

УДК 279.262:264-574.24

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В МИКРОЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Чепурная М.Н.¹, Бабич С. М.²

1 – НТУ «ХПИ», кафедра аналитической химии и биотехнологии

2 - ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України»

В последние два десятилетия концепция активного участия симбиотической микрофлоры человека в поддержании его здоровья и возникновении многих заболеваний завоевывает все большую популярность [1-9].

На сегодня известно, что многие микробиологические аспекты причин заболеваний основываются на признании того, что симбиотическая микрофлора является интегральной частью организма, его своеобразным внетелесным органом, который включает в себя миллиарды микроорганизмов (преимущественно анаэробных) и выполняет регуляторную функцию, тем самым, внося заметный вклад в физиологию человека [2, 6-8].

За последние несколько лет опубликовано множество данных, касающихся становления, состава, сукцессии симбиотной микрофлоры человека и животных, биохимических реакций, физиологических функций и патологических состояний, связанных с нею, принципов и приемов коррекции экологической системы «хозяин и его микрофлора» [3, 5, 7, 9].

Анализируя эти материалы, можно сделать вывод, что в естественных условиях обитания нет ни одного биохимического процесса, ни одной функции живых организмов, которые бы осуществлялись без прямого или опосредованного участия в них симбиотических микроорганизмов.

Микроорганизмы – не только определяющее звено возникновения и эволюции биосферы, важнейший фактор поддержания многообразия биологической жизни на нашей планете, но и, применительно, к человеку и животным являются главным биогенным фактором, определяющим здоровье или развитие заболеваний [10].

Основным местом обитания нормальной флоры кишечника является толстая кишка. По данным литературы, общая биомасса микробных клеток составляет около 1,5 кг [11]. К постоянным видам бактерий, обитающих в кишечнике, относят непрообразующие анаэробы (до 10^{12} КОЕ/г содержимого кишечника), такие как бактероиды, бифидобактерии, эубактерии, а также аэробы и факультативные анаэробы — стрептококки, лактобактерии, энтеробактерии (эшерихии), грибы.

По функциональной активности бактерии кишечника разделяются на три категории [12]:

- нейтральные микроорганизмы (например, *Staphylococcus saprophyticus*);
- потенциально патогенные микроорганизмы (например, *Salmonella spp.*);
- микроорганизмы, содействующие поддержанию здоровья макроорганизма и включающие определенные штаммы *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* и *E. coli*.

Функции микрофлоры пищеварительного тракта:

- морфокинетическое действие;
- регуляция газового состава, редокс потенциала, рН, реологических характеристик;
- участие в водно-солевом обмене, в том числе фракционирование изотопов химических элементов;
- процессинг пищевых продуктов (обеспечение первичной иммунологической толерантности к пищевым антигенам);
- участие в метаболизме белков, жиров и углеводов;
- участие в обеспечении эукариотических клеток энергией;
- терморегулирующая функция;
- регуляция рециркуляции желчных кислот и других макромолекул;
- продукция биологически активных соединений (аминокислоты, пептиды, амины, гормоны, витамины, жирные кислоты, дефензины, нейропептиды, оксид азота, другие микробные модулины);
- иммуногенная роль;
- обеспечение колонизационной резистентности;
- регуляция симбиоза прокариотических и прокариото-эукариотических клеток;
- модуляция функций цитохромов Р 450 в печени и продукция Р450-схожих цитохромов;
- детоксикация экзогенных и эндогенных токсических субстанций и соединений;
- мутагенная/антимутагенная активность;
- регуляция поведенческих реакций, в том числе аппетита, сна, настроения, циркадных циклов;
- хранилище микробного генетического материала;
- регуляция репликации и фенотипической экспрессии генов прокариотических и эукариотических клеток;
- регуляция запрограммированной гибели эукариотических клеток (апоптоза);
- участие в этиопатогенезе заболеваний.

Постоянное воздействие на живые организмы антимикробных, противоопухолевых и других препаратов, технологических пищевых добавок, промышленных ядов, пестицидов, радиации, стрессовых агентов любой природы ведет к нарушению симбиотической микробиологической системы, что сопровождается разнообразными экологическими и социальными неблагоприятными последствиями (распространение антибиотикорезистентных штаммов, селекция микроорганизмов с атипичными свойствами, формирование новых микробных сообществ, изменение фармакокинетики и биотрансформации лекарств и нутриентов, снижение эффективности химиотерапии и химиопрофилакти-

ки, расширение спектра заболеваний, связанных с микробным фактором, увеличение числа лиц со сниженной устойчивостью к инфекциям и т.д.) [13].

Таким образом, учитывая то, что в настоящее время частота распространения микробиологического дисбаланса превышает 90% и имеет тенденцию к постоянному увеличению, очевидной является необходимость приостановления дальнейшего разрушения микробиологического статуса людей [14].

Попытки воздействовать на биоценоз кишечника и через него — на здоровье человека, имеют долгую историю. Так, И. И. Мечников в 1910 г. первым провел исследования по возможности восстановления микрофлоры кишечника с помощью молочнокислой палочки (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) и обнаружил положительный эффект, оказываемый молочнокислыми бактериями на организм человека [15]. Развитие идеи И. И. Мечникова по целенаправленному изменению состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта путем энтерального введения культур молочнокислых бактерий в биотерапию и привело к созданию нового класса бактериальных препаратов, которые начали применять с 30-х годов прошлого столетия, содержащие лактобактерии и бифидобактерии — пробиотиков. Сам термин «пробиотики», означающий «за жизнь», возник позднее, как альтернатива термину «антибиотики», означающему «против жизни».

Наиболее современное определение пробиотиков было дано рабочей группой ВОЗ в 2002 г. «Пробиотики» — апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры [16].

Сегодня пробиотикам отводят важное место в качестве стратегических средств альтернативной медицины, направленных на поддержку и восстановление здоровья человека [17].

На сегодняшний момент известно, что использование пробиотиков может [18]:

- влиять на противоинфекционные защитные механизмы;
- обеспечивать иммуномодулирующее действие;
- улучшать барьерные функции;
- нормализовать метаболические процессы;
- изменять моторику и функциональное состояние кишечника.

По механизму действия препараты пробиотиков являются многофакторными лечебными средствами, имеющими антагонистическую активность в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, осуществляющими корригирующее влияние на биоценоз и стимулирующими репаративные процессы в кишечнике [19].

Пробиотики делятся на две группы — жидкие и сухие.

Сухие пробиотики производятся с использованием метода лиофильной сушки субстрата живых активных бактерий. Препараты выпускаются в виде порошка, таблеток, капсул и свечей. Такие препараты имеют длительные сроки хранения (до одного года) и не требовательны к соблюдению температурного режима при хранении.

Существенным их недостатком является то, что процесс лиофилизации переводит бактерии в состояние анабиоза (неактивное состояние). Для возвращения в активное физиологическое состояние им требуется 8-10 часов пребывания в кислой среде при температуре тела. За это время большая часть бактерий уже выводится из кишечника человека. Кроме того, у людей с дисбактериозом среда кишечника имеет нейтральную или даже щелочную реакцию. При этом отсутствуют условия для выхода бактерий из состояния анабиоза. Именно поэтому рекомендуется приготовление из сухих пробиотиков кисломолочных заквасок, где искусственно создается кислая среда и температура тела, и, следовательно, тогда бактерии поступают в организм человека «проснувшимися» [20]. Ещё одним значительным недостатком сухих пробиотиков является то, что в процессе лиофилизации микроорганизмы теряют специфические рецепторы, благодаря которым они способны заселять слизистую кишечника, вступая в непосредственный контакт с эпителиальными клетками [21]. Таким образом, бактерии, входящие в состав сухих форм, работают только в просвете кишечника, тогда как пристеночная микрофлора играет наиважнейшую роль в обеспечении жизненно-важных функций. В частности, слизистая кишечника, заселённая полезными бактериями, является мощным барьером, препятствующим попаданию вредных веществ во внутренние среды организма человека.

При производстве жидких пробиотиков в биореакторе создаются благоприятные условия для быстрого размножения определённых штаммов полезных бактерий. Микробные клетки остаются в активном состоянии и способны заселять слизистые сразу после попадания в организм человека, вытесняя патогенную и условно-патогенную микрофлору с них. Жидкие формы содержат целый ряд дополнительных лечебных факторов. Это продукты жизнедеятельности бактерий. Среди них очень важны низкомолекулярные жирные кислоты, в присутствии которых прекращает размножаться болезнетворная микрофлора. При лиофилизации они улетучиваются [22, 23].

Жидкая форма позволяет одновременно применять пробиотик на все слизистые и кожу (вагинально, перорально, закапывать в нос, полоскать ротовую полость, наносить на кожу и на волосистую часть головы, закапывать в уши).

На сегодняшний день наиболее часто используют специально подобранные пробиотические микроорганизмы (преимущественно представителей нормальной микрофлоры пищеварительного тракта) в виде пробиотических лекарственных препаратов,

биологически активных пищевых добавок или продуктов питания (табл. 1) [24]

Таблица 1 – Виды и штаммы микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. gasseri</i>
	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG
	<i>L. plantarum</i>	<i>L. plantarum</i> 299 v
	<i>L. reuteri</i>	
	<i>L. fermentum</i>	<i>L. fermentum</i> KLD
	<i>L. lactis</i>	
	<i>L. casei</i>	<i>L. shirota</i>
	<i>L. bulgaricum</i>	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. infantis</i> BB536
	<i>B. bifidum</i>	
	<i>B. breve</i>	
	<i>B. adolescentis</i>	
	<i>B. animalis</i>	<i>B. lactis</i> Bb 12
<i>Streptococcus spp.</i>	<i>S. thermophilus</i>	
<i>Enterococcus spp.</i>	<i>E. faecium</i>	
	<i>E. faecalis</i>	
<i>Saccharomyces spp.</i>	<i>S. boulardi</i>	
<i>Bacillus spp.</i>	<i>B. subtilis</i>	
	<i>B. cereus</i>	
	<i>B. licheniformis</i>	

Согласно современным требованиям бактерии, входящие в состав пробиотиков, должны обладать следующими свойствами [1, 12]:

- быть изолированы из организма тех видов животных и человека, для которых они и будут предназначены;
- обладать полезным воздействием на организм хозяина, подтвержденным лабораторными исследованиями и клиническими наблюдениями;
- обладать антагонизмом к патогенным и потенциально патогенным микроорганизмам;
- минимальной способностью к транслокации из просвета пищеварительного тракта во внутреннюю среду макроорганизма при введении в больших количествах, при длительном использовании они не должны вызывать побочные эффекты;
- колонизационным потенциалом (быть устойчивыми к низким значениям pH, желчным кислотам, антимикробным субстанциям, продуцируемым индигенной микрофлорой; хорошо адгезироваться к эпителию соответствующих слизистых оболочек);
- стабильными характеристиками как в клиническом, так и в технологическом плане;
- высокой скоростью роста и размножения в условиях, близким таковым в кишечном тракте;
- иметь четкую физиолого - биохимическую и генетическую маркировку как для исключения фальсификации, так и для периодического контроля иден-

тичности исходных пробиотических штаммов и производственных культур в процессе их эксплуатации.

Пробиотические бактерии проявляют свою активность на трех уровнях организма [12]:

- взаимодействие в системе микроб — микроб (первый уровень);
- взаимодействие в системе микроб — эпителий пищеварительного тракта (второй уровень);
- взаимодействие в системе микроб — иммунная система (третий уровень).

На первом уровне пробиотические бактерии ингибируют жизнедеятельность патогенных и потенциально патогенных штаммов в результате конкуренции за питательные вещества, а также способности продуцировать «бактериоцины» и другие субстраты с противомикробной активностью.

На втором уровне пробиотические бактерии препятствуют адгезии или вытесняют патогенную или потенциально патогенную микрофлору, что обеспечивает колонизационную резистентность и повышает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника, препятствуя транслокации кишечных бактерий во внутреннюю среду макроорганизма. В реализации данной функции принимают участие метаболиты нормальных бактерий, основными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты и молочная кислота. Короткоцепочечные жирные кислоты являются основным источником

питания эпителия кишки, способствуют его регенерации и росту, улучшают всасывание электролитов и воды, участвуют в адаптации толстой кишки к ее содержимому, влияют на моторику ЖКТ (снижают тонус желудка и замедляют эвакуацию, препятствуют забросу содержимого толстого кишечника в тонкую кишку, нормализуют моторику толстой кишки). Молочная кислота подавляет рост и колонизацию слизистой оболочки патогенной микрофлорой, препятствуя ее адгезии к кишечному эпителию и приводит к восстановлению нормального состава кишечной микрофлоры. Таким образом, пробиотики не только предотвращают колонизацию слизистой оболочки патогенами, но и способствуют стабилизации эпителиального барьера, предотвращая транслокацию бактерий во внутреннюю среду, а также участвуют в регуляции моторной функции кишечника [25, 26].

Важным механизмом действия пробиотиков (третий уровень) является участие в активации защитных местных и общих иммунных реакций, а также формирование иммунологической толерантности макроорганизма. Известно, что слизистая оболочка ЖКТ обладает собственной лимфоидной тканью и относится к одному из независимых компонентов иммунной системы, известной как ассоциированная с ЖКТ лимфоидная ткань (*gut-associated lymphoid tissue*). При нормальном ее функционировании растворимые бактериальные субстраты и частички, размером до 150 мкм, а также бактерии проникают в лимфоидную ткань двумя путями: в результате персорбции и за счет их транспортировки специальными М-клетками, расположенными в слизистой оболочке кишки в зоне лимфоидных фолликулов. В дальнейшем они вступают в контакт с образ-распознающими рецепторами эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, главным образом, с Toll-подобными рецепторами (TLR — *Toll-like receptors*), распознающими экзогенные и эндогенные чужеродные субстанции. В результате, посредством цепи последовательных биологических сигналов, включается продукция широкого спектра медиаторов: провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, регуляторных пептидов процессов регенерации и апоптозов и др. [27].

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее оптимальным решением проблемы дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта является применение препаратов-пробиотиков, являющихся многофакторными лечебными средствами и способными проявлять свою активность на разных уровнях организма человека. Следовательно, научно-обоснованное применение пробиотиков является важным фактором в восстановлении и сохранении здоровья человека.

References

1. Shenderov, B. A. Medical microbial ecology and functional food. Probiotics and functional food [Text] /

- B. A. Shenderov // — Moscow: Grant. - 2001. — V. 3. - P. 288.
2. Bengmark, S. Synbiotic treatment in Clinical Praxis [Text] / S. Bengmark // In: Host Microflora Crosstalk. Old Herborn University Seminar. — 2003. - № 16. — P. 69-82
3. Shenderov, B. A. Probiotics, prebiotics and sinbiotics.. Common problems and favorite [Text] / B. A. Shenderov // Food ingredients. Raw materials and additives. — 2005. - № 2. — P. 23-26
4. Valyshev, A. V. Microbial ecology human digestive tract [Text] / A. V. Valyshev, F. G. Gil'mutdinova // Human Ecology of Microorganisms / Ed. O. V. Bukharin. — Ekaterinburg: Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, 2006. - P.169-290.
5. Krasnopolsky, Yu. M. Probiotics for intestinal disbacteriosis therapy and prevention [Electronic resource]. / Yu. M. Krasnopolsky Ю. // Ukrainian medichny journal. - 2011. - № 2. — P. 9.
6. Kartashova, O. L. Microflora of the human skin [Text] / O. L. Kartashova, B. Ya. Usvyasov // Human Ecology of Microorganisms / Ed. O. V. Bukharin. — Ekaterinburg: Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, 2006. - P.61-102.
7. Jankowski, D. S. microflora and human health [Text] / D. S. Yankowsky, G. S. Dument // — Kyiv.: TOV Ruta Tours, 2008. — P.552.
8. Voida, Y. V. Microecology rights and the role of probiotics in the treatment of inflammatory diseases in obstetrics and gynecology [Text] / Y. V. Ю. B. Voida, N. L. Solonina // Annals of Mechnikov Institute. — 2012. - № 2. — P. 27-37.
9. Shenderov, B. A. Current state and prospects of development of the concept of Probiotics, prebiotics and synbiotics [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>
10. Medical microbiology, virology and immunology [Text]: [textbook for high schools]: ed. Acad. RAMS A. A. Vorobyov. — Moscow: MIA, 2004. —P. 691 with.: yl. — 5000 ekz. — ISBN 5-89481-209-7.
11. Grigoriev, P. Y. Violation of the normal composition of intestinal microflora, the clinical significance and problems of therapy [Text] / P. Y. Grigoriev, E. P. Yakovenko // Moscow: Toolkit, 2000. — P. 15.
12. Kovtun, A. V. Use of probiotics in clinical practice [Text] / A. V. Kovtun, A. V. Yakovenko // The attending physician. - 2011. - № 10.
13. Shenderov, B. A. Medical microbial ecology and functional food [Text] / B. A. Shenderov // Moscow: Grant. - 1998. - V.1. — P. 413.
14. Holzapfel, W.H. Introduction to pre- and probiotics [Text] / W. H. Holzapfel, U. Shillinger // Food Research International. — 2002. - V.35. — P. 109-116.
15. Kornienko, E. A. Modern principles of selection of probiotics [Text] / E. A. Kornienko // Kids infection. - 2007. - № 3. - S. 64-69.
16. English-Russian glossary of key terms on vaccinology and immunology [Electronic resource] // World Health Organization. - 2009. — 110 p. — Access mode:

http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0013/102172/E92773.pdf

17. Harbarth, S. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control [Text] / S. Harbarth, M. Samore // *Emerg. Infect. Dis.* — 2005. — V. 11, № 6. — P. 794-801.

18. Копча, В. С. Probiotics : thinking in terms of their quality, efficiency, antibiotic resistance and security [Text] / В. С. Копча // *News of medicine and farmatsii.* - 2010. - № 20.

19. The history of probiotics creation [Electronic resource]. — Access mode : <http://vetom.ru/content/view/457>

20. Dry and liquid probiotics [Electronic resource]. — Access mode : <http://www.laktomir.ru/subie-zidkie2.html>

21. Characteristics of prebiotics and probiotics [Electronic resource]. — Access mode http://www.pischevie-voлокна.ru/?Mikroflora_kishechnika_Disbakterioz/Harakteristika_prebiotikov_i_probiotikov

22. Krasnopolsky, Yu. M. Probiotics for intestinal disbacteriosis therapy and prevention [Electronic resource]. — Access mode : <http://doctor.itop.net/ArticleItem.aspx?ArticleId=195>

23. Jankowski, D. S. Microflora and human health [Text] / D. S. Jankowski, G. S. Dyment // *Kyiv : TOV Ruta Tours.* - 2008. — P. 552.

24. Shenderov, B. A. Scientific and applied and biotechnological aspects of microbial ecology of the human and animal [Electronic resource]. - Access mode : <http://elib.bsu.by/bitstream/123456789/14804/1/145.pdf>

25. Bondarenko, V. M. Probiotics, prebiotics and synbiotics [Text] / V. M. Bondarenko, N. M. Grachev // *Farmateka.* - 2003. - №7. — P. 56-63.

26. Rambaud, J. C. Gut microflora [Text] / J. C. Rambaud, J. P. Buts, G. Corthier // *Digestive physiology and pathologie.* Paris : John Libbey Eurotext. - 2006.

27. Bondarenko, V. M. Molecular and cellular mechanisms of therapeutic action of probiotics [Text] / V. M. Bondarenko // *Farmateka.* - 2010. - № 2. — P. 26-32.

УДК 279.262:264-574.24

РОЛЬ ПРОБИОТИКОВ В МИКРОЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Чепурная М.Н., Бабич Є. М.

На сегодняшний день количество дисбиотических нарушений в микрофлоре желудочно-кишечного тракта возрастает, что является последствием многих факторов: влияния негативных факторов окру-

жающей среды, бесконтрольное употребление антибиотиков, снижение адаптационных возможностей организма и др. Для решения проблемы дисбиозов в клинической практике широкое применение находят препараты пробиотиков. В обзоре рассмотрены свойства пробиотиков, их влияние на организм человека и механизмы действия пробиотиков. Изложены современные требования, предъявляемые к пробиотическим микроорганизмам и препаратам-пробиотикам.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, дисбактериоз, пробиотики.

УДК 279.262:264-574.24

РОЛЬ ПРОБИОТИКІВ У МІКРОЕКОЛОГІЇ ЛЮДИНИ

Чепурна М.М., Бабіч Є. М.

На сьогодні кількість дисбіотичних порушень у мікрофлорі шлунково-кишкового тракту зростає, що є наслідком багатьох чинників: впливу негативних факторів навколишнього середовища, неконтрольованого вживання антибіотиків, зниження адаптаційних можливостей організму та ін. Для вирішення проблеми дисбіозів в клінічній практиці широкое застосування мають препарати пробіотиків. В огляді розглянуті властивості пробіотиків, їх вплив на організм людини і механізми дії пробіотиків. Викладено сучасні вимоги, що висуваються до пробіотичних мікроорганізмів та до препаратів - пробіотиків.

Ключові слова: мікрофлора кишківника, дисбактеріоз, пробіотики.

UDC 279.262:264-574.24

THE ROLE OF PROBIOTICS IN HUMAN MICROECOLOGY

Chepurnaya M. N., Babich E. M.

Today the number of violations in dysbiotic microflora of the gastrointestinal tract increases. This is a consequence of many factors: the effect of negative environmental factors, the uncontrolled use of antibiotics, reduced adaptive capacity of the organism, etc. Probiotic preparations are widely used in the clinical practice to solve the problem of dysbiosis. The properties of probiotics, their impact on the human body and mechanisms of actions of probiotics are presented in the review. The modern requirements for probiotic microorganisms and preparations-probiotics are described in the article.

Key words: intestinal microflora, disbacteriosis, probiotics.