

М.К. Койлыбаева¹, Г.О. Устенова¹, Д.Ж. Батырбаева², Ж.С. Алибаева², К.К. Мустафина³

Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова

¹Школа фармации, Кафедра организации, управления и экономики фармации и клинической фармации,

²Научно-клиническая и диагностическая лаборатория,

³Школа общей медицины, Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии,

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИЙ РОДА BACILLUS

Работа посвящена вопросам применения пробиотиков в медицине и проблеме создания новых перспективных биопрепаратов для решения актуальных проблем. Дана общая характеристика пробиотиков и пробиотических микроорганизмов. Особое внимание уделяется рассмотрению механизмов действия и вопросов безопасности использования споровых пробиотиков.

Ключевые слова: пробиотики, споровые бактерии, бактериальные ферменты

Основоположником идеи восстановления здоровья путем использования живых микроорганизмов, улучшающих состав кишечной микрофлоры, является российский ученый, эмбриолог, иммунолог и бактериолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине И.И. Мечников (1845–1916). Занимаясь проблемами старения, он установил, что с возрастом в нижних отделах кишечника увеличивается число гнилостных микроорганизмов, продуцирующих токсичные вещества, отравляющие организм. И в 1907 г. И.И. Мечников предложил вытеснять гнилостную микрофлору кишечника живыми молочнокислыми бактериями, потребляемыми с простоквашей [1].

В настоящее время особенная привязанность к использованию пробиотиков как при заболеваниях ЖКТ, так и при вне кишечной патологии при ОРВИ, атопическом дерматите, патологии ЛОР органов, хирургии, комбустиологии, гинекологических заболеваниях и т.п. [2].

Целью исследования является изучения перспективы применения пробиотиков на основе рода *Bacillus*. Впервые термин «пробиотик» был предложен в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell, которые подразумевали под пробиотиками и вещества, продуцируемые одним микроорганизмом для стимуляции роста других [3]. Потом стали говорить о пробиотиках как о содержащей живые микроорганизмы пищевой добавке, которая благотворно влияет на организм животных, способствуя восстановлению баланса кишечной микрофлоры. Однако наиболее точным, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье макроорганизма путем изменения свойств нормальной микрофлоры [4]. Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок, содержащих штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека или микробные метаболиты, благотворно влияющие на организм человека.

Первое поколение пробиотиков создано на основе бифидобактерий (род *Bifidobacterium*) и лактобацилл (род *Lactobacillus*), которые являются представителями облигатной кишечной микрофлоры человека и теплокровных животных и преобладают в ней по численности и физиологической значимости. Эти биологические препараты предназначались для профилактики и лечения у детей и взрослых дисбактериозов кишечника различной этиологии, для лечения острых кишечных заболеваний, для использования в комплексной терапии сепсиса, пневмонии и других инфекционных заболеваний [5, 6].

В дальнейшем спектр пробиотических микроорганизмов пополнился непатогенными *E. coli*, спорообразующими бактериями, дрожжами. В целом к пробиотическим микроорганизмам относятся [7, 8]:

– бактерии, продуцирующие молочную и пропионовую кислоты (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*);

– непатогенные бактерии рода *Escherichia* (*E. coli* M-17);

– спорообразующие бактерии (*Bacillus*, *Clostridium*);

– дрожжи (*Saccharomyces*, *Candida*);

– термофильные стрептококки (*Streptococcus*).

Пробиотики обладают комплексным действием: проявляют антагонистическую активность против патогенных и условно-патогенных микроорганизмов за счет образования антибиотиков, бактериоцинов, лизоцима, органических кислот (молочной, уксусной, янтарной, муравьиной), пероксида водорода, а также вследствие конкуренции за места обитания и питательные вещества; принимают участие в пищеварении, синтезируя гидролитические ферменты – аналоги пищеварительных ферментов макроорганизма; продуцируют аминокислоты, витамины и другие биологически активные вещества, потребляемые макроорганизмом; оказывают иммуномодулирующее действие; осуществляют деструкцию токсинов, аллергенов; снижают уровень холестерина в крови; способствуют выведению из организма тяжелых металлов (серебра, стронция, кадмия и др.). Угнетая рост нежелательных микроорганизмов, пробиотики создают условия для развития нормальной микрофлоры кишечника,

которая играет чрезвычайно важную и многофункциональную роль в жизнедеятельности организма-хозяина: обеспечивает колонизационную резистентность, осуществляет пищеварительную, синтетическую, иммуномодулирующую, детоксикационную функции [9,10].

Микроорганизмы, используемые в качестве основы для пробиотиков, должны удовлетворять определенным требованиям: 1) являться непатогенными и нетоксичными; 2) обладать устойчивостью к кислотам и желчи желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выживать при прохождении через него; 3) прикрепляться к эпителиальным клеткам кишечника; 4) быстро размножаться, колонизируя кишечный тракт; 5) метаболизировать в кишечнике; 6) стабилизировать кишечную нормофлору; 7) сохранять жизнеспособность в процессе получения лиофилизированных препаратов, при их хранении и применении в производственных условиях [11].

Пробиотики на основе бактерий рода *Bacillus*

Потребность в биопрепаратах для медицины и ветеринарии с более широким и активным антагонистическим действием привела к созданию второго поколения пробиотиков-самоэлиминирующихся антагонистов, состоящих из спорообразующих бактерий, главным образом рода *Bacillus* [12,13,14]

B. subtilis-аэробные, образующие эндоспоры, широко распространенные в природе бактерии; в организм животных и птиц, обитающих в естественных условиях, попадают из почвы, с растениями, кормами. Относятся к транзитной микрофлоре кишечника, присутствие которой определяется поступлением микробов из окружающей среды и состоянием иммунной системы хозяина [15].

Пробиотические штаммы бацилл имеют выраженную антагонистическую активность в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (представителей родов *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Candida* др.), вместе с тем не подавляют роста лакто- и бифидобактерий. Штаммы бацилл, не чувствительные к антибиотикам, используются для создания препаратов, которые можно применять одновременно с антибиотиками.

Не колонизируя кишечник, бациллы оказывают пробиотическое действие, в основе которого лежит высокая и разнообразная биологическая активность этих бактерий. Антагонизм в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов обеспечивается продукцией более чем 200 антибиотиков (полимиксинов, бацитрацинов, грамицидина С, субтилина, эдеина, микробациллина, биоспорицина и др.) [16], а также бактериоцинов – низкомолекулярных пептидов с бактерицидной активностью [17]. Образование антибиотиков характерно для *B. subtilis* (около 70 веществ), *B. licheniformis*, *B. pumilus*, *B. polymyxa*, *B. circulans*, *B. laterosporus*, *B. cereus*, *B. brevis* др., а бактериоцины обнаружены у *B. subtilis*, *B. cereus*, *B. coagulans* др.

Участие в процессе пищеварения происходит благодаря синтезу внеклеточных гидролитических ферментов протеаз, амилаз, пектиназ, целлюлаз, липаз. Кроме того, бациллы образуют аминокислоты и витамины (Р и группы В), потребляемые макроорганизмом. Протеазная активность ответственна за деструкцию токсинов и аллергенов.

Отмечается также высокая иммуномодулирующая активность пробиотиков, содержащих бациллы: эти препараты индуцируют синтез интерферона, иммуноглобулинов, стимулируют иммунокомпетентные клетки. Пробиотические функции осуществляют не только вегетативные клетки бацилл, но и прорастающие споры, которые выделяют антибактериальные вещества (антибиотики, лизоцим, дипиколиновую кислоту), и соединения, способствующие пищеварению (протеазы и другие ферменты, аминокислоты) [16].

Дальнейшие работы в этом направлении будут способствовать расширению арсенала отечественных биологически активных препаратов на основе бактерий рода *Bacillus*.

Заключение.

Для человека и животных подавляющее большинство представителей рода *Bacillus* безвредно, однако среди этих бактерий имеются патогенные и токсигенные виды. Так, *B. anthracis* является возбудителем сибирской язвы, а *B. cereus* как продуцент энтеротоксинов и рвотного токсина вызывает пищевые токсикоинфекции. Поэтому особое внимание уделяется безопасности споровых пробиотиков. Меры по ее обеспечению, в частности, включают: таксономическую идентификацию до вида каждого бактериального штамма с применением самой современной методологии; использование научно признанных названий бактерий; оценку устойчивости штаммов к сокам желудка и к желчи; оценку толерантности в отношении представителей нормофлоры; характеристику каждого штамма бактерий *in vitro* на продукцию энтеротоксинов; оценку на лабораторных животных острой, эмбриональной и хронической токсичности; определение профиля антибиотикорезистентности. Штаммы, продуцирующие токсины, а также штаммы с сильно выраженными адгезивными и инвазивными свойствами не допускаются к использованию в качестве пробиотиков [12]. В настоящее время спорообразующие бактерии рода *Bacillus* широко используются в качестве пробиотических добавок, а также как пищевые добавки и лекарственные средства для человека [18]. Такие качества бацилл, как высокая и разнообразная биологическая активность, способность выживать в условиях ЖКТ человека и животных, термоустойчивость спор, делают эти бактерии привлекательными в качестве пробиотиков и

обуславливают высокий интерес исследователей к дальнейшему поиску активных штаммов и созданию новых высокоэффективных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Metchnikoff E. Lacticacid asinhibiti ngintest inalputre- faction. In: Chalmers Mitchell P, ed. The prolongation of life: optimistic studies. - London: Heinemann, 1907. - 183 p.
- 2 Gibson G.R., Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic micro-biota: introducing the concept of prebiotics // JNutr. - 1995. - №125. - P. 1401-1412.
- 3 Lilly D. M., Stilwell R. H. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms // Science. - 1965. - №147. -P. 747-748.
- 4 FullerR.Probiotics in man and animals // JApplBacteriol. - 1999. - №66. - P. 365-378.
- 5 Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Approaches for modulating the microbial ecology of the gut // Am. J. Clin. Nutr. - 1999. - V. 69, №5. - P. 1052S-1057.
- 6 De Vrese M., Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics // Adv. Biochem. Eng./Biotechnol. - 2008. - V. 111. - P. 61-66.
- 7 Топурия Л.Ю., Топурия Г.М., Григорьева Г.В. Фармакологические аспекты применения пробиотиков в бройлерном птицеводстве. - Оренбург: Изд. центрВНИИМС, 2012. - 95 с.
- 8 Patel R., DuPont H.L. New approaches for bacteriotherapy: Prebiotics, new generation probiotics, and synbiotics // Clin. Infect. Dis. - 2015. - V. 60, Suppl. 2. - P. 108-121.
- 9 Sánchez B., Delgado S., Blanco-Míguez A., Lourenço A., Gueimonde M., Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease // Mol. Nutr. Food Res. - 2017. - vol. 61, №1. - P. 58-69.
- 10 Nagpal R., Kumar A., Kumar M., Behare P.V., Jain S., Yadav H. Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: A review // FEMSMicrobiol. Lett. - 2012. - vol. 334, №1. - P.1-15.
- 11 Каблучеева-Пашник Т.И., Кощаев А.Г. Фармакологическое обоснование применения пробиотиков в птицеводстве. - Краснодар: Изд-во КубГАУ, 2016. - 270 с.
- 12 Похиленко В.Д., Перелыгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. - 2007. - № 2(3). - С. 20-41.
- 13 Бакулина Л.Ф., Тимофеев И.В., Перминова Н.Г., Полушкина А.Ф., Печоркина Н. И. Пробиотики на основе спорообразующих микроорганизмов рода Bacillus и их использование в ветеринарии // Биотехнология. - 2001. - № 2. - С. 48-56.
- 14 Hong H.A., Ducle L.H., Cutting S.M. The use of bacterial spore formers as probiotics // FEMS Microbiol. Rev. - 2005. - V. 29, №4. - P. 813-835.
- 15 Данилевская Н.В. Фармакологические аспекты применения пробиотиков // Ветеринария. - 2005. - № 11. - С. 6-9.
- 16 Осипова И.Г., Михайлова Н.А., Сорокулова И.Б., Васильева Е.А., Гайдеров А.А. Споровые пробиотики // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунол. - 2003. - №3. - С. 113-119.
- 17 Svetoch E.A., Stern N., Eruslanov B.V., Kovalev Y.N., Volodina L.I., Perelygin V.V., Mitse-vich I.P., Pokhilenko V.D., Borzenkov V.N., Levchuk V.P., Svetoch E.O., Kudriavtseva T.Y. Isolation of Bacillus circulans and Paenibacillus polymyxa strains inhibitory to Campylobacter jejuni and characterization of associated bacteriocins // J. Food Prot. - 2005. - V. 68, №1. - P. 11-17.
- 18 Cutting S.M. Bacillus probiotics // Food Microbiol. - 2011. - V. 28, №2. - P. 214-220.

М.К. Койлыбаева¹, Г.О. Устенова¹, Д.Ж. Батырбаева², Ж.С. Алибаева², К.К. Мустафина³

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

¹Фармация мектебі, «Фармацияның ұйымдастырылуы, басқарылуы және экономикасы және клиникалық фармация» кафедрасы

²Ғылыми клинико-диагностикалық зертхана

³Жалпы медицина мектебі, «Микробиология, вирусология және иммунология» кафедрасы

BACILLUS TUЫСЫ БАКТЕРИЯЛАРЫҢ НЕГІЗІНДЕГІ ПРОБИОТИКТЕРДІ ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Түйін: Жұмыста пробиотиктерді медицинада қолдануға және нақты проблемаларды шешу үшін жаңа перспективалы биопрепараттарды алу мәселесіне арналған. Пробиотиктер мен пробиотикалық микроорганизмдердің жалпы сипаттамалары берілген. Споралы пробиотиктердің қолданылуы мен қауіпсіздігіне ерекше назар аударылады.

Түйінді сөздер: пробиотиктер, споралы бактериялар, бактериялық ферменттер.

M.K.Koilybayeva¹, G.O. Ustenova¹, D. Batyrbayeva², Zh.S. Alibayeva², K.K. Mustafina³

Asfendiyarov Kazakh National medical university

¹School of Pharmacy, department of Organization, management and economics of pharmacy and clinical pharmacy,

²Scientific-clinical and diagnostic laboratory

³School of General Medicine, department of Microbiology, virology and immunology

PROSPECTS APPLICATION OF PROBIOTICS BASED ON BACTERIA OF THE GENUS BACILLUS

Resume: The work is devoted to the use of probiotics in medicine and the problem of creating new promising biological products for solving actual problems. The general characteristics of probiotics and probiotic microorganisms are given. Special attention is paid to the mechanisms of action and the safety of the use of spore probiotics.

Keywords: probiotics, spore bacteria, bacterial enzymes.