

DOI: 10.33741/3083-6883.43.08

УДК 616.155.392-036.11:576.8.06:616.002

ПРОБІОТИКИ ЯК МОДИФІКАТОРИ МІКРОБІОМУ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЛЕЙКЕМІЮ

Рибальська А. П., Горяїнова Н. В., Немировська Л. М., Мельник О. А.,
Сергутіна С. Ю., Скачкова Н. К.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Аналіз наукової літератури свідчить про важливість застосування пробіотиків як у профілактичному значенні, так і у клінічній практиці для нормалізації мікроекології біотопів хворих з метою запобігання інфекційних ускладнень в процесі лікування. Застосування пробіотичних штамів лакто- і біфідобактерій є важливим фактором корегування мікроекології біотопів людини та запобігання інфекційних запалень.

Мета. Дослідити комплексний вплив пробіотиків на мікробіологічні та імунологічні показники хворих на лейкемію та доцільність їх використання для запобігання розвитку інфекційно-запальних ускладнень у клінічній практиці гематологічних відділень.

Матеріали і методи. Обстежено 87 хворих на лейкемію, серед яких: 30 пацієнтів з хронічною лімфоїдною лейкемією, 15 осіб з хронічною мієлоїдною лейкемією та 42 пацієнта із діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії. Пацієнтам призначали пробіотичні препарати, стартерними культурами яких були лактобактерії, біфідобактерії, термофільні стрептококи. Мікробіологічні та окремі імунологічні показники хворих досліджувалися за загальноприйнятими методиками.

Результати. Під впливом пробіотикотерапії у біотопі кишечника пацієнтів спостерігали зменшення титру або елімінацію умовно-патогенних бактерій та відновлення представників нормофлори біотопу. Мікрофлора верхніх дихальних шляхів хворих характеризувалася покращенням за рахунок елімінації або зниження титрів вірогідних чинників інфекційно-запальних ускладнень. Застосування пробіотиків у хворих на лейкемію сприяло покращенню протиінфекційної функції організму за рахунок підвищення показників фагоцитарної ланки імунітету, зниження продукції гамма-інтерферону та аутоімунних антитіл до альфа-інтерферону.

Висновки: отримані результати підтверджують доцільність використання пробіотиків у хворих на лейкемію. Встановлено їх позитивні ефекти: корекція дисбіозу кишечника за рахунок відновлення ключових представників нормобіоти (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*); елімінація або зниження титрів умовно-патогенних бактерій у біотопах верхніх дихальних шляхів; підвищення завершеності фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів; імуномодулюючий вплив та потенційна роль у корекції аутоімунних порушень.

Ключові слова: хворі на лейкемію, мікрофлора біотопів, пробіотичні препарати.

PROBIOTICS AS MODIFIERS OF MICROBIOLOGY AND CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

Rybalska A. P., Goryainova N. V., Nemirovska L. M., Melnik O. A.,
Sergutina S. Yu., Skachkova N. K.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduktion. Analysis of scientific literature indicates the importance of using probiotics both prophylactically and in clinical practice to normalize the microecology of patients' biotopes in order to prevent infectious complications during treatment. The use of probiotic strains of lactobacilli and bifidobacteria is an important factor in correcting the microecology of human biotopes and preventing the risk of infectious inflammation.

Aim is to investigate the complex effect of probiotics on the microbiological and immunological parameters of patients with leukemia and the feasibility of their use to prevent the development of infectious and inflammatory complications in the clinical practice of hematology departments.

Materials and methods. We examined 87 patients with leukemia, including 30 patients with chronic lymphocytic leukemia, 15 patients with chronic myeloid leukemia, and 42 patients diagnosed with acute myeloid leukemia. Patients were prescribed probiotic preparations, the starter cultures of which were lactobacilli, bifidobacteria, and thermophilic streptococci. Microbiological and selected immunological parameters of patients were studied using standard methods.

Results. Under the influence of probiotic therapy, a decrease in the titer and/or elimination of conditionally pathogenic bacteria and restoration of representatives of the normal flora of the biotope were observed in the intestinal biotope of patients. The microflora of the upper respiratory tract of patients was characterized by improvement due to the elimination or reduction of titers of probable factors of infectious and inflammatory complications. The use of probiotics of patients with leukemia contributed to the improvement of the body's anti-infective function due to an increase in the indicators of the phagocytic link of immunity, a decrease in the production of gamma interferon and autoimmune antibodies to alpha interferon.

Conclusions. The obtained results confirm the feasibility of using probiotics in patients with leukemia. Their beneficial effects have been established, including: correction of intestinal dysbiosis through the restoration of key representatives of the normal microbiota (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*); elimination or reduction of opportunistic bacteria in the biotopes of the upper respiratory tract; enhancement of neutrophil granulocyte phagocytosis completion; immunomodulatory activity; and a potential role in the correction of autoimmune disorders.

Keywords: leukemia patients, biotope microflora, probiotic preparations.

Вступ

Аналіз наукової літератури свідчить про важливість застосування пробіотиків як у профілактичному значенні, так і у клінічній практиці для нормалізації мікроекології біотопів хворих з метою запобігання інфекційних ускладнень в процесі лікування. Найбільш вживаними вважають препарати, що

створені на основі композицій лактобактерій і біфідобактерій, як базових мікроорганізмів, та окремих коменсалів біотопів людини. Відомо, що пробіотики запобігають адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової оболонки, нормалізують мікрофлору та метаболізм кишечника, зокрема продукцію біологічно активних речовин, регулюють імунну систему та підвищують здатність організму протидіяти інфекційним захворюванням, включаючи післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення. Важливою властивістю пробіотичних культур є їхня здатність перешкоджати утворенню біоплівок MRSA-резистентними штамами *Staphylococcus aureus*, що становить ключовий механізм їх антирезистентності. Використання пробіотичних штамів лактобактерій і біфідобактерій розглядається як важливий чинник корекції мікроекології біотопів людини та зниження ризику розвитку інфекційно-запальних процесів [1, 2]. Додатково встановлено, що пробіотичні культури молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis*) здатні знижувати рівень холестерину в сироватці крові [3].

Важлива роль мікробіому біотопів у забезпеченні гомеостазу організму, зокрема у хворих, полягає у пригніченні проліферації злоякісних клітин, індукції в них оксидативного стресу та активації процесів апоптозу. Ключову функцію при цьому виконують представники молочнокислої нормофлори, насамперед біфідобактерії, які підтримують баланс імунної системи, конкурують із патогенними бактеріями шляхом колонізації слизових оболонок кишечника, зміцнюють кишковий бар'єр та модулюють склад мікробіоти. Доведено, що пробіотики, до складу яких входять молочнокислі бактерії родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, здатні пригнічувати транскрипцію і секрецію TNF- α у злоякісних клітинах шляхом цілеспрямованої блокади ключових клітинних прозапальних сигнальних шляхів. Також встановлено, що термічно інактивовані лактобактерії та біфідобактерії значно пригнічують проліферацію та індують апоптоз клітин раку молочної залози та колоректального раку [4, 5].

Сучасні методи генетичного аналізу підтверджують глобальну роль мікробіоти в регуляції фізіологічних, метаболічних і патогенетичних процесів в організмі людини. Встановлено, що понад 8% ДНК людини має мікробіомне походження. Деякі представники нормофлори кишкового біотопу та їхні метаболіти здатні підсилювати протипухлинну імунну відповідь і підвищувати ефективність хіміотерапії шляхом епігенетичної модифікації експресії генів, які відіграють ключову роль у контролі метаболічних процесів. До таких мікроорганізмів належать молочнокислі бактерії родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* [6].

Мета роботи – дослідити комплексний вплив пробіотиків на мікробіологічні та імунологічні показники хворих на лейкемію та доцільність їх використання для запобігання розвитку інфекційно-запальних ускладнень у клінічній практиці гематологічних відділень.

Матеріали і методи

Обстежено 87 хворих на лейкемію, серед яких: 30 пацієнтів з хронічною лімфоїдною лейкемією (ХЛЛ), 15 осіб з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) та 42 пацієнта із діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ).

Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 9 та отримували специфічну хіміо- й імунотерапію відповідно до клінічного варіанта захворювання.

Хворим призначали пробіотичні препарати, стартерними культурами яких були молочнокислі бактерії. Використовували бікомпонентний препарат (*Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium lactis* (BB-12)) та полікомпонентний препарат (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, *Pediococcus acidilactici*, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*). Тривалість застосування і дози пробіотиків відповідали інструкціям виробників.

Кількісний склад мікробіоти та видову ідентифікацію ізольованих мікроорганізмів визначали за морфолого-культуральними та фізіолого-

біохімічними характеристиками з використанням поживних середовищ: 5% кров'яний агар на основі агару Columbia, ВНІ-бульйон, D-coccosel agar (BioMerieux, Франція), жовточно-сольовий агар, Sabouraud Dextrose agar (Liofilchem, Італія), напіврідке середовище Гіса з манітом [7].

Фагоцитарні властивості нейтрофільних гранулоцитів (НГ) периферичної крові досліджували за показниками фагоцитарної активності (ФА), фагоцитарного числа (ФЧ) та індексу завершальної фази фагоцитозу (ІЗФ) з використанням музейного штаму *Staphylococcus aureus* 209P — до та після прийому пробіотиків.

Концентрації IFN- α , IFN- γ , IL-2 та аутоімунних антитіл до α -інтерферону у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних стандартних наборів реагентів. Реєстрацію результатів проводили на спектрофотометрі вертикального сканування (Thermo Labsystems Multiscan EX) при довжині хвилі 450 нм з референсною довжиною хвилі у діапазоні 620–655 нм.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакета Microsoft Excel 2010.

Дослідження проведене згідно з письмовою інформованою згодою учасників відповідно до принципів біоетики — із забезпеченням безпеки для здоров'я пацієнтів, дотриманням їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження впливу пробіотиків на коменсальну мікрофлору кишечника хворих на ГМЛ, ХМЛ і ХЛЛ встановлено, що у всіх групах збільшився відсоток осіб, із біотопу яких ізолювали аероби *Escherichia coli*, що є типовими представниками кишкової мікробіоти. Серед хворих на ГМЛ і ХМЛ значно зросло число пацієнтів із наявністю анаеробів (*Bifidobacterium sp.* – від 14,3 % та 29,6 %, відповідно, до 100,0 % хворих) та факультативних анаеробів (*Lactobacillus sp.* – від 71,4% та 57,1% до 83,3% й

100%, відповідно). Ентерококи реєстрували у всіх хворих як на початку, так і після закінчення курсу. Серед хворих на ГМЛ і ХЛЛ зменшилось число пацієнтів, із кишечника яких ізолювали дріжджі роду *Candida*. Слід враховувати, що хіміотерапевтичні препарати, які призначають хворим на лейкемію, та довготривалі курси лікування мають вкрай негативний вплив на стан слизової оболонки травного тракту, що ускладнює процес відновлення нормобіоценозу, тому підтримка мікроекології біотопу кишечника є вкрай важливим фактором для запобігання розвитку ІЗУ (табл.1).

Таблиця 1. Мікрофлора кишечника хворих на лейкемію у динаміці курсу пробіотикотерапії

Мікроорганізми, роди, види	Фізіоло- гічна норма, КУО/г	Кількість хворих, %					
		ГМЛ, n=21		ХМЛ, n=8		ХЛЛ, n=15	
		на початку курсу	після закін- чення	на початку курсу	після закін- чення	на початку курсу	після закін- чення
<i>Escherichia coli</i>	10^6 - 10^8	80,9	83,3	71,4	100,0	44,5	77,8
<i>Bifidobacterium sp.</i>	$\geq 10^8$	14,3	100	29,6	100	44,5	33,4
<i>Lactobacillus sp.</i>	$\geq 10^8$	71,4	83,3	57,1	100,0	77,8	66,7
<i>Enterococcus sp.</i>	10^6 - 10^8	95,2	100,0	100,0	100,0	100,0	88,9
<i>Candida sp.</i>	$\leq 10^4$	61,9	50,0	42,9	50,0	33,4	22,3
УПБ*	$\leq 10^4$	28,6	33,3	29,6	50,0	22,3	22,2

Примітка: *УПБ – умовно патогенні бактерії (*Proteus vulgaris*, *Enterobacter liguefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*).

Результати дослідження мікробіоти кишечника додатково представлені на рис.1-3. Слід зауважити, що стан мікрофлори кишечника хворих на ГМЛ та ХМЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії був схожим і визначався недостатністю анаеробної й факультативно-анаеробної ланок популяції на початку курсу та її відновленням до меж фізіологічної норми після закінчення (рис. 1, 2). У хворих на ХЛЛ початковий і остаточний стан мікробіоти були майже аналогічними, за виключенням показника кишкової палички (рис. 3).

Можливо, такі результати пов'язані із застосуванням різних препаратів у протокольному лікуванні хворих на мієлоїдну та лімфоїдну лейкемію.

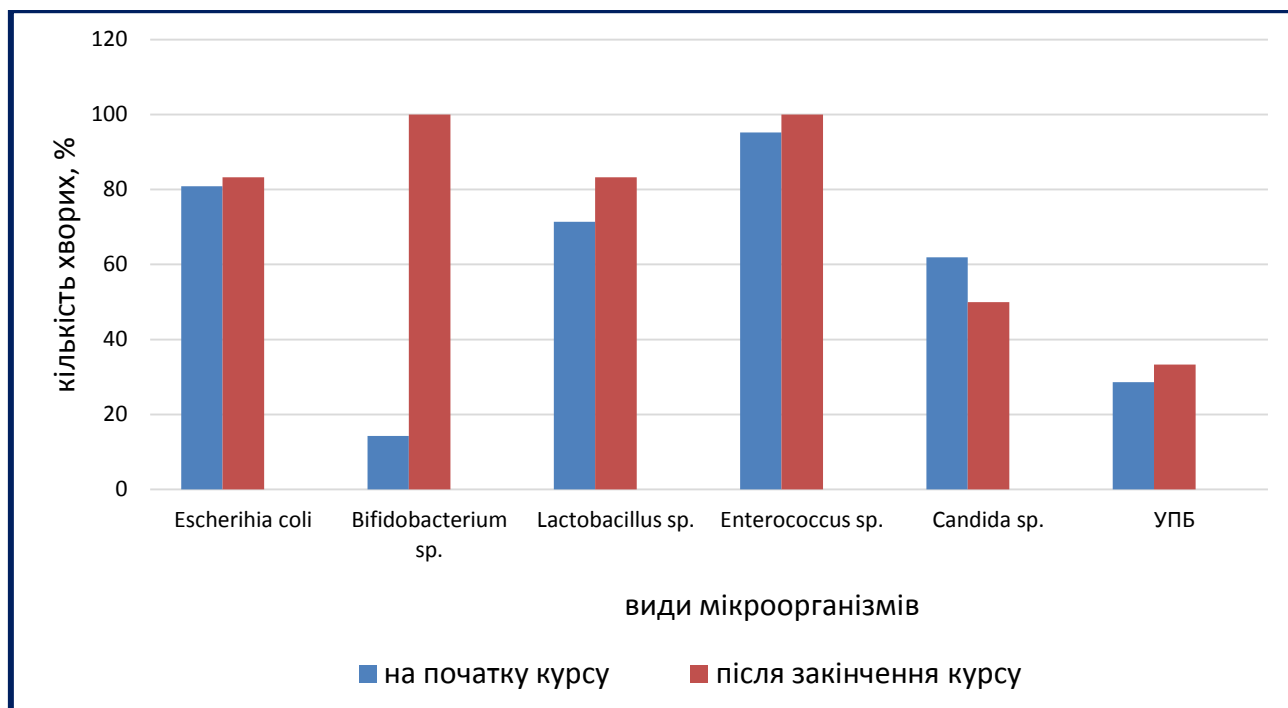


Рисунок 1. Мікрофлора кишечника хворих на ГМЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії

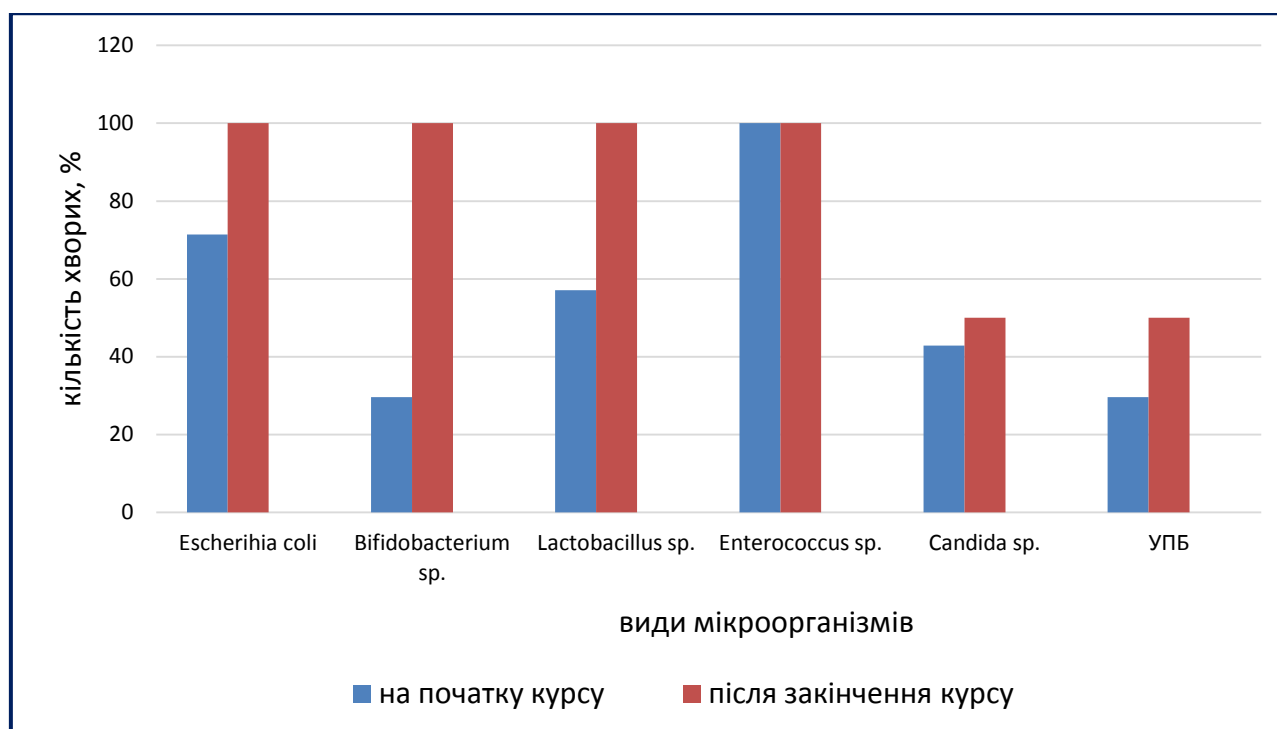


Рисунок 2. Мікрофлора кишечника хворих на ХМЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії

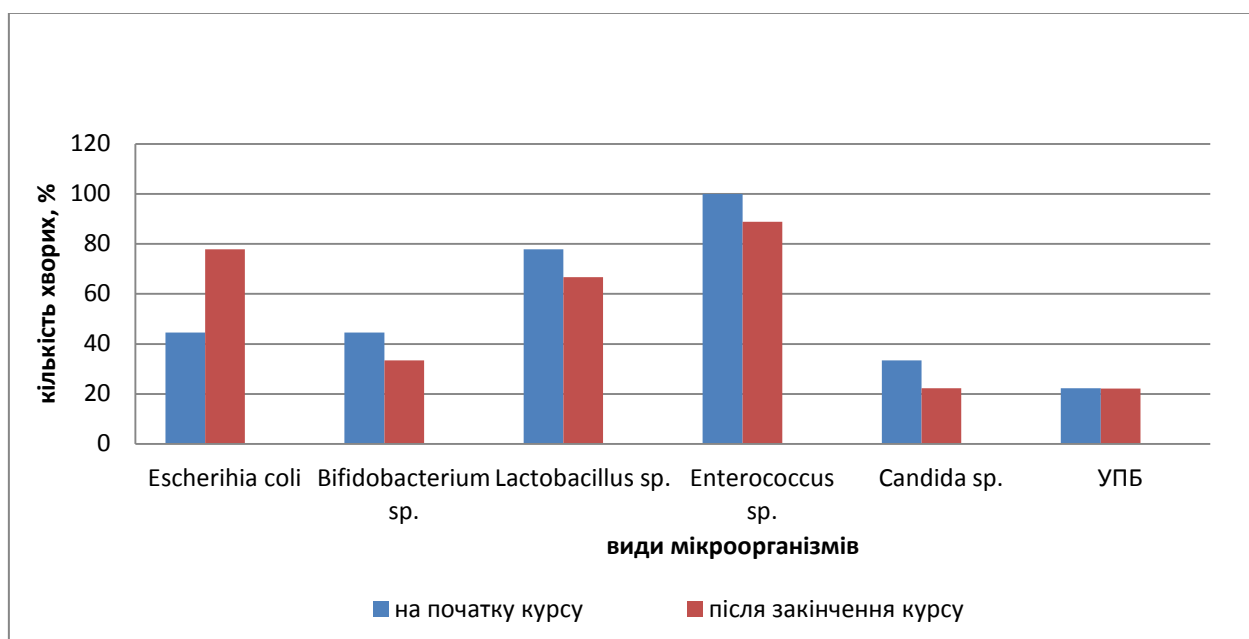


Рисунок 3. Мікрофлора кишечника хворих на ХЛЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії

Ретроспективний аналіз щодо використання пробіотиків у клінічній практиці гематологічних відділень, зокрема, визначення співвідношення штамів, аналогічних стартовим культурам пробіотику (лактобактерії і біфідобактерії) і умовно-патогенних бактерій у біотопі кишечника хворих свідчить на користь саме представників нормофлори. Так, після курсу пробіотикотерапії відсоток хворих, в яких спостерігалася позитивна динаміка показників лакто- і біфідобактерій, збільшився майже вдвічі. У третини хворих ізолювали умовно-патогенні бактерії (УПБ) як на початку, так і після закінченню курсу (табл. 2).

Таблиця 2. Співвідношення штамів лактобактерій, біфідобактерій та умовно-патогенних бактерій у складі мікробіоти кишечника хворих на гостру та хронічну лейкемію у динаміці пробіотикотерапії

Мікроорганізми	Кількість хворих			
	на початку курсу, n=36		після закінчення, n=28	
	абс	%	абс	%
<i>Lactobacillus</i>	17	47,22	24	85,71
<i>Bifidobacterium</i>	11	30,56	18	64,29
УПБ*	13	36,11	11	39,29

*Примітка: УПБ – умовно-патогенні бактерії

Слід зазначити, що УПБ мають бути присутніми у складі мікробіому кишечника практично здорових осіб, але у фізіологічно допустимій кількості – до 10^4 колонієутворюючих одиниць на 1 г (КУО/г), що сприяє готовності імунної системи до супротиву інфекційним запаленням. У хворих на лейкемію на тлі хіміотерапії та імунодефіциту зменшення титру або елімінація УПБ значно знижує розвиток ІЗУ, що дає змогу проводити лікувальний процес своєчасно й у повному обсязі.

Вкрай важливим фактором є вплив пробіотиків на мікрофлору біотопів верхніх дихальних шляхів (ВДШ), зокрема, носової порожнини і зіву, оскільки саме представники цих біотопів можуть бути чинниками вірогідних інфекційних процесів. Нормалізація мікробіому ВДШ сприяє запобіганню розвитку ІЗУ у хворих під час лікувальної терапії. Характеристику мікрофлори біотопів носової порожнини й зіву хворих на лейкемію у динаміці прийому бікомпонентного та полікомпонентного пробіотиків представлено у таблиці 3. Значну частину виділених культур складали бактерії роду *Staphylococcus* – *S. aureus*, *S. epidermidis* та *S. saprophyticus*, що зафіксовано у показниках: 30,0 % – 31,4 % (у разі прийому бікомпонентного пробіотика) та 33,8% – 36,4 % (у разі прийому полікомпонентного пробіотика) і свідчить про домінування цієї групи умовно-патогенних мікроорганізмів у біотопах ВДШ хворих. Друге місце за частотою виявлення посіли ізоляти роду *Streptococcus* (від 17,6 % до 21,5 %). Грацилікути роду *Moraxella*, а саме *M. catarrhalis*, які є одними з найпоширеніших збудників пневмонії, ізолювали з ВДШ пацієнтів до та після прийому пробіотиків у межах від 9,1 % до 14,9 %. Окрім властивих даним біотопам асоціантів таких, як: *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus* і *Lactobacillus*, було виділено і невластивих для цих біологічних ніш представників кишкової мікрофлори (*Enterococcus* sp. та грацилікути родини *Enterobacteriaceae*, серед яких *Klebsiella* sp.), що визначалися у титрах від 10^1 колонієутворюючих одиниць в 1 мл (КУО/мл) до 10^5 КУО/мл.

У результаті застосування бікомпонентного пробіотика у мікробіоценозах носової порожнини й зіву хворих на лейкемію визначено:

- елімінацію вірогідних бактеріальних чинників ІЗУ родів *Micrococcus*, *Moraxella*, *Enterococcus*, *Klebsiella* - у 57,1 % осіб;
- зниження титру УПБ роду *Enterococcus*, представників *S.aureus*, *S.saprophyticus*, *Corynebacterium sp.*, *Moraxella sp.* (до показників фізіологічної норми) – у 57,1 % осіб;
- наявність «прихованих патогенів»: *S.saprophyticus*, *S.epidermidis*, *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus sp.*, *Klebsiella sp.* – у 71,4 % хворих.

У мікробіоті ВДШ хворих, які приймали полікомпонентний пробіотик, спостерігали наступні позитивні зміни:

- елімінацію вірогідних бактеріальних чинників ІЗУ родів: *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Moraxella*, родини *Enterobacteriaceae* та виду *S.epidermidis* – у 50,0 % осіб;
- зниження титру мікроорганізмів відповідних таксономічних одиниць: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Moraxella sp.* й представників родини *Enterobacteriaceae* – у 40,0 % осіб;
- виявлення «прихованих патогенів»: *S.epidermidis*, *Enterococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Moraxella sp.*, представників родини *Enterobacteriaceae* – у 30,0 % хворих.

Таблиця 3. Характеристика мікробіоценозів носової порожнини і зіву хворих на лейкоз у динаміці пробіотикотерапії

Мікроорганізми роди, види	Бікомпонентний пробіотик, n=16				Полікомпонентний пробіотик, n=16				
	на початку курсу		після закінчення		на початку курсу		після закінчення		
	n	%	Титр, КУО/мл	n	%	Титр, КУО/мл	n	%	Титр, КУО/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	6,8	10 ² -10 ⁵	1	2,5	10 ³	5	7,7	10 ² -10 ⁶
<i>S. epidermidis</i>	14	18,9	10 ¹ -10 ⁴	7	17,5	10 ¹ -10 ⁴	16	24,6	10 ¹ -10 ⁵
<i>S. saprophyticus</i>	4	5,4	10 ¹ -10 ³	4	10,0	10 ² -10 ⁵	1	1,5	10 ⁶
<i>Streptococcus</i>	13	17,6	10 ² -10 ⁶	8	20,0	10 ⁴ -10 ⁶	14	21,5	10 ² -10 ⁶
<i>Enterococcus</i>	5	6,8	10 ¹ -10 ⁵	2	5,0	10 ⁴	3	4,6	10 ¹ -10 ²
<i>Micrococcus</i>	3	4,1	10 ³ , 10 ⁶	0	0	0	—	—	—
<i>Moraxella</i>	11	14,9	10 ³ -10 ⁵	5	12,5	10 ³ -10 ⁴	7	10,8	10 ³ -10 ⁵
<i>Corynebacterium</i>	5	6,8	10 ⁴ -10 ⁶	4	10,0	10 ⁴ -10 ⁶	4	6,2	10 ³ -10 ⁶
<i>Bacillus</i>	1	1,4	10 ³	0	0	0	—	—	—
<i>Lactobacillus</i>	2	2,7	10 ¹ , 10 ⁴	0	0	0	1	1,5	10 ²
<i>Actinomyces</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella</i> та інші	—	—	—	—	—	—	1	2,3	10 ⁴
представники родини	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	2,7	10 ⁴	2	5,0	10 ³	5	7,7	10 ⁴
<i>Candida</i>	4	5,4	10 ¹ -10 ⁴	6	15,0	10 ² -10 ³	5	7,7	10 ¹ -10 ²
Міцеліальні гриби	5	6,8	10 ¹	1	2,5	10 ¹	4	6,2	10 ¹
Усього	74	100,0	10 ¹ -10 ⁶	40	100,0	10 ¹ -10 ⁶	65	100,0	10 ¹ -10 ⁶
							44	100,0	10 ¹ -10 ⁶
							2	4,5	0
							6	13,6	10 ²
							2	4,5	0

За даними наукової літератури, пробіотики чинять позитивний вплив на імунний статус людини. Проведено дослідження щодо впливу пробіотичних культур на показники клітинного імунітету та продукцію окремих цитокінів у хворих на лейкемію. Результати визначення впливу пробіотичних препаратів на фагоцитарні властивості нейтрофільних гранулоцитів (НГ) периферичної крові пацієнтів із лейкемією наведено у таблиці 4. Показано, що після завершення курсу пробіотикотерапії у крові пацієнтів підвищувався функціональний потенціал НГ до внутрішньоклітинного бактеріального кілінгу — завершальної фази фагоцитозу (ІЗФ, $p < 0,05$), а також відзначалася тенденція до зростання фагоцитарної активності (ФА, $0,1 < p < 0,05$). Значення фагоцитарного числа (ФЧ) залишалося незмінним.

Таблиця 4. Показники фагоцитарної функції нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на лейкемію у динаміці пробіотикотерапії

Період дослідження	Показники фагоцитарної функції НГ		
	ФА, %	ФЧ, абс	ІЗФ, %
на початку курсу пробіотикотерапії	90,1 ± 1,7	17,0 ± 1,2	74,6 ± 3,2
після закінчення курсу	95,2 ± 1,7**	17,1 ± 1,4	84,6 ± 2,1*

Примітка. *) $p < 0,05$; **) $0,1 < p < 0,05$

Таким чином, застосування пробіотиків у хворих на лейкемію сприяє підвищенню протиінфекційного захисту організму, виявляє тенденцію до покращення поглинальної функції нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, що позитивно впливає на перебіг лікувального процесу та знижує ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ). У динаміці застосування пробіотиків (опосередкований вплив *in vivo* метаболітів молочнокислих бактерій) досліджено концентрацію цитокінів у пацієнтів двох груп: основна — хворі на гостру лейкемію, які отримували пробіотик; контрольна — практично здорові особи (донори крові). Результати досліджень наведено у таблицях 5, 6, 7, 8.

Таблиця 5. Концентрація інтерлейкіну- 2 в сироватці крові досліджуваних груп пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, М ± m	Концентрація ІЛ-2 пг/мл, М ± m
Хворі на гостру лейкемію, n=7	На початку курсу пробіотикотерапії	0,072±0,010	6,484±0,861
	після закінчення курсу	0,062±0,007	5,593±0,667
Практично здорові особи (донори крові), n=17		0,055±0,001	5,017±0,088

Примітка. В усіх випадках випадках $p > 0,05$.

За результатами досліджень визначено, що продукція інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) не змінювалась після застосування пробіотики. Концентрація інтерлейкіну-2 до застосування препарату становила (6,484±0,861) пг/мл, після застосування – (5,593±0,667) пг/мл ($p > 0,05$). Між значеннями показників у хворих на гостру лейкемію та у практично здорових осіб не було виявлено різниці щодо концентрації інтерлейкіну-2.

За результатами досліджень встановлено, що продукція інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) не змінювалась після застосування пробіотики. Концентрація ІЛ-2 до лікування становила (6,484 ± 0,861) пг/мл, після застосування – (5,593 ± 0,667) пг/мл ($p > 0,05$). Відмінностей між показниками у хворих на гостру лейкемію та практично здорових осіб щодо концентрації ІЛ-2 не виявлено (табл. 6).

Таблиця 6. Концентрація альфа-інтерферону в сироватці крові пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, М ± m	Концентрація ІНФ-α пг/мл, М ± m
Хворі на гостру лейкемію, n=4	На початку курсу пробіотикотерапії	0,044±0,002*	7,582±0,264*
	після закінчення курсу	0,045±0,001*	7,474±0,254*
практично здорові особи (донори крові), n=30		0,048±0,001	8,313±0,227

Примітка: *) $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих на ГЛ та практично здорових осіб до та після застосування пробіотики.

При визначенні концентрації гамма-інтерферону (ІНФ- γ) показники оптичної густини та концентрації досліджуваних зразків в основній групі як до прийому пробіотика, так і після закінчення прийому препарату були підвищені та відрізнялися від аналогічних показників практично здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблиця 7. Концентрація гамма-інтерферону у сироватці крові пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація ІНФ- γ пг/мл, $M \pm m$
Хворі на гостру лейкемію, $n=6$	до застосування пробіотика	$0,112 \pm 0,005^*$	$12,255 \pm 0,568^*$
	після застосування пробіотика	$0,098 \pm 0,005^*$	$10,723 \pm 0,502^*$
практично здорові особи (донори крові), $n=9$		$0,072 \pm 0,005$	$7,896 \pm 0,545$

Примітка: *) $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих на ГЛ та практично здорових осіб до та після застосування пробіотика.

За дослідженням щодо виявлення аутоімунних антитіл до альфа-інтерферону серед пацієнтів із гострою лейкемією визначено, що аутоімунні антитіла до ІНФ- α були присутні в усіх досліджуваних зразках на початку вживання пробіотичних препаратів. Проте, після закінчення курсу прийому пробіотика, їх концентрація знижувалася внаслідок чого показники не відрізнялися від практично здорових осіб (табл. 8).

Таблиця 8. Концентрація аутоімунних антитіл до альфа-інтерферону в сироватці крові пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація аутоімунних антитіл до ІНФ- α пг/мл, $M \pm m$
Хворі на гостру лейкемію, $n=11$	На початку курсу пробіотикотерапії	$0,075 \pm 0,002^*$	$1,016 \pm 0,0026^*$
	після закінчення курсу	$0,074 \pm 0,007$	$1,001 \pm 0,091$

Продовження таблиці 8

Досліджувані групи	Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація аутоімунних антитіл до ІНФ- α пг/мл, $M \pm m$
Практично здорові особи (донори крові), n=9	0,081 $\pm$ 0,001	1,092 $\pm$ 0,018

Примітка: *) $p < 0,05$ - порівняння показників хворих на гостру лейкемію до застосування пробіотики із такими у практично здорових осіб; в інших випадках $p > 0,05$.

Результати дослідження цитокінового статусу у хворих на гостру лейкемію, які отримували пробіотичний препарат, свідчать про відсутність впливу пробіотики на продукцію ІЛ-2, а також про його здатність знижувати рівень ІНФ- γ . Це супроводжується зменшенням інфекційного навантаження на організм пацієнтів та зниженням кількості аутоімунних антитіл до α -інтерферону у сироватці крові відносно показників практично здорових осіб.

Висновки

- Проведені дослідження дозволяють оцінити застосування пробіотиків як таке, що має низку доведених позитивних ефектів, серед яких:
 - корекція дисбіозу кишечника шляхом відновлення найважливіших представників нормобіоти – *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*;
 - елімінація або зниження титрів умовно-патогенних бактерій у біотопах верхніх дихальних шляхів пацієнтів;
 - підвищення показників завершеності фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів;
 - імуномодуючий ефект та потенційна роль у корекції аутоімунних порушень.
- Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших досліджень застосування пробіотичних препаратів на основі молочнокислих бактерій у клінічній практиці гематологічних відділень.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО «Дослідження шляхів подолання резистентності до антибіотиків умовно-патогенних мікроорганізмів у хворих з онкогематологічною патологією» (№ державної реєстрації 0123U101652).

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Виражаємо подяку Валентині Назарівні Зінченко – завідувачці ІІ гематологічного відділення – та Уляні Ігорівні Мельник – завідувачці І гематологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 7 за сприяння у проведенні досліджень.

Література

1. Safronova LA, Pylypiuk YV, Skorochod IO, Polova ZM. Probiotics and their potential for the prevention and treatment of infections. *Microbiological Journal*. 2024;(6):74-91. doi: 10.15407/microbiolj86.06.074
2. Івашко МВ, Бойко НВ. Вплив метаболітів пробіотичних штамів лактобактерій на клінічні ізоляти кишкової мікробіоти людини. *Microbiological Journal*. 2025;87:3-13. [Ivashko MV, Boyko NV. Effect of Metabolites of Lactobacillus Strains on Clinical Isolates of the Human Intestinal Microbiota. *Microbiological Journal*. 2025;87:3-13]. doi: 10.15407/microbiolj87.02.003.
3. Старовойтова С, Лазаренко Л, Бабенко Л, Демченко О, Кишко К. Відбір пробіотичних мікроорганізмів та їх композицій як основи для лінійки функціональних продуктів харчування з гіпохолестеринемічними властивостями. *Microbiological Journal*. 2024;86:3–17. [Starovoytova S, Lazarenko L, Babenko L, Demchenko O, Kyshko K. Selection of probiotic microorganisms and their compositions as a basis for a line of functional food products with hypocholesterolemic properties. *Microbiological Journal*. 2024;86:3–17]. doi: 10.15407/microbiolj86.03.003.
4. Чехун ВФ, Лихова ОО, Безденежних НО, Кукурудза ДВ, Лупан ВГ. Роль *Lactobacillus rhamnosus* gg у модифікації проліферації та апоптичної програми клітин раку молочної залози людини. *Онкологія*. 2023;1(25):16-23. [Chehun VF, Lykhova OO, Bezdenezhnikh NO, Kukurudza DV, Lupan VG. The role of *Lactobacillus rhamnosus* gg in the modification of proliferation and apoptotic program of human breast cancer cells. *Oncology*. 2023;1(25):16-23]. doi: 10.15407/oncology.2023.01.016
5. Козак ТП, Лихова ОО. Пригнічення проліферації та підвищення експресії проапоптотичних білків в клітинах раку молочної залози людини після їх співкультивування з *Bifidobacterium animals in vitro*. *Онкологія*. 2024;1(26):29-37. [Kozak TP, Lykhova OO. Suppression of proliferation and increased expression of proapoptotic proteins in human breast cancer cells after their co-cultivation with *Bifidobacterium animals in vitro*. *Oncology*. 2024;1(26):29-37]. doi: 10.15407/oncology.2024.01.029
6. Книш ОВ, Пахомов ОВ, Погоріла МС. Структурні та метаболічні деривати безклітинних екстрактів *Bifidobacterium bifidum* та *Lactobacillus reuteri*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(155):145-8. [Knysh OV, Pakhomov OV, Pogorila MS. Structural and metabolic derivatives of cell-free extracts of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus reuteri*. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2020;1(155):145-8]. DOI:10.29254/2077-4214-2020-1-155-145-148.
7. John G. Holt. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 9th ed. PhD: Grade 9–College, 1994. 816.

Стаття надійшла 30.09.2025 р.

Контакти: Алла Рибальська igtmicrob@ukr.net