

## Пробиотики и их значение для организма

### Содержание

Здоровой микрофлоре кишечника в настоящее время придается особое значение, особенно с учетом новых концепций профилактики и терапии. Употребление ферментированных молочных продуктов и поступление пробиотических штаммов бактерий оказывает целый ряд благоприятных эффектов на организм, подтвержденных различными исследованиями. К ним относится не только антагонистическое действие по отношению к патогенным микроорганизмам; за счет влияния на метаболические процессы пробиотики действуют на иммунную систему. Молочнокислые бактерии также влияют на переносимость лактозы, поступающей в организм с пищей и вызывающей различные абдоминальные симптомы. В некоторых исследованиях было показано, что пробиотические бактерии улучшают переносимость лактозы. Важной предпосылкой для действия пробиотиков является колонизация кишечника, зависящая от многих факторов.

### Summary

Today everyone is greatly concerned to promote preventive measures against illness and disease, and it is in this context that special interest is being focused on a healthy intestinal flora. Quite a number of health-promoting effects on the organism are postulated in favour of consuming fermented milk products and hence of supplying the organism with probiotic strains. Many studies have verified this. This concerns not only the antagonistic action on pathogens but also includes various metabolic effects exercised by the probiotics and a positive influence on the immune system. The lactic acid bacteria are also important if lactose intolerance is present which may lead to abdominal complaints if lactose is ingested with the food. Several clinical studies have shown that supply of probiotic strains improves the tolerance to lactose. The probiotic action of the microorganisms depends as an essential prerequisite on intestinal colonisation which, in turn, depends on several conditions that must be fulfilled.

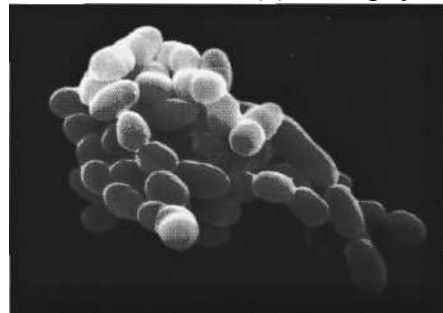
### Полезные свойства молочных бактерий известны более 100 лет.

Благоприятное действие ферментированных молочных продуктов на здоровье человека еще в начале XX века стало предметом пристальных научных исследований. Последователь Луи Пастера Илья Мечников указывал на то, что молочнокислые бактерии, попадающие в организм при употреблении молочнокислых продуктов или овощей, содержащих такие бактерии, обнаруживаются в стуле пациентов через несколько недель после приема (1). Тот факт, что живущие на Кавказе или на Балканах люди имеют большую продолжительность жизни и более низкий уровень инфекционных заболеваний (особенно пищеварительного тракта), связан с повышенным потреблением ферментированных молочных продуктов и молочнокислых бактерий, присутствие которых в больших количествах в кишечнике является важной предпосылкой здоровой и долгой жизни. За указанные исследования в 1908 году Мечников получил Нобелевскую премию в области иммунологии, заложив тем самым направление дальнейших исследований. За прошедшие годы были проведены многочисленные работы, разработаны новые точные научные методики, которые

подтверждают положительное действие перорального приема молочнокислых микроорганизмов.

### **Действие пробиотиков на организм возможно в определенных условиях**

Впервые термин «пробиотики» (от греческого *pro bios* = для жизни) был употреблен в области животноводства, им обозначались микробиологические препараты, состоявшие из живых микроорганизмов и перорально применявшиеся для воздействия на животных (2). В первую очередь в состав молочнокислых бактерий входят лактобактерии (например, *L. acidophilus*, *L. casei*) и бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. longum*), которые считаются высокоэффективными пробиотическими микроорганизмами и являются составной частью нормальной микрофлоры кишечника. Чтобы оказать положительное действие, пробиотики должны без проблем преодолевать барьер желудка/кишечника и обладать высокой резистентностью к желудочному соку и желчным кислотам. При помощи специальных зондов было показано, что после перорального приема бифидобактерии живые штаммы достигают толстой кишки (3). Таким же образом была подтверждена выживаемость лактобактерии при прохождении по желудочно-кишечному тракту (4). *In vitro* исследования микроорганизмов в желудочном соке показали, что они могут выживать при уровне pH 3 в течение 4 часов, и только pH менее 1 обладает выраженным бактерицидным действием. *L. acidophilus* также устойчив к лизоциму бактериального фермента, который растворяет клеточные стенки пробиотических бактерий и за счет этого может затруднять колонизацию кишечника молочнокислыми микроорганизмами (5). Эти исследования также показали, что поддержание высокого содержания микроорганизмов в кишечнике связано с постоянным пероральным поступлением новых штаммов. Если прервать поступление новых микроорганизмов, общее содержание молочнокислых бактерий снижается.



Другой важной предпосылкой эффективности пробиотических микроорганизмов является обеспечение адгезии на человеческие энтероциты. Физико-химические механизмы, обеспечивающие прикрепление штаммов к слизистой оболочке кишечника, еще до конца не изучены. Наряду с образованием ионных связей (например, через атомы кальция) между поверхностью клетки бактерии и клетками эпителия (6) предполагается существование специальных адгезивных факторов. При этом речь идет о бактериальных полисахаридах и протеинах, которые находятся на поверхности клетки и связываются с себе подобными структурами через двухвалентный мостик, образующий единое целое между клетками эпителия кишечника и молочнокислыми бактериями (7). *In vitro* исследования клеток слизистой оболочки кишечника человека показали, что принятые перорально лактобактерии обладают способностью присоединяться к энтероцитам человека, и это соединение остается устойчивым к внешним воздействиям (уровню pH, особенностям культуры) (5).

Для приживания культур перорально принятых пробиотиков в кишечнике важную роль играет концентрация штаммов. Исследования показали, что максимальная эффективность применения пробиотиков обеспечивается при ежедневном приеме препаратов с концентрацией микроорганизмов 10-10 КОЕ (8). Если дополнительно для колонизации кишечника пробиотическими штаммами принимать неперевариваемые углеводы (фрукто- и лактоолигосахариды, так называемые пребиотики), служащие питательным субстратом для пробиотических культур и соответствующих штаммов микрофлоры, можно усилить рост необходимых микроорганизмов. Доказано, что пероральный прием пребиотиков достоверно повышает содержание бифидобактерий в стуле (9).

## Значение пробиотиков для организма человека

### Антагонистический эффект: защита от патогенной микрофлоры

В кишечнике обитают около 10 тысяч 500 видов. В нормальных условиях микрофлора образует стабильную экосистему, создающую важный защитный барьер против вторжения чужеродных патогенных микроорганизмов. Равновесие между различными штаммами бактерий может нарушаться вследствие различных нагрузок (стресса, антибактериальной терапии, алкоголя, питания с недостаточным количеством балластных веществ) или заболеваний пищеварительного тракта, что также снижает устойчивость микрофлоры к колонизации патогенными чужеродными микроорганизмами. Многочисленные исследования показали, что, например, *L. acidophilus* ингибирует рост патогенных штаммов (10, 11, 12). Подобный эффект помимо уже упомянутых ранее факторов адгезии обеспечивается продукцией бактерицидных субстанций, в частности органических кислот (молочной, уксусной и пр.). Лактобактерии также продуцируют перекись водорода, которые за счет продукции свободных радикалов оказывают прямое цитотоксическое действие на патогенные штаммы. Кроме того, *L. acidophilus* продуцирует целый ряд других субстанций с антибактериальным действием, которые поддерживают защитный эффект, направленный против чужеродных микроорганизмов (см. табл.). Продукция микроорганизмами различных кислот способствует снижению уровня pH в кишечнике, что также ингибирует размножение патогенных бактерий. Действие кислот дополняется и усиливается смещением общего уровня кислотности в кишечнике, так как низкий уровень pH обеспечивает существование недиссоциированных форм кислот, более эффективно растворяющих клеточные структуры, чем диссоциированные кислоты (13). Данные характеристики успешно используются пищевой промышленностью, выпускающей различные формы молочнокислых продуктов или ферментированные овощные продукты (например, квашеную капусту).



Устойчивость микрофлоры к патогенным штаммам имеет особое значение и с точки зрения возможных канцерогенных процессов. Полноценные культуры лактобактерии в кишечнике подавляют рост фекальных гнилостных бактерий, которые, вероятно, могут активировать онкогенные процессы (14).

Субстанция	Штаммы, в отношении которых доказан ингибирующий эффект
Лактоцидин	<i>E. coli</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Salmonella enteridis</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Ацидолин	<i>Bacillus cereus</i> <i>E. coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>
Ацидофилин	<i>Bacillus cereus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa, fluorescens</i> <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Streptococcus faecalis</i>
Различные специальные белки	<i>E. coli</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Salmonella paratyphi</i> <i>Shigella dysenteriae</i>

Табл. Субстанции с антибактериальным антагонистическим действием, продуцируемые *L. acidophilus* и ингибирующие рост определенных штаммов патогенных микроорганизмов (краткий перечень)

## Модуляция метаболизма

Интактная микрофлора кишечника не только продуцирует целый ряд крайне важных субстанций (например, витамин К), но и способна влиять на ферментную активность. Результаты экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований показали, что регулярное употребление ферментированных молочных продуктов снижает активность канцерогенных ферментов, синтезируемых некоторыми бактериями. В частности, (3-глюкуронидазы, 7-дегидроксилазы, нитроредуктазы и азоредуктазы, активность которых высвобождает канцерогенные субстанции в просвет кишечника (15). Эти ферменты в особо больших количествах выделяются после употребления в пищу мяса (и поэтому практически неактивны в пищеварительном тракте вегетарианцев). Исследования, проведенные на пациентах, показали, что пероральный прием пробиотических штаммов достоверно снижает уровень активности таких ферментных систем. Употребление *L. acidophilus* и *L. casei* в виде йогуртов или в форме пробиотиков в 2-3 раза снижает активность этих ферментов в стуле и за счет этого оказывает антиканцерогенный эффект (16, 17, 18). Однако спустя 10-30 суток после окончания приема лактобактерий наблюдается восстановление активности ферментов до прежних значений, это показывает, что при большой доле мясных продуктов в рационе употреблять пробиотики нужно регулярно.

Исследование на взрослых пациентах показало, что употребление ферментированных молочных продуктов (3 раза в сутки по 100 г, соответствующих 10 КОЕ *L. acidophilus*) достоверно снижает активность нитроредуктазы в стуле на 3 недели (19). Другое исследование на пациентах с раком кишечника подтвердило снижение активности 3-глюкуронидазы за счет обильного употребления в пищу пробиотических лактобактерий (14, 15). В ряде других работ на пациентах с аденомой кишечника (характеризующейся повышенной пролиферацией клеток слизистой оболочки кишечника) выявлена нормализация состояния после длительного перорального приема молочнокислых бактерий (14,20).

Антиканцерогенное действие пробиотиков подтверждено и другими фактами: молочнокислые бактерии могут связывать различные мутагены, образующиеся в результате метаболических процессов. Например, *L. acidophilus* связывают более 70% гетероциклических аминов, образующихся при нагревании белковых продуктов (21). Также подтверждено действие лактобактерий, снижающее содержание онкостимулирующих нитрозаминов, возникающих в кислой среде желудка вследствие реакции нитритов (из мяса, колбас) со вторичными аминами (22).

Goldin и Gorbach (23) исследовали влияние *L. acidophilus* на экспериментально индуцированные онкопроцессы в опытах на животных. Частота развития раковой опухоли у животных, которые одновременно с питанием получали *L. acidophilus*, была на 50% ниже, чем в контрольной группе. Указание на профилактический эффект употребления молочнокислых бактерий дают и эпидемиологические исследования: между частотой приема молочнокислых продуктов и риском возникновения рака кишечника выявлена четкая взаимосвязь (24, 25). Обратная корреляция между употреблением йогуртов и других молочнокислых продуктов и частотой развития онкопатологии также выявлена и для рака груди (26,27).

## Действие на иммунные функции

Основная задача физиологической микрофлоры кишечника заключается в поддержке неспецифических защитных реакций в кишечнике и в стимуляции ассоциированной с кишечником иммунной системы (GULT), которая приводит к общему повышению защитных возможностей организма. Заселение кишечника микроорганизмами в принципе позволяет существовать в контакте с окружающим миром. Животные, выращенные в стерильных лабораторных условиях и не имеющие собственной микрофлоры, при контакте с нормальным окружением гибнут в течение короткого времени (28). Поступление специфических симбиотических штаммов микроорганизмов оказывает тренирующее действие на иммунную систему, защищающую животных от смертельно опасных инфекционных заболеваний (29). Выделяют неспецифические защитные механизмы кишечника, включающие саму микрофлору кишечника, выступающую в роли механического барьера, защитный иммуноглобулин А, своего рода «антисептическое вещество» в слизистой оболочке кишечника, выделяемые в просвет кишечника бактерицидные субстанции, например лизоцим. Если чужеродные бактерии, несмотря на эти имеющиеся барьеры, попадают внутрь кишечника, подключается ассоциированная с кишечником иммунная система, уничтожающая патогенные штаммы. Эта эффективная защитная система «с тонкой настройкой» охватывает гуморальный ответ - в форме продукции В-лимфоцитов - и клеточные защитные механизмы, в которые вовлечены Т-

лимфоциты и макрофаги. Большое значение кишечника для интактной иммунной системы очевидно хотя бы потому, что более 80% лимфатической системы сосредоточено именно в пищеварительном тракте.

Иммуностимулирующий эффект пробиотических микроорганизмов подтвержден и многочисленными экспериментальными исследованиями. В опытах на животных было подтверждено достоверное повышение активности макрофагов и продукции антител после введения молочнокислых бактерий (лакто- и бифидобактерий) (29). Moineau и Goulet (30) добавляли в питание животным семь различных ферментированных молочных продуктов и установили, что после приема молочнокислых бактерий *L. casei* и *B. longum* уже через 5 суток после начала подкормки активность макрофагов возрастала на 20%. В другом исследовании (31) после ежедневного употребления двух стаканчиков йогурта определялось повышение синтеза интерферона лимфоцитами человека. При этом у пробандов, которые потребляли йогурт с живыми микроорганизмами, продукция интерферона была более выражена, чем у тех, кто употреблял предварительно нагретые йогурты. В качестве возможного механизма действия в настоящее время обсуждается связывание молочнокислых бактерий с периферическими лимфоцитами человека. Также в рамках экспериментальных исследований было показано, что многодневное употребление йогурта (в количестве  $1,2 \times 10^{10}$  КОЕ в сутки) приводит к повышению продукции IgA, при этом наибольший эффект дает применение *L. casei* (32). Дальнейшие работы на здоровых пробандах показали, что пероральный прием ослабленных штаммов *Salmonella typhi* приводит к повышению специфических титров IgA в сыворотке в 4 раза, если одновременно принимать ферментированные молочные продукты (*L. acidophilus* и бифидобактерии) (33).

#### Оптимизация переносимости лактозы

Молочный сахар (лактоза) - это дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы и встречающийся в молоке и молочных продуктах, а также используемый в качестве добавки при изготовлении хлебобулочных изделий, готовых блюд и сладостей. Для резорбции лактозы она должна разлагаться в тонком кишечнике на два указанных выше моносахарида. Однако активность лактазы у жителей Западной и Северной Европы ограничена: недостаточность лактазы отмечается у 10-18% населения этих стран, что приводит к нарушениям метаболизма лактозы. В этом случае дисахарид попадает в толстый кишечник, где метаболизируется в ходе процессов брожения в анаэробных условиях за счет активности бактериальных ферментов. В ходе этого процесса наряду с короткоцепочечными кислотами (например, молочной кислотой) образуются газы (водород, метан, углекислый газ), ведущие к появлению характерных симптомов непереносимости лактозы. Результатом нарушения баланса между ферментной активностью и количеством потребляемой лактозы являются неприятные ощущения в области живота, спазмы, вздутия, диарея; при этом лишь в редких случаях удается установить взаимосвязь между событиями, приведшими к появлению симптомов.

Многочисленные клинические исследования показали, что ферментированные молочные продукты (например, йогурты, содержащие живые культуры бактерий) хорошо переносятся при дефиците лактазы. Это действие объясняют дополнительной лактазой, содержащейся в молочнокислых бактериях. Важнейшей предпосылкой для действия данного фермента является его беспрепятственное прохождение через желудок и последующая активность в тонком кишечнике. Savaiano и Levitt (34) в экспериментальных исследованиях доказали, что за счет включения в состав микроорганизмов расщепляющий лактозу фермент без проблем проходит кислую среду желудка и в активной форме попадает в тонкий кишечник. Там предположительно высокая концентрация желчных солей способствует экстракции лактазы из клеток. Ключевым методом изучения действия лактазы является респираторный тест на наличие водорода. Образование газа, получающегося в результате бактериального ферментирования, показывает уровень переносимости лактозы; данный показатель можно измерить при помощи газового хроматографа. В исследовании на пробандах с верифицированным дефицитом лактазы, проведенном с использованием различных йогуртовых культур и молока, за каждый прием пищи потреблялось 18 г лактозы. В выдыхаемом воздухе пациентов, потреблявших молоко, отмечалось в 3 раза больше водорода, чем в выдохе пациентов, потреблявших йогурт (35). А через 8 часов после приема пищи разница между содержанием водорода в обеих группах достигает 5 раз, что подтверждает оптимизацию переносимости лактозы за счет употребления молочнокислых бактерий. В другом исследовании на пациентах с дефицитом лактазы были образованы три группы: в первой потребляли йогурт (10 г лактозы), во второй - обогащенный лактозой йогурт (до 20 г лактозы), в третьей - молоко (20 г лактозы).

Результаты работы показали, что употребление лактозы вместе с молочнокислыми продуктами позволяет лучше ее переносить (36). Переносимость лактозы улучшается и при использовании других форм пробиотиков, а не только йогуртов.

**Выводы: исследования подтверждают:**

**важность интактной микрофлоры кишечника для здоровья организма.**

Здоровая микрофлора кишечника в условиях повышения важности профилактики приобретает особый интерес. Проведенные клинические и экспериментальные исследования подтверждают благоприятное действие перорального приема пробиотиков, которое выражается во влиянии на метаболические процессы в кишечнике (антиканцерогенный эффект), на промежуточный обмен (например, детоксикацию печени), на стимуляцию собственных защитных сил. Обсуждаются и другие особенности действия пробиотических микроорганизмов, например, снижение уровня холестерина или регуляторное действие при запоре (И, 29).

В рамках проведенных исследований, позволяющих сделать подобные выводы, использовались преимущественно ферментированные молочные продукты, оказавшие выраженный терапевтический или профилактический эффект. Они свободно продаются как продукты питания, но при этом не подвергаются такому строгому контролю, как лекарственные и фармацевтические средства с пробиотическим действием. Для проведения заместительной терапии жизнеспособными культурами молочнокислых бактерий более целесообразно применять биологически активные добавки. Балластные вещества также способствуют поддержанию интактной микрофлоры, так как они активируют перистальтику кишечника, сокращают время нахождения пищи в кишечнике, связывают токсины и являются субстратом для нормальной микрофлоры. Многие балластные вещества (целлюлоза, пектин) содержатся в натуральных продуктах питания. Но при необходимости они могут приниматься и в виде специальных добавок, пробиотиков.