

# Значение пробиотиков и пребиотиков в обеспечении здоровья детей

И.Ю. Мельникова

СПбМАПО, Санкт-Петербург

Адаптация человека во внешней среде зависит от специфических и неспецифических факторов. Накопленные к настоящему времени сведения доказывают, что микробиоценозы человека являются интегральной частью организма, а их совокупность – своеобразным экстракорпоральным органом. Макроорганизм по отношению к симбиозу микроорганизмов выполняет функцию регулятора всей системы в целом. Имеющиеся публикации убедительно доказывают существование системы регуляции симбиоза микроорганизмов человека, состоящей из двух подсистем. Одна из подсистем этого «управления» – Quorum sensing – контролирует взаимоотношения бактерий, другая – Cross talk – осуществляет обмен информацией между микробными клетками и клетками организма-хозяина. Между ними существует обмен метаболитами, в состав которых входят различного рода стимуляторы, ингибиторы, прогормоны, витамины и другие физиологически активные соединения.

Нормальная микрофлора принимает активное участие в осуществлении практически всех важнейших функций макроорганизма, образуя биоценотические и метаболические ниши как на внутренней поверхности, так и в толще слизистой оболочки толстой кишки, а также на фрагментах пищевого химуса в просвете кишки. Известно, что резидентная микрофлора участвует в снабжении клеток и тканей макроорганизма питательными веществами, т.е. в поддержании трофостата (Уголев А.М., 1989). Микроорганизмы, ассоциированные со слизистыми поверхностями, относятся к важному элементу эндокринной системы кишечника, выполняя ферментативную трансформацию сложных стероидных соединений и производных азота. В последнее время появились работы, посвященные изучению связи микробиоценозов с функциональными особенностями высшей нервной деятельности. Молекулярный механизм такой связи реализуется при взаимодействии низкомолекулярных метаболитов бактерий с чувствительными (сенсорными) нейронами в области синапса их с эпителиальными клетками слизистой. Информация от такого взаимодействия передается в центральную нервную систему для формирования соответствующих реакций всего организма в целом (Агаджанян Н.А., 2002). И, наконец, нормальная микрофлора слизистых является эволюционно детерминированным иммуномодулятором, т.е. компонентом, нормализующим иммунную защитную функцию организма. Подавление бактериальной флоры приводит к сдвигу метаболического баланса всего макроорганизма и, как следствие, к развитию симптомов заболевания. Такое микробиологическое обоснование лежит в основе применения бактериальных пробиотиков и пребиотиков в клинической практике.

Пробиотики – это бактериальные препараты из живых микробных культур. Пробиотик, как антоним антибиотиков (Vanbelle M. et al., 1990), определяют как своеобразный «преобразователь жизни».

Японские исследователи выдвинули предположение, что иммунологически адьювантно активные соединения, содержащиеся в качестве действующего начала мурамилпептиды,

образуются в кишечнике под действием лизоцима, постоянно присутствующего в составе энтеральной среды. Мурамилпептиды микробного происхождения относятся к естественным и неспецифическим стимуляторам иммуногенеза, и стимуляция идет через желудочно-кишечный тракт. В настоящее время интенсивно ведутся работы, которые должны ответить на следующие важные вопросы: какие конкретно продукты жизнедеятельности пробиотика обладают иммуномодулирующим эффектом и обладают ли им целые микробные клетки пробиотика. Например, исследования о влиянии лактобактерий на экспрессию генов цитокинов в клетках пейеровых бляшек экспериментальных животных показали, что интрагастрально введенный пробиотик вызывает экспрессию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 $\beta$ , 6, 12, фактора некроза опухолей  $\alpha$ , интерферона  $\alpha$ ). Однако способностью взаимодействовать с цитокиновой сетью макроорганизма обладают не все штаммы лактобактерий, то есть имеет место штаммов-зависимый эффект. В ряде работ установлено, что различные виды лактобацилл по-разному влияют на функциональную активность лимфоцитов. Так, введение *L. acidophilus* вызывало усиление пролиферации Т- и В-лимфоцитов, тогда как *L. casei* и ряд других штаммов угнетали базальную и митогениндуцированную пролиферацию лимфоцитов. Вероятнее всего, это опосредовано различной способностью пробиотиков стимулировать синтез цитокинов иммунокомпетентными клетками. Действительно, разные штаммы молочнокислых бактерий при инкубации их с мононуклеарами периферической крови человека оказывают в разной степени стимулирующее действие на продукцию ИЛ-1, ИЛ-2, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерферона  $\gamma$ .

Нельзя исключать и действие микробных метаболитов пробиотика на рецепторы, локализующиеся в афферентных сенсорных волокнах и постсинаптических энтеральных нейронах межмышечного и подслизистого сплетений. Они, в частности, способны контролировать двигательную активность тонкой и/или толстой кишки, снижать перцепцию боли в ответ на растяжение кишки и подавлять рвотный рефлекс.

Антагонистическая активность по отношению к патогенным и условно патогенным бактериям штаммов-пробиотиков предопределяет терапевтическую активность препаратов при их использовании в лечении основного или сопутствующего заболевания, например, для эрадикации возбудителя *Helicobacter pylori* (Воробьев А.А., 2004; Мельникова И.Ю., 2004). Чем шире спектр антагонистической активности, особенно относительно свежeweделенных клинических изолятов, тем более востребованным оказывается пробиотик. Последнее время в литературе уделяется внимание наличию пробиотических штаммов ауто-, изо- и гомоантагонизма. Возможно, именно эти характеристики могут предопределять эффективность пробиотикотерапии (Глушанова Н.А., 2006).

Согласно описанному выше феноменологическому механизму лечебного действия бактериальных пробиотиков, выбор типа препарата может базироваться на анализе следующих характеристик производственных штаммов:

- титра микроорганизмов, который выражается в числе колоний, образующихся при высеве 1 г или 1 мл сухого или жидкого препарата (КОЕ/г или КОЕ/мл.), эта характеристика эквивалентна жизнеспособности бактериальных штаммов, а следовательно, метаболической активности;

- уровня и спектра антагонистической активности по отношению к тестовым культурам патогенной и условно патогенной микрофлоры и уровней изо- и гомоантагонизма;

- адгезивных свойств;

- влияния пробиотика на иммунную и нервную системы.

Потенциальная терапевтическая активность пробиотиков, безусловно, определяется их штаммовой формулой, то есть свойствами содержащихся в препарате бактерий. Большое значение имеет и лекарственная форма препарата, предопределяющая реализацию лекарственного потенциала бактериальных штаммов. Это необходимо учитывать при составлении эффективных терапевтических схем применения пробиотиков. Так, штаммы, составляющие основу препарата «Витафлор», в опытах *in vitro* проявляют антагонизм по отношению к *H. pylori*, что позволяет применять этот препарат для эрадикации *H. pylori* у больных с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки (Мельникова И.Ю. и др. Патент № 22786822, 2004). При этом лекарственная форма пробиотика должна обеспечивать контактные взаимодействия активно метаболизирующих клеток препарата и возбудителя заболевания, который находится в пилорическом отделе желудка. Так, например, становится ясным, что прием растворенной в воде суспензии препарата не эффективен, так как при этом бактериальные клетки инактивируются желудочным соком. Прием препарата в кишечнорастворимых капсулах также не эффективен из-за большой продолжительности (10–20 часов) растворения капсул в кишечнике и активации лиофилизированных бактериальных клеток пробиотика. Следовательно, лекарственное действие этой формы препарата будет проявляться только на уровне нижних отделов кишечника. Наоборот, при использовании кислоломолочного продукта, сквашенного витафлором, лекарственное действие препарата будет наблюдаться непосредственно на уровне желудка. При развитии бактерий витафлора в молоке происходит закисление среды, в результате чего вокруг клеток образуются зерна денатурированного казеина. Поэтому в кислоломолочном продукте бактериальные клетки находятся в активном состоянии, защищены от инактивирующего действия желудочного сока денатурированным казеином молока. Как следствие, лекарственное действие начинает реализовываться непосредственно в желудке. Действительно, эта форма пробиотика оказалась, по данным наших клинических исследований, оптимальной для эрадикации *H. pylori* (Мельникова И.Ю., Петров Л.Н., 1999). Терапевтическая эффективность бактериальных пробиотиков, а следовательно, и их профилактическая активность зависят от обоснованности выбора штаммовой формулы препарата, то есть от индивидуальных характеристик штаммов микроорганизмов – основы лекарственного средства и от формы выпуска, которая обычно реализуется в виде кишечнорастворимых капсул, лингвальных таблеток, бактериальной суспензии, ректальных или вагинальных свечей и т.д. В то же время для целей профилактики или реабилитации пациента после перенесенного заболевания выбор пробиотика по штаммовой формуле не имеет принципиального значения, поскольку все пробиотики в той или иной степени способны к нормализации микробиологических состояний слизистых поверхностей. Это утверждение не касается частных случаев, когда на стадии реабилитации врачом ставится дополнительная задача, предположим, завершения эрадикационного эффекта (например, при хеликобактериозах), или в педиатрической практике у детей первого года жизни. В первом случае

следует использовать пробиотики на основе штаммов, имеющих высокий уровень антагонистической активности к агенту эрадикации, а во втором – пробиотики, разрешенные для детей раннего возраста и безопасные. Примером абсолютной безопасности является *Bifidobacterium lactis* BB12. Штамму *B. lactis* BB12 Food and Drug Administration (FDA) присвоен статус GRAS (generally recognized as safe) – «безусловно безопасная». *B. lactis* BB12 является наиболее изученным пробиотическим штаммом, и поэтому одобрена FDA для использования в детских молочных смесях с рождения.

Созданы препараты, содержащие несколько пробиотических штаммов, которые находятся друг с другом в симбиотических отношениях. В этом случае терапевтическая, а следовательно, профилактическая и реабилитационная активность должны быть повышенными, так как при симбиозе в композиции должны наблюдаться эффекты синтрофии и синергизма. Именно эти свойства определяют лекарственное действие препарата. Пробиотиков, содержащих в качестве основы несколько штаммов, в аптечной сети много. Известно, что ряд пробиотиков прошли клинические испытания и имеют рекомендации по сферам применения, однако нам не встречались указания в литературе, доказывающие симбиотический характер взаимоотношений штаммов, входящих в состав препарата. Это положение является принципиально важным, так как если используется простая механическая смесь сухих бактериальных порошков определенных штаммов, то при реактивации их в какой-либо среде (в том числе в средах организма при энтеральном приеме пробиотика) может наблюдаться конкуренция между штаммами за источники питания. В итоге предпочтение в развитии получит один из штаммов композиции, который и будет определять лекарственные свойства препарата.

В последние годы значительный интерес исследователей и практикующих педиатров привлекает концепция пребиотиков. Термин «пребиотик» означает «неперевариваемый компонент пищи, оказывающий положительное влияние на состояние здоровья человека путем селективной стимуляции роста или активности одного или ограниченного количества штаммов бифидобактерий в толстой кишке». Эффект пребиотиков проявляется в том, что они снижают pH кала; снижают продукцию аммиака; активизируют иммунитет; снижают потенциал роста клостридий, кандид, листерий и др.; увеличивают всасывание кальция из пищи на 40–60%; усиливают энергообеспечение и регенерацию эпителия толстой кишки [3]. Прием пребиотиков способствует росту питающихся ими популяций микробов, увеличивая биомассу облигатных представителей биоценоза. Пребиотики важны не только для питания микрофлоры, но также для благополучия желудочно-кишечного тракта и всего организма в целом. К пребиотикам относятся: фруктозо-олигосахариды, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, лактитол. Среди пребиотических средств определенный интерес представляет лактулоза. Лактулоза – синтетический дисахарид, не встречающийся в природе, в котором

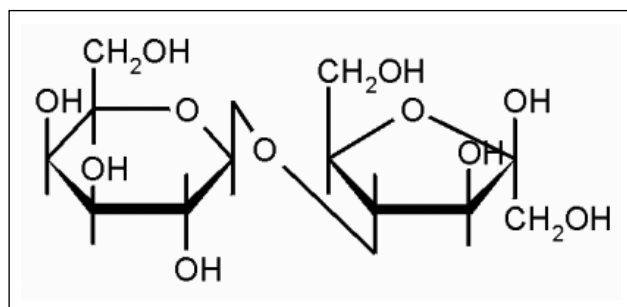


Рис. 1. Молекула лактулозы.

каждая молекула галактозы связана  $\beta$ -гликозидной связью с молекулой фруктозы [2, 4] (рис. 1).

Лактулоза попадает в толстую кишку в неизменном виде (лишь около 0,25–2,0% всасывается в тонкой кишке) и служит питательным субстратом для сахаролитических бактерий. Пребиотическое действие лактулозы проявляется ацидификацией кишечного содержимого, увеличением осмотического действия, смягчением каловых масс и облегчением дефекации. Согласно данным В. Малкоч, С.В. Бельмера и соавт. (2006), лактулоза способствует нормализации стула у детей как при замедленном, так и при ускоренном кишечном транзите. Лактулоза уже более 40 лет применяется в педиатрии для стимуляции роста лактобактерий у детей грудного возраста [1, 5]. На российском рынке зарегистрирован и разрешен к применению у детей в любом возрасте препарат «Дюфалак», который может использоваться как для профилактики, так и для коррекции биоценоза. Пребиотики, как абсолютно безопасные препараты, могут использоваться продолжительное время, без ограничений. Назначение пребиотиков способствует созданию оптимальных условий для жизнедеятельности пробиотических штаммов, что является показанием для их сочетанного применения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ewe K., Ueberschaer B., Press A.G. et al.* Effect of lactose, lactulose and bisacodyl on gastrointestinal transit studied by metal detector // *Aliment. Pharmacol. ther.* – 1995. – Vol. 9, No. 1. – P. 69–73.
2. *Genovese S., Riccardi G., Rivellese A.A.* Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non insulin dependent diabetic patients // *DNM.* – 1993. – Vol. 5, No. 4. – P. 295–297.
3. *Gibson G.R., Fuller R.* Aspects of in vitro and In vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, No. 2 (Suppl). – P. 391S–395S.
4. *Hoffmann K., Mossel D.A.A. et al.* Untersuchungen über die Wirkungsweise der Lactulose // *Klin. Wochenschr.* – 1964. – Bd 42. – S. 126–130.
5. *Macgillivray P.C., Finlay H.V.L., Binnst. B.* Use of lactulose to create a preponderance of lactobacilli in the intestine of bottle-fed infants // *Scott. Med. J.* – 1959. – Vol. 4. – P. 182–189.