

Пробиотики. Пребиотики.

Подготовила:

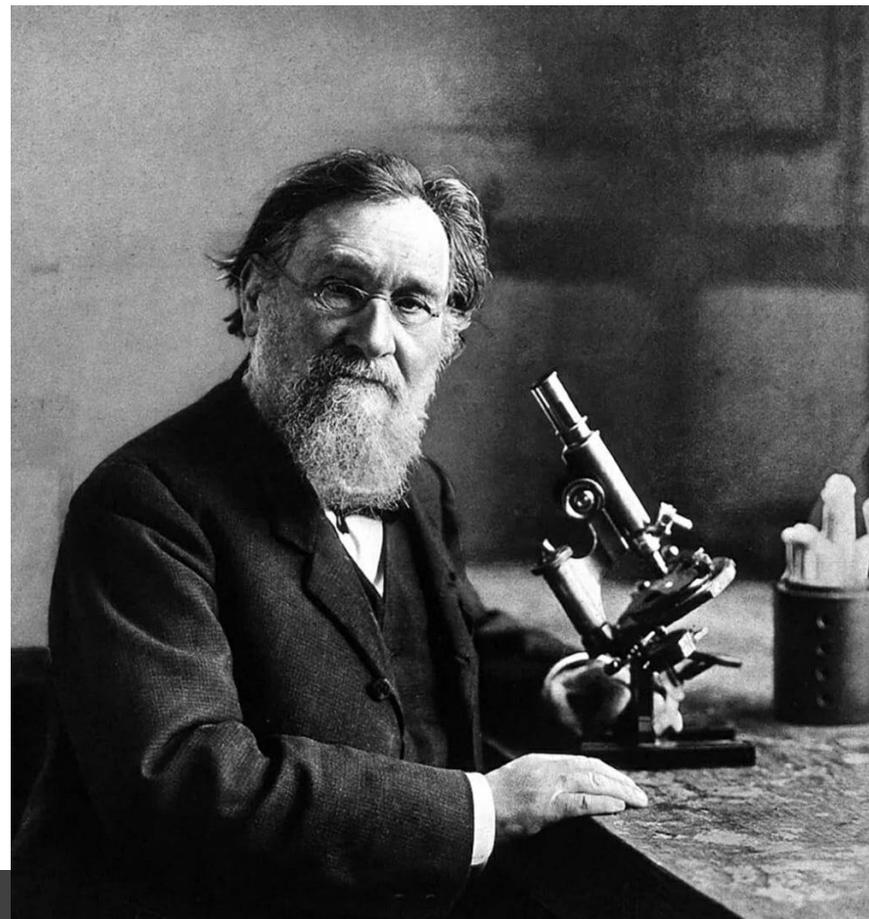
Студентка 4 курса ,

21 группы , лечебного факультета

Денисенко Алина Андреевна

Развитие идеи И.И. Мечникова по целенаправленному изменению состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта путем энтерального введения культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов оформилось в направление и привело к созданию нового класса бактериальных препаратов - пробиотиков.

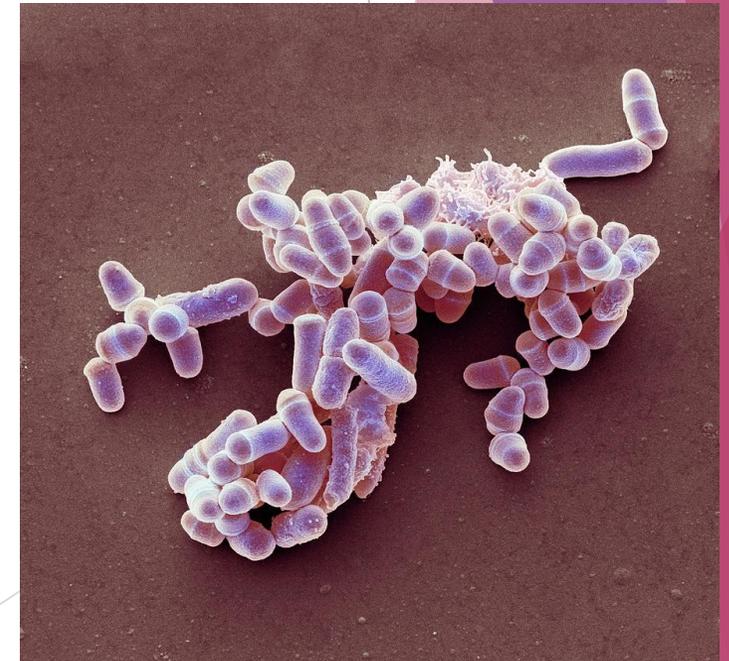
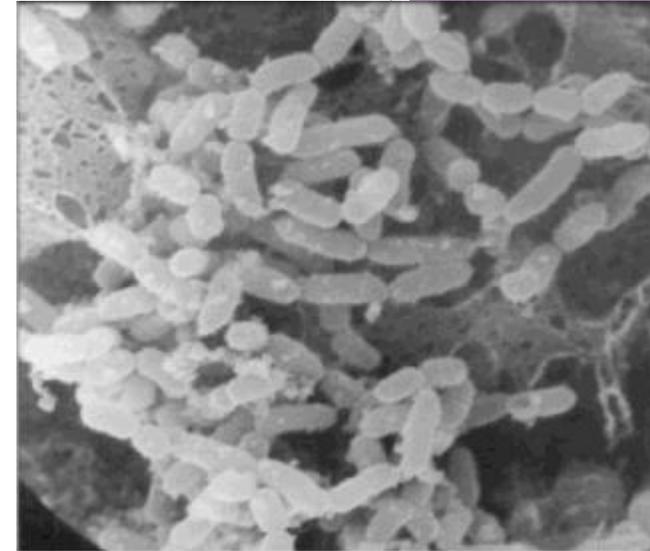
В 1974 г. Р.В. Паркер назвал пробиотиками микробные препараты (микроорганизмы или их компоненты), регулирующие микрофлору кишечника.



История открытия

Что такое пробиотики?

- ▶ Пробиотики - это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, а также лекарственные препараты и пищевые добавки. Наиболее часто используются в качестве пробиотиков штаммы **ЛАКТОБАКТЕРИЙ** и **БИФИДОБАКТЕРИЙ**. Также для этой роли могут подходить дрожжевые грибки рода сахаромицетов — **САХАРОМИЦЕТЫ БУЛАРДИ** и некоторые штаммы **КИШЕЧНОЙ ПАЛОЧКИ**. БМК, включая штаммы лактобактерий, которые использовались в течение тысячелетий для ферментации пищи, обладают двойным действием как ферментативные агенты и, дополнительно, потенциальным оздоравливающим эффектом. Тем не менее, строго говоря, термин «пробиотики» должен употребляться в отношении живых микроорганизмов, показавших в контролируемых исследованиях пользу для здоровья человека. Ферментация пищевых продуктов дает им характерный вкус и снижает их **РН**, что предотвращает заражение потенциальными патогенами. Ферментация в основном применяется в сохранении широкого спектра сельскохозяйственных продуктов (зерновые культуры, корнеплоды, клубни, фрукты и овощи, молоко, мясо, рыба и т.д.).



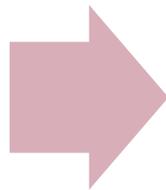
Бактерия молочной кислоты (БМК)

- ▶ Функциональная характеристика непатогенных, нетоксичных, грамм-положительных, ферментативных бактерий, которые связаны с продукцией МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ из углеводов, делает их совершенно незаменимыми для ферментации пищевых продуктов.
- ▶ В эту группу включены штаммы

LACTOBACILLUS, LACTOCOCCUS И STREPTOCOCCUS THERMOPHILUS.

- ▶ Так как вид BIFIDOBACTERIUM не связан с ферментацией пищи и таксономически отличается от других БМК, обычно его не включают в эту группу. Многие пробиотики также представляют собой БМК, но некоторые (например, определенные штаммы E.COLI, спорообразные и дрожжевые, используемые в качестве пробиотиков) ими не являются.

Ферментация



Процесс при котором микроорганизм трансформирует пищевой продукт в другое качество, обычно посредством молочной кислоты, этанола и других метаболитических конечных продуктов.

Пребиотики и синбиотики

Пребиотики - это пищевые вещества (в основном состоящие из некрахмальных полисахаридов и олигосахаридов, плохо перевариваемых человеческими ферментами), которые питают определенную группу кишечных микроорганизмов.

В отличие от пробиотиков, большинство пребиотиков используются в качестве пищевых добавок - в бисквитах, кашах, шоколаде, пастообразных и молочных продуктах. Наиболее известные пребиотики:

- Олигофруктоза
- Инулин
- Галакто-олигосахариды
- Лактулоза
- Олигосахариды грудного молока

Лактулоза - это синтетический дисахарид, использующийся как препарат при лечении запоров и печеночной энцефалопатии. Пребиотическая олигофруктоза (ОФ) в естественном виде присутствует во многих пищевых продуктах, например в пшенице, луке, бананах, меде, чесноке и луке-порее. ОФ также может быть выделена из корня цикория или ферментативно синтезирована из сахарозы.

Ферментация ОФ в толстой кишке вызывает множество физиологических эффектов, включая:

- Повышение количества бифидобактерий
- Увеличение всасываемости кальция
- Увеличение объема каловых масс
- Уменьшение транзитного времени прохождения через желудочно-кишечный тракт
- Вероятно, снижение уровня липидов в крови

Увеличение количества бифидобактерий в толстой кишке обладает положительным эффектом для здоровья, посредством производства компонентов, ингибирующих потенциальные патогены, снижением уровня аммиака в крови и производством витаминов и пищеварительных ферментов.

Синбиотики представляют собой соответствующую комбинацию пре- и пробиотиков. Синбиотический эффект совмещает эффекты тех и других.

Класс, виды и штаммы

- ▶ Исследования пробиотиков дают возможность предположить о наличии у них многих положительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе БМК или другим пробиотикам.
- ▶ Смысл штамм-специфичности эффектов состоит в следующем:
 - ▶ 1. На каждый специфический штамм, перед поступления продуктов с ним в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.
 - ▶ 2. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.
 - ▶ 3. Исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.
- ▶ В вопросе функциональной эффективности также должна рассматриваться роль веществ носителей/наполнителей. Некоторые эффекты не могут быть воспроизведены при использовании другого носителя/наполнителя - например, за счет уменьшения жизнеспособности штамма.
- ▶ Пробиотический штамм классифицируется классом, видом и альфанумерологическим названием. В научном сообществе существует согласованная номенклатура микроорганизмов - например, **LACTOBACILLUS CASEI** DN-114 001 или **LACTOBACILLUS RHAMNOSUS**GG

Пробиотики в клинической практике часто подразделяют на следующие группы:

препараты, содержащие структурные компоненты микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры или их метаболиты;

препараты, содержащие живые микроорганизмы (монокультуры или их комплексы);

препараты микробного или иного происхождения, стимулирующие рост и активность микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры; препараты, представляющие собой комплекс живых микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов в различных сочетаниях и соединениях, стимулирующих рост представителей нормальной микрофлоры;

продукты функционального питания на основе живых микроорганизмов, их метаболитов и других соединений микробного происхождения, способных поддерживать и восстанавливать здоровье через коррекцию микробной экологии организма хозяина.

препараты на основе живых генно-инженерных штаммов микроорганизмов, их структурных компонентов и метаболитов с заданными характеристиками;

Жидкие пробиотики

- ▶ Жидкие пробиотики - это первоначальная, не подвергшаяся лиофилизации (сушке) форма бактерий. Жидкие пробиотики состоят из: Бактерий (эти бактерии находятся в физиологически активном состоянии, и при попадании в организм действуют немедленно). Специальной питательной среды (питательная среда служит источником питания физиологически активных бактерий, которые находятся во флаконе). Тех или иных дополнительно введённых ингредиентов, усиливающих эффективность препарата. (Дополнительные ингредиенты - водорастворимые витамины, микро- и макроэлементы, аминокислоты и т.д.) Метаболитов. Метаболиты - это продукты жизнедеятельности бактерий, находящихся во флаконе (бактерии, находясь в физиологически активном состоянии, поедают спецсреду во флаконе, в результате чего, функционируя, выделяют метаболиты, необходимые организму).

Сухие пробиотики

- ▶ Сухие пробиотики - это лиофилизированные (высушенные) микроорганизмы, которые могут находиться в порошке, капсулах, таблетках. Связующим веществом для возможности производства капсул или таблеток может служить, например, желатин. После употребления сухого пробиотика необходимо от 1 до 4 часов для выхода бактерий из анабиоза (спящего состояния) после чего препарат начинает проявлять своё действие (адгезию, антагонизм и т.д.).

Выделяют 4 поколения пробиотиков :

I поколение: монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий - это Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин;

II поколение: препараты, основанные на неспецифических для человека микроорганизмах и являются самоэлиминирующимися антагонистами - это Бактисубтил, Биоспорин и Споробактерин.

III поколение: поликомпонентные пробиотики (Ацилакт, Аципол), содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида, или разных (Линекс, Бифиформ) видов, усиливающих действие друг друга.

IV поколение: препараты иммобилизованных на сорбенте бифидосодержащих пробиотиков - Бифидумбактерин форте, Пробифор (сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги).

Медицинская значимость

▶ Пробиотики рассчитаны на помощь организму человека, естественным образом имеющим кишечную флору. Некоторые пробиотики используются для профилактики развития диареи, вызванной применением антибиотиков, или как часть комплексного лечения вызванного антибиотиками дисбиоза. В проведенных исследованиях были показаны различные эффекты пробиотиков при многих желудочно - кишечных и экстракишечных нарушениях, включая воспалительную болезнь кишечника (ВБК), синдром раздраженного кишечника (СРК), вагинальные инфекции и расстройства иммунитета. Также некоторые пробиотики были исследованы в отношении эффекта при атопической экземе, ревматоидном артрите и циррозе печени. Имеются данные о клинических доказательствах роли пробиотиков в снижении уровня холестерина, но результаты различных исследований противоречивы. В целом, наиболее сильные доказательства эффективности пробиотиков связаны с их использованием для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы.

► **Продукты: дозы и качество**

Наиболее широко распространенными формами пробиотиков служат молочные продукты и продукты, усиленные пробиотиками (таблица 1).

Необходимая доза пробиотика сильно варьирует в зависимости от штамма и вида продукта. Хотя во многих продуктах, находящихся в свободной продаже, доза составляет 1 - 10 млрд КОЕ (колониеобразующих единиц), некоторые продукты эффективны в меньшей дозе, а другим требуется большая. Например, *Bifidobacterium infantis* показал эффективность в уменьшении симптомов СРК в дозе 100 миллионов КОЕ/сутки, в то время как в исследовании VSL#3 требовалось применение 300 - 450 млрд 2 раза в день. Обобщенную дозу пробиотика определить не представляется возможным; все дозы основываются на результатах исследований, показавших пользу для здоровья пациента. Несмотря на существующий научный консенсус, не существует четкого определения термина «пробиотик». Минимальными критериями для пробиотических продуктов является то, что пробиотик должен быть:

- Определен по классу и штамму - исследования специфических пробиотических штаммов не могут применяться к любому продукту, заявленному как пробиотик.
- Живым.
- Получен в адекватной дозе к концу срока реализации (с минимальной вариабельностью между партиями товара).
- Обладать эффективностью, доказанной контролируемые исследованиями на пациентах.

Так как стандарты содержания пробиотика и утверждений производителя не установлены повсеместно и/или не утверждены, производство (таблица 2) должно само поддерживать интеграцию в составе продукта и своих заявлений, так чтобы потребитель мог доверять категории продукта

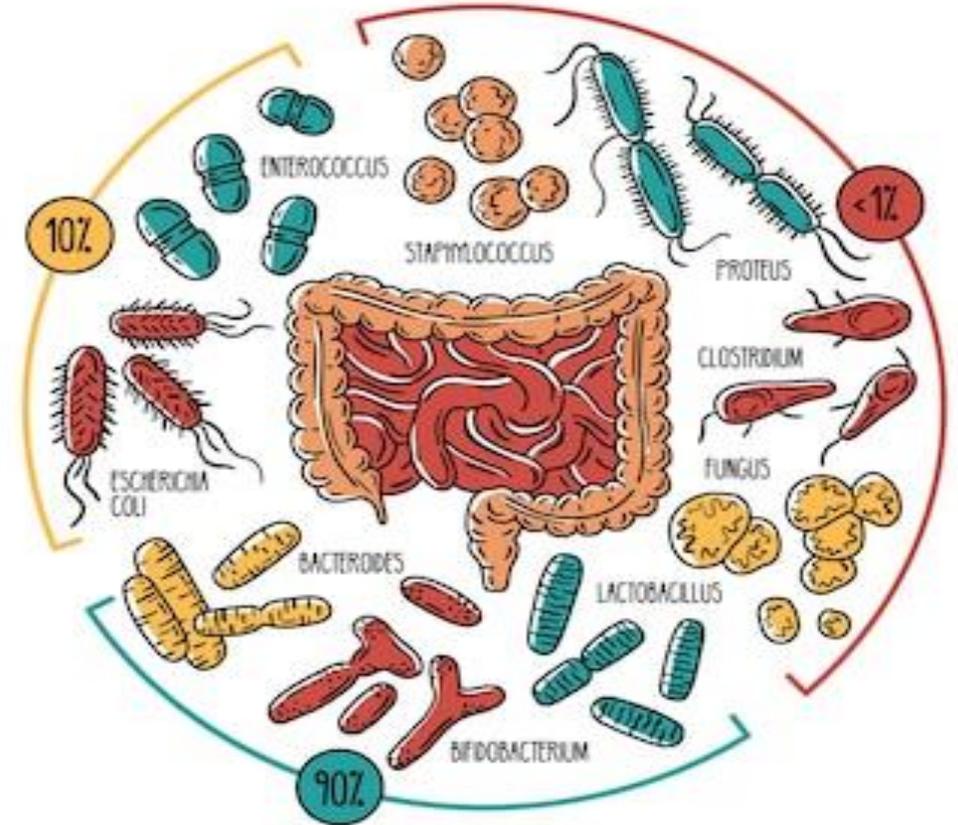
Пробиотики - научные данные

Микробная экосистема и иммунитет слизистой оболочки
Знания о микробной составляющей желудочно - кишечной экосистемы у здоровых и

больных людей в настоящее время все еще ограничены (рисунок 4).

- Кишечник содержит огромное количество микроорганизмов - 100.000 миллиардов, обитающих в основном в толстой кишке, и представленных сотнями видов бактерий. Многие бактериальные клетки в анализах кала не могут быть культивированы.
- На уровне видов и штаммов различие в микробной культуре между людьми очень высоко: каждый человек обладает четкой схемой бактериальной среды, частично обусловленной генотипом хозяина и первичной инициализацией при рождении, обусловленной вертикальной передачей от матери к ребенку.
- У здорового взрослого человека состав кала во времени не меняется. Доминирующими классами бактерий в кишечнике являются Bacteroidetes, Firmicutes и, в меньшей степени Actinobacteria

- ▶ Кишечная микрофлора формирует разнообразную и динамичную экосистему, включающую бактерии, Archaea и Eukarya, которые адаптированы к жизни на поверхности слизистой оболочки кишечника или в его просвете
- ▶ Желудок и 12-перстная кишка
 - Содержат небольшое количество микроорганизмов: $< 10^3$ бактериальных клеток на грамм содержимого
 - В основном лактобактерии и стрептококки
 - Кислота, желчь и ферменты поджелудочной железы подавляют большинство микробов, попавших с пищей
 - Фазовая пропульсивная моторная активность препятствует стабильной колонизации в просвете кишечника
- ▶ Тощая и подвздошная кишка
 - Количество бактерий прогрессивно увеличивается от приблизительно 10^4 клеток в тощей кишке до 10^7 клеток на грамм содержимого в дистальных отделах подвздошной кишки.
- Толстая кишка
 - Значительная популяция анаэробов: 10^{12} клеток на грамм содержимого кишечника



- ▶ Нормальное взаимодействие между кишечными бактериями и хозяином представляет собой симбиоз. Важным фактором воздействия флоры верхних отделов
- ▶ ЖКТ на иммунную функцию служит большое количество организованных лимфоидных структур в слизистой оболочке тонкой кишки (Пейеровы бляшки). Их эпителий специализирован для захвата и отбора антигенов. Они содержат в себе зачаточные лимфоидные центры для возбуждения адаптивного иммунного ответа. В толстой кишке микроорганизмы могут пролиферировать с помощью ферментирования доступных веществ из пищи или эндогенной секреции.

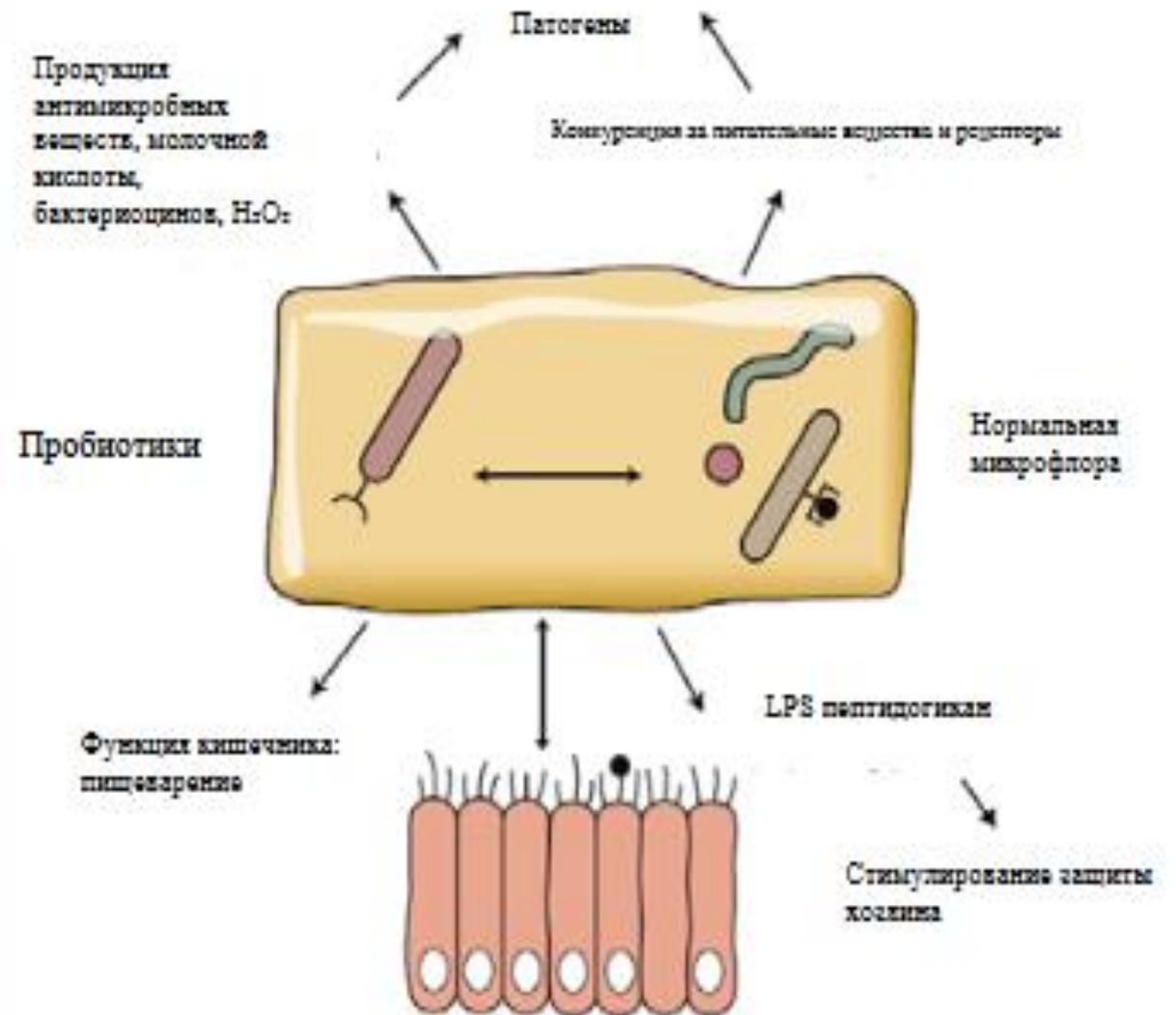
Кишечник - это самый важный для иммунной функции орган человеческого тела: приблизительно 60% иммунных клеток организма находятся в его слизистой оболочке.

Иммунная система контролирует ответы на:

- Белки, получаемые с пищей
 - Профилактика пищевой аллергии
- Патогенные микроорганизмы
 - Вирусы (ротавирус, полиовирус)
 - Бактерии (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium* и т.д.)
 - Паразиты (*Toxoplasma*)

Механизмы действия

Пребиотики влияют на кишечную флору посредством увеличения числа полезных анаэробных бактерий и уменьшением популяции потенциально патогенных микроорганизмов (рис. 5). Пробиотики оказывают воздействие на желудочно - кишечную экосистему стимулируя иммунные механизмы слизистой оболочки и неиммунные механизмы через антагонизм/соперничество с потенциальными патогенами. Предполагается, что этот феномен вызывает положительные эффекты, включающие уменьшение частоты и тяжести диареи, и является одним из наиболее признанных действий пробиотиков. Пробиотики уменьшают риск развития рака толстой кишки на животных моделях, вероятно, за счет их роли в подавлении активности определенных бактериальных ферментов, которые могут повышать уровень прокарциногенов, но у человека этот факт не доказан. Для определения роли пробиотиков как терапевтических средств при ВБК все еще требуется проведение рандомизированных клинических исследований с хорошо разработанным дизайном.



Механизмы взаимодействия пробиотик/хозяин

Симбиоз между микрофлорой и хозяином может быть оптимизирован с помощью фармакологических или диетологических вмешательств в кишечную микробную

ПРЕБИОТИКИ

Метаболические эффекты:
продукция коротко-
цепочечных жирных кислот,
жировой метаболизм,
абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg)
Усиление иммунитета хозяина
(продукция IgA,
цитокиновая модуляция и т.д.)

▶ ПРОБИОТИКИ

Иммунологические эффекты

- Активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно

- Модулирование цитокиновых профилей

- Вызов гиперответа на пищевые аллергены

Неиммунологические эффекты

- Переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами

- Изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов

- Производство бактериоцинов для подавления патогенов

- Устранение супероксидных радикалов

- Стимуляция продукции эпителиального муцина

- Усиление барьерной функции кишечника

- Конкуренция с патогенами за адгезию

- Модификация патогенных токсинов

Пробиотики оказывают следующие положительные эффекты на физиологические функции и общее состояние человека:

- ▶ Заселение толстого кишечника представителями нормальной микрофлоры, которые приживаются, начинают расти и размножаться, подавляя, а впоследствии и не позволяя активизироваться патогенным или условно-патогенным бактериям, вирусам, дрожжам или грибкам. По сути, благодаря заселению кишечника представителями нормальной микрофлоры происходит излечение дисбактериоза;
- ▶ Улучшение баланса между представителями нормальной микрофлоры и патогенными или условно-патогенными микроорганизмами в пользу первых, что профилактирует рецидив дисбактериоза;
- ▶ Бактерии нормальной микрофлоры, расщепляя компоненты пищи в толстой кишке, продуцируют витамин К, биотин, ниацин и фолиевую кислоту;
- ▶ Способствуют расщеплению солей желчных кислот, что позволяет понизить концентрацию холестерина в крови;
- ▶ Улучшают пищеварение, а также нормализацию моторной функции кишечника, устранение вздутия живота, метеоризма, колик и др.;
- ▶ Устраняют интоксикацию за счет активации компонентов местной иммунной системы;
- ▶ Стимулируют и улучшают функции местного иммунитета (пейеровых бляшек кишечника);
- ▶ Губительно воздействуют на бактерию *Helicobacter pylori*, которая провоцирует развитие язвенной болезни и хронического гастрита;
- ▶ Уменьшают количество и выраженность побочных эффектов антибиотиков, используемых в лечении язвы желудка;
- ▶ Восстанавливают микрофлору кишечника после антибиотикотерапии;

Пребиотики оказывают следующие положительные эффекты на функционирование пищеварительного тракта и общее состояние человека:

- ▶ Способствуют 10-кратному увеличению количества представителей нормальной микрофлоры (бифидо-, лактобактерий, кишечной палочки и др.) на фоне одновременного сокращения числа условно-патогенных микробов (стафилококков, немолочно-кислых стрептококков и т.д.);
- ▶ Подавляют рост и размножение патогенных микробов в кишечнике, таких, как сальмонеллы, листерии, кампилобактеры, шигеллы или холерные вибрионы;
- ▶ Устраняют избыточное количество слизи со стенок и из просвета толстого кишечника;
- ▶ Ускоряют процессы заживления стенки толстой кишки;
- ▶ Поддерживают оптимальную для жизнедеятельности бактерий нормальной микрофлоры кислотность (pH);
- ▶ Стимулируют перистальтику кишечника;
- ▶ Уменьшают газообразование в кишечнике, избавляя человека от вздутия живота;
- ▶ Стимулируют синтез витаминов группы В и К;
- ▶ Оказывают умеренное антибактериальное действие на представителей патогенной микрофлоры за счет стимуляции механизмов местного иммунитета;
- ▶ Восстанавливают нормальную микрофлору кишечника.
- ▶ Как видно, пробиотики и пребиотики оказывают сходные терапевтические эффекты на организм человека, улучшая функционирование кишечника и нормализуя процессы переваривания пищи. Однако пробиотики и пребиотики часто используются совместно, поскольку их эффекты являются взаимодополняющим, а не взаимоисключающими.

Название препарата	Состав /количество (КОЕ)	Форма выпуска
<i>Бифидумбактерин сухой</i>	Лиофилизированные штаммы живых бифидобактерий <i>B. bifidum</i> № 1 по 5×10^8 в 1 пакетике	Порошки в пакетиках
<i>Бифилонг</i>	Лиофилизированная смесь <i>B. bifidum</i> и <i>B. longum</i>	Флаконы
<i>Бифидумбактерин форте</i>	Лиофилизированные <i>B. bifidum</i> по 5×10^7 в пакетике, иммобилизированные на мелких частицах активированного угля	Порошки в пакетиках
<i>Бифиформ</i>	Смесь <i>B. longum</i> 10^7 и <i>Enterococcus faecium</i> 10^7 в 1 капсуле	Капсулы
<i>Нормобакт</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> 3×10^8 в 1 пакетике	Порошки в пакетиках
<i>Бификол сухой</i>	Лиофилизированные <i>B. bifidum</i> не менее 10^7 и <i>E. coli</i> М 17 не менее 10^7 в 1 дозе	Ампулы и флаконы
<i>Лактобактерин сухой</i>	Лиофилизат лактобактерий	Флаконы
<i>Аципол</i>	Смесь живых ацидофильных лактобактерий и прогретых кефирных грибков	Таблетки
<i>Линекс</i>	Смесь лиофилизированных <i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Str. faecium</i> $1,2 \times 10^7$ в 1 капсуле	Капсулы
<i>Бактисубтил</i>	Споры <i>Bacillus subtilis</i> IP 5832, 10^9 спор в 1 капсуле	Капсулы
<i>Споробактерин</i>	Биомасса живых <i>Bacillus subtilis</i> 534, в 1 мл 10^9	Флаконы
<i>Колибактерин</i>	Лиофилизат живых <i>E. coli</i> М 17	Флаконы
<i>Трилакт</i>	В 1 мл 10^9 <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. Plantarum</i> . Обезжиренное молоко	Флаконы
<i>РиоФлора</i>	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> 5×10^8 в 1 капсуле	Капсулы
<i>Полибактерин</i>	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> – в 1 гр 10^8 . Обезжиренное молоко, концентрат топинамбура, лактоза, сахароза	Флаконы с жидкой формой, таблетки, порошки во флаконах

Пробиотики в продуктах питания

Пребиотики в продуктах питания

Название молочнокислог о продукта	Состав	Количество (КОЕ)
Активия	бифидобактерии <i>ActiRegularis</i>	не менее $3,4 \times 10^7$ КОЕ/г
Актимель	лактобактерии <i>IMUNITASS</i>	<i>L.casei</i> 1×10^8 КОЕ/г
Имунеле	лактобактерии <i>Lactobacillus Casei</i> <i>Rhamnosus</i>	1×10^6 КОЕ/г
BIO MAX	бифидобактерии	не менее 1×10^6 КОЕ/г

Нами было выяснено, что пребиотики содержатся в довольно широком спектре продуктов питания. Наибольшее количество пребиотиков содержится в молочных продуктах, кукурузе, крупах, хлебе, луке, чесноке, фасоли, горохе, артишоке, аспарагусе, бананах и др. Кроме того, многие продукты, имеющиеся в продаже (детское питание, каши, бисквиты, молочные продукты и др.), обогащены пребиотиками, что всегда указывается на этикетке

▶ **Спасибо за внимание!!!**