

Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней

Профессор А.Н. Казюлин, к.м.н. А.Ю. Гончаренко, к.м.н. Е.Е. Павлеева, к.м.н. И.Е. Калягин

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен роли микробиоты в человеческом организме, постулируется мнение, что нормальное состояние микробиоты принимается как один из показателей здоровья человека. Описаны заболевания, ассоциированные с нарушениями микробиоценоза кишечника, причины его нарушения. Доказана необходимость адекватной коррекции и поддержания микробиоценоза в качестве профилактического и лечебного средства с помощью препаратов, обладающих пробиотической активностью. Описана история внедрения термина «пробиотики», клинические эффекты их применения. Подробно перечислены требования, предъявляемые к современным пробиотикам, следование которым послужило причиной эволюции их форм. Даны характеристики пробиотиков четырех поколений с описанием причин недостаточной клинической эффективности препаратов первых поколений. Приведены отличительные особенности препаратов четвертого поколения с уникальной революционной системой двойного покрытия, разработанной и запатентованной компанией Cell Biotech, на примере произведенного по данной технологии пробиотика, зарегистрированного в России под торговым названием Необиотик Лактобаланс®. Представлены данные экспериментальных и рандомизированных клинических исследований, подтверждающие эффективность и высокий потенциал пробиотических средств для лечения различных заболеваний, как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Для определения всех возможных клинических эффектов пробиотических препаратов в отношении различных нозологий необходимо дальнейшее проведение клинических исследований с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: микробиота, нарушение микробиоценоза кишечника, пробиотики, современные требования, двойная оболочка пробиотика, клинические эффекты.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Павлеева Е.Е., Калягин И.Е. Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней. РМЖ. 2019;12:89–96.

ABSTRACT

Probiotic therapy evolution in the clinical practice of internal medicine

A.N. Kazyulin, A.Yu. Goncharenko, E.E. Pavleyeva, I.E. Kalyagin

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The article is devoted to the microbiota role in the human body. It has been alleged that the microbiota normal condition is accepted as one of the human health indicators. The article describes the following: diseases associated with intestinal microbiocenosis disorders, the causes of its violation; the history of the term "probiotics"; the clinical effects of their use. The necessity of microbiocenosis adequate correction and maintenance as a preventive and therapeutic measure with agents of probiotic activity is proved. The requirements for modern probiotics, following which served as the causal evolution of their types, are listed in detail. Probiotics characteristics of four generations with the causal data on the insufficient clinical efficiency of first-generation agents are given. The article presents distinctive characteristics of the fourth-generation agents with a unique revolutionary double layer-coated system (developed and registered by Cell Biotech), using an example of a probiotic produced with this technique, registered in the Russian Federation under the trade name Neobiotic Lactobalance®. Also, the experimental and randomized clinical trials data confirming the probiotics effectiveness and their high potential for the treatment of various diseases, both in the monotherapy and as part of complex treatment, are presented. From the standpoint of evidence-based medicine, there is a necessity of further clinical studies to determine all possible clinical effects of probiotics concerning various nosology.

Keywords: microbiota, intestinal microbiocenosis disorder, probiotics, modern requirements, double-coated probiotics, clinical effects.

For citation: Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Pavleyeva E.E., Kalyagin I.E. Probiotic therapy evolution in the clinical practice of internal medicine. RMJ. 2019;12:89–96.

В начале XX в. лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины (1908) И.И. Мечников выдвинул положение о связи ряда соматических заболеваний с деятельностью кишечных микроорганизмов: «...Со временем, вероятно, удастся открыть участие микроорганизмов не только при болезнях типично инфекционного характера, но и при болезнях совершенно другого рода» [1], которое оказалось пророческим. Так, на сегодняшний день микробиоту рассматривают как высокоорганизованную систему, реагирующую качественными и количественными сдвигами на разные состояния организма и обладающую чрезвычайно высоким метаболическим потенциалом. Она играет значимую роль в развитии ряда заболева-

ний человека [2–4]. Общая численность микроорганизмов, обитающих в кишечнике, составляет около 100 трлн — в 10 раз больше, чем общее количество клеток макроорганизма. Эта группа включает в себя более 1000 различных видов бактерий, причем около 100 видов составляет до 99% от общей популяции [5, 6]. Было установлено, что связанная с человеком микробиота состоит из примерно 40 тыс. бактериальных штаммов 1800 родов, которые содержат до 10 млн отличающихся от человека генов [7].

Количество бактерий в разных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неоднородно. В норме пищевод не имеет резидентной микрофлоры, и присутствующие в нем бактерии поступают из полости рта. Микрофлора же-

лудка сравнительно немногочисленна и в основном представлена кислотоустойчивыми *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. Это обусловлено бактерицидным действием желудочного сока, элиминирующего просветную микрофлору, попадающую в желудок в составе пищевого комка, данные бактерии могут выжить лишь на поверхности слизистой оболочки в толще желудочной слизи. В двенадцатиперстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10^4 – 10^5 клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется в пределах от 10^4 клеток на 1 мл содержимого в тощей кишке до 10^7 – 10^8 на 1 мл — в подвздошной. Микробиота толстого кишечника является самой многочисленной, составляя 60% всей микробиоты организма, и представлена 17 семействами, 45 родами и более чем 1 тыс. видов бактерий. Это преимущественно анаэробные бактерии — их общее количество достигает огромных значений: 10^{13} – 10^{14} , что составляет почти 90% всех микроорганизмов в толстой кишке [1, 7–11]. При этом у российского населения преобладают виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* [12].

Микробиота кишки способствует созданию и сохранению иммунитета, обеспечению колонизационной резистентности, выделяет бактериоцины, способствует синтезу иммуноглобулинов, созреванию и функционированию иммунокомпетентных комплексов, препятствует колонизации патогенной и подавляет размножение условно-патогенной флоры и пр. Микробиота регулирует моторику кишки (время транзита, объем, консистенцию и частоту стула), обеспечивая продвижение по кишке химуса и поэтапное разложение, а затем всасывание и синтез необходимых организму молекул (короткоцепочечных жирных кислот, витаминов, бактерицидов, антиоксидантов, стероидов, газов, нейротрансмиттеров и т. д.). Микрофлора кишки (ось «печень — кишка»), взаимодействующая с энтероцитами, представляет собой единый целостный орган, управляющий жизнедеятельностью макроорганизма [10, 12–14].

Кишечная микробиота создает биологический барьер, предотвращает проникновение экзогенной патогенной и условно-патогенной микрофлоры и токсинов в организм человека. Резидентная микрофлора также увеличивает резистентность кишечного эпителиального барьера, модулируя проницаемость плотных контактов энтероцитов. Так, отправной точкой для развития эндотоксемии являются взаимно усугубляющиеся нарушения в оси «кишечник — печень» [1, 15–17]. Синтезируемые кишечной микробиотой короткоцепочечные жирные кислоты благоприятно влияют на процессы пролиферации и дифференцировки энтероцитов слизистой оболочки кишечника, а также оказывают бактериостатическое действие по отношению к патогенным бактериям [1, 16, 18].

Функциями микробиоты являются [8, 15, 17–28]:

- трофическое и энергетическое обеспечение макроорганизма;
- энергообеспечение эпителия;
- активация локальных макрофагов и стимуляция продукции IgA как локально, так и системно;
- регулирование перистальтики кишечника;
- регуляция дифференцировки и регенерации эпителиальных тканей;
- цитопротекция;

- детоксикация и выведение эндо- и экзоксенобиотиков, разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений;
- образование сигнальных молекул, в т. ч. нейротрансмиттеров;
- поддержание ионного гомеостаза организма и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны;
- повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам);
- ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию;
- перехват и выведение вирусов;
- регуляция газового состава полостей;
- поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза;
- участие в метаболизме белков в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул;
- синтез витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.;
- хранение микробных плазмидных и хромосомных генов;
- модулирование цитокинового ответа;
- индукция толерантности к пищевым антигенам;
- продукция бактериоцинов для подавления роста патогенных бактерий;
- удаление супероксидных радикалов;
- стимуляция продукции эпителиальных муцинов;
- повышение функции кишечного барьера;
- конкуренция с патогенными микробами за рецепторы адгезии.

При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие организму-«хозяину» и делающие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. В то же время эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены [21].

Некоторые метаболиты и компоненты клеток микробиоты играют роль регуляторов, медиаторов и т. д. («сигнальные молекулы»): гамма-аминомасляная кислота, гистамин, тирамин, серотонин, путресцин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, цАМФ, цГМФ, короткоцепочечные жирные кислоты, стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот, N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину, кальцитонину, инсулиноподобные белки, белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину, бактериоцины, микроцины, токсины, нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды [21]. Данные «сигнальные молекулы» обеспечивают дистанционные взаимодействия между микрофлорой и макроорганизмом, т. е. ось «микробиота — кишечник — печень — мозг» [29, 30].

Термин «нормофлора» применим по отношению к такому качественному и количественному составу микробиоты, который поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма. Способность кишечной микробиоты к активному сопротивлению внешним воздействиям и ее быстрое восстановление после нанесенного ей повреждения (гибкость микробиоты) считается одним из показателей здоровья человека [12, 13, 21].

Многочисленные клинические и экспериментальные данные подтверждают связь нарушений микробиоты с различными заболеваниями человека. При астме и atopических состояниях наблюдаются врожденные нарушения иммунного ответа, снижение количества бифидобактерий и увеличение содержания клостридий; при воспалительных заболеваниях кишечника — снижение разнообразия микрофлоры, синдром избыточного бактериального роста; при метаболических нарушениях — снижение количества *Bacteroides*, повышение *Actinobacteria*. В патогенезе рака кишечника играет роль повышение содержания 7 α -дегидроксилирующих и снижение количества H₂S-метаболизирующих бактерий. Выявлена корреляция изменений микробного состава ЖКТ с гипертонической болезнью, ИБС, заболеваниями периферических сосудов, алкоголизмом, алкогольной болезнью и циррозом, первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом печени, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, неалкогольной жировой болезнью печени, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, синдромом раздраженного кишечника, антибиотик-ассоциированной диареей, гастро- и энтеропатиями, колоректальным раком, гепатоцеллюлярной карциномой, различными неврологическими (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) и психиатрическими (шизофрения, расстройства аутистического спектра, депрессия) заболеваниями и др. [12, 14, 17, 31–36].

К наиболее значимым факторам, приводящим к нарушению микробиоценоза, относятся [20–22, 26, 27, 37–39]:

- ♦ Ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, гормонотерапия, прием ингибиторов протонной помпы, слабительных средств, метформина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, лечение цитостатиками, лучевая терапия, оперативные вмешательства).
- ♦ Характер питания (дефицит пищевых волокон; потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, консерванты, красители и другие ксенобиотики; несбалансированное по составу нутриентов и минорных компонентов питание; нерегулярное питание; резкая смена рациона и режима питания).
- ♦ Стрессы.
- ♦ Острые инфекционные заболевания ЖКТ.
- ♦ Снижение иммунного статуса различного генеза.
- ♦ Эндо- и экзоксенобиотики.
- ♦ Нарушение биоритмов, дальние поездки.
- ♦ Заболевания внутренних органов, прежде всего органов ЖКТ.
- ♦ Функциональные нарушения моторики кишечника.

Для профилактики и лечения многих заболеваний необходима адекватная коррекция и поддержание микробиоценоза с помощью препаратов, обладающих пробиотической активностью. Термин «пробиотики» введен в 1954 г. F. Vergio, который сравнивал соединения, обладающие различным действием на кишечную микрофлору. В последующем D.M. Lilly и R.H. Stilvell (1965) под термином «пробиотики» предложили понимать «вещества, продуцируемые одними микроорганизмами для стимуляции роста других». В настоящее время принято более точное определение: «пробиотики — живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры» [23, 33, 40–43].

По ГОСТ Р 52349–2005 пробиотические микроорганизмы — живые непатогенные, нетоксигенные микроорганиз-

мы, поступающие в кишечник человека с пищей, благотворно воздействующие на организм человека и нормализующие состав и биологическую активность микрофлоры пищеварительного тракта (микроорганизмы родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, а также используемые в ассоциациях с ними бактерии рода *Lactococcus*, вида *Streptococcus thermophilus*) [44].

К пробиотическим штаммам предъявляются требования по безопасности, такие как данные об антимикробной резистентности, метаболической активности, нежелательных явлениях во время клинических исследований, продукции токсинов и отсутствии осложнений в виде проявления пробиотическими штаммами патогенных свойств в исследованиях на животных [31, 45].

Согласно рекомендациям FAO/WHO для поддержания здоровья человека пробиотики оцениваются по четырем главным факторам:

- ♦ Толерантность к соляной кислоте и желчным кислотам. При низкой толерантности бактерии погибнут под действием соляной кислоты, и в кишечник поступит недостаточное их количество.
 - ♦ Своевременное высвобождение. Когда инкапсулированные, защищенные от соляной кислоты бактерии попадают в кишечник, они должны своевременно и полностью освободиться из инкапсулирующего материала, иначе клинический эффект достигнут не будет.
 - ♦ Колонизационный потенциал. Бактерии должны задерживаться в кишечнике и пролиферировать в слизистую оболочку кишки. В противном случае они элиминируются из организма и не оказывают терапевтическое действие.
 - ♦ Происхождение. Бактерии из человеческого организма более приспособлены к условиям в кишечнике человека [46]. На момент продажи в препарате должно содержаться не менее 1 млрд бактериальных клеток, в препарате не должны содержаться вещества, не указанные на этикетке, капсула или оболочка таблетки должна обеспечивать доставку бактериальных клеток в кишечник [18, 45].
- Современные пробиотики должны соответствовать следующим критериям [19, 22, 23, 47]:
- ♦ Иметь натуральное происхождение.
 - ♦ Содержать микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях.
 - ♦ Обладать стабильной клинической эффективностью.
 - ♦ Быть непатогенными и нетоксичными, не вызывать побочных эффектов при длительном применении.
 - ♦ Увеличивать резистентность макроорганизма к инфекциям.
 - ♦ Обладать колонизационным потенциалом, т. е. сохраняться в ЖКТ до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой).
 - ♦ Быть кислотоустойчивыми или заключенными в кислотоустойчивую капсулу.
 - ♦ Быть стабильными и сохранять жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения.
 - ♦ Входящие в состав пробиотика микроорганизмы должны быть выделены от здоровых доноров и быть генотипически классифицируемыми; иметь генетический паспорт; обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-пато-

генных микроорганизмов; не должны угнетать нормальный микробиоценоз; производственные штаммы должны быть стабильными по биологической активности и удовлетворять технологическим требованиям [23].

Основные пробиотики содержат продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры человека. Лактобактерии являются факультативными анаэробами, бифидобактерии — облигатными анаэробами.

Основные штаммы пробиотиков — *Lactobacillus* — *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii podmundi*, *L. bulgaricus*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus* (LGG), *L. salivarius*. *Bifidobacterium* — *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. adolescentis*. Другие микроорганизмы — *Escherichia coli* Nissle, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Streptococcus thermophilus*¹, *S. salivarius*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diacetylactis*, *S. intermedius*, *Bacillus subtilis**, *Bacillus cereus**, *Propionibacterium acnes*, *Lactococcus spp. cremoris*, *L. lactis spp. lactis*, *Clostridium butyricum*.

Современные данные об эффективности клинического применения различных пробиотиков или пребиотиков обобщены в руководстве Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO).

Пробиотики вводятся перорально и доступны в различных формах, таких как пищевые продукты, капсулы, саше или таблетки. Принимаемые внутрь пробиотики должны выдерживать неблагоприятные условия, такие как низкий уровень pH, высокое содержание протеазы и воздействие солей желчных кислот в процессе их прохождения через ЖКТ, чтобы иметь возможность влиять на микрофлору кишечника человека [46, 49, 50]. Однако некоторые пробиотические бактерии чувствительны к воздействию кислорода, и многим для обеспечения роста необходимо содержание определенных ингредиентов или создание модифицированных условий газовой среды [50–53]. Соответственно, выживаемость пробиотических бактерий в продуктах, содержащих свободные клетки пробиотических бактерий, недостаточна [54]. Поэтому в пищевой промышленности для защиты живых клеток были разработаны различные технологии инкапсуляции, такие как эмульгирование, сушка распылением, распылительное охлаждение и сублимационная сушка [49, 54]. Было обнаружено, что данные технологии инкапсуляции улучшали жизнеспособность пробиотических бактерий в ЖКТ [50].

Рекомендации по назначению пре- и пробиотиков для профилактики и лечения с уровнями доказательности [28, 33]:

У взрослых: колоректальный рак — уровень доказательности 2–3; лечение острой диареи — 2–3; антибиотик-ассоциированная диарея — 1; диарея, вызванная *Clostridium difficile*, — 2–3; диарея путешественников — 2; эрадикация *Helicobacter pylori* — 2; печеночная энцефалопатия — 1–2; неалкогольная жировая болезнь печени — 2–3; неалкогольный стеатогепатит — 2–3; дислипидемия — 2–3; воспалительные заболевания кишечника — 2–3; паучит — 2; синдром раздраженного кишечника — 2–3; нарушение всасываемости лактозы — 1; некротический энтероколит — 3; профилактика системных инфекций — 3; функциональный запор — 3; дивертикулярная болезнь — 2–3; послеопера-

ционный сепсис — 1; повреждения тонкой кишки, вызванные НПВП, — 3.

У детей: лечение острой диареи — 1–3; антибиотик-ассоциированная диарея — 1; диарея, вызванная *Clostridium difficile*, — 1–2; диарея путешественников — 2; внутрибольничная диарея — 1–2; эрадикация *Helicobacter pylori* — 2; atopические заболевания у детей — 1–3; воспалительные заболевания кишечника — 2; синдром раздраженного кишечника — 3; кишечные колики — 1; нарушение всасываемости лактозы — 1; профилактика системных инфекций — 2; инфекции у детей, посещающих детские сады, — 1–2; функциональные гастроэнтерологические расстройства, связанные с абдоминальной болью, — 1–3.

Наиболее распространенные штаммы лактобацилл и бифидобактерий, используемые в России для производства пробиотиков и продуктов функционального питания: *L. acidophilus* 100АШ; NK1; КЗШ24; Ер317/402; *L. fermentum* 90-ТС-4; *L. plantarum* 8РА-3; *B. bifidum* 1; 791; ЛВА-3; *B. longum* В379М; *B. breve* 79119; 79–88; *B. infantis* Г73–15; 79–43; *B. adolescentis* 7513; МС-42; Г013 [23].

Пробиотики I поколения

Выделяют четыре поколения пробиотиков [21, 23, 55, 56]. К I поколению относят монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий (бактерии кишечной палочки, бифидобактерии бифидум, лактобактерии). Пробиотические лекарственные средства I поколения применяют в основном для лечения дисбактериозных состояний I степени. Коррекция микрофлоры с их помощью будет весьма локальна, направлена только на один определенный штамм бактерий, а потому назначаться они могут только после специального анализа. Чаще всего монокомпонентные пробиотики предлагаются в виде сухого лиофилизированного порошка, который нужно разводить в теплой кипяченой воде и принимать в соответствующих дозах в зависимости от возраста и веса больного.

Необходимо отметить, что данное поколение обладает низкой колонизационной способностью и, соответственно, низкой терапевтической эффективностью в силу ряда причин. Процесс лиофилизации негативно влияет на терапевтическую эффективность и жизнеспособность бактерий. В сухих формах микробы находятся в состоянии анабиоза, поэтому им необходимо до 8–10 ч для перехода в активное состояние. К этому времени их большая часть элиминируется из кишечника (в особенности у пациентов с усиленной моторикой кишечника). После процесса лиофильной сушки микробные клетки утрачивают часть специфических рецепторов, помогающих им надежно прикрепиться к слизистой оболочке кишечника. У таких микроорганизмов снижается антагонистическая активность. Кроме того, 90% неинкапсулированных бактерий погибает в кислой среде желудка, оставшиеся подвергаются воздействию щелочной среды, желчных кислот и панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке, из-за чего растворяются бактериальные оболочки и еще больше страдает сорбционная способность микроорганизмов, позволяющая им фиксироваться на ворсинках кишечника. Но даже достигшие кишечника и активировавшиеся в нем бактерии не всегда способны к дальнейшей колонизации кишечной слизистой оболочки. Более того, они могут быть чужерод-

1 Пробиотическая активность микроорганизма точно не установлена [48].

ными для микробиоценоза пациента. Объективный анализ показывает, что всего 1–3% микроорганизмов, попавших в кишечник в составе сухого пробиотика, «доживают» до того момента, когда они могут оказывать ощутимое действие на микрофлору. Еще одним существенным недостатком пробиотиков этой группы являются исходно низкие титры содержащихся в них микроорганизмов. Поэтому для большинства сухих форм пробиотиков характерен «отсроченный» эффект их лечебной активности (20–30 дней и более), зачастую он носит временный характер, и после прекращения поддерживающей терапии искусственно введенные штаммы быстро исчезают из кишечника и замещаются случайной микрофлорой. Повышение доз монопрепаратов лакто-, бифидобактерий в 1,5–3 раза курсом в течение 2 нед. таит опасность сенсбилизации. Дело в том, что лабораторные штаммы бактерий, особенно при повышенных дозах, часто являются потенциальными аллергенами. Кроме того, они могут спровоцировать развитие диареи у лиц с субкомпенсированной лактазной недостаточностью. Сухие препараты, содержащие кишечную палочку, могут способствовать развитию не только аллергических, но и аутоиммунных реакций [23, 57–59].

Пробиотики II поколения

Пробиотики II поколения состоят из споровых бацилл (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus clausii*) и дрожжеподобных грибов *Saccharomyces boulardii*. Споровые препараты содержат штамм IP-5832, или сенную палочку в виде штаммов 3Н и 534, или в сочетании с лихениформными бациллами. Эти пробиотики не относятся к облигатной микрофлоре человека. Попадая в ЖКТ, они конкурентно вытесняют патогенные и условно-патогенные бактерии, но сами потом кишечник не колонизируют. Эти препараты, содержащие самоэлиминирующиеся антагонисты патогенов, назначают при легких и среднетяжелых формах острых кишечных инфекций, острых неинфекционных диареях, субкомпенсированных дисбактериозах, обычно коротким курсом 5–7 дней, т. к. они генетически и фенотипически чужеродны пациенту и могут обладать конкурентным антагонизмом к его нормальной микрофлоре. В последующем рекомендуется долечивание пробиотиками, содержащими штаммы нормальной микрофлоры. Препарат, содержащий лиофилизат *Saccharomyces boulardii*, рекомендуется также для лечения антибиотик-ассоциированных диарей, т. к. доказана его антагонистическая активность в отношении клостридий [23, 57, 60].

Пробиотики III поколения

Препараты III поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного или разных видов с взаимосодействующим действием в сочетании с дополнительными веществами с функцией повышения активной жизнедеятельности. От препаратов I поколения они отличаются более сбалансированным составом [23, 56, 57, 60].

Пробиотики IV поколения

К IV поколению относятся препараты иммобилизованных на сорбенте бактерий. Сорбированные бактерии эф-

фективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги [21, 23]. Десорбция микроорганизмов происходит уже в кишечнике, где они и реализуют свое действие. Благодаря такому строению, за счет химических и электростатических сил увеличивается взаимодействие бактерий с пристеночным слоем слизистой оболочки кишечника и возрастает их антагонистическая активность. Повышается выживаемость при прохождении бактерий через кислую среду желудка, создаются высокие локальные концентрации на поверхности слизистой кишечника. Сорбенты-носители адсорбируют и выводят из организма эндо- и экзотоксины, патогенные бактерии и продукты их метаболизма, что способствует ускорению репаративного процесса в слизистой оболочке кишечника. Перечисленные особенности сорбционных форм способствуют более быстрому заселению кишечника содержащимися в них бактериями по сравнению с сухими лиофилизированными формами пробиотиков [23, 56, 57, 60].

Необходимо отметить, что современные пробиотики должны содержаться в энтеросолюбильных капсулах. Капсулы таких препаратов покрыты специальной, устойчивой к действию соляной кислоты энтеросолюбильной оболочкой, которая защищает содержащиеся в лекарстве бактерии от разрушения при прохождении через желудок. Эта капсула растворяется в тонкой кишке, где содержащиеся в препаратах микроорганизмы высвобождаются в неизменном виде без снижения их изначального титра [57].

Перечисленным требованиям в полной мере соответствует уникальная революционная система двойного покрытия бактерий, запатентованная компанией Cell Biotech в Корее (патент № 0429495), Японии (патент № 3720780) и Европе (патент № 1514553В). Пробиотик, произведенный по данной технологии, имеет уникальную формулу и содержит 5 млрд подобранных компаний штаммов живых молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3), фруктоолигосахариды в качестве пребиотика, покрытые пептидами (1-й слой оболочки) и полисахаридами (2-й слой оболочки). Оптимальные штаммы зарегистрированы и хранятся в международных банках культур клеток в Германии и Корее [49–51]. Необходимо отметить, что количество бактериальных клеток в данном пробиотике существенно выше минимального критерия эффективности пробиотика, который составляет 1 млрд бактериальных клеток [18, 45].

Первый слой оболочки — матрица из белков и пептидов, защищает молочнокислые бактерии от желудочного сока и желчных солей в желудке и двенадцатиперстной кишке, таким образом, обеспечивая их безопасную доставку в тонкий кишечник. Прохождение через желудок и двенадцатиперстную кишку занимает в среднем 1–2 ч, и в течение этого времени система двойного покрытия бактерий защищает микроорганизмы. Некоторые штаммы имеют лучшую сопротивляемость кислоте, чем другие, но именно двойное покрытие бактерий обеспечивает выживание штаммов с низкой толерантностью к желудочной и желчной кислоте и их размножение после попадания в кишечник. Это важно, поскольку препарат с системой двойного покрытия содержит многовидовые композиции, которые должны обеспечить оптимальную эффективность.

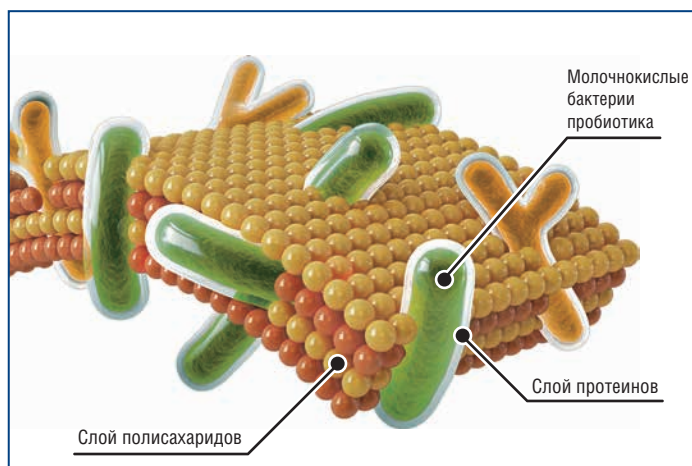


Рис. 1. Технология двойного слоя покрытия и высвобождения (цит. по Kang J.Y., 2013 [50])

Как только бактерии попадают в тонкую кишку, где среда нейтральная, запускается механизм выпуска, чувствительный к pH, и бактерии-пробиотики высвобождаются, чтобы адгезироваться к кишечному эпителию, создавать колонии, способствовать восстановлению кишечной микрофлоры.

Второй слой оболочки защищает молочнокислые бактерии от окружающей среды. Полисахаридная матрица запечатывает молочнокислые бактерии, предотвращая их взаимодействие с окружающей средой в процессе производства (от влажности, тепла), и позволяет молочнокислым бактериям дольше храниться (рис. 1).

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что даже после 2 ч воздействия нет заметных изменений в числе жизнеспособных бактерий, покрытых двойной оболочкой, в то время как почти все не покрытые оболочкой бактерии погибают через 120 мин, т. е. только незначительное число не покрытых оболочкой бактерий выживает при прохождении через желудок. В то же время система двойного покрытия бактерий, разработанная Cell Biotech, сохраняет кислотоустойчивость в течение 8 ч. В этих исследованиях также показано, что после 2-часового воздействия желчной кислоты наблюдается только незначительное снижение числа укрытых жизнеспособных бактерий, в то время как число непокрытых бактерий катастрофически снижается [49–51].

Для измерения термостойкости пробиотика, не покрытые оболочкой или покрытые двухслойной оболочкой, хранили при температуре 40 °C в течение 14 дней. Количество жизнеспособных клеток в пробиотике, не покрытом оболочкой, снизилось примерно на 44%. Напротив, пробиотик, покрытый двухслойной оболочкой, показал небольшое снижение данного показателя. Количество живых клеток составляло $10,10 \pm 0,02 \log\text{-КОЕ/мл}$ через 1 день и $9,31 \pm 0,11 \log\text{-КОЕ/мл}$ через 2 нед. [49–51].

Эти результаты показывают, что покрытие двухслойной оболочкой повышает стабильность и жизнеспособность пробиотических бактерий в агрессивных условиях и способствует высокой клинической эффективности пробиотика. В России первым и пока единственным таким средством является Необиотик Лактобаланс®.

Препарат способствовал купированию колита, индуцированного декстрансульфатом натрия у мышей. Отмечено противовоспалительное действие препарата, проявившееся в значительном увеличении длины толстой кишки, массы тела, снижении количества микроскопических повреж-

дений и восстановлении нормальной структуры толстой кишки, значительном снижении уровня провоспалительного цитокина IL-6 в тканях толстой кишки и сыворотке крови у мышей, получавших препарат, по сравнению с контрольной группой [61].

В другом экспериментальном исследовании на модели энтеропатии, вызванной индометацином, данная пробиотическая комбинация способствовала существенному уменьшению морфологических проявлений заболевания, выраженному снижению количества гемоглобина в содержимом кишечника, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и ФНО- α , повышению уровня противовоспалительного цитокина IL-10. В то же время эффект ингибитора протонной помпы s-пантопразола и цитопротекторного комплекса карнозина с цинком был слабо выражен в отношении большинства показателей. Данные различия эффекта нашли отражение в уровне выживаемости (0%) в группах, получавших только индометацин и индометацин в сочетании с s-пантопразолом и комплекс карнозина с цинком, в то время как при сочетании индометацина и пробиотиков показатель составлял 50% [62].

В экспериментальном исследовании *in vitro* и *in vivo* на модели атопического дерматита у мышей выявлена выраженная иммуномодулирующая способность препарата молочнокислых бактерий с двойным покрытием. При воздействии препарата существенно повысилась экспрессия противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-бета, уровень T-регуляторных клеток. Значительно уменьшились симптомы атопического дерматита, гистологические показатели и уровни IgE в сыворотке крови. Полученные данные позволили авторам сделать вывод, что пробиотик с двойным покрытием бактерий представляет собой потенциальный профилактический агент в отношении атопического дерматита и может служить эффективным иммуномодулятором у больных [63].

В другом экспериментальном исследовании на модели ожирения у крыс добавление к диете пробиотического препарата с двойным покрытием бактерий эффективно снижало массу тела и модулировало морфометрические и метаболические параметры. Количественный анализ фекальной микрофлоры продемонстрировал значительное повышение уровня бактероидов, лактобацилл и бифидобактерий при значительном снижении уровня фирмикутов. Сывороточные уровни противовоспалительных цитокинов и хемокинов также снизились. Отмечена существенная модуляция уровней жирных кислот, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина и триацилглицерина в сыворотке крови [64].

В двойном слепом контролируемом исследовании наблюдались 40 пожилых пациентов с функциональным запором, получавших либо пробиотик с двойным покрытием бактерий ($2,5 \times 10^8$ живых клеток/капсула) (группа DC), либо 2 капсулы, содержащие аналогичные штаммы бактерий, но без покрытия ($5,0 \times 10^8$ живых клеток/день) (группа ОК) в течение 2 нед. После 2-недельного приема в группе ОК отмечено уменьшение проявлений запора. В то же время у пациентов группы DC отмечено уменьшение необходимости натуживания при опорожнении кишечника и ощущения аноректальной обструкции, а также увеличение частоты дефекаций. Количественный анализ фекальных бактерий показал, что в группе DC общие уровни бактерий были примерно в 100 или более раз выше, чем в группе ОК. Следовательно, улучшение симптомов, по-видимому, тесно связа-

НЕОБИОТИК ЛАКТОБАЛАНС®

УМНЫЙ ПРОБИОТИК
ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
МИКРОБИОТЫ



ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДВОЙНОГО ПОКРЫТИЯ:

- ⊙ ПОВЫШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПОЛЕЗНЫХ БАКТЕРИЙ В 100 РАЗ^{1,3,4}
- ⊙ 5 МИЛЛИАРДОВ БАКТЕРИЙ В 1 КАПСУЛЕ
- ⊙ ПО 1 КАПСУЛЕ В ДЕНЬ ВО ВРЕМЯ ЕДЫ

Производитель:

«Селл Биотек Ко., Лтд.», 50, Эггбон-ро, 409 Беон-гил, Волгот-миён, г. Кимпхо, 415-872, Корея, адрес производства: 397, Эггбон-ро, Волгот-миён, г. Кимпхо, провинция Кёнгидо, Корея для «Юнифарм, Инк.», 350, Пятая Авеню, офис 6701, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10118, США / «Cell Biotech Co., Ltd.», 50, Aegibong-ro, 409 Beon-gil, Wolgot-myeon, Gimpo-si, 415-872, Korea, manufacturing address: 397, Aegibong-ro, Wolgot-myeon, Gimpo-si, Gyeonggi-do, Korea for «Unipharm, Inc.», 350, Fifth Avenue, Suite 6701, New York, N.Y. 10118, USA.

Литература:

1. Патент на технологию двойного покрытия бактерий. EUROPEAN PATENT APPLICATION. Lactic acid bacteria powder double-coated using protein and polysaccharide and method preparing the same and a dosage form thereof. Application number: 0325553.4. 2005. 2. #1. Frost & Sullivan South Korea Functional Food Company of the Year Award for innovation. 2016. 3. Мин Кён Ча, Миён Джун Чунг, Джун Юнг Ким, Кан О Ли и Нам Джу Ха. Сравнение покрытых двухслойной оболочкой (штаммов бифидобактерий) и не покрытых оболочкой молочнокислых бактерий из потенциальных пробиотиков. Биотехнология и биотехнологическое оборудование. 2011, 25 (3), Pages 2489-2493. 4. Джу Ен Канг, До Кёнг Ли, Чжэ Юн Парк, Мин Чжи Ким, Джунг-Су Ли, Чжэ-Гу Сео, Мен Джун Чунг, Хи Сун Шин и Нам Джу Ха. Двойное покрытие улучшает выживаемость пробиотических штаммов при воздействии на них смоделированных условий желудочно-кишечного тракта. Журнал микробиологии Кореи, том 49, №3, стр. 275-281, 2013.



Свидетельство о государственной регистрации:
AM.01.48.01.003.R.000178.09.19 от 13.09.2019.

Запатентованная технология**.
#1*2*#1 награда за инновационные
технологии ФРОСТ&САЛЛИВАН 2016²
*** технология покрытия бактерий запатентована¹

Импортер и организация, уполномоченная
принимать претензии потребителей:
ООО «Юнифарм»,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка,
д. 31, стр. Б, Россия,
тел. +7(495) 995-77-67



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

но с позитивной динамикой состояния микробиоты за счет употребления пробиотика с двухслойной оболочкой [65].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 49 пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) (группа пробиотиков — 25 человек, группа плацебо — 24 человека). Пациенты были случайным образом распределены в 2 группы: для приема либо пробиотика (смесь *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus*) с двойной оболочкой 2 р./сут в течение 4 нед., либо плацебо 2 р./сут в течение 4 нед. К концу 4-й нед. интенсивность абдоминального болевого синдрома по 10-балльной шкале значительно снизилась в группе пробиотиков (с $3,2 \pm 1,7$ до $2,0 \pm 1,9$, $p < 0,01$), но не в группе плацебо (с $3,1 \pm 1,7$ до $2,6 \pm 1,4$, $p = 0,13$). Изменение частоты эпизодов болей относительно исходного уровня было также выше в группе пробиотиков, чем в группе плацебо ($-37,1 \pm 46,3\%$ против $-9,2 \pm 57,1\%$, $p = 0,07$). Кроме того, интенсивность дискомфорта в области живота и вздутие живота также снизились в группе пробиотиков, но не в группе плацебо (с $3,9 \pm 1,6$ до $2,9 \pm 2,2$ ($p < 0,01$) против с $3,5 \pm 1,5$ до $2,9 \pm 1,3$ ($p < 0,17$) и с $4,2 \pm 1,5$ до $3,0 \pm 1,9$ ($p < 0,01$) против с $3,8 \pm 2,3$ до $3,1 \pm 1,5$ ($p < 0,12$)). По сравнению с исходным уровнем количество *B. lactis*, *L. rhamnosus* и *S. thermophilus* увеличилось в группе пробиотиков (*B. lactis*: с $6,09 \pm 1,23$ до $7,57 \pm 1,22 \log_{10}$ клеток/г кала, $p < 0,01$; *L. rhamnosus*: с $2,80 \pm 1,69$ до $5,05 \pm 1,43$, $p < 0,01$, *S. thermophilus*: с $4,81 \pm 0,87$ до $5,35 \pm 1,28$, $p = 0,04$). В группе плацебо наблюдалось только увеличение количества *B. lactis* (с $5,99 \pm 0,52$ до $6,54 \pm 0,87 \log_{10}$ клеток/г кала, $p = 0,04$) [66]. Соответственно, можно сделать вывод, что мультивидовые пробиотики с двойным покрытием эффективно уменьшают выраженность абдоминального болевого синдрома при СРК и проявлений синдрома перекреста с другими функциональными нарушениями, таких как дискомфорт в области живота и вздутие живота, очевидно, за счет воздействия на ось «микробиота — кишечник — пень — головной мозг».

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было включено 50 пациентов с СРК с диареей. Они были рандомизированы на 2 группы: в течение 4 нед. 1-я получала препарат с двойным покрытием бактерий 2 р./сут, 2-я — те же штаммы в том же количестве, но без двухслойной оболочки. К окончанию лечения облегчение проявлений СРК было у 72 и 64% соответственно. Нормализация типа стула до типов 3–5 по Бристольской шкале кала была отчетливо выражена у больных 1-й группы — с 45 до 73%, в то время как во 2-й группе величина показателя изменялась с 47 до 56% соответственно. Полученные данные позволили авторам также сделать вывод о высоком терапевтическом потенциале неообиотика с двойным покрытием для лечения СРК с диареей [67].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют сделать вывод, что уникальная революционная система двойного покрытия бактерий средства Неообиотик Лактобаланс® обеспечивает соблюдение всех требований, предъявляемых в настоящее время к препаратам данной группы. Пробиотик обеспечивает получение 5 млрд живых бифидо- и лактобактерий на 1 прием, устойчив в кислой среде в течение 8 ч, резистентен к воздействию желчи в течение 3 ч, стабилен

не только при комнатной, но и при высокой температуре. Данные свойства препарата, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют сделать вывод, что Неообиотик Лактобаланс® с двойным покрытием бактерий имеет высокий потенциал для лечения различных заболеваний как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Для определения всех возможных клинических эффектов препарата в отношении различных нозологий необходимо дальнейшее проведение клинических исследований с позиций доказательной медицины.

Благодарность

Компания «Юнифарм» поддерживала техническую редакцию статьи и обеспечивала взаимодействие между авторами настоящей публикации.

Литература

1. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1987. [Mechnikov I.I. Etudes of optimism. Moscow: Science, 1987 (in Russ.).]
2. Андреев Н.Г. Коррекция изменений кишечной микробиоты как компонент терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. 2018;2:29–32. [Andreev N.G. Correction of intestinal microbiota changes as a component of gastrointestinal diseases therapy. Gastroenterology. Surgery. Intensive therapy. Consilium Medicum. 2018;2:29–32 (in Russ.).]
3. Monsour H.P.Jr, Quigley E.M. The Microbiome: What Will the Future Hold? Semin Liver Dis. 2016;36(4):354–359.
4. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed.M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
5. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: normal or abnormal? Curr Opin Gastroenterol. 2005;21:414–418.
6. Andoh A. Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health. Digestion. 2016;93:176–181.
7. Li J., Jia H., Cai X., Zhong H., Feng Q., Sunagawa S. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol. 2014;32:834–841.
8. Микробиота. Под редакцией Е.Л. Никоновой и Е.Л. Поповой. Медиа Сфера; 2019. [Microbiota. Edited by E.L. Nikonova and E.L. Popova. Media Sphere; 2019 (in Russ.).]
9. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS Biol. 2016;14(8):e1002533.
10. Ардатовская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста. М.: Форте принт; 2011. [Ardatskaya M.D. Overgrowth Syndrome. Moscow: Forte print; 2011 (in Russ.).]
11. Елагин Р.И. Дисбактериоз кишечника. Provisorum. 2002;5:13–5. [Elagin R.I. Intestinal dysbacteriosis. Provisorum. 2002;5:13–5 (in Russ.).]
12. Gill S.R., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science. 2006;312:1355–1359.
12. Лазебник Л.Б. Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза. РМЖ «Медицинское обозрение». 2018;7(1):2–6. [Lazebnik L.B. Innovations in correction of intestinal dysbiosis of different genesis. RMJ "Medical Review". 2018;7(1):2–6 (in Russ.).]
13. Prados A. Gut microbiota resilience as an emerging measure of health Newsletter #130 // Gut Microbiota For Health. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://gutmicrobiotaforhealth.us12.list-manage.com/track/click?u=3765ad28d8326b2da08104deeandid=d460e002bfande=24cfd1e526> (дата обращения: 22.08.2018).
14. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю. и соавт. Участие кишечной микробиоты в процессах метаболизма, старения и перспектив применения имеющихся данных в реальной клинической практике. РМЖ. 2017;2:98–105. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Y. et al. Participation of intestinal microbiota in metabolic processes, aging and prospects of application of available data in real clinical practice. RMJ. 2017;2:98–105 (in Russ.).]
15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. Врач. 2012;8:51–55. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N. The role of probiotics in the correction of intestinal microflora disorders. Doctor. 2012;8:51–55 (in Russ.).]
16. Урсова Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей. Практика педиатра. 2006;3:30–37. [Ursova N.I. Basic functions of intestinal microflora and formation of microbiocenosis in children. Practice of pediatrician. 2006;3:30–37 (in Russ.).]
17. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита. Поликлиника. 2014; Спецвыпуск; 1:18–21. [Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. The role of endotoxemia in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Polyclinic. 2014;1:18–21 (in Russ.).]
18. Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2002;16:915–31.
19. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. Современная медицинская наука. 2013;1–2:21–50. [Shenderov B.A. Targets and effects of short-chain fatty acids. Modern medical science. 2013;1–2:21–50 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>