

МРНТИ: 34.27.51

А.Д. МАСИРБАЕВА^{1*}, А.Ш. САЙФУДИН¹, Б.К. АМИРАШЕВА¹, С.Д. ЖАНТЛЕСОВА¹,
М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹, Ш. ТАЛАПБЕК², А.М. БАЙСАРИЕВА²

¹Научно-производственный центр микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

²Международный инженерно-технологический университет, Алматы, Казахстан

*e-mail: masirbaeva.agerim@mail.ru

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ И ПРЕБИОТИКОВ

doi: 10.53729/MV-AS.2023.01.04

Аннотация

В обзоре проанализирована целесообразность применения пробиотиков и пребиотиков. Последние годы во всем мире наблюдается повышенный интерес к пробиотикам и пребиотикам и их использованию для сохранения и поддержания здоровья, а также лечения ряда заболеваний. Исследования пробиотиков дают основания предполагать наличия у них множество положительных свойств. Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы лакто- и бифидобактерий, которые являются достаточно безопасными даже для питания детей грудного и раннего возраста. Представлены пути, посредством которых пробиотики реализуют лечебный эффект. Показано, что они эффективны при многих заболеваниях, включая острые кишечные инфекции и другие воспалительные болезни кишечника, течение аллергического процесса, расстройства иммунитета. Нормальная микрофлора человека, нормофлора, выполняет ряд важных функций в поддержании жизнедеятельности организма. Защитная функция осуществляется в первую очередь бифидо – и лактобактериями, благодаря их способности подавлять патогенные бактерии и конкурировать с ними. Одним из важнейших функций микроорганизмов нормофлоры организма человека является иммуногенная стимуляция иммунной системы. Наиболее убедительные доказательства эффективности пробиотиков связаны именно с их использованием для улучшения функционирования кишечника и влияния на иммунную систему.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, симбиотики.

Поверхность просвета кишечника содержит триллионы живых микроорганизмов в количестве, примерно в 10 раз превышающем число клеток, из которых состоит организм взрослого человека. Основная часть их локализуется в толстом кишечнике, где обитают определенные виды бактерий. Таким образом, кишечник человека является настоящей экосистемой, необходимой для эффективного усвоения питательных веществ и поддержания генетического здоровья. Еще в 76 году нашей эры римский историк Плиний рекомендовал употреблять кисломолочные продукты для лечения гастроэнтерита. В 1908 году лауреат Нобелевской премии Илья Мечников объяснил долголетие некоторых балканских народов привычным потреблением кисломолочных продуктов, содержащих лактобациллы, которые «уменьшают токсины, вырабатываемые кишечными бактериями, укрепляют здоровье и продлевают жизнь» [1]. Одной из важнейших функций нормальной микрофлоры является колонизационная резистентность и адгезивность, что определяет ее защитные свойства. Нормальная микрофлора (биоциноз), благодаря выраженным ферментативным свойствам, способна синтезировать витамины, которые являются одним из факторов естественной защиты макроорганизма. Также доказана важная роль нормальной микрофлоры в обеспечении функции иммунных систем макроорганизма. Ухудшение состояния и состава микрофлоры приводит к появлению патологических процессов, именуемых дисбактериозами.

В начале двадцатого века было описано, что бактерия *Lactobacillus acidophilus* способна выживать в кишечнике человека. Кисломолочная ферментация растительной пищи, по-видимому, была внедрена гоминидами около 1,5 миллиона лет назад. Эта практика широко использовалась в Европе до промышленной революции и до сих пор

широко применяется различными африканскими общинами, поскольку это безопасный и простой способ сохранения продуктов питания. Потребление кисломолочных продуктов, возможно, было включено в рацион человека около 10000 лет назад. В ходе своей эволюции гоминиды адаптировали свой желудочно-кишечный тракт к более или менее высокому ежедневному потреблению живых молочнокислых бактерий. В промышленно развитых странах в течение двадцатого века перестали употреблять этот тип пищи, что, возможно, обусловило различные желудочно-кишечные и иммунологические проблемы [2]. В восьмидесятых годах была внедрена концепция, согласно которой некоторые неперевариваемые компоненты рациона могут способствовать росту определенных штаммов бактерий в кишечнике, которые связаны с благотворным воздействием на здоровье [3].

В 1917 году, еще до открытия Александром Флемингом пенициллина, германский профессор Альфред Ниссле изолировал непатогенный штамм кишечной палочки из фекалий солдата Первой мировой войны, который не вызывал развития энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Заболевания желудочно-кишечного тракта и ранее часто лечились жизнеспособными непатогенными бактериями для изменения или замещения кишечных микроорганизмов [4]. Бифидобактерия была впервые изолирована Анри Тиссье (Пастеровский институт) от новорожденного, получавшего грудное кормление, и названа им *Bacillus bifidus communis*. Тиссье утверждал, что бифидобактерии могут заменить протеолитические бактерии, вызывающие диарею, и рекомендовал введение бифидобактерий новорожденным, страдающим от этого синдрома [5].

Пробиотики, пребиотики, синбиотики – эти препараты применяются для лечения и профилактики состояний, связанных с нарушением микрофлоры кишечника (рисунок 1).



Рисунок 1 – Пробиотики, пребиотики, синбиотики

Термин «пробиотики» впервые был введен в 1965 г. Лилли и Стиллуэллом в противоположность антибиотикам, они были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею об их положительном действии на здоровье человека [6].

Первоначально пробиотики были определены как вещества, выделяемые микроорганизмами, стимулирующие рост других микроорганизмов (в отличие от антибиотиков). Однако в дальнейшем Всемирной Организацией Здравоохранения было дано современное определение пробиотиков, которое сохраняет свою актуальность:

«Пробиотики-это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина» [7]. По данным Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков, спектр продуктов и препаратов, которые можно рассматривать как пробиотики, очень широк и варьирует от продуктов с пробиотиками, результаты исследований которых свидетельствуют о пользе для здоровья (например, ферментированное молоко, детские смеси), до продуктов специального медицинского назначения (например, энтеральное питание) или пробиотиков для внутреннего применения (например, вагинальные препараты). Для использования пробиотиков необходимо предварительное проведение клинических исследований на людях, с целью подтверждения их эффективного действия на конкретные штаммы нормальной микрофлоры (например, *Lactobacillus rhamnosus* GG) [8].

Ферментированные продукты, содержащие живые организмы, во многих случаях не попадают под понятие пробиотиков, если их действие специально не изучено и/или количество, которое они содержат, неизвестно. Напротив, некоторые ферментированные продукты, такие как йогурт, в отдельных случаях могут считаться пробиотиками на основании определенных специфических положительных видов действия, например, вследствие доказательств того, что они улучшают усвоение лактозы у людей с непереносимостью этого углевода; в данном случае преимущество заключается не только в меньшем содержании лактозы, но и в способности этих пробиотиков повышать активность лактазы в тонком кишечнике [9].

Фекальная трансплантация или пища с мертвыми микроорганизмами не считаются пробиотиками. Чтобы оказывать благотворное воздействие на хозяина, пробиотики не обязательно должны колонизировать орган-мишень, хотя они прибывают живыми в количестве, достаточном для воздействия на его микроэкологию и обмен веществ. Таким образом, большинство пробиотических штаммов способны достигать толстого кишечника живыми, проходя через все верхние отделы желудочно-кишечного тракта, и их жизнеспособность может зависеть от многих факторов: с одной стороны - от свойств пробиотика, с другой - от хозяина, как, например, степени кислотности в желудке, продолжительности воздействия кислоты, концентрации и продолжительности воздействия солей желчных кислот и других [10]. В качестве примера можно привести штаммы *L. casei* Shirota, *L. rhamnosus* GG, *L. johnsonii* или *L. acidophilus*, которые, как было установлено, безопасны и приносят пользу для здоровья человека, а также обладают высокой стабильностью в окружающей среде и устойчивы к желчным кислотам; однако только последние 3 способны прикрепляться к слизистой оболочке, и только *L. rhamnosus* GG и *L. johnsonii* вызывают колонизацию толстого кишечника [11].

Термин "пребиотик" обозначает селективно ферментированные ингредиенты, которые вызывают специфические изменения в составе и/или активности желудочно-кишечной флоры, тем самым принося пользу здоровью человека. Эта формулировка частично совпадает с определением пищевых волокон, но включает селективность пребиотиков по отношению к определенным микроорганизмам (например, прием фруктоолигосахаридов и инулина избирательно благоприятствует бифидобактериям). Особенности про- и пребиотиков представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Особенности пробиотиков и пребиотиков

Пробиотики	Пребиотики
1	2
Преимущественно непатогенные	Не перевариваются
Прикрепляются к кишечному эпителию	Углеводы с короткой цепью, служат питанием желаемой микрофлоре
Устойчивы к кислоте и желчи	Не подвергаются гидролизу в кишечнике

Продолжение таблицы 1

1	2
Восстанавливают микрофлору	Среда для ускорения роста полезной микрофлоры
Присутствие в желудочно-кишечном тракте	Способны к ферментации
Производство антимикробных соединений	Синергический эффект с пробиотиками
Стимулируют иммунную систему хозяина	Не всасываются в кишечнике
В полном объеме реализуют положительные свойства живых микроорганизмов	Не адсорбируются и не гидролизуются в желудочно-кишечном тракте

Понятие "пищевые волокна" является более широким и объединяет различные углеводы и лигнин, которые устойчивы к гидролизу пищеварительными ферментами человека, но могут ферментироваться микрофлорой толстого кишечника и/или частично выводиться с калом [12]. К ним относятся некрахмалистые полисахариды (целлюлозы, гемицеллюлозы, пектины, камеди и слизи), инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, устойчивый крахмал, крахмал и продукты, образующиеся в результате разложения крахмала, которые не перевариваются в организме. Некоторые из этих компонентов клетчатки строго соответствуют критериям, которые следует рассматривать как пребиотики (инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды, олигосахариды, полученные из сои, ксилолигосахариды, пиродекстрины и изомальтоолигосахариды). Однако некоторые вещества трудно классифицировать, например, гуаровая камедь, разновидность ферментируемой растворимой клетчатки, частично способствует росту пробиотических бактерий, но также действует как вспомогательное средство.

Измерение короткоцепочечных жирных кислот затруднено *in vivo*. Тем не менее, существуют модели *in vitro*, которые позволяют оценить их действие. Например, некоторые декстрины пшеницы при ферментации выделяют меньше газа, чем гидролизованная гуаровая камедь и инулин, что позволяет предположить, что первые могут переноситься *in vivo* лучше, чем два других волокна. Напротив, инулин, по-видимому, продуцирует значительно больше бутирата, чем модифицированные мальтодекстрины [13, 14]. Таким образом, некоторые пребиотические волокна могут использоваться, по крайней мере теоретически, предпочтительно для лечения одних патологий по сравнению с другими в зависимости от их метаболизма в толстом кишечнике [15].

Термин «симбиотики» относится к продуктам, содержащим как пробиотики, так и пребиотики. Строго говоря, он должен быть зарезервирован для продуктов, в которых пребиотический компонент избирательно отдает предпочтение пробиотическому компоненту [16, 17, 18, 19]. Таким образом, использование пробиотиков, пребиотиков и симбиотиков является многообещающей терапией.

В работе R.J. Schanler и A. Lucas доказана роль грудного молока в снижении риска некротического энтероколита у детей, рожденных ранее 29-й недели гестации, за счет колонизации кишки нормальной микрофлорой [20, 21]. Влияние *L. casei* штамма DN-114001 («Actimel», компания Данон) на уровень гуморального иммунитета (sIgA, IgA, IgG) и состав кишечной микрофлоры изучено в работе А.В. Горелова и соавт. [22]. Исследование показало, что включение пробиотического кисломолочного продукта, обогащенного *L. casei* DN-114001, в комплексную терапию детей с острой кишечной инфекцией способствовало улучшению состава кишечной микрофлоры за счет стабилизации роста лакто- и бифидобактерий и уменьшения содержания *St. aureus* и грибов рода *Candida*. При исследовании мукозального иммунитета получены данные о статистически достоверном иммуномодулирующем эффекте пробиотического штамма *L. casei* DN114001.

В настоящее время промышленность может предложить целый спектр пробиотических продуктов, содержащих бифидо- и лактобактерии - «Бифилин - М», «Ацидофилин», «Бифимикс», «Бифилюкс», «Бифидок», «Бифивит» и др. [23].

Пребиотики – это компоненты пищи, которые не перевариваются и не усваиваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируются микрофлорой толстого кишечника и стимулируют ее рост и жизнедеятельность. Основными видами пребиотиков являются лактулоза, дитри-, олиго-, полисахариды, пищевые волокна, аминокислоты и белки, ферменты, антиоксиданты, растительные экстракты и др. Синбиотические молочные продукты – продукты, содержащие в своем составе одновременно пробиотики и пребиотики. К данной группе можно отнести йогурты с различными фруктово-ягодными наполнителями, в состав которых входят лактобактерии, относящиеся к пробиотикам, и пищевые волокна, относящиеся к пребиотикам [24]. В настоящее время большое внимание уделяется вопросам создания пробиотических продуктов с включением в них пропионовокислых бактерий. Они обладают уникальным иммуностимулирующими и антимуtagenными свойствами, они приживаются в кишечнике людей, стимулируют рост бифидобактерий и способны к снижению генотоксического действия ряда химических соединений и УФ-лучей. Положительная роль пропионовокислых бактерий обусловлена образованием ими пропионовой кислоты, минорных органических кислот, ферментов и большого количества витамина B12 [25].

Создание новых продуктов питания, относящихся к классу «здоровых» или функциональных, должно подчиняться основному правилу: «Продукт 16 должен быть вкусным и полезным одновременно» [26]. Наиболее ценными в пищевом и биологическом отношении, являются молоко и молочные продукты [27]. В современном Казахстане особый интерес среди потребителей вызывают продукты, обладающие пробиотическими, функциональными и лечебнодиетическими свойствами. Среди ингредиентов продуктов питания, оказывающих регулирующее действие на организм человека, важное место занимают пробиотические закваски, формирующие нормальную микрофлору в желудочно-кишечном тракте. Расширение ассортимента и увеличение объемов производства пробиотических продуктов на основе бифидо- и лактобактерий является актуальной проблемой и находятся в центре внимания ученых и практиков ведущих институтов Казахстана, России и других стран. Все закваски для кисломолочных продуктов можно классифицировать на следующие типы: закваски из термофильных лактококков, используемые для получения низкожирной сметаны, творога и других кисломолочных продуктов; закваски из термофильных молочнокислых стрептококков и болгарской палочки - для йогурта, ряженки и др.; закваски для смешанного молочнокислого и спиртового брожения - для кефира, кумыса, айрана, напитка «Тан»; закваски из пробиотических микроорганизмов - для производства биокефира, напитка «Тонус», биоряженки и др. [28]. Польза молока и молочных продуктов для здоровья человека широко известна в течение тысячелетий во многих диетических культурах по всему миру. В ответ на растущий интерес потребителей к различным функциональным изделиям молочная промышленность разработала множество ферментированных молочнокислых продуктов. Высокая пищевая ценность молочных продуктов и их польза для здоровья являются результатом действия биологически активных компонентов, которые присутствуют в натуральном молоке и благодаря их подходящей модификации в процессе ферментации. Применение новых технологий имеет большое значение для сохранения существующей и формирования дополнительной пищевой ценности конечных продуктов [29]. Наиболее обширную группу продуктов функционального питания составляют молочные продукты. В настоящее время на основе молока созданы эффективные пробиотические продукты. Это связано с тем, что в молоке хорошо растет большинство микроорганизмов, участвующих в коррекции и стабилизации эндоекологии человека. С точки зрения функционального питания наибольшую ценность представляют пребиотики, содержащие жизнеспособные микроорганизмы с высокой активностью и устойчивые к неблагоприятным факторам внешней среды.

Таким образом, адекватное использование пробиотических и пребиотических продуктов людьми разных возрастных категорий, в том числе детьми, может

способствовать оптимизации становления кишечной микрофлоры и иммунного ответа, что, безусловно, послужит профилактике различных заболеваний человека.

Литература:

- 1 Ballabriga A., Carrascosa A. Probióticos y prebióticos. En: *Nutrición en la infancia y adolescencia*. 2.^a ed. Madrid: Ediciones Ergon SA; 2001. p. 625-50.
- 2 Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*, 2020;2(3):233–243.
- 3 Teitelbaum J.E., Walker W.A. Nutritional impact of probiotics as protective gastrointestinal organisms. *International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;22:107-38.
- 4 Perapoch J., Planes A.M., Querol A., Lopez V., Martinez-Bendayan I, Tormo R., et al. *Fungemia with Saccharomyces cerevisiae in two newborns only one of whom had been treated with ultra-levura*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19:468-70.
- 5 Montalto M., Curigliano V., Santoro L., et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12:187–91. Pmid 16482616
- 6 O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541–51. Pmid 15765388
- 7 Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A., Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–84. Pmid 17229242
- 8 Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M., et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:687–96. pmid 16185307 Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:257–64. PMID 17269987
- 9 Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M., Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004827. PMID 17443557
- 10 Rolfe V.E., Fortun P.J., Hawkey C.J., Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004826. PMID 17054217
- 11 Mallon P., McKay D., Kirk S., Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005573. PMID 17943867
- 12 Lirussi F., Mastropasqua E., Orando S., Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005165. PMID 17253543
- 13 Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006475. PMID 17943912
- 14 Вялов С. С. Пробиотики при состояниях, сопровождающихся диареей. *Доктор.Ру. Гастроэнтерологи*,. 2016, 1 (118): 47–5.
- 15 Колчин В. Заполнение комнаты пробиотиками. *Sciences of Europe*. 2019, 35-2 (35).
- 16 Бояринева И.В. Пробиотики в функциональном питании. *Вестник Хабаровского государственного университета экономики и права*. 2020, 3 (104).
- 17 Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. *Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков*. МС. 2020. №15.
- 18 Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Максимова Е.В., Шелихова Е.О., Работягова Ю.С. Современные концепции применения пробиотиков в гастроэнтерологии. *Крымский терапевтический журнал*. 2021,1.
- 19 Fuller, R. Probiotics in Man and Animals. *Journal of Applied Bacteriology*, 1989,66: 365-378.
- 20 Schanler R.J. The use of human milk for premature infants. *Pediatr. Clin. North Am*. 2001; 48: 207–219.
- 21 Lucas A., Cole T.J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519–1523.
- 22 Конарбаева З.К. Биотехнология получения национальных кисломолочных продуктов на основе пробиотических микроорганизмов. Докт. дис. г.Алматы, 2014.
- 23 Панова Е.В., Тошев А.Д., *Анализ ассортимента функциональных молочных продуктов, производимых предприятиями Челябинской области. Аспирант*. 2016,2: 94-96.

24 Бояринева И.В. Разработка технологии нового пробиотического кисломолочного продукт. *Перспективы науки*, 2013, 9: 26-29.

25 Диханбаева Ф.Т., Базылханова Э.Ч., Смаилова Ж.Ж. Теоретическое обоснование ингредиентов состава нового продукта из верблюжьего молока. *Вестник ВКГТУ*, 2015, 4: 81-85.

26 Диханбаева Ф.Т., Базылханова Э.Ч., Абишева А.А. Совершенствование технологии кисломолочных продуктов. *Вестник КазНУТУ имени К.И.Сатпаева*, 2016,1:333-337

27 Диханбаева Ф.Т., Базылханова Э.Ч., Джетписбаева Б.Ш., Матибаева А.И. Роль пробиотических заквасок при производстве молочных продуктов. Матер. межд. научн.-практ. конференция «Инновационное развитие пищевой промышленности: от идеи до внедрения». Алматы, АТУ, 2016, вып.:149-150.

28 Spasenija D. Milanović, Dajana V. Hrnjez, Mirela D. Iličić, Katarina G. Kanurić, Vladimir R. Vukić, Novel Fermented Dairy Products. *Novel Food Fermentation Technologies*, 2016, 165-201

29 Просеков А.Ю. Научные основы производства продуктов питания. Лабораторный практикум.- Кемерово, 2004.

А.Д. МАСИРБАЕВА^{1*}, А.Ш. САЙФУДИН¹, Б.К. АМИРАШЕВА¹, С.Д. ЖАНТЛЕСОВА¹,
М.Б. ЕРДЕНБЕКОВА¹, Ш. ТАЛАПБЕК², А.М. БАЙСАРИЕВА²

¹Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығы, Алматы, Қазақстан

²Халықаралық инженерлік-технологиялық университеті, Алматы, Қазақстан

*e-mail: masirbaeva.aigerim@mail.ru

ПРОБИОТИКТЕР МЕН ПРЕБИОТИКТЕРДІ КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУ

Түйін

Мақалада пробиотиктерді және пребиотиктерді қолданудың орындылығын талдайды. Соңғы жылдары бүкіл әлемде пробиотиктерге және пребиотиктерге, оларды денсаулықты сақтау, сондай-ақ бірқатар ауруларды емдеу үшін қолдануға қызығушылық артып келеді. Пробиотиктерді зерттеу олардың көптеген жағымды қасиеттерінің болуын болжауға негіз береді. Көбінесе пробиотиктер ретінде лакто және бифидобактериялардың штамдары қолданылады, олар тіпті нәрестелер мен жас балаларды тамақтандыруға жеткілікті қауіпсіз. Протиктер емдік әсерін жүзеге асыратын жолдар ұсынылған. Пробиотиктер көптеген ауруларда, соның ішінде жедел ішек инфекцияларында және ішектің басқа қабыну ауруларында, аллергиялық процестің ағымында және иммунитеттің бұзылуында тиімді екендігі көрсетілген. Адамның қалыпты микрофлорасы, нормофлора организмнің тіршілік әрекетін сақтауда бірқатар маңызды функцияларды орындайды. Қорғаныс функциясы, ең алдымен, патогендік бактерияларды тежеу және олармен бәсекелесу қабілетіне байланысты бифидо және лактобактериялар арқылы жүзеге асырылады. Адам ағзасының нормофлора микроорганизмдерінің маңызды функцияларының бірі иммундық жүйені иммуногендік ынталандыру болып табылады. Пробиотиктердің тиімділігінің ең күшті дәлелі оларды ішектің жұмысын жақсарту және иммундық жүйеге әсер ету үшін қолданумен байланысты.

Кілтті сөздер: пробиотиктер, пребиотиктер, симбиотиктер.

IRSTI: 34.27.51

A.D. MASSIRBAEVA^{1*}, A.S. SAIFUDIN¹, B.K. AMIRASHEVA¹, S.D. ZHANTLESSOVA¹,
M.B. YERDENBEKOVA¹, Sh. TALAPBEK², A.M. BAISARIYEVA²

¹Research and Production Center for Microbiology and Virology, Almaty, Kazakhstan

²International University of Engineering and Technology, Almaty, Kazakhstan

*e-mail: masirbaeva.aigerim@mail.ru

CLINICAL USE OF PROBIOTICS AND PREBIOTICS

doi: 10.53729/MV-AS.2023.01.04

Abstract

The review analyzes the feasibility of using probiotics and prebiotics. In recent years, there has been an increased interest in probiotics and prebiotics and their use for the preservation and maintenance of health, as well as the treatment of a number of diseases around the world. Studies of probiotics suggest that they have many positive properties. Most often, strains of lacto- and bifidobacteria are used as probiotics, which are safe enough even for feeding infants and young children. The ways by which probiotics implement the therapeutic effect are presented. It has been shown that they are effective in many diseases, including acute intestinal infections and other inflammatory bowel diseases, the course of the allergic process, and immune disorders. Normal human microflora, normoflora performs a number of important functions in maintaining the vital activity of the body. The protective function is carried out primarily by bifidobacteria and lactobacilli, due to their ability to suppress pathogenic bacteria and compete with them. One of the most important functions of microorganisms of the normoflora of the human body is immunogenic stimulation of the immune system. The most convincing evidence of the effectiveness of probiotics is associated with their use to improve the functioning of the intestine and influence the immune system.

Keywords: probiotics, prebiotics, symbiotics.

The surface of the intestinal lumen contains trillions of living microorganisms in an amount approximately 10 times greater than the number of cells that make up the adult human body. Most of them are localized in the large intestine, where certain types of bacteria live. Thus, the human intestine is a real ecosystem necessary for the effective assimilation of nutrients and the maintenance of genetic health. Back in 76 AD, the Roman historian Pliny recommended the use of fermented milk products for the treatment of gastroenteritis. In 1908, Nobel Prize winner Ilya Mechnikov explained the longevity of some Balkan peoples by the habitual consumption of fermented milk products containing lactobacilli, which "reduce toxins produced by intestinal bacteria, strengthen health and prolong life" [1]. One of the most important functions of normal microflora is colonization resistance and adhesion, which determines its protective properties. Normal microflora (biocenosis), due to its pronounced enzymatic properties, is able to synthesize vitamins, which are one of the factors of the natural protection of the macroorganism. The important role of normal microflora in ensuring the function of the immune systems of the macroorganism has also been proven. Deterioration of the state and composition of the microflora leads to the appearance of pathological processes called dysbiosis.

At the beginning of the twentieth century, it was described that the bacterium *Lactobacillus acidophilus* is able to survive in the human intestine. Fermented milk fermentation of plant foods, apparently, was introduced by hominids about 1.5 million years ago. This practice was widely used in Europe before the Industrial Revolution and is still widely used by various African communities, as it is a safe and easy way to preserve food. The consumption of fermented dairy products may have been included in the human diet quite recently (about 10,000 years ago). In the course of their evolution, hominids adapted their gastrointestinal tract to a more or less high daily intake of live lactic acid bacteria. In industrialized countries during the twentieth century, this type of food was stopped, which may have caused various gastrointestinal and immunological problems

[2]. In the eighties, the concept was introduced, according to which certain indigestible components of the diet can promote the growth of certain strains of bacteria in the intestine, which are associated with beneficial effects on health [3].

In 1917, even before the discovery of penicillin by Sir Alexander Fleming, German Professor Alfred Nissle isolated a non-pathogenic strain of *E. coli* from the feces of a soldier of the First World War, which did not cause the development of enterocolitis during a severe epidemic of shigellosis. Diseases of the gastrointestinal tract and previously were often treated with viable non-pathogenic bacteria to change or replace intestinal microorganisms [4]. Bifidobacteria was first isolated by Henri Tissier (Pasteur Institute) from a newborn who received breast-feeding, and was named *Bacillus bifidus communis* by him. Tissier argued that bifidobacteria can replace proteolytic bacteria that cause diarrhea, and recommended the introduction of bifidobacteria to newborns suffering from this syndrome [5].

Probiotics, prebiotics, synbiotics are used to treat and prevent conditions associated with a violation of the intestinal microflora (figure 1).

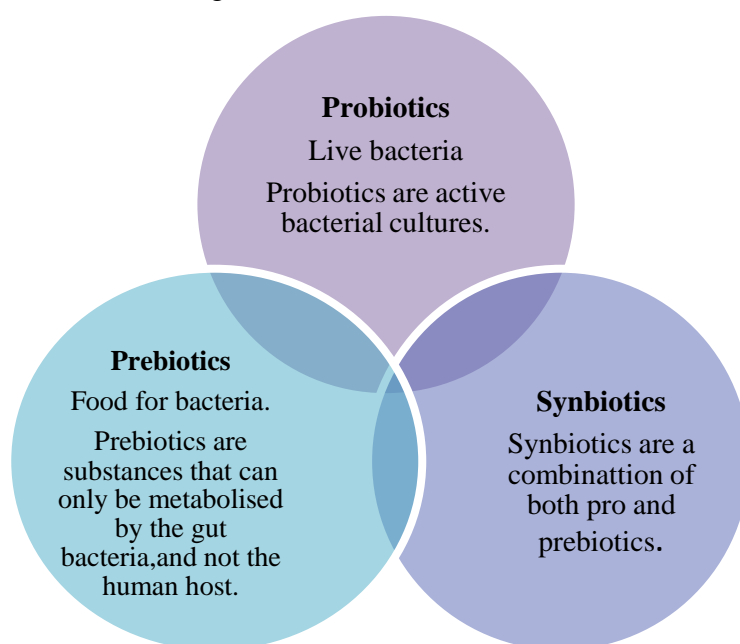


Figure 1 – Probiotics, prebiotics, synbiotics

The term "probiotics" was first introduced in 1965 by Lilly and Stillwell in contrast to antibiotics, probiotics they were described as microbial factors that stimulate the growth of other microorganisms. In 1989 Roy Fuller emphasized the need for the viability of probiotics and put forward the idea of their positive effect on human health [6].

Initially, probiotics were defined as substances secreted by microorganisms that stimulate the growth of other microorganisms (as opposed to antibiotics). However, in the future, the World Health Organization gave a modern definition of probiotics, which remains relevant: "Probiotics are living microorganisms that, when used in adequate quantities, cause an improvement in the health of the host organism" [7].

According to the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, the range of products and preparations that can be considered as probiotics is very wide and varies from products with probiotics, the results of which indicate health benefits (for example, fermented milk, infant formula), to special medical products (for example, enteral nutrition) or probiotics for oral administration (for example, vaginally). To use probiotics, preliminary clinical studies on humans are necessary in order to confirm their effective effect on specific strains of normal microflora (for example, *Lactobacillus rhamnosus* GG) [8].

Fermented foods containing living organisms, in many cases, do not fall under the concept of probiotics, if their action has not been specifically studied and /or the amount they contain is

unknown. On the contrary, some fermented foods, such as yogurt, in some cases may be considered probiotics based on certain specific positive effects, for example, due to evidence that they improve the absorption of lactose in people with intolerance to this carbohydrate; in this case, the advantage lies not only in the lower lactose content, but also in the ability of these probiotics to increase lactase activity in the small intestine [9].

Fecal transplantation or food with dead microorganisms are not considered probiotics. In order to have a beneficial effect on the host, probiotics do not necessarily have to colonize the target organ, although they arrive alive in an amount sufficient to affect its microecology and metabolism. Thus, most probiotic strains are able to reach the large intestine alive, passing through all the upper parts of the gastrointestinal tract, and their viability may depend on many factors: on the one hand - on the properties of the probiotic, on the other - on the host, such as, for example, the degree of acidity in the stomach, the duration of acid exposure, concentration and duration of exposure to bile acid salts and others [10]. As an example, the strains of *L. casei* Shirota, *L. rhamnosus* GG, *L. johnsonii* or *L. acidophilus*, which have been found to be safe and beneficial to human health, as well as highly stable in the environment and resistant to bile acids; however, only the latter 3 are able to attach to the mucous membrane, and only *L. rhamnosus* GG and *L. johnsonii* cause colonization of the colon [11].

The term "prebiotic" refers to selectively fermented ingredients that cause specific changes in the composition and/or activity of the gastrointestinal flora, thereby benefiting human health. This definition partially coincides with the definition of dietary fiber, although it adds the selectivity of probiotics in relation to certain microorganisms in particular (for example, the intake of fructooligosaccharides and inulin selectively favors bifidobacteria). Features of pro- and prebiotics are presented in Table 1.

Table 1 - Features of probiotics and prebiotics

Probiotics	Prebiotics
Non-pathogenic	Non-digestible
Intestinal epithelium adhesion	Short-chain carbohydrates, nourishes the desirable microflora
Bile and acid resistant	Not get hydrolyzed in the gut
Rejuvenates the desirable microflora	Medium for accelerating growth of beneficial microflora
Persistent presence in gastrointestinal tract	Capable to undergo fermentation
Production of antimicrobial compounds	Synergistic effect with probiotics
Stimulates the host immune system	Intestinal absorption absent
They fully realize the positive properties of living microorganisms	They are not adsorbed and are not hydrolyzed in the gastrointestinal tract

The term "dietary fiber" is broader and refers to various carbohydrates and lignin that are resistant to hydrolysis by human digestive enzymes, but can be fermented by the microflora of the large intestine and/or partially excreted with feces [12]. These include non-starchy polysaccharides (cellulose, hemicellulose, pectins, gums and mucus), inulin, fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, resistant starch, starch and products formed as a result of starch decomposition that are not digested in the body. Some of these fiber components strictly meet the criteria that should be considered as prebiotics (inulin, fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, oligosaccharides derived from soy, xyloligosaccharides, pyrodextrins and isomaltooligosaccharides). However, other fiber components are difficult to classify, for example, guar gum, a type of fermentable soluble fiber, partially promotes the growth of probiotic bacteria, but also acts as an auxiliary.

Measurement of short-chain fatty acids is difficult *in vivo*. Nevertheless, there are *in vitro* models that allow us to evaluate their production effect. For example, some wheat dextrins emit less gas during fermentation than hydrolyzed guar gum and inulin, which suggests that the former

can be tolerated *in vivo* better than the other two fibers. On the contrary, inulin seems to produce significantly more butyrate than modified maltodextrins [13, 14]. Thus, some prebiotic fibers can be used, at least theoretically, preferably for the treatment of some pathologies compared to others, depending on their metabolism in the large intestine [15].

The term "symbiotics" refers to products containing both probiotics and prebiotics. Strictly speaking, it should be reserved for products in which the probiotic component selectively gives preference to the probiotic component [16,17, 18, 19]. Thus, the use of probiotics, prebiotics and symbiotics is a promising therapy.

The work of R.J. Schanler and A. Lucas proved the role of breast milk in reducing the risk of necrotic enterocolitis in children born earlier than the 29th week of gestation due to colonization of the intestine by normal microflora [20,21].

The effect of *L. casei* strain DN-114001 ("Actimel", Danone company) on the level of humoral immunity (sIgA, IgA, IgG) and the composition of intestinal microflora was studied in the work of A.V. Gorelov et al. [22]. The study showed that the inclusion of a probiotic fermented milk product enriched with *L. casei* DN-114001 in the complex therapy of children with acute intestinal infection contributed to improving the composition of the intestinal microflora by stabilizing the growth of lacto- and bifidobacteria and reducing the content of *St. aureus* and *Candida* fungi. In the study of mucosal immunity, data were obtained on the statistically significant immunomodulatory effect of the probiotic strain *L. casei* DN114001.

Currently, the industry can offer a whole range of probiotic products containing bifido- and 15 lactobacilli - "Bifilin - M", "Acidophilin", "Bifimix", "Bifilux", "Bifidok", "Bifivit", etc. [23].

Prebiotics are components of food that are not digested and are not absorbed in the upper gastrointestinal tract, but are fermented by the microflora of the large intestine and stimulate its growth and vital activity. The main types of prebiotics are lactulose, ditri-, oligo-, polysaccharides, dietary fibers, amino acids and proteins, enzymes, antioxidants, plant extracts, etc. Synbiotic dairy products are products containing both probiotics and prebiotics in their composition. This group includes yogurts with various fruit and berry fillers, which include lactobacilli related to probiotics and dietary fibers related to prebiotics [24]. Currently, much attention is paid to the creation of probiotic products with the inclusion of propionic acid bacteria in them. They have unique immunostimulating and antimutagenic properties, they take root in the intestines of people, stimulate the growth of bifidobacteria and are capable of reducing the genotoxic effect of a number of chemical compounds and UV rays. The positive role of propionic acid bacteria is due to their formation of propionic acid, minor organic acids, enzymes and a large amount of vitamin B12 [25].

The creation of new food products belonging to the class of "healthy" or functional must obey the basic rule: "Product 16 should be tasty and healthy at the same time" [26]. Milk and dairy products are the most valuable in food and biological terms [27]. In modern Kazakhstan, products with probiotic, functional and therapeutic properties are of particular interest among consumers. Among the ingredients of such food products that have a regulating effect on the human body, probiotic starter cultures that form normal microflora in the gastrointestinal tract occupy an important place. Expanding the range and increasing the production of probiotic products based on bifidobacteria and lactobacilli is an urgent problem and is the focus of attention of scientists and practitioners of several leading institutes in Kazakhstan, Russia and other countries. All fermented milk products according to the composition of the starter cultures used can be classified into the following types: - starter cultures from thermophilic lactococci are used to produce low-fat sour cream, cottage cheese and other fermented milk products; - starter cultures from thermophilic lactic acid streptococci and Bulgarian sticks are used for yogurt, fermented baked milk, etc.; - starter cultures for mixed lactic acid and alcoholic fermentation are used for kefir, koumiss, ayran, drink "Tan"; - starter cultures from probiotic microorganisms are used for the production of bio-kefir, drink "Tonus", bioryazhenki, etc. [28]. The health benefits of milk and dairy products have been known for thousands of years in many dietary cultures around the world. In response to the growing consumer interest in functional products, which are part of the

challenges today, the dairy industry has developed many new functional dairy products, especially fermented dairy products. The high nutritional value and health benefits of dairy products are the result of biologically active components that are present in natural milk and due to their suitable modification during fermentation. The use of new technological processing is of great importance for the preservation of the existing and the formation of additional nutritional value of the final products [29]. The most extensive group of functional nutrition products consists of dairy products. Currently, effective probiotic products have been created on the basis of milk. This is due to the fact that most of the microorganisms involved in the correction and stabilization of human endoecology grow well in milk. From the point of view of functional nutrition, probiotics containing viable microorganisms with high activity and resistant to adverse environmental factors are of the greatest value.

Thus, the adequate use of probiotic and prebiotic products by people of different age periods, including children, can help optimize the formation of intestinal microflora and immune response, which, of course, will serve to prevent various human diseases.

References:

- 1 Ballabriga A., Carrascosa A. Probióticos y prebióticos. En: Nutrición en la infancia y adolescencia. 2.^a ed. Madrid: Ediciones Ergon SA; 2001. p. 625-50.
- 2 Oleskin A.V., SHenderov B.A. Probiotiki, psihobiotiki i metabiotiki: problemy i perspektivy. Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya, 2020;2(3):233–243.
- 3 Teitelbaum J.E., Walker W.A. Nutritional impact of probiotics as protective gastrointestinal organisms. *International Seminars in Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002; 22:107-38.
- 4 Perapoch J., Planes A.M., Querol A., Lopez V., Martinez-Bendayan I, Tormo R., et al. *Fungemia with Saccharomyces cerevisiae in two newborns only one of whom had been treated with ultra-levura*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19:468-70.
- 5 Montalto M., Curigliano V., Santoro L., et al. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12:187–91. Pmid 16482616
- 6 O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541–51. Pmid 15765388
- 7 Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A., Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–84. Pmid 17229242
- 8 Kim H.J., Vazquez Roque M.I., Camilleri M., et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17:687–96. pmid 16185307 Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:257–64. PMID 17269987
- 9 Johnston B.C., Supina A.L., Ospina M., Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004827. PMID 17443557
- 10 Rolfe V.E., Fortun P.J., Hawkey C.J., Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004826. PMID 17054217
- 11 Mallon P., McKay D., Kirk S., Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005573. PMID 17943867
- 12 Lirussi F., Mastropasqua E., Orando S., Orlando R. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005165. PMID 17253543
- 13 Osborn D.A., Sinn J.K. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006475. PMID 17943912
- 14 Vyalov S. S. Probiotiki pri sostoyaniyah, soprovozhdayushchihsya diareej. *Doktor.Ru. Gastroenterologi.*, 2016, 1 (118): 47–5.
- 15 Kolchin V. Zapolnenie komnaty probiotikami. *Sciences of Europe*. 2019, 35-2 (35).
- 16 Boyarineva I.V. Probiotiki v funkcional'nom pitanii. *Vestnik Habarovskogo gosudarstvennogo universiteta ekonomiki i prava*. 2020, 3 (104).
- 17 Plotnikova E.YU., Zaharova YU.V. Immunomoduliruyushchie efekty probiotikov. MS. 2020. №15.

18 Klyaritskaya I.L., Moshko YU.A., Maksimova E.V., SHelihova E.O., Rabotyagova YU.S. Sovremennye koncepcii primeneniya probiotikov v gastroenterologii. Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2021,1.

19 Fuller, R. Probiotics in Man and Animals. *Journal of Applied Bacteriology*, 1989,66: 365-378.

20 Schanler R.J. The use of human milk for premature infants. *Pediatr. Clin. North Am.* 2001; 48: 207–219.

21 Lucas A., Cole T.J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990; 336: 1519–1523.

22 Konarbaeva Z.K. Biotekhnologiya polucheniya nacional'nyh kislomolochnyh produktov na osnove probioticheskikh mikroorganizmov. Dokt.dis. g.Almaty, 2014.

23 Panova E.V., Toshev A.D. Analiz assortimenta funkcional'nyh molochnyh produktov, proizvodimyh predpriyatiyami C *Helyabinskoj oblasti. Aspirant.* 2016,2: 94-96.

24 Boyarineva I.V. Razrabotka tekhnologii novogo probioticheskogo kislomolochnogo produkt. *Perspektivy nauki*, 2013, 9: 26-29.

25 Dihanbaeva F.T., Bazylhanova E.CH., Smailova ZH.ZH. Teoreticheskoe obosnovanie ingredientov sostava novogo produkta iz verblyuzh'ego moloka. *Vestnik VKGTU*, 2015, 4: 81-85.

26 Dihanbaeva F.T., Bazylhanova E.CH., Abisheva A.A. Sovershenstvovanie tekhnologii kislomolochnyh produktov. *Vestnik KazNITU imeni K.I.Satpaeva*, 2016,1:333-337

27 Dihanbaeva F.T., Bazylhanova E.CH., Dzhetspisbaeva B.SH., Matibaeva A.I. Rol' probioticheskikh zakvasok pri proizvodstve molochnyh produktov. Mater. mezhd. nauchn.-prakt. konferenciya «Innovacionnoe razvitie pishchevoj promyshlennosti: ot idei do vnedreniya». Almaty, ATU, 2016, vyp.:149-150.

28 Spasenija D. Milanović, Dajana V. Hrnjez, Mirela D. Iličić, Katarina G. Kanurić, Vladimir R. Vukić, Novel Fermented Dairy Products. *Novel Food Fermentation Technologies*, 2016, 165-201

29 Prosekov A.YU. Nauchnye osnovy proizvodstva produktov pitaniya. Laboratornyj praktikum.- Kemerovo, 2004.