіому кишечника, що відіграють провідну роль в імунній резистентності при ЗЗК [17; 28].

Пребіотики, пробіотики, симбіотики, постбіотики та функціональна їжа можуть значною мірою впливати на біологічні процеси в організмі хазяїна, коригуючи кишкову проникність.

Численним функціям лактобацил, які є невід'ємними складовими мікробіому людини, була присвячена доповідь Л. Драго (Мілан, Італія). Відзначено здатність бактерій роду *Lactobacillus* покращувати стан кишкового бар'єра, інгібувати патогени, регулювати масу тіла та стимулювати імунну систему [9].

Для покращання клінічної ефективності антителікобактерної терапії доцільно додатково використовувати препарати для захисту мікробіоценозу кишківника. Одним з найбільш фізіологічних засобів захисту та/або нормального відновлення мікробіоценозу кишківника є призначення пробіотиків [10].

У пацієнтів з порушенням мікробіоти при синдромі подразненого кишківника є необхідність корекції харчування на тлі приймання пробіотиків [11].

У 2014 році компанія Інститут Росселя – піонер і лідер в галузі досліджень пробіотиків та їх застосування, відзначала 80-ту річницю. Спочатку це був відділ з вивчення харчування і здоров'я людини (Human Nutrition and Health



Division) у складі групи Лаллеманд: Лаллеманд – вирішення проблем здоров'я (Lallemand Health Solutions). Компанія Lallemand Health Solutions, відома також як «LHS», пропонує широкий вибір готових до появи на фармацевтичному ринку пробіотиків з різним складом і є унікальним постачальником пробіотиків на світовому ринку.

Заводи Lallemand Health Solutions розміщені в Мірабель, Монреалі, Квебек-сіті (Канада) і субконтракторів, які розташовані у Св. Сімоні (Франція) та Відні (Австрія). Виробництво бактерій включає унікальні і комплексні процеси, що вимагають значних і постійних досліджень і розроблення (R & D), для забезпечення точної регуляції бродіння, ліофілізації і виділення цільового продукту. Крім того, з метою досягнення найкращих результатів щодо термінів зберігання необхідно підбирати умови і матеріали для упакування для кожного штаму і складу.

Сьогодні у складі Lallemand Health Solutions діють два основних дослідницьких центри. Центр в Тулузі (Франція) займається розробленням нових виробничих процесів і технологій. Відділ досліджень і розробок вивчає способи оптимізації процесів виробництва пробіотиків, таких як бактерії і дріжджові гриби, щоб підвищити життєздатність штамів, удосконалити галенові форми препаратів, покращити властивості упаковки і т. п., що відповідають найвищим стандартам якості.

Другий центр – лабораторія в Монреалі (Канада) – працює над дослідженням штамів різних мікроорганізмів і реакції організму на їх застосування. Лабораторія розміщена на території Монреальського відділення Національної наукової ради (National Research Council, NRC) [52].

Ключовим компонентом «Лактену» є лактобактерії.

Лактобактерії плантарум (лат. *Lactobacillus plantarum*) – дуже поширений вид грампозитивних анаеробних неспороутворювальних молочнокислих бактерій. Вид *Lactobacillus plantarum* належить до роду Лактобактерії (або Лактобацили, лат. *Lactobacillus*), який входить до сімейства *Lactobacillaceae*, порядку *Lactobacillales*, класу *Bacilli*, типу *Firmicutes*, царство Бактерії. *Lactobacillus plantarum* ростуть за температури від 15 до 45 °С. Оптимальною для росту температурою є 30 °С. При 45 °С зростання дуже мале або відсутнє взагалі.

*Lactobacillus plantarum* має один з найбільших геномів в роді *Lactobacillus*. *Lactobacillus plantarum* спостерігається в нормі в слині, товстій кишці та інших органах людини. Здатність *Lactobacillus plantarum* продукувати антимікробні речовини допомагає їм виживати в ШКТ людини. Після 120 хвилин знаходження в кислому середовищі життєздатність *Lactobacillus plantarum* R1012 становить 78 % при pH 4,0 та 77 % – при pH 3,0. Вони здатні виживати та розвиватися у високій концентрації жовчі і в природних умовах досягають дистального кінця тонкого кишківника без пошкодження [12].

Антимікробні речовини, що виробляються *Lactobacillus plantarum*, значно впливають на грампозитивні і грамнегативні бактерії. *Lactobacillus plantarum* можуть бути корисними хворим із синдромом подразненого кишківника відносно покращання проблем із дефекацією, а також сприяти зменшенню здуття живота газами, що для хворих із синдромом подразненого кишківника іноді є серйозною проблемою.

*Lactobacillus Plantarum* R1012 – це одна з найбільш стійких до впливів шлункового соку лактобактерія. Встановлено, що під час використання цієї лактобактерії покращується стан печінки, зменшується запалення слизової оболонки кишківника, покращується стан імунної системи, попереджається та лікується діарея, зменшується ймовірність патогенної інвазії.

*Lactococcus lactis* spp. *lactis* R1058 стійкі до дії шлункового соку при pH більше 3,0. Якщо вживати *Lactococcus lactis* spp. *lactis* R1058 під час їди (pH більше 4,0), то вони пройдуть через шлунок без пошкоджень. Жовч виявляє гальмівний вплив на ріст *Lactococcus lactis* spp. *lactis* R1058. Однак ці пробіотичні бактерії здатні виживати у високих концентраціях жовчі та в умовах *in vivo* досягають дистального кінця тонкої кишки без пошкоджень.

Як і *Lactobacillus Plantarum*, *Lactobacillus Helveticus* R0052 ND допомагають підтримувати нормальну та збалансовану кишкову флору, беруть участь в адекватній імунній відповіді, виявляють гарні адгезивні властивості, здатні міцно прикріплюватися до стінки кишківника, що має велике значення для конкуренції з патогенною флорою. Для *Lactobacillus Helveticus* R0052 ND життєздатність через 90 хвилин в кислих умовах



(рН 2,0) становить 87,5 %, а при дії жовчі після 90 хвилин – 98,3 %.

Ще однією перевагою, крім якісного складу «Лактену», є кількісний компонент бакте-

рій. Загальна кількість життєздатних лактобактерій становить 8 млрд КУО на 1 капсулу [22].

### Висновки

Беручи до уваги якісну сировину, наявність ефективних пребіотиків, високу дозу лактобактерій, комплісинг синбіотика (приймається 1 капсула на день), можливість

використання з 1-го дня антибіотикотерапії, «Лактен» може бути рекомендований до використання пацієнтам з порушенням мікробіоти кишківника та потребує подальшого глибокого вивчення його властивостей.

### References (список літератури)

1. Alvaro AI. [Gene expression analysis of a human enterocyte cell line reveals downregulation of cholesterol biosynthesis in response to short-chain fatty acids]. *IUBMB Life*. 2008; 60 (11):757–764.
2. Barrett KE. [A new twist on trefoils. Focus on «TFF3 modulates TNF-B and a novel regulatory molecule of TNF-B in intestinal epithelial cells via a mechanism distinct from TNF- $\epsilon$ »]. *Physiol Cell Physiol*. 2005;5(3):1056–1069.
3. Bron PA, Baarlen PV, Kleerebezem MA. [Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa]. *Nat. Rev. Microbiol*. 2012;7(1):62–66.
4. Canani RB, Costanzo MD. [Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases]. *World J Gastroenterol*. 2011;4(4):1500–1519.
5. Dippel RI, Boos WJ. [The maltodextrin system of Escherichia coli: metabolism and transport]. *Bacteriol*. 2005;6(1):76–83.
6. Flint HJ. [The role of the gut microbiota in nutrition and health]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2012;3(9):576–589.
7. Gao ZA. [Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice]. *Diabetes*. 2009;3(2):1510–1517.
8. Guilloteau PE. [From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate]. *Nutr Res Rev*. 2010;8(1):76–84.
9. Hatayama HI. [The short chain fatty acid, butyrate, stimulates MUC2 mucin production in the human colon cancer cell line, LS174T]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;7(2):589–603.
10. Hempel SA, Newberry SJ. [Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis]. *JAMA*. 2012;1(1):15–29.
11. Hickson MI. [Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infection]. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2011;5(3):190–197.
12. Louis PO, Young PI. [Diversity of human colonic butyrateproducing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene]. *Environ Microbiol*. 2010;4(3):298–314.
13. Nagalingam NA, Lynch SV. [Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases]. *Inflam. Bowel Dis*. 2012;2(1):889–984 p.
14. Nino BA. *Probiotics, prebiotics and the gut microbiota*. Belgium: TNTs Publ, 2013. 996p.
15. Neish AS. [Microbes in Gastrointestinal Health and Disease]. *Gastroenterology*. 2009;4(2):76–80.
16. Preidis GA, Hill CO. [Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health]. *Gastroenterol*. 2011;6(3):6–14.
17. Quigley EM. [Commensal bacteria: the link between IBS and IBD]. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2011;4(8):478–503.
18. Ringel YA, Quigley EA, Lin HO. [Probiotics and gastrointestinal disorders]. *Am. J. Gastroenterol*. 2012;5(1):26–40.
19. Fuller RA, Perdigon GA. [Nutrition, Immunity and Health]. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;7(3):56–90.
20. Samart PA, Venkatraman JI, Ducrott PO. [Evaluation of Lactobacillus plantarum 299v Efficacy in IBS: Results of a randomized placebo-controlled trial in 200 patients]. *Digestive Disease Week*. 2010;9(6):25–34.
21. Sekirov II, Russell SL, Antunes LC. [Gut microbiota in health and disease]. *Physiol. Rev*. 2010;3(1):890–904.
22. Simren MA, Barbara GI, Flint HJ. [Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A



- Rome foundation report]. *Gut*. 2013;5(3):152–176.
23. Topping DL, Clifton PM. [Short-Chain Fatty Acids and Human Colonic Function: Roles of Resistant Starch and Nonstarch Polysaccharides]. *Physiol Rev*. 2001;8(4):1045–1064.
24. Vahoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO. [The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers]. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;2(3):972–976.
25. Vanhoutvin SA. [Butyrate-induced transcriptional changes in human colonic mucosa]. *PLoS One*. 2009;3(1):339–345.
26. Vinolo MA, Rodrigues HG, Nachbar RT. [Regulation of inflammation by Short chain fatty acids]. *Nutrients*. 2011;7(2):70–76.
27. Vinolo MA, Rodrigues HG. [Suppressive effect of short — chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils]. *J Nutr Biochem*. 2011;2(1):43–55.
28. Williams EA, Stimpson JO. [Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebocontrolled study]. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009;6(4):98–103.
29. Yu DC. [Butyrate suppresses expression of neuropilin I in colorectal cell lines through inhibition of Sp1 transactivation]. *Mol Cancer*. 2010;2(6):267–276.

(received 25.11.2015, published online 28.03.2016)

(одержано 25.11.2015, опубліковано 28.03.2016)

