

Ж.С. Байгужина^{1,2*}, А.Е. Хасенова², Ш.К. Елеупаева³, А.С. Динмухамедова¹,
Г.С. Альжанова², Р.И. Айзман⁴, С.М. Базарбаева⁵, С.Р. Хамзина⁶

¹Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилёва, Астана, Казахстан;

²Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии», Степногорск, Казахстан;

³Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан;

⁴Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия;

⁵Северо-Казахстанский университет имени М. Козыбаева, Петропавловск, Казахстан;

⁶Кокшетауский университет имени А. Мырзахметова, Кокшетау, Казахстан

*Автор для корреспонденции: karaganda_sh2007@mail.ru

Роль пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний

Пробиотики, включающие бактерии и дрожжи, представляют собой живые микроорганизмы, оказывающие благотворное влияние на здоровье человека. Некоторые из этих микроорганизмов составляют часть нормальной микробиоты кишечника человека, где они живут в симбиотических отношениях. В последнее время пробиотические микроорганизмы постоянно изучаются и их применение рассматривается в перспективных методах профилактики и лечения различных заболеваний. Клинические испытания и эксперименты *in vitro*, *in vivo* расширили текущее понимание важной роли, которую пробиотики играют при заболеваниях, связанных с микробиомом кишечника человека. Во многих исследованиях отмечается, что пробиотики участвуют в формировании кишечной микробиоты, что приводит к потенциальному контролю течения множества заболеваний кишечника и содействует общему оздоровлению. Убедительные доказательства в пользу использования пробиотиков при лечении таких заболеваний, связанных с микробиомом кишечника (ассоциированная диарея, хронические запоры, синдром раздраженного кишечника, колоректальный рак и различные расстройства функций желудочно-кишечного тракта) как антибиотик. Пробиотики также используются для лечения и профилактики заболеваний, не связанных с желудочно-кишечным трактом, таких как атопический дерматит, аллергия, сердечно-сосудистые заболевания, урогенитальные инфекции и раковые заболевания. Однако в этих случаях точные механизмы воздействия пробиотиков недостаточно изучены и требуют дальнейших исследований в этом направлении. Целью данной статьи является анализ современной литературы о применении пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: пробиотики, микробиота кишечника человека, микробиом, использование пробиотиков, бифидобактерии, лактобациллы, кишечные инфекции, терапевтическое использование пробиотиков.

Введение

Пробиотики — это живые непатогенные микроорганизмы, которые применяются для улучшения микробного баланса желудочно-кишечного тракта. Они включают дрожжи вида *Saccharomyces boulardii* или молочнокислые бактерии родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и используются как диетические продукты и пищевые добавки [1]. Однако отмечено, что пробиотические препараты, состоящие из мертвых клеток и их метаболитов, также могут вызывать биологический ответ, во многих случаях аналогичный тому, который наблюдается у живых клеток. Следовательно, пробиотики, состоящие из живых или мертвых клеток и их метаболитов, могут играть важную роль в поддержании здоровья и предотвращении заболеваний хозяина [2].

Доказано, что пробиотики эффективны при различных клинических состояниях — от детской диареи, некротизирующего энтероколита, диареи, связанной с приемом антибиотиков, рецидивирующего колита *Clostridium difficile*, инфекций *Helicobacter pylori*, воспалительных заболеваний кишечника до рака, женских мочеполовых и хирургических инфекций. Также известно, что штамм *Lactobacillus rhamnosus GG* благотворно влияет на кишечный иммунитет, увеличивая количество IgA и других иммуноглобулинов в слизистой оболочке кишечника, он стимулирует местное высвобождение интерферонов, что облегчает транспортировку антигена к нижележащим лимфоидным клеткам [3].

Пробиотики оказывают свое благотворное влияние различными механизмами, такими как снижение pH кишечника, уменьшение колонизации и инвазии патогенными организмами, а также изменением иммунного ответа хозяина [4].

Целью данной статьи является анализ современной литературы о применении пробиотиков в профилактике и лечении различных заболеваний.

Методы и материалы

Проведен анализ публикаций в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Elsevier за последние 5 лет, используя следующие термины: «пробиотики», «микробиота кишечника человека», «микробиом», «использование пробиотиков», «бифидобактерии», «лактобациллы», «кишечные инфекции», «терапевтическое использование пробиотиков». Было проанализировано более 100 публикаций, для этого обзора отобрано 45 статей, которые включали рандомизированные, слепые и непредвзятые исследования.

Результаты и обсуждение

Роль пробиотиков в заболеваниях, связанных с микробиомом кишечника человека

Пробиотики постоянно используются для улучшения гомеостаза кишечника человека. В результате количество вредных бактерий, которые не могут выжить в кислой среде, уменьшается, а полезные бактерии, которые хорошо растут в такой среде, размножаются, тем самым уравнивая кишечную микробиоту [5]. В целом, микробиом кишечника работает подобно эндокринному органу, вырабатывающему биоактивные метаболиты, ферменты или небольшие молекулы, которые оказывают влияние на многие функции организма хозяина. Дисбактериоз кишечника связан со многими кишечными заболеваниями, включая различные воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хронический запор, осмотическую диарею, колоректальный рак и др. Потенциальный патогенный механизм дисбактериоза кишечника, связанного с кишечными заболеваниями, включает изменение состава кишечной микробиоты, а также сигнальных молекул, полученных из кишечной микробиоты [6].

Поскольку микробные сообщества кишечника не являются постоянными и могут быть изменены различными факторами, такими как образ жизни, диета и антибиотики, пробиотики могут использоваться для лечения и профилактики различных кишечных расстройств. Благоприятное действие пробиотиков и их связь с кишечными заболеваниями были продемонстрированы в различных исследованиях (см. табл.).

Т а б л и ц а

Результаты клинического исследования влияния пробиотиков

\	Пробиотик	Итоги исследования	Ссылка
Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД)	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Lactobacilli spp.</i> , <i>Lactococcus spp.</i> , <i>Leuconostoc cremoris</i> , <i>Saccharomyces spp.</i> или <i>Streptococcus spp.</i> , отдельно или в комбинации	Было включено тридцать три исследования (6352 участника). Через 5 дней–12 недель наблюдения частота ААД в группе, принимающей пробиотики, составила 8 % (259/3232) по сравнению с 19 % (598/3120) в контрольной группе. Высокая доза (≥ 5 миллиардов КОЕ в день) более эффективна, чем низкая доза пробиотика (<5 миллиардов КОЕ в день)	[7]
	<i>Lactobacillus</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i>	Было изучено тридцать шесть исследований (9312 участников). Пробиотики снижали частоту ААД на 38 %. Статистически значимого увеличения нежелательных явлений в группе, принимающей пробиотики, не наблюдалось	[8]
	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Lactobacillus reuteri</i>	Анализ 82 исследований (12127 участников), 11526 детей (возраст < 18 лет) и 412 взрослых. Продолжительность госпитализации в стационарах в среднем была короче в группе, принимавшей пробиотики, чем в контрольной группе. Не было обнаружено различий между группами у людей с диареей продолжительностью ≥ 14 дней	[9]

Продолжение таблицы

\	Пробиотик	Итоги исследования	Ссылка
Хронические запоры	<i>Bifidobacterium lactis</i> GCL2505 <i>Lactobacillus casei</i> <i>B. lactis</i> NCC2818 VSL#3, <i>L. paracasei</i> , <i>B. lactis</i> DN-173010, <i>B. lactis</i> HN01, <i>L. reuteri</i> DSM 17938, <i>L. plantarum</i> LMG P-21021, <i>B. breve</i> DSM 16604, <i>B. lactis</i> LMG P-21384	У людей с запорами выявлено снижение концентрации бифидобактерий, лактобацилл и увеличение количества <i>Bacteroidetes</i> . Добавление <i>Bifidobacterium lactis</i> GCL2505 или <i>Lactobacillus casei</i> увеличивало концентрацию бифидобактерий, однако <i>B. lactis</i> NCC2818 и мульти-штаммовый пробиотик VSL#3 не оказывали влияния на состав микробиоты кишечника. Для отдельных штаммов показано несколько механизмов действия, в том числе модуляция кишечной микробиоты и ферментации, улучшение состояния нервной и иммунной систем	[10]
Синдром раздраженного кишечника (СРК)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> Flora Active™ 19070–2, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSMZ 32418, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSMZ 32269, <i>Bifidobacterium longum</i> DSMZ 32946, <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSMZ 32403 и фруктоолигосахариды	В исследование были включены 80 пациентов с СРК средней и тяжелой степени, которые были рандомизированы для приема синбиотиков или плацебо в течение 8 недель. Препарат из нескольких штаммов был связан со значительным улучшением симптомов у пациентов с СРК и хорошо переносился	[11]
	<i>Bacillus coagulans</i> LBSC [DSM17654]	40 пациентов (18–65 лет) прошли скрининг и были рандомизированы на 2 группы: интервенционную и плацебо-группу. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявила клинической разницы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта между обеими группами. Пробиотик был безопасен и эффективен в облегчении общих патофизиологических симптомов СРК	[12]
	<i>B.coagulans</i> <i>L.plantarum</i> <i>L.acidophilus</i>	В исследовании изучен 5531 пациент с СРК. <i>B. coagulans</i> оказался оптимальным видом пробиотиков для улучшения скорости облегчения симптомов СРК, а также общих симптомов, как боль в животе, вздутие и напряжение живота. <i>L.plantarum</i> занял первое место по улучшению качества жизни пациентов с СРК, но без каких-либо существенных различий по сравнению с другими видами пробиотиков У пациентов, получавших <i>L.acidophilus</i> , была самая низкая частота нежелательных явлений. Не было обнаружено существенных различий между участниками, принимавшими разные дозы пробиотиков во всех исходах, в то время как продолжительность лечения может значительно влиять на эффективность действия пробиотиков в облегчении боли в животе	[13]
Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Исследовано 702 ребенка в возрасте от 4 до 18 лет, 506 с функциональной болью в животе. Применение <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 незначительно снижало интенсивность боли у больных детей	[14]
	<i>Bacillus subtilis</i> BS50	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное клиническое исследование 76 взрослых показало, что прием пищевых добавок в количестве 2×10^9 КОЕ <i>Bacillus subtilis</i> BS50 в день является хорошо переносимой и безопасной для облегчения желудочно-кишечных симптомов у обследуемых	[15]

\	Пробиотик	Итоги исследования	Ссылка
Колоректальный рак (КРК)	<i>L. acidophilus</i> KLDS1.0901	Изучено влияние на пролиферацию клеток HT-29, Caco-2 и IEC-6, а также механизм апоптоза клеток HT-29 при обработке <i>L. acidophilus</i> KLDS1.0901. Было проверено 1133 дифференциально экспрессируемых гена, в том числе 531 ген с повышенной регуляцией и 602 гена с пониженной регуляцией. Результаты свидетельствуют о том, что <i>L. acidophilus</i> KLDS1.0901 потенциально может быть использован при разработке нового типа функциональных пищевых продуктов для лечения рака толстой кишки	[16]
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CICC 6074	Белок S-слоя <i>Lactobacillus acidophilus</i> CICC 6074 в дозах 0, 25, 50 и 100 мг/л значительно подавлял пролиферацию клеток HT-29. Клетки, обработанные белком S-слоя, показали характерные изменения апоптоза, включая конденсацию хроматина, фрагментацию ядра, вакуоли и др.	[17]
	<i>Lactobacillus plantarum</i> NCU116 <i>L. lactis</i> <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. acidophilus</i> <i>Lactobacillus kefir</i> LKF01 <i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>	В обзоре анализируются исследования о пользе пробиотиков при лечении тяжелых желудочно-кишечных заболеваний, в том числе КРК. Показано, что род <i>Lactobacillus</i> является наиболее широко используемым пробиотиком	[18]
<i>Исследования на мышцах</i>			
Лямблиоз	<i>Lactobacillus johnsonii</i> CNCM I-4884	Пробиотический штамм <i>Lactobacillus johnsonii</i> CNCM I-4884 проявляет активность против лямблий <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> на мышечной модели лямблиоза. Штамм хорошо адаптирован к желудочно-кишечной среде и может быть безопасно использован в пробиотических препаратах	[19]

Ожирение

Кишечная микробиота взаимодействует с эпителиальными клетками кишечника посредством нескольких механизмов, в том числе через выработку конечных продуктов метаболизма, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (основной источник энергии эпителиальных клеток толстой кишки), например, ацетат (предшественник синтеза холестерина и жирных кислот), бутират (рост и дифференцировка клеток, защищает от ожирения) и пропионат (субстрат для глюконеогенеза, снижает синтез холестерина). Существует метаболическая синергия между бактериальным сообществом для создания физиологических отношений с клетками хозяина, нарушение регуляции физиологического и биохимического взаимодействия между хозяином и кишечной микробиотой приводит к ожирению. Дополнение диеты с высоким содержанием жиров с *Lactobacillus paracasei* F19 и *Bifidobacterium lactis*, показало, что они повышают экспрессию фактора адипоцитов и снижают уровни триацилглицеридов в сыворотке крови, уменьшая отложение жира в печени [20].

Исследование роли пробиотика в пищевом ожирении у мышей показало, что после 10 недель диетического вмешательства с использованием *L. rhamnosus* JL1 масса тела в экспериментальной группе была значительно ниже ($p < 0,05$). Биохимический анализ сыворотки крови показал, что содержание ТС, ТГ и ХС ЛПНП у мышей группы JL1 было значительно снижено ($p < 0,05$). Гистологические изображения печени мышей показали, что действие липидов способствовало снижению повреждения печеночных клеток. После диетического вмешательства с *L. rhamnosus* JL1 концентрация уксусной, пропионовой и масляной кислот была значительно увеличена [21].

Атопический дерматит и аллергия

Точный механизм действия пробиотиков для лечения атопического дерматита недостаточно изучен, предполагается, что это связано с иммуномодулирующими эффектами пробиотических средств.

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности пробиотического препарата, включающего *Lactobacillus rhamnosus* LOCK 0900, *Lactobacillus rhamnosus* LOCK 0908 и *Lactobacillus casei* LOCK 0918, у детей в возрасте до 2 лет (151 ребенок) с атопическим дерматитом и аллергией на белок коровьего молока показало уменьшение симптомов атопического дерматита. Процент детей, у которых наблюдалось улучшение, был значительно выше в группе, принимавшей пробиотики (суточная доза 10^9 бактерий), чем в группе плацебо. Пробиотики индуцировали улучшение в основном у детей, сенсibilизированных к аллергенам, но этот положительный эффект не наблюдался через 9 месяцев. Результаты показали, что смесь пробиотических штаммов полезна для детей с атопическим дерматитом и аллергией, однако необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния пробиотиков на развитие иммунной толерантности [22].

Эффективность *Lactobacillus rhamnosus* GG в сочетании с безмолочной диетой была исследована у пациентов с аллергией на белок коровьего молока в результате многоцентрового проспективного исследования детей (0–12 месяцев). Младенцы экспериментальной группы (48 младенцев) получали диету без содержания белка коровьего молока и перорально ежедневно 1×10^9 КОЕ/LGG, а в группе плацебо — безмолочную диету и плацебо (52 младенца). Матери всех пациентов, находящихся на грудном вскармливании, были переведены на безмолочную диету, и всем пациентам, которых кормили смесями, предлагалась смесь с высоким содержанием гидролизата. После 4 недель диетического питания у младенцев, принимавших пробиотики, наблюдалось статистически значимое улучшение симптомов кровавого стула, диареи, беспокойства и вздутия живота ($p \leq 0,001$), слизистого стула ($p = 0,038$) и рвоты ($p = 0,034$), однако не наблюдалось существенного улучшения при болях в животе ($p = 0,325$), запорах ($p = 0,917$) и дерматите ($p = 0,071$) [23].

Исследование влияния применения пробиотиков после родов (1320 участников) на профилактику и лечение детской астмы и атопических расстройств показало, что раннее применение *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) приводило к снижению кумулятивного показателя заболеваемости астмой. Также авторами продемонстрировано, что смешанные штаммы *Lactobacillus paracasei* и *Lactobacillus fermentum* способствуют клиническому улучшению детей с астмой, в то время как при использовании смеси *Ligilactobacillus salivarius* и *Bifidobacterium breve* наблюдалось значительное снижение частоты обострений астмы [24].

Иммунитет

Пероральное введение *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 модулирует врожденный противовирусный иммунный ответ у новорожденных мышей, повышая устойчивость к респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (RSV). Пробиотик активировал альвеолярные макрофаги и усиливал их способность продуцировать интерфероны I типа (IFNs) и IFN- γ в ответ на RSV-инфекцию [25]. Также показано, что в раннем возрасте введение пробиотиков может влиять на кишечную микробиоту и связанные с кишечником иммунные клетки. На мышинной модели введение ферментированного молока, содержащего *L. casei* DN-114001, матерям в период кормления грудью и их потомству после отлучения от груди положительно улучшало кишечную микробиоту и стимулировало неспецифические иммунные клетки, такие как IgA+ клетки, макрофаги и DCs [26].

Механизмы действия пробиотиков объясняются улучшением барьерной функции и иммунитета за счет действия клеточных компонентов (флагеллин, липополисахарид, липотейхоевую кислоту, пептидогликан и т.д.) и метаболитов (уксусная кислота и др.) пробиотиков. *L. casei* увеличивал активность естественных клеток-киллеров легких, и выработка интерлейкина-12 была увеличена на мышинной модели вирусной инфекции гриппа. В мышинной модели диареи, связанной с приемом антибиотиков клиндамицина, *C. butyricum* снижал уровень воспалительных цитокинов и белков, связанных с кишечным барьером, таких как IL-6, IFN- γ , муцин-2 в толстой кишке. Лактобациллы увеличивали регуляторные T-клетки с лучшей выживаемостью в мышинной модели синегнойной пневмонии [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что пробиотики могут модулировать реакцию организма хозяина и предотвращать системное воспаление.

Сердечно-сосудистые заболевания

Большое количество данных указывает на то, что кишечный микробиом и метаболиты вносят важный вклад в прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании *Zuoetal* сообщалось, что фибрилляция предсердий связана с нарушением микрофлоры кишечника. При этом отмечается, что дисбиоз кишечной микробиоты уже имел место на легких стадиях фибрилляции предсердий [28].

Значительные различия в бактериальном составе также обнаружены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых наблюдалось повышение уровня *Ruminococcus gnavus* и снижение уровня *F. prausnitzii* [29].

Исследование, в котором 15 мужчин с ишемической болезнью сердца, принимавшие шесть недель *Lactobacillus plantarum* 299v, показало не только улучшение функции эндотелия сосудов, но и значительное противовоспалительное действие пробиотика [30].

Moludi et al. исследовали противовоспалительные и антидепрессивные эффекты *Lactobacillus Rhamnosus* G, отдельно и в комбинации с пребиотиком инулином у пациентов с ишемической болезнью сердца. Показано, что совместное применение LGG и инулина в течение 8 недель оказывало благотворное влияние на показатели депрессии, тревоги и воспаления [31].

Как известно, окислительный стресс играет определенную роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, так как активная форма кислорода (АФК) модифицирует белки, липиды, ДНК, другие формы кислорода. Основой источник образования АФК — комплекс НАДФН-оксидаза. Многие исследования показали, что пробиотики обладают антиоксидантными свойствами и способны снижать действие комплекса НАДФН-оксидазы [32].

Урогенитальные инфекции

Известно, что пробиотики оказывают профилактическое действие против инфекции мочевыводящих путей (ИМП) [33]. Исследования показали, что лечение гелем молочной кислоты может повысить устойчивость к уропатогенам, предотвращая необходимость антибиотикопрофилактики рецидивирующих уроинфекций [34]. Результаты различных исследований показывают, что лактобациллы вырабатывают молочную кислоту, которая снижает pH влагалища, тем самым предотвращая рост других бактерий [35].

Профилактика ИМП пробиотиками у детей с диагностированным острым пиелонефритом показала, что частота рецидивов ИМП в группе, принимавшей пробиотики, составила 8,2 %, что было значительно ниже, чем в группе без профилактики (20,6 %) и достоверно не отличалась в группе, принимавшей антибиотики (10,0 %). Авторы отмечают эффективность применения пробиотиков у детей раннего возраста с пиелонефритом [36].

Эффективность пробиотиков в снижении риска рецидива уроинфекций у детей с нормальными мочевыми путями после первого эпизода фебрильной ИМП также отмечают *Sadeghi-Bojd et al.* [37].

Meštrović Popović et al. отмечают сокращение числа лихорадочных дней после начала антибиотикотерапии и отсутствие рецидивов фебрильной ИМП в течение 6 месяцев после периода наблюдения в группе детей, принимавших пробиотики. Авторы считают, что пробиотики могут быть полезны для облегчения симптомов ИМП и ее профилактики [38].

Раковые заболевания

В обзоре, проведенном *Bedada et al.*, описывается противоопухолевый эффект живых и инактивированных пробиотиков, а также их клеточных компонентов и продуктов метаболизма. Авторы отмечают, что пробиотики полезны для устранения риска различных видов рака и обеспечения безопасности существующей химиотерапии, лучевой терапии и хирургического вмешательства с незначительными побочными эффектами. Более того, эффективная профилактика и лечение различных типов рака связаны с пробиотическими штаммами бактерий или грибов, дозой пробиотика и временем воздействия [39].

Молочнокислые бактерии составляют основную часть микробиома кишечника, однако роль, которую они играют в лечении рака, изучена для отдельных штаммов [40].

Некоторые исследования показали, что молочнокислые бактерии обладают функцией ингибирования раковых клеток благодаря таким активным веществам, как внеклеточные полисахариды, пептидогликан, нуклеиновые кислоты, бактериоцины и белок S-слоя [41, 42].

Анализ данных 2621 пациента (21 исследование) показал, что прием пробиотиков улучшает определенные побочные эффекты желудочно-кишечного тракта после получения химио- и/или лучевой терапии [43].

Микробиом кишечника также может модулировать внутриопухолевый микробиом, и эти изменения могут быть частично вызваны прямым переносом кишечных бактерий, но, что более важно, могут быть достигнуты путем изменения внутриопухолевого бактериального состава [44].

Перспективы применения пробиотиков

Последние данные недавних исследований свидетельствуют о возможном широком спектре полезных эффектов пробиотиков. Потенциальное будущее применения пробиотиков включает контроль

воспалительных заболеваний, лечение и профилактику аллергии [22, 23], профилактику рака [39–43], стимулирование иммунитета [25–27] и снижение частоты респираторных заболеваний [45]. Такие эффекты могли бы оправдать добавление не одного, а потенциально нескольких пробиотиков к обычно употребляемым продуктам питания, что могло бы принести пользу здоровью всего населения.

Пробиотики также могут быть полезны при лечении и профилактике многих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта [7–19]. Виды бактерий сильно различаются по активности и вполне вероятно, что изменение среды обитания микробиоты в желудочно-кишечном тракте с помощью пробиотиков может модулировать воспалительный процесс.

Известно, что молочнокислые бактерии оказывают широкий спектр воздействия на иммунную систему. Они могут оказывать общее иммуностимулирующее действие, которое включает усиление фагоцитарной функции, то есть нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и естественных клеток-киллеров [26].

Заключение

По мере открытия или разработки большего количества пробиотических препаратов и накопления данных вполне вероятно, что они могут быть использованы для лечения и профилактики других инфекционных расстройств. Однако невозможно переоценить важность тщательно проведенных плацебо-контролируемых исследований для документирования индивидуальной эффективности каждого конкретного организма для каждого потенциального клинического применения. Пробиотики следует назначать только на основе убедительных научных доказательств. Такие доказательства должны указывать на осторожное, преднамеренное добавление клинически доказанных пробиотиков в обычно потребляемые пищевые продукты, чтобы потребители могли извлекать пользу из этих организмов.

Таким образом, анализ литературных источников показал, что исследования, в которых оценивалась микробиота кишечника после приема пробиотиков, имеют многообещающие результаты в лечении заболеваний. Поэтому пробиотики могут быть рекомендованы в качестве потенциальных решений для профилактики и лечения заболеваний, связанных с микробиомом кишечника человека.

References

- 1 Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation [Electronic resource]. — Access mode: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf> (accessed 5.12.2022)
- 2 Le Noci, V., Bernardo, G., Manenti, G., Infante, G., Khaleghi Hashemian, D., Minoli, L., Canesi, S., Bianchi, F., Triulzi, T., Arioli, S., De Cecco, L., Guglielmetti, S., Ambrogi, F., Recordati, C., Gagliano, N., Tagliabue, E., Sommariva, M., & Sfondrini, L. (2022). Live or Heat-Killed *Lactobacillus rhamnosus* Aerosolization Decreases Adenomatous Lung Cancer Development in a Mouse Carcinogen-Induced Tumor Model. *Int J Mol Sci.*, 23(21), 12748. [https://doi: 10.3390/ijms232112748](https://doi.org/10.3390/ijms232112748).
- 3 Wang, F., Zhao, T., Wang, W., Dai, Q., & Ma, X. (2022). Meta-analysis of the efficacy of probiotics to treat diarrhea. *Medicine (Baltimore)*, 101(38), e30880. [https://doi: 10.1097/MD.0000000000030880](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000030880).
- 4 Boggio Marzet, C., Burgos, F., Del Compare, M., Gerold, I., Tabacco, O., & Vinderola, G. (2022). Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr.*, 120(1), e1-e7. [https://doi: 10.5546/aap.2022.eng.e1](https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1).
- 5 Kim, S.K., Guevarra, R.B., Kim, Y.T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J.H., Kim, H.B., & Lee, J.H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol.*, 29(9), 1335–1340. [https://doi: 10.4014/jmb.1906.06064](https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064).
- 6 Meng, X., Zhang, G., Cao, H., Yu, D., Fang, X., de Vos, W.M., & Wu, H. (2020). Gut dysbiosis and intestinal disease: mechanism and treatment. *J Appl Microbiol.*, 129(4), 787–805. [https://doi: 10.1111/jam.14661](https://doi.org/10.1111/jam.14661).
- 7 Guo, Q., Goldenberg, J.Z., Humphrey, C., El Dib, R., & Johnston, B.C. (2019). Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.*, 4(4), CD004827. [https://doi: 10.1002/14651858.CD004827](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827).
- 8 Liao, W., Chen, C., Wen, T., & Zhao, Q. (2021). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol.*, 55(6), 469–480. [https://doi: 10.1097/MCG.0000000000001464](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001464).
- 9 Collinson, S., Deans, A., Padua-Zamora, A., Gregorio, G.V., Li, C., Dans, L.F., & Allen, S.J. (2020). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.*, 12(12), CD003048. [https://doi: 10.1002/14651858.CD003048](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048).
- 10 Dimidi, E., Mark Scott, S., & Whelan, K. (2020). Probiotics and constipation: mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *Proc Nutr Soc.*, 79(1), 147–157. [https://doi: 10.1017/S0029665119000934](https://doi.org/10.1017/S0029665119000934).
- 11 Skrzydło-Radomańska, B., Prozorow-Król, B., Cichoż-Lach, H., Majsiak, E., Bierła, J.B., Kosikowski, W., Szczerbiński, M., Gantzel, J., & Cukrowska, B. (2020). The Effectiveness of Synbiotic Preparation Containing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Probiotic Strains and Short Chain Fructooligosaccharides in Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome-A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.*, 12(7), 1999. [https://doi: 10.3390/nu12071999](https://doi.org/10.3390/nu12071999).

- 12 Gupta, A.K., & Maity, C. (2021). Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore)*, *100*(3), e23641. [https://doi: 10.1097/MD.00000000000023641](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023641).
- 13 Zhang, T., Zhang, C., Zhang, J., Sun, F., & Duan, L. (2022). Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.*, *12*, 859967. [https://doi: 10.3389/fcimb.2022.859967](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859967).
- 14 Trivić, I., Niseteo, T., Jadrešin, O., & Hojsak, I. (2021). Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children-systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*, *180*(2), 339–351. [https://doi: 10.1007/s00431-020-03809-y](https://doi.org/10.1007/s00431-020-03809-y).
- 15 Garvey, S.M., Mah, E., Blonquist, T.M., Kaden, V.N., & Spears, J.L. (2022). The probiotic *Bacillus subtilis* BS50 decreases gastrointestinal symptoms in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut Microbes*, *14*(1), 2122668. [https://doi: 10.1080/19490976.2022.2122668](https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2122668).
- 16 Yue, Y., Wang, S., Shi, J., Xie, Q., Li, N., Guan, J., Evivie, S.E., Liu, F., Li, B., & Huo, G. (2022). Effects of *Lactobacillus acidophilus* KLD51.0901 on Proliferation and Apoptosis of Colon Cancer Cells. *Front Microbiol.*, *12*, 788040. [https://doi: 10.3389/fmicb.2021.788040](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.788040).
- 17 Zhang, T., Pan, D., Yang, Y., Jiang, X., Zhang, J., Zeng, X., Wu, Z., Sun, Y., & Guo, Y. (2020). Effect of *Lactobacillus acidophilus* CICC 6074 S-Layer Protein on Colon Cancer HT-29 Cell Proliferation and Apoptosis. *J Agric Food Chem.*, *68*(9), 2639–2647. [https://doi: 10.1021/acs.jafc.9b06909](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06909).
- 18 Karbalaeei, M., & Keikha, M. (2022). Probiotic as anti-colorectal cancer agents: Challenges and further perspective. *Ann Med Surg (Lond)*, *80*, 104189. [https://doi: 10.1016/j.amsu.2022.104189](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104189).
- 19 Boucard, A.S., Florent, I., Polack, B., Langella, P., & Bermúdez-Humarán, L.G. (2022). Genome Sequence and Assessment of Safety and Potential Probiotic Traits of *Lactobacillus johnsonii* CNCM I-4884. *Microorganisms*, *10*(2), 273. [https://doi: 10.3390/microorganisms10020273](https://doi.org/10.3390/microorganisms10020273).
- 20 Amabebe, E., Robert, F.O., Agbalalah, T., & Orubu, E.S.F. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr.*, *123*(10), 1127–1137. [https://doi: 10.1017/S0007114520000380](https://doi.org/10.1017/S0007114520000380).
- 21 Yang, M., Zheng, J., Zong, X., Yang, X., Zhang, Y., Man, C., & Jiang, Y. (2021). Preventive Effect and Molecular Mechanism of *Lactobacillus rhamnosus* JL1 on Food-Borne Obesity in Mice. *Nutrients*, *13*(11), 3989. [https://doi: 10.3390/nu13113989](https://doi.org/10.3390/nu13113989).
- 22 Cukrowska, B., Ceregra, A., Maciorkowska, E., Surowska, B., Zegadło-Mylik, M.A., Konopka, E., Trojanowska, I., Zakrzewska, M., Biełta, J.B., Zakrzewski, M., Kanarek, E., & Motyl, I. (2021). The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients*, *13*(4), 1169. [https://doi: 10.3390/nu13041169](https://doi.org/10.3390/nu13041169).
- 23 Basturk, A., Isik, İ., Atalay, A., & Yılmaz, A. (2020). Investigation of the Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Infants With Cow's Milk Protein Allergy: a Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*, *12*(1), 138–143. [https://doi: 10.1007/s12602-019-9516-1](https://doi.org/10.1007/s12602-019-9516-1).
- 24 Uwaezuoke, S.N., Ayuk, A.C., Eze, J.N., Odimegwu, C.L., Ndiokwelu, C.O., & Eze, I.C. (2022). Postnatal probiotic supplementation can prevent and optimize treatment of childhood asthma and atopic disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Front Pediatr.*, *10*, 956141. [https://doi: 10.3389/fped.2022.956141](https://doi.org/10.3389/fped.2022.956141).
- 25 Garcia-Castillo, V., Tomokiyo, M., Raya Tonetti, F., Islam, M.A., Takahashi, H., Kitazawa, H., & Villena, J. (2020). Alveolar Macrophages Are Key Players in the Modulation of the Respiratory Antiviral Immunity Induced by Orally Administered *Lactocaseibacillus rhamnosus* CRL1505. *Front Immunol.*, *11*, 568636. [https://doi: 10.3389/fimmu.2020.568636](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568636).
- 26 Cortes-Perez, N.G., de Moreno de LeBlanc, A., Gomez-Gutierrez, J.G., LeBlanc, J.G., & Bermúdez-Humarán, L.G. (2021). Probiotics and Trained Immunity. *Biomolecules*, *11*(10), 1402. [https://doi: 10.3390/biom11101402](https://doi.org/10.3390/biom11101402).
- 27 Shimizu, K., Ojima, M., & Ogura, H. (2021). Gut Microbiota and Probiotics/Synbiotics for Modulation of Immunity in Critically Ill Patients. *Nutrients*, *3*(7), 2439. [https://doi: 10.3390/nu13072439](https://doi.org/10.3390/nu13072439).
- 28 Zuo, K., Yin, X., Li, K., Zhang, J., Wang, P., Jiao, J., Liu, Z., Liu, X., Liu, J., Li, J., & Yang, X. (2020). Different Types of Atrial Fibrillation Share Patterns of Gut Microbiota Dysbiosis. *mSphere*, *5*(2), e00071–20. [https://doi: 10.1128/mSphere.00071-20](https://doi.org/10.1128/mSphere.00071-20).
- 29 Cui, X., Ye, L., Li, J., Jin, L., Wang, W., Li, S., Bao, M., Wu, S., Li, L., Geng, B., Zhou, X., Zhang, J., & Cai, J. (2018). Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Sci Rep.*, *8*(1), 635. [https://doi: 10.1038/s41598-017-18756-2](https://doi.org/10.1038/s41598-017-18756-2).
- 30 Hofeld, B.C., Puppala, V.K., Tyagi, S., Ahn, K.W., Anger, A., Jia, S., Salzman, N.H., Hessner, M.J., & Widlansky, M.E. (2021). *Lactobacillus plantarum* 299v probiotic supplementation in men with stable coronary artery disease suppresses systemic inflammation. *Sci Rep.*, *11*(1), 3972. [https://doi: 10.1038/s41598-021-83252-7](https://doi.org/10.1038/s41598-021-83252-7).
- 31 Moludi, J., Khedmatgozar, H., Nachvak, S.M., Abdollahzad, H., Moradinazar, M., & Sadeghpour Tabaei, A. (2022). The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci.*, *25*(8), 659–1668. [https://doi: 10.1080/1028415X.2021.1889451](https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1889451).
- 32 Oniszczuk, A., Oniszczuk, T., Gancarz, M., & Szymańska, J. (2021). Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*, *26*(4), 1172. [https://doi: 10.3390/molecules26041172](https://doi.org/10.3390/molecules26041172).
- 33 Bodke, H., & Jogdand, S. (2022). Role of Probiotics in Human Health. *Cureus*, *14*(11), e31313. [https://doi: 10.7759/cureus.31313](https://doi.org/10.7759/cureus.31313).
- 34 Diebold, R., Schopf, B., Stammer, H., & Mendling, W. (2021). Vaginal treatment with lactic acid gel delays relapses in recurrent urinary tract infections: results from an open, multicentre observational study. *Arch Gynecol Obstet.*, *304*(2), 409–417. [https://doi: 10.1007/s00404-021-06040-8](https://doi.org/10.1007/s00404-021-06040-8).

- 35 Kwon, M.S., & Lee, H.K. (2022). Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol.*, 13, 919728. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.919728>.
- 36 Lee, S.J., Cha, J., & Lee, J.W. (2016). Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts. *World J Pediatr.*, 12(4), 425–429. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0013-2>.
- 37 Sadeghi-Bojdi, S., Naghshizadian, R., Mazaheri, M., Ghane Sharbaf, F., & Assadi, F. (2020). Efficacy of Probiotic Prophylaxis After The First Febrile Urinary Tract Infection in Children With Normal Urinary Tracts. *J Pediatric Infect Dis Soc.*, 9(3), 305–310. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz025>.
- 38 Meštrović Popović, K., Povalej Bržan, P., Langerholc, T., & Marčun Varda, N. (2022). The Impact of Lactobacillus Plantarum PCS26 Supplementation on the Treatment and Recurrence of Urinary Tract Infections in Children-A Pilot Study. *J Clin Med.*, 11(23), 7008. <https://doi.org/10.3390/jcm11237008>.
- 39 Legesse Bedada, T., Feto, T.K., Awoke, K.S., Garede, A.D., Yifat, F.T., & Birri, D.J. (2020). Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. *Biomed Pharmacother.*, 129, 110409. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110409>.
- 40 Dicks, L.M.T., & Vermeulen, W. (2022). Do Bacteria Provide an Alternative to Cancer Treatment and What Role Does Lactic Acid Bacteria Play? *Microorganisms*, 10(9), 1733. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091733>.
- 41 Liu, C., Zheng, J., Ou, X., & Han, Y. (2021). Anti-cancer Substances and Safety of Lactic Acid Bacteria in Clinical Treatment. *Front Microbiol.*, 12, 722052. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.722052>.
- 42 Wei, X., Du, M., Chen, Z., & Yuan, Z. (2022). Recent Advances in Bacteria-Based Cancer Treatment. *Cancers (Basel)*, 14(19), 4945. <https://doi.org/10.3390/cancers14194945>.
- 43 Garczyk, A., Kaliciak, I., Drogowski, K., Horwat, P., Kopeć, S., Staręga, Z., Bogdański, P., Stelmach-Mardas, M., & Mardas, M. (2022). Influence of Probiotics in Prevention and Treatment of Patients Who Undergo Chemotherapy or/and Radiotherapy and Suffer from Mucositis, Diarrhoea, Constipation, Nausea and Vomiting. *J Clin Med.*, 11(12), 3412. <https://doi.org/10.3390/jcm11123412>.
- 44 Gao, F., Yu, B., Rao, B., Sun, Y., Yu, J., Wang, D., Cui, G., & Ren, Z. (2022). The effect of the intratumoral microbiome on tumor occurrence, progression, prognosis and treatment. *Front Immunol.*, 13, 1051987. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051987>.
- 45 Chunxi, L., Haiyue, L., Yanxia, L., Jianbing, P., & Jin, S. (2020). The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J Immunol Res.*, 2340670. <https://doi.org/10.1155/2020/2340670>.

Ж.С. Байгужина, А.Е. Хасенова, Ш.К. Елеупаева, А.С. Динмухамедова,
Г.С. Альжанова, Р.И. Айзман, С.М. Базарбаева, С.Р. Хамзина

Пробиотиктердің ауруларды алдын алуда және емдеуде алатын рөлі

Бактериялар мен ашытқы санырауқұлақтарынан тұратын пробиотиктер адам денсаулығына пайдалы болып табылатын микроорганизмдер. Бұл микроорганизмдердің кейбіреулері селбесушілік қарым-қатынаста өмір сүретін адамның қалыпты ішек микробиотасының бөлігін құрайды. Қазіргі кезде пробиотикалық микроорганизмдер қарқынды зерттелуде және оларды қолдану әртүрлі аурулардың алдын алумен емдеудің перспективалық әдістерінде қолдану қарастырылуда. Клиникалық сынақтар мен *in vitro*, *in vivo* тәжірибелері адам ішек микробиомасымен байланысты ауруларда пробиотиктердің маңызды рөл атқаратыны туралы қазіргі түсінікті кеңейтті. Көптеген зерттеулер пробиотиктердің ішек микробиотасының түзілуіне қатысатынын атап өтті, бұл бірталай ішек ауруларының ағымын ықтимал бақылауға әкеледі және жалпы сауықтыруға ықпал етеді. Аралас іш өту, созылмалы іш қату, тітіркенген ішек синдромы, колоректалды қатерлі ісік және асқазан-ішек жолдарының әртүрлі бұзылыстары сияқты ішек микробиомасына байланысты ауруларды емдеуде антибиотик ретінде пробиотиктерді қолдану осының дәлелі. Сонымен қатар пробиотиктер атопиялық дерматит, аллергия, жүрек-қан тамырлары аурулары, зәр-жыныс инфекциялары және қатерлі ісік сияқты ас қорыту жолымен байланысты емес ауруларды емдеу және алдын алу үшін қолданылады. Бірақ осы жағдайларда пробиотиктердің нақты әсер ету механизмдері жақсы зерттелмегендіктен бұл бағытта қосымша зерттеулер жүргізу қажет. Мақаланың мақсаты — әртүрлі аурулардың алдын алу және емдеуде пробиотиктерді қолдану туралы заманауи әдебиеттерді талдау.

Кілт сөздер: пробиотиктер, адамның ішек микробиотасы, микробиома, пробиотиктерді қолдану, бифидобактериялар, лактобацилдер, ішек инфекциялары, пробиотиктерді емдеуде қолдану.

Zh.S. Baiguzhina, A.E. Khasenova, Sh.K. Yeleupayeva, A.S. Dinmukhamedova,
G.S. Alzhanova, R.I. Aizman, S.M. Bazarbaeva, S.R. Khamzina

The role of probiotics in the prevention and treatment of diseases

Probiotics, including bacteria and yeast, are living microorganisms that have a beneficial effect on human health. Some of these microorganisms form part of the normal human gut microbiota, where they live in a symbiotic relationship. Recently, probiotic microorganisms are constantly being studied and their use is being considered in promising methods of prevention and treatment of various diseases. Clinical trials and experiments *in vitro*, *in vivo* have expanded the current understanding of the important role that probiotics play in diseases related to the human gut microbiome. Many studies have noted that probiotics are involved in the formation of the intestinal microbiota, which leads to the potential control of multiple intestinal diseases and promotes overall wellness. Convincing evidence in favor of the use of probiotics are such diseases associated with the intestinal microbiome as antibiotic-associated diarrhea, chronic constipation, irritable bowel syndrome, colorectal cancer and various disorders of the gastrointestinal tract. Probiotics are also used for the treatment and prevention of diseases not related to the gastrointestinal tract, such as atopic dermatitis, allergies, cardiovascular diseases, urogenital infections and cancers. However, in these cases, the exact mechanisms of action of probiotics are insufficiently studied and further research in this direction is required. The purpose of this article is to provide the latest information on the use of probiotics in the prevention and treatment of various diseases.

Keywords: probiotics, human gut microbiota, microbiome, use of probiotics, bifidobacteria, lactobacilli, intestinal infections, therapeutic use of probiotics.