

## ШТАММ-СПЕЦИФИЧНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ, КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИХ НАЗНАЧЕНИЯ

Иванько О.Г., Радутная Е.А., Круть А.С., Пидкова В.Я.,  
Пащенко И.В., Кизима Н.В., Пацера М.В.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

В последние годы на фармацевтическом рынке Украины появилось огромное количество пробиотических препаратов. Значительно изменилось понимание механизмов их действия. Целью настоящей публикации является попытка предложить некоторые сведения о современных пробиотиках, которые будут полезны при их выборе практическим врачом.

Пробиотиками в настоящее время считают живые микроорганизмы, которые при введении внутрь в достаточном количестве, способны оказывать положительное влияние на здоровье организма. В этом определении, предложенном FDA/WHO в 2003 году, отмечены ключевые понятия пробиотической теории. Данное определение, вероятно, будет дополняться. Термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых клинических исследованиях конкретную пользу для здоровья человека на организменном, органном, клеточном уровнях [1]. Наиболее часто используются как пробиотики штаммы лактобактерий и бифидобактерий. Участие бифидобактерий в ферментации углеводов позволяет включить их вместе с некоторыми кокковыми бактериями (*Lactococcus*, *Streptococcus thermophilus* и др.) в обширную пробиотическую группу бактерий молочной кислоты (БМК). Также как пробиотики с успехом используют не-БМК микроорганизмы – дрожжевые грибки *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)* и некоторые штаммы кишечной палочки. Наконец, к пробиотическим микробам следует отнести не-БМК спорообразующие бактерии, в частности, штаммы вида *Bacillus clausii*. Таким образом, рабочая группировка пробиотических микроорганизмов может быть проведена в соответствии с классом пробиотического микроорганизма (бактерии или дрожжевые грибки). Пробиотические бактерии подразделяются на БМК и не-БМК, а также на спорообразующие и неспорообразующие. Важным компонентом классификации обязательно является вид и штамм микроорганизма в соответствии с международной альфа-номерологической классификацией, так как физиологические эффекты пробиотического микроорганизма штамм-специфичны.

При назначении препарата, кроме штамм-специфичности, должны учитываться вопросы выбора дозы пробиотических микробов, сохранивших свою жизнеспособность на момент использования пробиотика и фармакодинамики – успешности преодоления кислотной среды желудка и двенадцатиперстной кишки, содержащей желчь. Значение имеет и фармакокинетика микробного препарата – время активации микробов. Восстановление жизнеспособности бактериальных клеток может происходить быстро, в течение первых часов после приема, что соответствует пребыванию их в тонком кишечнике или позже,

через 6-8 часов при их продвижении в толстый кишечник. Важнейшим фармакокинетическим параметром пробиотика является время элиминации. Чем продолжительнее время элиминации, тем больше вероятность того, что пробиотические микробы проявляют свойства мукотрофных, то есть способных персистировать и даже размножаться в кишечнике человека.

В настоящее время, несмотря на некоторые различия в отношении конкретных представителей, эффективной дозой для большинства штаммов является как минимум  $10^9$  живых на момент назначения колониеобразующих клеток [2,3,4]. Для хранения и доставки препарата в кишечник часто используется лиофилизация и кислотозащитные капсулы. У детей младшей возрастной группы предпочтительно использование суспензий. Дополнительные консерванты и наполнители лекарства также должны быть приняты во внимание, так как способны спровоцировать у пациента проявления аллергии. В большинстве случаев рекомендован прием пробиотиков сразу после еды, а также в утренние и дневные периоды суток, когда рН желудка естественным образом повышается, что уменьшает повреждающее действие на пробиотик. Наконец, нужно учитывать антибактериальную устойчивость пробиотического штамма, если необходимо совместное применение антибиотика и пробиотика, например, для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи. Природная антибиотикорезистентность при отсутствии факторов инвазивности и генов антибиотикорезистентности – важнейшие составляющие официального паспорта штамма препарата, которым должен быть обеспечен каждый пробиотик, гарантирующие безопасность применения для человека и окружающей среды.

Беспорные доказательства эффективности конкретных штаммов пробиотических микроорганизмов связаны с их использованием для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы. Многие пробиотические микробы выделяют антибиотики, кишечные антисептики (молочную кислоту, этанол и др.) и дефензины как факторы, препятствующие патогенной бактериальной и вирусной колонизации кишечника, и которые могут быть полезны при профилактике и лечении нетяжелых кишечных инфекций бактериальной и вирусной природы, синдрома раздраженного кишечника, воспалительных заболеваний кишечника, в частности, неспецифического язвенного колита и некротизирующего энтероколита у новорожденных. Взаимодействие пробиотических микробов с лимфоидными образованиями тонкого кишечника (Пейеровыми бляшками) может использоваться для модификации иммунных реакций, в том числе профилактики и лечения атопического дерматита, вызванного пищевой аллергией. Кроме того, некоторые живые пробиотические аэробные микроорганизмы синтезируют вещества – микронутриенты, необходимые для поддержания здоровья человека (бутират и др. короткоцепочные жирные кислоты, питающие колоноциты, витамины группы В и К<sub>2</sub>, серотонин др.) [1].

Нами проведен сравнительный анализ четырех наиболее часто применяющихся пробиотиков-брендов Украины и показана штамм-специфичность их действия.

Лацидофил является пробиотическим препаратом, который был создан Институтом Rosell-Llalemand (Канада) [5]. Лацидофил состоит из двух типичных БМК-штаммов живых бактерий *Lactobacillus rhamnosus Rosell-11* и *Lactobacillus acidophilus Rosell-52*. Оба штамма были выделены в 1935 году из дегидрированного ферментированного молока и имеют свои генетические паспорта. Микробы лиофилизуют и помещают в капсулы в виде порошка или суспензии. Главным назначением применения штаммов Лацидофила является предупреждение развития антибиотик-ассоциированной диареи за счет снижения колонизирующей активности и токсинообразования в толстом кишечнике микроорганизма *Clostridium difficile*, как важнейшего патогена заболевания [6].

Энтерол (“Biocodex”, Франция) содержит порошок лиофилизированных одноклеточных дрожжей штамма *Saccharomyces boulardii*, выделенного в 1923 году Анри Булардом из плодов манго. Препарат обладает антидиарейной активностью и может быть использован для лечения антибиотик-ассоциированной диареи [4]. Несмотря на то, что штамм в кишечнике не проявляет колонизирующих свойств и очень быстро выводится в неизменном виде, применять штамм *Saccharomyces boulardii* более 14 дней не рекомендуют. Активность пробиотика снижается при применении противогрибковых антибиотиков. Имеются сведения о возникновении локальных вспышек фунгемии при попадании *Saccharomyces boulardii* на раневые поверхности больных, проходивших лечение в отделения интенсивной терапии [1].

Мутафлор – пробиотик, созданный “Ardeypharm” (Германия) на основе уникального штамма кишечной палочки *E. Coli Nissle 1917*. Принадлежит к числу не-БМК комменсалов человека. Обладает выраженными колонизирующими толстый кишечник свойствами, проявляя благодаря возможности передвигаться в поверхностном слое муцина, свойства мукотрофного кишечного микроорганизма с длительным периодом элиминации. Будучи аэробным микробом, потребляет кислород, возникающий при микробном метаболизме углеводов, спиртов и других субстратов с выделением уксусной кислоты. При этом анаэробная среда в кишечнике стабилизируется, что благоприятно сказывается на состоянии всей естественной анаэробной микробиоты толстого кишечника. В свою очередь уксусная кислота обладает мягким послабляющим действием, что используется для лечения и профилактики хронических запоров. Свойства бактерий штамма *E. Coli Nissle 1917* восстанавливать целостность защитного слоя муцина в кишечнике используется при синдроме раздраженного кишечника и профилактике обострений неспецифического язвенного колита. При этом заболевании применение пробиотического штамма *E. coli Nissle 1917* было сравнимо по эффективности с применением месалазина [7].

Энтерожермина (“Sanofi-Aventis”, Франция) – пробиотический препарат, который относят к числу энтероантисептиков, введен в клиническую практику в 1958 году. Состоит из 4 штаммов (OC, NR, T и SIN), Грам (+), факультативных аэробных, полиантибиотикорезистентных, спорообразующих не-БМК, микроорганизмов *Bacillus clausii*. Споры микроорганизмов чрезвычайно устойчивы при хранении и при воздействии соляной кислоты желудка и желчных кислот двенадцатиперстной кишки после приема внутрь. В слое муцина после прорас-

тания вегетативные формы *Bacillus clausii* неподвижны и для человека не патогенны. Штаммы обладают уникальными терапевтическими свойствами, благодаря чему они были признаны пробиотиком «нового поколения». Доказаны их профилактические и лечебные свойства в отношении Грам (+) бактериальных кишечных патогенов, в том числе *Clostridium difficile* при антибиотик-ассоциированном энтероколите, а также в отношении энтеропатогенных рота- и аденовирусов вследствие выработки пробиотическими микроорганизмами дипиколиновой кислоты, других энтеросептиков из группы лантибиотиков и дефензинов [8]. Известно, что применение пробиотика с первого дня антибиотикотерапии способствует устранению таких побочных реакций как диарея, абдоминальная боль, тошнота. Взаимодействие с лимфоидными образованиями тонкого кишечника проявляется эффектами иммуномодуляции – стимулируется выработка моноцитами фактора некроза опухоли-альфа и активизируются Th1 адаптивные иммунные и воспалительные реакции и клеточные защитные гены. Штаммы OC, NR, T и SIN *Bacillus clausii* – активные продуценты микронутриентов (короткоцепочечных жирных кислот, витаминов группы В и витамина К<sub>2</sub>, в котором грудные дети испытывают дефицит). Высокая надежность доставки в кишечник достаточных количеств микробных тел, отсутствие вспомогательных веществ в препарате, безопасность для пациента и его окружения, а также для среды обитания человека, дополняют общую характеристику этих микроорганизмов [9].

Таким образом, современные пробиотики, с изученными штамм-специфическими эффектами рассчитаны на помощь организму, естественным образом имеющему кишечную флору. Многие из них используются для лечения и профилактики развития диареи, вызванной применением антибиотиков, или как часть комплексного лечения вызванного антибиотиками дисбиоза. В исследованиях были показаны различные эффекты пробиотиков при острых и хронических желудочно-кишечных заболеваниях, включая рота- и аденовирусные диареи, энтеропатогенные *E. Coli* гастроэнтериты («диареи путешественников»), *Helicobacter pylori*-инфекцию, воспалительную болезнь и синдром раздраженного кишечника и др. Многие штаммы пробиотиков были исследованы в отношении воздействия на иммунитет, хотя для его подтверждения требуется больше теоретических и экспериментальных доказательств. Наконец, пробиотики могут выступать своеобразными адаптогенами, позитивно влияя на микронутриентное обеспечение организма человека биологически активными веществами – короткоцепочечными жирными кислотами, витаминами и серотонином. Выбор штамма пробиотического препарата определяется ожидаемым штамм-специфическим физиологическим эффектом и фармакологическими характеристиками лекарственного препарата.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WGO (Всемирная Гастроэнтерологическая Организация). Пробиотики и пребиотики. Практические рекомендации. –2008. – С.32.

2. Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children / H. Szajewska, A. Skórka, M. Ruszczyński, D. Gieruszczak-Białek // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25(8). – P. 871–881.
3. Szajewska H. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Ruszczyński, A. Radzikowski // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 149. – P. 367–372.
4. Szajewska H. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhea in children / H. Szajewska, A. Skórka, M. Dylag // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25(3). – P. 257–264.
5. Режим доступа: [www.lallemand.com](http://www.lallemand.com)
6. Foster L.M. A comprehensive post-market review of studies on a probiotic product containing *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Lactobacillus rhamnosus* R0011 / L.M. Foster, T.A. Tompkins, W.J. Dahl // *Beneficial Microbes.* – 2011. – Vol. 2 (4). – P. 319–334.
7. Kruis W. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine / W.Kruis, P.Fric, J.Pokrotnieks et al. // *Gut.* – 2004. – Vol. 53(11). – P. 1617–1623.
8. M.C.Urdaci. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities / M.C.Urdaci, P.Bressolier, I.Pinchuk // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 38 (6 Suppl). – P. 86–90.
9. Режим доступа: [www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com)