

## Пробиотики как стимуляторы противoinфекционного иммунного ответа в респираторном тракте

О.В. КАЛЮЖИН<sup>1</sup>, С.С. АФАНАСЬЕВ<sup>2</sup>, А.С. БЫКОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФБУН «МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

### Аннотация

В обзоре анализируется целесообразность применения пероральных пробиотиков для стимуляции противoinфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. Рассматривается взаимосвязь микробной колонизации слизистых оболочек разных биотопов нашего организма и мукозального иммунитета в дыхательных путях. Разбираются принципиальные и терминологические дискуссионные вопросы дисбиоза толстой кишки и возможности использования продуктов и препаратов, содержащих живые комменсалы/симбионты, для коррекции расстройств микробиоты. Приводятся данные о степени устойчивости к дестабилизирующим факторам, в частности к антибиотикам, и способности к восстановлению микробного сообщества толстой кишки. Описываются свойства пробиотиков с доказанной способностью усиливать противoinфекционную защиту и феномены, которые характеризуют эти пробиотики как иммуотропные средства и отличают их от других иммуностимулирующих/иммуномодулирующих препаратов. Формулируются критерии выбора действенных и безопасных пероральных пробиотиков для стимуляции иммунного ответа в респираторном тракте. Приводятся данные о клинических и иммунокорректирующих эффектах биологически активной добавки к пище, включающей комбинацию 3 пробиотических штаммов (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3) с витаминами и минералами, как средства профилактики и снижения тяжести острых и рецидивирующих респираторных инфекций дыхательных путей.

*Ключевые слова:* кишечная микробиота, дисбиоз, терминология, пробиотики, иммуномодуляторы, респираторные инфекции, неспецифическая иммунопрофилактика.

## Probiotics as stimulators of immune response against pathogens in the respiratory tract

O.V. KALYUZHIN<sup>1</sup>, S.S. AFANASYEV<sup>2</sup>, A.S. BYKOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

This review analyzes whether it is expedient to use oral probiotics for the stimulation of immune response against pathogens in the respiratory tract. It considers a relationship between mucosal microbial colonization in different biotopes of the body and mucosal immunity in the respiratory tract. The principal and terminological controversial issues of colonic dysbiosis and the possibilities of using the medicines and products containing live commensals/symbionts to correct microbiota disturbances are examined. There are data on the degree of resistance and resilience of the colonic microbial community exposed to destabilizing factors, antibiotics in particular. The properties of probiotics that have been proven to enhance host response against pathogens and the phenomena that characterize these probiotics as immunomodifiers and distinguish them from other immunostimulating/immunomodulating agents are described. Criteria for choosing effective and safe oral probiotics to stimulate an immune response in the respiratory tract are formulated. Finally, we review the data on the clinical and immunomodulatory effects of dietary supplement containing a combination of three probiotic strains (*Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 and *Bifidobacterium longum* SP 07/3) with vitamins and minerals as an agent to prevent and reduce the severity of acute and recurrent respiratory tract infections.

*Keywords:* gut microbiota, dysbiosis, terminology, probiotics, immunomodulators, respiratory infections, nonspecific immunoprophylaxis.

ДПК — двенадцатиперстная кишка  
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт  
ОРИ — острые респираторные инфекции

СО — слизистая оболочка  
ТК — толстая кишка

Респираторный тракт является главными входными воротами для патогенов человека. Общая площадь слизистой оболочки (СО) только той части дыхательной системы, которая непосредственно участвует в газообмене (без учета верхних отделов респираторного тракта), составляет примерно 70 м<sup>2</sup> [1]. В России и большинстве стран мира инфекции дыхательных путей вбирают в себя львиную долю структуры регистрируемых инфекционных болезней. Вместе с тем многие вопросы профилактики и лечения

вирусных и бактериальных заболеваний респираторного тракта остаются открытыми. Это связано с высокой изменчивостью патогенов, поражающих верхние и нижние дыхательные пути, позволяющей им формировать устойчивость к действию химиопрепаратов, уклоняться от иммунитета, приобретенного в результате специфической иммунопрофилактики или естественного инфицирования. Дефицит и недостаточная эффективность этиотропных препаратов и вакцин в отношении большинства возбудите-

лей респираторных инфекций диктует необходимость использования в комплексном лечении и профилактике этих болезней действенных и безопасных неспецифических средств, стимулирующих противoinфекционную защиту в респираторном тракте и ЛОР-органах.

Частые эпизоды острых и рецидивы/обострения хронических инфекций этих локализаций рассматриваются как важнейшие клинические маркеры недостаточности противoinфекционной защиты, что также актуализирует применение иммунотропных препаратов в таких клинических ситуациях.

Частота и тяжесть инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов зависят от состояния местного иммунитета СО, на эффективность которого в свою очередь существенное влияние оказывают видовой состав и количество микробов, колонизирующих как непосредственно зону инвазии патогенов, так и дистальные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С одной стороны, нормальная микроэкология СО респираторного тракта и полости рта обеспечивает механизмы колонизационной резистентности, препятствующие возникновению и хронизации инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов [2]. С другой стороны, благодаря эволюционно закрепленной иммуногостатической функции, резидентная кишечная микрофлора посылает в респираторный тракт сигналы, усиливающие противoinфекционную защиту и предотвращающие развитие аллергических реакций [3–5]. Наблюдаемый в 2010-е годы всплеск интереса к взаимосвязи микробной колонизации СО разных биотопов нашего организма и мукозального иммунитета в дыхательных путях отражается волной публикаций в отечественных и зарубежных научных изданиях, открывающих новые и уточняющие ранее описанные молекулярные механизмы этой взаимосвязи. Все перечисленное, а также дискуссионность многих терминологических и принципиальных вопросов, касающихся роли кишечных микробов в обеспечении здоровья «хозяина» и возможности использования пероральных пробиотиков для стимуляции противoinфекционной защиты за пределами ЖКТ, в том числе в респираторном тракте и ЛОР-органах, побудили осветить и проанализировать последние достижения науки в этой области.

**Термины «микрофлора», «микробиота», «микробиом», «дисбиоз», «дисбактериоз»: на пути к взаимопониманию.** Для обозначения микробного сообщества, колонизирующего ту или иную анатомическую нишу, ученые и практикующие врачи используют различные термины, что зачастую препятствует продуктивному междисциплинарному диалогу. Для увеличения взаимопонимания и дальнейшего рационального применения наиболее подходящих определений в конкретных ситуациях внесем в этот вопрос ясность.

Современный термин «микробиота» обозначает все формы живых микробов, присутствующих в данном биотопе, включая вирусы, бактерии, грибы, археи и микроскопические эукариоты негрибковой природы. Этот термин охватывает как симбионтов/комменсалов, так и патогенные микроорганизмы. Подчеркнем, что в большинстве случаев при изучении микробиоты основное внимание уделяется ее бактериальной составляющей, а именно количественной и таксономической характеристике бактерий, населяющих исследуемый биотоп.

Термин «микрофлора», являющийся синонимом термина «микробиота», несколько устарел и постепенно выходит из употребления среди исследователей микробных сообществ различной локализации, однако это не исключает его дальнейшего использования практикующими врачами и микробиологами с учетом длительной истории широкого междисциплинарного применения.

Под «микробиомом» понимают совокупность всех генов всех микроорганизмов, колонизирующих данную анатомическую нишу. Другими словами, микробиом — это коллективный геном микробиоты [6, 7]. В этой связи использование терминов «микробиом» и «микробиота» в качестве синонимов, что часто встречается в научной литературе, не совсем корректно.

Существенный диссонанс в восприятии практикующими врачами современных данных об иммуногостатической роли микробиоты и иммунотропной эффективности пробиотиков вызывает неугасающие споры вокруг терминов «дисбиоз» и «дисбактериоз». Отсутствие этих терминов в МКБ-10 не является основанием для сомнений в том, что расстройства микробиоты, или дисбиоз, того или иного биотопа существуют. Многопорядковое преобладание бактерий среди других представителей микробиоты человека любой локализации (что может измениться при некоторых заболеваниях и в результате внешних, в том числе ятрогенных, воздействий), а также ключевая роль бактерий в поддержании иммунного гомеостаза говорят о том, что термин «дисбактериоз» тоже вполне правомерен, хотя «дисбиоз» в большинстве случаев точнее отражает рассматриваемые микробиологические расстройства. Так как нарушения микробиоты имеют большое значение в патогенезе целого ряда заболеваний, а многие широко используемые лекарственные средства (не только антибактериальные) пагубно влияют на индигенные бактерии, игнорирование или недооценка дисбиоза как состояния, часто встречающегося в клинической практике, может приводить к снижению эффективности лечения и профилактики ряда тяжелых заболеваний человека. Пока принципиальные противники этих терминов оспаривают их правомочность, ведущие научные коллективы наиболее экономически развитых стран мира на страницах авторитетных изданий активно используют слово «dysbiosis» для обозначения количественных и качественных расстройств микробиоты в различных биотопах (тонкая кишка и толстая кишка — ТК, ротовая полость, влагалище и др.). В этом легко убедиться, введя соответствующий поисковый запрос в авторитетную англоязычную базу медико-биологической научной литературы PubMed. Частной иллюстрацией к перечисленному является недавняя обзорная статья группы ученых из Великобритании и Бельгии с «говорящим» названием «Dysbiosis of the gut microbiota in disease», в которой освещаются современные данные о роли кишечного дисбиоза в развитии заболеваний человека и подчеркивается потенциал клинического применения пробиотиков для коррекции расстройств микробиоты ЖКТ и лечения связанных с этими расстройствами болезней [8].

Не имеет серьезных оснований противопоставление термина «дисбиоз» синдрому избыточного роста бактерий, так как второе является лишь одним из проявлений и следствием первого, происходящего главным образом в тонкой кишке.

Вполне оправданное критическое отношение многих специалистов к нерациональному, зачастую избыточно широкому, применению пробиотиков базируется на отсутствии жестких клинических критериев дисбиоза ТК и недостаточной информативности в этом плане обычного бактериологического исследования образцов кала. Кроме того, к применению в России разрешено множество пробиотиков (в составе лекарственных средств, биологически активных добавок к пище, продуктов питания), существенно различающихся по степени доказательства эффективности и безопасности. Однако негативное отношение к использованию недостаточно изученных средств по необоснованным показаниям не должно экстраполироваться на применение высококачественных пробиотических препаратов и продуктов, содержащих тщательно подобранные живые микроорганизмы, в клинических ситуациях, в которых эффективное и безопасное применение конкретных пробиотиков убедительно доказано.

**Устойчивость к дестабилизирующим факторам и способность к восстановлению микробных сообществ.** Известно, что микробные

#### Сведения об авторах:

*Быков Анатолий Сергеевич* — д.м.н., проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

*Афанасьев Станислав Степанович* — д.м.н., проф., зам. директора по биотехнологии ФБУН «МНИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

#### Контактная информация:

*Калюжин Олег Витальевич* — д.м.н., проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: kalyuzhin@list.ru

сообщества различных экологических ниш, в том числе дистальных отделов ЖКТ и других биотопов человека, обладают существенной устойчивостью к внешним длительным или пульсовым дестабилизирующим воздействиям (в англоязычной научной литературе это обозначают термином «resistance»), а также способностью к восстановлению после этих воздействий («resilience») [9]. На этом основании ряд специалистов оспаривают необходимость пробиотических интервенций при расстройствах кишечной микробиоты. Однако степень устойчивости и восстанавливаемости микробных сообществ человека не стоит преувеличивать. Доказано, что различные дестабилизирующие воздействия, в первую очередь применение антимикробных химиопрепаратов, приводят к значительным микробиологическим расстройствам, которые во многих случаях имеют стойкий характер. После курса антибиотикотерапии, как правило, наблюдается медленное и неполное восстановление количественных показателей микробиоты ТК по основным типам, семействам и родам в целом, при этом в пределах отдельных родов отмечается стойкое снижение видового разнообразия [10].

В качестве примера приведем данные исследования микробиологических последствий применения гентамицина и ампициллина у новорожденных детей [11]. Через 4 нед после антибиотикотерапии содержание представителей типа *Actinobacteria*, в том числе рода *Bifidobacterium*, а также рода *Lactobacillus* значительно снижались в сравнении с контрольной группой новорожденных, не получавших антибиотики. Кроме того, были ниже, чем в контроле, частота выявления и количество бактероидов. При этом отмечено увеличение уровня протеобактерий главным образом за счет семейства *Enterobacteriaceae*, а также бактерий семейства *Peptostreptococcaceae* и родов *Clostridium* и *Enterococcus*. Через 8 нед после окончания курса антибактериальной терапии происходило частичное восстановление содержания бифидобактерий и лактобацилл, однако в отличие от контроля доминирующим типом оставались протеобактерии, а именно семейство *Enterobacteriaceae*, а также сохранялся повышенный уровень представителей рода *Clostridium*. Несмотря на снижение увеличенного содержания энтерококков в течение 2-го месяца после применения антибиотиков, полной нормализации их количества не происходило. Выявленный в этой работе факт антибиотико-ассоциированной экспансии представителей семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Enterococcus* привлекает внимание в свете многочисленных данных о высокой распространенности резистентных к ампициллину штаммов энтеробактерий [12], а также резистентных к ампициллину и гентамицину энтерококков [13, 14]. Помимо перечисленных микробиологических сдвигов установлено снижение видового разнообразия кишечной микробиоты, в частности бифидобактерий, под влиянием гентамицина и ампициллина.

Отсутствие полной нормализации количественных показателей и видового состава микробиоты ТК после дестабилизирующих воздействий, в частности после антибактериальной терапии, свидетельствуют о необходимости коррекции указанных расстройств с помощью пробиотиков.

**Пробиотики как иммуномодуляторы.** Роль микробов, колонизирующих СО ЖКТ, в обеспечении устойчивости «хозяина» к вторжению болезнетворных микробов в разных биотопах организма человека не вызывает сомнения у большинства специалистов. Ключевые клеточные и молекулярные механизмы противoinфекционной защиты, осуществляемые или стимулируемые кишечной микробиотой, в деталях освещены в недавних обзорах и лекциях [3—5, 15—17].

Вместе с тем, несмотря на неопровержимые аргументы, целесообразность использования препаратов или продуктов с живыми симбионтами/комменсалами с целью стимуляции устойчивости к патогенам респираторного тракта остается предметом дискуссии.

В связи с этим отметим ряд свойств пробиотиков с доказанной способностью усиливать противoinфекционную защиту и феноменов, связанных с их применением, которые характеризуют эти пробиотики как иммуномодулирующие средства и отличают их от других иммуностимулирующих/иммуномодулирующих препаратов.

Во-первых, это стойкость иммуномодулирующего действия. Коррекция и стабилизация количественных и качественных показате-

телей кишечной микробиоты, достигнутые в результате курсового применения пробиотиков, являются фундаментом их длительного влияния на иммунный гомеостаз. Большинство других средств неспецифической иммуномодуляции оставляют лишь кратковременный след после завершения их применения. Исключением являются только некоторые средства бактериального происхождения (например, мурамилпептиды) и единичные синтетические иммуномодуляторы, способные благодаря воздействию на Toll- и NOD-подобные рецепторы индуцировать достаточно стойкое состояние тренированного иммунитета, связанное с эпигенетическим репрограммированием клеток — эффекторов врожденного иммунитета [18].

Во-вторых, многие пробиотические штаммы, в частности принадлежащие родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, не только стимулируют противoinфекционную защиту, но и обеспечивают сигналы толерантности к собственным и чужеродным антигенам, тем самым снижая вероятность развития аллергических и аутоиммунных реакций. Благодаря этому при применении пробиотиков минимизирован риск чрезмерной стимуляции иммунитета, который существует при применении других иммуностимулирующих средств. В подтверждение толерогенного действия кишечной микробиоты, а также пробиотических микроорганизмов можно привести несколько фактов. Использование антибактериальных средств и отсутствие/недостаточность грудного вскармливания в младенчестве, нарушающие естественную микробную колонизацию разных биотопов организма, в первую очередь ЖКТ, увеличивают вероятность развития пищевой аллергии и atopического дерматита [19]. Наоборот, применение в раннем возрасте пробиотиков, содержащих лактобациллы и/или бифидобактерии, снижает вероятность развития аллергических заболеваний [20]. Многие аутоиммунные заболевания ассоциированы с дисбиозом ТК [21], тогда как прием пробиотиков уменьшает выраженность клинических проявлений ревматоидного артрита [22]. Раскрытие молекулярных механизмов патогенеза болезни Крона, при которой генетический дефект передачи противовоспалительных сигналов от компонентов бактериальных клеточных стенок — мурамилпептидов — через NOD2-рецепторы приводит к развитию тяжелого воспалительного заболевания кишечника, также в значительной степени поддерживает тезис о толерогенной функции симбионтных бактерий [23].

В-третьих, существуют эволюционно закрепленные механизмы передачи сигналов, поддерживающих противoinфекционную защиту и иммунную толерантность, из ЖКТ в другие биотопы организма, в частности в СО респираторного тракта и ЛОР-органов. Основные молекулярные механизмы этого феномена, получившего название иммунная солидарность СО [24], раскрыты. Применением пробиотиков имитируется естественный путь регуляции иммунных реакций вне пищеварительной системы, который обусловлен циркуляцией бактериальных компонентов и продуктов, а также иммунных медиаторов и клеток из ЖКТ в другие органы и ткани организма человека.

Безопасность и стойкость иммуномодулирующих эффектов некоторых современных пробиотиков являются важнейшими качествами, определяющими их выбор как средств неспецифической профилактики и снижения тяжести острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов.

**Выбор пробиотика для укрепления противoinфекционной защиты.** Пероральные пробиотики существенно различаются не только по способности влиять на кишечную микробиоту, но и по иммуномодулирующей активности. На эти различия влияют биологические свойства микробных штаммов, входящих в состав пробиотических препаратов или продуктов, степень их защиты от агрессивных факторов желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), а также дополнительные ингредиенты, оптимизирующие реализацию биологических эффектов потребляемыми живыми микроорганизмами.

Принципы и критерии рационального выбора иммуномодулирующего пробиотика детально освещены ранее [3—5].

Во-первых, пробиотик должен соответствовать критериям эффективности и безопасности, сформулированным Продовольственной сельскохозяйственной организацией Объединенных наций (FAO) и Всемирной организацией здравоохранения (WHO)



[25]. В свете требований FAO/WAO в состав пробиотиков должны входить только хорошо изученные штаммы, таксономически классифицированные и депонированные в международно признанных коллекциях, прошедшие исследования по оценке как их специфического (например, иммуностимулирующего, противоаллергического или антидиарейного) действия, полезного для потребителя, так и безопасности, в частности носительства генов антибиотикорезистентности и возможности их горизонтальной передачи в микробном сообществе. Принципы изучения безопасности пробиотиков отражены и в других международных инициативах: PROSAFE (Biosafety Evaluation of Probiotic Lactic Acid Bacteria for Human Consumption), QPS (Qualified Presumption of Safety), ACE-ART (Assessment and Critical Evaluation of Antibiotic Resistance Transferability in the Food Chain) [26]. Особое внимание и тщательный контроль безопасности необходимы для видов и штаммов бактерий, которые не только известны как частые носители передаваемых генов антимикробной резистентности, но и как потенциальные патогены. Такими свойствами обладают, например, многие представители рода *Enterococcus*, в том числе применяемые в качестве пробиотиков. Эти бактерии не только обладают доказанной способностью передавать устойчивость к антибиотикам другим микробам, но и достаточно часто являются возбудителями больничных инфекций [27]. В отличие от энтерококков пробиотические штаммы рода *Bifidobacterium* в результате многочисленных исследований, проведенных в разных экономических развитых странах, признаны безопасными. Кишечные и внекишечные инфекции, связанные с бактериями этого рода, встречаются крайне редко. Кроме того, в целом безвредными считаются большинство штаммов рода *Lactobacillus*. Об этом красноречиво свидетельствует то, что на фоне огромного масштаба потребления продуктов и препаратов с живыми лактобациллами во всем мире регистрируются лишь единичные случаи лактобациллярной инфекции. Пробиотические штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* можно признать безопасными и с позиций минимальной вероятности горизонтальной диссеминации резистентности к антимикробным средствам среди других участников микробного сообщества [3].

Во-вторых, в качестве иммуномодуляторов следует использовать только те пробиотические продукты и препараты, которые включают штаммы с экспериментально изученным и клинически доказанным иммуномодулирующим действием. Иммуномодулирующая активность многих потребляемых человеком пробиотических штаммов исследована недостаточно или не изучена вообще. Существуют не только межродовые и межвидовые, но и межштаммовые различия в иммуномодулирующем действии симбионтных бактерий. Эти различия касаются как выраженности, так и вектора (стимуляция/подавление) иммунотропных эффектов. Так, при оценке *in vitro* иммуномодулирующей активности 21 штамма четырех видов рода *Bifidobacterium* установлено, что разные штаммы индуцировали выработку мононуклеарами периферической крови человека либо противовоспалительных цитокинов, либо провоспалительных медиаторов; спектр последних при этом тоже варьировал. Кроме того, различные бактериальные штаммы по-разному влияли на способность дендритных клеток направлять дифференцировку наивных Т-лимфоцитов, смещая баланс в сторону либо эффекторных (Th1/Th17), либо регуляторных (Treg) субпопуляций клеток CD4<sup>+</sup> [28]. В другом исследовании показаны различия в иммунотропной активности 4 штаммов лактобацилл и 2 штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium longum* SP 07/3 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5) [29]. Все бактерии увеличивали экспрессию активационных маркеров на Т-клетках и естественных киллерах, а также усиливали цитотоксическую активность последних. Вместе с тем лактобациллы преимущественно стимулировали продукцию провоспалительных цитокинов Th1, а оба штамма бифидобактерий — противовоспалительных медиаторов. Заслуживает внимания, что *Bifidobacterium longum* SP 07/3 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 одновременно усиливали активность основных клеточных звеньев иммунной системы, участвующих в противовирусном ответе, и индуцировали толерогенные сигналы. Таким образом, без специальных исследований нельзя предсказать *a priori* характер иммунотропного действия пробиотического штамма только на основании его принадлеж-

ности к тому или иному роду, например *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*.

В-третьих, в случае использования симбиотиков, т.е. комплексов пробиотических штаммов, необходимо учитывать возможность синергизма в реализации одних биологических эффектов и антагонизма — других, что требует дополнительных исследований. Эффективным признано сочетание некоторых пробиотических штаммов лактобацилл и бифидобактерий. Например, штаммы *Lactobacillus gasseri* PA 16/8 и *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 проявляли существенный синергизм в угнетении роста шести широко распространенных патогенов ЖКТ [30]. Комбинация пробиотических штаммов *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3 при курсовом применении в период высокой сезонной заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у здоровых добровольцев вызвала существенные иммунофенотипические сдвиги в периферической крови, которые можно трактовать как активацию ключевых клеточных звеньев противoinфекционного иммунитета; увеличивала содержание бифидобактерий и лактобацилл в фекалиях; снижала частоту возникновения и выраженность основных симптомов ОРИ [30, 32].

В-четвертых, форма применения пробиотика должна обеспечивать защиту потребляемых живых микроорганизмов от соляной кислоты, желчных кислот и пищеварительных ферментов при транзите через ЖКТ. Справедливости ради отметим, что некоторые пробиотические бактерии и в убитом состоянии оказывают существенные иммуномодулирующие эффекты. Для обозначения инактивированных (мертвых) комменсалов/симбионтов, которые оказывают положительное влияние на здоровье потребителя (в частности на иммунную систему), предложен термин «парапробиотики» [33]. Однако защищенные живые бактерии, безусловно, обладают преимуществами в выраженности и стойкости иммунотропных эффектов.

В-пятых, в большинстве ситуаций, требующих стимуляции противoinфекционной защиты, предпочтение следует отдавать комплексным препаратам или продуктам, которые включают дополнительные ингредиенты, обеспечивающие оптимальные условия для реализации иммуномодулирующего действия пробиотическими штаммами. Примером таких ингредиентов могут быть жизненно важные витамины и минералы, а также пребиотики.

Компания Merck KGaA (Германия) разработала и вывела на рынок безопасный и высокоэффективный пробиотически-мультивитаминный комплекс Бион 3 для взрослых и подростков от 14 лет, обладающий доказанной иммунотропной активностью и полностью отвечающий требованиям FAO/WHO и другим перечисленным критериям эффективности и безопасности. В состав Биона 3 входит комбинация Tribion Harmonis™ из трех тщательно отобранных и изученных штаммов симбионтных бактерий, обладающих иммуномодулирующими свойствами: *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5 и *Bifidobacterium longum* SP 07/3.

Штаммы бактерий, входящие в состав Биона 3, успешно прошли все необходимые испытания в отношении не только различных аспектов полезного действия и устойчивости к агрессивным факторам желудка и ДПК, но и потенциального вреда для здоровья потребителя. В частности, доказано отсутствие у всех 3 штаммов горизонтально передаваемых генов антибиотикорезистентности [3].

Важно, что Бион 3, кроме комбинации симбионтных бактерий, содержит пребиотик инулин, 12 витаминов и 12 макро- и микроэлементов, необходимых для полноценного функционирования иммунной системы.

Высокую эффективность Биона 3 обеспечивает использование в его производстве запатентованной технологии таблетирования: оригинальная трехслойная таблетка, покрытая защитной оболочкой, обеспечивает ступенчатое отсроченное высвобождение активных компонентов в различных отделах ЖКТ. Конструкция таблетки создает условия не только для сохранения жизнеспособности пробиотических культур при транзите через желудок и ДПК, но и для высокой биодоступности других ингредиентов Биона 3.

**Таблица 1. Основные клинические эффекты Биона 3 как средства профилактики ОРИ (данные двух крупных контролируемых двойных слепых рандомизированных исследований)**

Параметр	Бион 3 по сравнению с плацебо [32]		Бион 3 по сравнению с таким же комплексом витаминов и минералов без живых бактерий [31]	
	относительное снижение проявлений ОРИ, %	<i>p</i> для различий с группой плацебо	относительное снижение проявлений ОРИ, %	<i>p</i> для различия с референс-группой
Заболееваемость	13,6	0,07*	-5 <sup>#</sup>	0,435*
Длительность	9,3	0,19**	21,5	0,045**
Симптомы, баллы:				
назальные	6,9	0,37***	19,8	0,053***
фарингеальные	26,5	0,13***	24,6	0,051***
бронхиальные	8,3	0,44***	30,9	0,011***
головная боль	30,1	0,04***	15	0,245***
миалгия	46,7	0,06***	3,6	0,142***
конъюнктивит	49,2	0,02***	-25 <sup>#</sup>	0,925***
утомляемость	16,2	0,19***	10	0,407***
потеря аппетита	35,1	0,08***	8	0,511***
дни с температурой тела >37,7 °С	54,3	0,03**	76	0,017**
Общая оценка, баллы	19,4	0,12***	22,6	0,056***
Гриппоподобный симптомокомплекс	24,6	0,09***	Нет данных	Нет данных

*Примечание.* Статистическая значимость различия рассчитана с помощью критериев: \* —  $\chi^2$ , \*\* — Стьюдента для независимых выборок, \*\*\* — Манна—Уитни; # — отрицательные показатели указывают на тенденцию к относительному усилению проявлений ОРИ.

Этот пробиотически-мультивитаминный комплекс зарекомендовал себя и как средство восстановления/поддержания нормального количественного и качественного состава кишечной микробиоты, и как иммуномодулятор с клинически и лабораторно доказанной эффективностью.

Действенность Биона 3 в профилактике и снижении тяжести ОРИ показана в 2 крупных двойных слепых рандомизированных испытаниях, проведенных в Германии.

В одном из исследований, в котором участвовали 477 добровольцев, выявлена способность Биона 3 при курсовом ежедневном приеме по 1 таблетке в течение зимнего или зимне-весеннего периода снижать в 2 раза общее количество дней с лихорадкой, частоту проявлений конъюнктивита и миалгии, на  $1/3$  — головной боли при простудных заболеваниях по сравнению с плацебо. Обнаружена выраженная тенденция, близкая к порогу статистической значимости ( $p=0,07$ ), по снижению заболеваемости ОРИ под влиянием Биона 3. Кроме того, отмечена тенденция по уменьшению продолжительности простудных заболеваний, выраженности назальных, фарингеальных, бронхиальных симптомов, а также гриппоподобного симптомокомплекса [32].

Во втором исследовании, выполненном с участием 479 добровольцев, в группе испытуемых, принимавших Бион 3 в зимне-весенний период, в среднем на 2 дня укорачивалась длительность эпизодов простудных заболеваний, в 4 раза уменьшалось число дней с лихорадкой, на  $1/3$  — выраженность бронхиальных симптомов в сравнении с референс-группой, в которой добровольцы принимали аналогичный мультивитаминно-мультиминеральный комплекс без пробиотических бактерий. Кроме того, выявлена тенденция к снижению выраженности назальных и фарингеальных симптомов [31]. Это свидетельствует, что за укрепление противоинфекционной активности в составе Биона 3 отвечают в первую очередь живые бактерии. Очевидно, что роль витаминов и минералов в этом отношении заключается главным образом в создании благоприятных условий для реализации иммуотропных эффектов комбинацией трех симбиотных штаммов Tgibion Harmonis™.

В обеих работах на фоне приема Биона 3 показаны существенные иммунологические сдвиги, совокупность которых можно расценить как системную активацию врожденных и адаптивных, в первую очередь клеточных, звеньев противоинфекционного иммунитета.

Основные клинические эффекты Биона 3, доказывающие его действенность как средства профилактики и снижения тяжести ОРИ, по результатам указанных исследований суммированы в табл. 1.

Кроме того, продемонстрирована иммуномодулирующая и клиническая эффективность Биона 3 у больных хроническим тонзиллитом [34]. В это исследование были включены 60 военнослужащих мужчин с компенсированной формой данного заболевания в возрасте 18—25 лет, находящихся в одинаковых условиях быта, питания и физических нагрузок. Из них 40 человек в дополнение к стандартной консервативной терапии принимали Бион 3 по 1 таблетке ежедневно в течение 12 нед, остальные 20 (контрольная группа) — только стандартное лечение.

У больных обеих групп исходно отмечали лейкопению, относительный лимфоцитоз, повышение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов CD19<sup>+</sup>, снижение абсолютного и относительного количества клеток CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>, показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста нейтрофилов. В слюне 100% обследованных военнослужащих с хроническим тонзиллитом выявлено значительное снижение уровня лизоцима и секреторного IgA. У большинства больных также установлен дефицит лактоферрина в слюне.

На фоне 12-недельного курсового приема Биона 3 произошло полная нормализация секреторного IgA и лактоферрина в слюне и частичное восстановление других исходно измененных системных и локальных иммунологических показателей.

Указанные лабораторные сдвиги коррелировали с высокой клинической эффективностью Биона 3. Период ремиссии хронического тонзиллита по сравнению с контролем увеличивался почти в 2 раза: с 3,5 до 6,5 мес.

Еще в одном исследовании показана способность Биона 3 корректировать иммунологические и микробиологические расстройства и снижать частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных колоректальным раком (табл. 2) [35]. В контексте настоящего обзора акцентируем внимание на том, что прием Биона 3 по 1 таблетке в сутки в течение 5 дней до операции и еще 30 сут спустя 5 дней после операции вызывал выраженную тенденцию к снижению частоты развития послеоперационных пневмоний.

Результаты этих работ доказывают способность Биона 3 усиливать противоинфекционную защиту за пределами ЖКТ, в частности в дыхательных путях и ЛОР-органах, причем этот эф-

Таблица 2. Влияние приема Биона 3 на частоту развития послеоперационных пневмоний и других инфекционных осложнений у больных КРР

Осложнение	Контрольная группа (n=25)	Основная группа (Бион 3; n=25)	p для различий между группами	
			критерий $\chi^2$ с поправкой Йетса	точный критерий Фишера
Пневмония	6 (24%)	2 (8%)	0,247	0,247
Инфекции области хирургического вмешательства	10 (40%)	3 (12%)	0,053	0,051
В том числе:				
нагноение раны	4 (16%)	1 (4%)	0,346	0,349
нагноение колостомы	3 (12%)	1 (4%)	0,602	0,609
несостоятельность анастомоза (культы прямой кишки)	2 (8%)	1 (4%)	1,000	1,000
ограниченный абсцесс	1 (4%)	0	1,000	1,000
Всего	16 (64%)	5 (20%)	0,004	0,002

фект обнаружен как у здоровых добровольцев, так и у больных с вторичным иммунодефицитным состоянием.

## Заключение

Медико-социальная значимость острых и рецидивирующих респираторных инфекций не вызывает сомнений. Проблема недостаточной эффективности этиотропной терапии и дефицита средств специфической профилактики инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов актуализирует применение действенных средств неспецифической иммуномодуляции для предотвращения и оптимизации лечения этих заболеваний. Повторные курсы антибактериальной терапии, которым подвергаются больные с частыми острыми или хроническими респираторными инфекциями, ведут к качественным и количественным нарушениям микробиоты различных биотопов организма человека, в том числе

ТК. При этом доказана роль кишечных симбионтов/комменсалов в поддержании иммунного гомеостаза не только в ЖКТ, но и за его пределами. Все это создает предпосылки для рационального поиска средств повышения устойчивости к респираторным патогенам среди пробиотиков. Соблюдение разработчиками и производителями современных требований к контролю эффективности и безопасности способствуют появлению на рынке пробиотиков, которые могут служить действенным инструментом для укрепления противoinфекционной защиты. Бион 3 является представителем последнего поколения комплексных пробиотиков, отвечает всем требованиям FAO/WHO, обладает доказанными иммунотропной активностью и клинической эффективностью, в связи с чем представляет собой средство выбора для профилактики и снижения тяжести инфекций респираторного тракта и ЛОР-органов.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Notter RH. *Lung surfactants: basic science and clinical applications*. New York: Marcel Dekker; 2000.
- Rogers GB, Shaw D, Marsh RL, Carroll MP, Serisier DJ, Bruce KD. Republished: Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Postgrad Med J*. 2015; 91(1078):463-470.  
doi:10.1136/postgradmedj-2014-205826rep.
- Калюжин О.В. Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции. *Российский алергологический журнал*. 2013;(3):45-56.
- Калюжин О.В. Возможности использования пробиотиков для укрепления противoinфекционной защиты в свете иммуногостатической роли микробиоты. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;27-2:12-25.
- Калюжин О.В. Пробиотики как современные средства укрепления противoinфекционной защиты: миф или реальность? *Русский медицинский журнал*. 2012;28:1395-1401.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464(7285):59-65.  
doi:10.1038/nature08821.
- The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howcroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. *The NIH Human Microbiome Project*. *Genome Res*. 2009;19(12):2317-2323.  
doi:10.1101/gr.096651.109.
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2015;26:26191.  
doi:http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.26191.
- Shade A, Peter H, Allison SD, Baho DL, Berga M, Bürgmann H, Huber DH, Langenheder S, Lennon JT, Martiny JB, Matulich KL, Schmidt TM, Handelsman J. Fundamentals of Microbial Community Resistance and Resilience. *Front Microbiol*. 2012;3:417.  
doi:10.3389/fmicb.2012.00417.
- Nami Y, Haghshenas B, Abdullah N, Barzegari A, Radiah D, Rosli R, Yari Khosroushahi A. Probiotics or antibiotics: future challenges in medicine. *J Med Microbiol*. 2015;64(2):137-146.  
doi:10.1099/jmm.0.078923-0.
- Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. High-Throughput Sequencing Reveals the Incomplete, Short-

- Term Recovery of Infant Gut Microbiota following Parenteral Antibiotic Treatment with Ampicillin and Gentamicin. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2012;56(11):5811-5820.  
doi:10.1128/AAC.00789-12.
12. Bush K. Alarming  $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13(5):558-564.  
doi:10.1016/j.mib.2010.09.006.
  13. Donabedian SM, Thal LA, Hershberger E, Perri MB, Chow JW, Bartlett P, Jones R, Joyce K, Rossiter S, Gay K, Johnson J, Mackinson C, Debess E, Madden J, Angulo F, Zervos MJ. Molecular Characterization of Gentamicin-Resistant Enterococci in the United States: Evidence of Spread from Animals to Humans through Food. *J Clin Microbiol.* 2003;41(3):1109-1113.  
doi:10.1128/JCM.41.3.1109-1113.2003.
  14. Weisser M, Oostdijk EA, Willems RJ, Bonten MJ, Frei R, Elzi L, Haltner J, Widmer AF, Top J. Dynamics of ampicillin-resistant Enterococcus faecium clones colonizing hospitalized patients: data from a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:68.  
doi:10.1186/1471-2334-12-68.
  15. Hevia A, Delgado S, Sánchez B, Margolles A. Molecular players involved in the interaction between beneficial bacteria and the immune system. *Front Microbiol.* 2015;6:1285.  
doi:10.3389/fmicb.2015.01285.
  16. Mu C, Yang Y, Zhu W. Crosstalk between the immune receptors and gut microbiota. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):622-631.  
doi:10.2174/1389203716666150630134356.
  17. Sánchez B, Gueimonde M, Peña AS, Bernardo D. Intestinal microbiota as modulators of the immune system. *J Immunol Res.* 2015;2015:159094.  
doi:10.1155/2015/159094.
  18. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал.* 2015;4:45-51.
  19. Johansson MA, Sjögren YM, Persson J-O, Nilsson C, Sverremark-Ekström E. Early colonization with a group of lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. Zimmer J, ed. *PLoS ONE.* 2011;6(8):e23031.  
doi:10.1371/journal.pone.0023031.
  20. Marschan E, Kuitunen M, Kukkonen K, Poussa T, Sarnesto A, Haahtela T, Korpela R, Savilahti E, Vaarala O. Probiotics in infancy induce protective immune profiles that are characteristic for chronic low-grade inflammation. *Clin Exper Allergy.* 2008;38:611-618.  
doi:10.1111/j.1365-2222.2008.02942.x.
  21. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:1.  
doi:10.1186/1472-6882-10-1.
  22. De los Angeles Pineda M, Thompson SF, Summers K, de Leon F, Pope J, Reid G. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Medical Science Monitor: Int Medical J Exper Clin Res.* 2011;17(6):CR347-CR354.  
doi:10.12659/MSM.881808.
  23. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, Fukase K, Inamura S, Kusumoto S, Hashimoto M, Foster SJ, Moran AP, Fernandez-Luna JL, Nuñez G. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem.* 2003;278(8):5509-5512.  
doi:10.1074/jbc.C200673200.
  24. Ярилин А.А. *Основы иммунологии.* М.: Медицина; 1999.
  25. FAO/WHO. Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation. FAO Food and Nutrition Paper 85. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2006. Available at: ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf. Accessed 28 December, 2015.
  26. Sanders ME, Akkermans LMA, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, Huys G, Levy DD, Lutgendorff F, Mack D, Phothirath P, Solano-Aguilar G, Vaughan E. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010;1(3):164-185.  
doi:10.4161/gmic.1.3.12127.
  27. Franz CM, Huch M, Abriouel H, Holzapfel W, Gálvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol.* 2011;151(2):125-140.  
doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.014.
  28. López P, González-Rodríguez I, Gueimonde M, Margolles A, Suárez A. Immune response to Bifidobacterium bifidum strains support Treg/Th17 plasticity. *PLoS One.* 2011;6(9):e24776.  
doi:10.1371/journal.pone.0024776.
  29. Dong H, Rowland I, Yaqoob P. Comparative effects of six probiotic strains on immune function in vitro. *Br J Nutr.* 2012;108(3):459-470.  
doi:10.1017/S0007114511005824.
  30. Yamamoto T, Kishida Y, Ishida T, Hanedano M. Effect of lactic acid bacteria on intestinally decomposed substance producing bacteria of human source. *Basics Clin.* 1986;20(14):123.
  31. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, Ott S, Hampe J, Schreiber S, Heller K, Schrezenmeir J. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium bifidum MF 20/5, Bifidobacterium longum SP 07/3 on common cold episodes: Double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutrition.* 2005;24:481-491.  
doi:10.1016/j.clnu.2005.02.006.
  32. Wrinkler P, de Vrese M, Laue Ch, Schrezenmeir J. Effect of a dietary supplement containing probiotic bacteria plus vitamins and minerals on common cold infections and cellular immune parameters. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(7):318-326.  
doi:10.5414/cpp43318.
  33. Tavemiti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutrition.* 2011;6(3):261-274.  
doi:10.1007/s12263-011-0218-x.
  34. Дюков Л.А., Шульга И.А. Взаимосвязь иммунологических расстройств и нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология.* 2008;3:98-103. Доступно по: [http://entru.org/files/j\\_rus\\_LOR\\_4\\_2008.pdf](http://entru.org/files/j_rus_LOR_4_2008.pdf). Ссылка активна на 28.12.2015.
  35. Калюжин О.В., Бунятян К.А., Инвиева Е.В., Ананьев Д.П., Матвеев Д.А., Митрохин С.Д., Винницкий Л.И. Бронхит в профилактике послеоперационных осложнений и коррекции расстройств иммунной системы и кишечной микрофлоры у больных колоректальным раком. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2013;1:67-74.

Поступила 01.03.2016