

О.Ю. Белоусова, д.м.н., завідувачка кафедри педіатрії та дитячої гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Пробіотик *Bacillus clausii*: сьогодення та перспективи застосування в клінічній практиці



О.Ю. Белоусова

Останніми роками отримано безліч переконливих доказів величезного потенціалу дії мікробіому на різні процеси функціонування організму людини. Фактично на наших з вами очах сталася значна трансформація. Якщо на початку XXI століття мікробіоту називали забутим органом (існувало навіть таке медичне кліше: кишкова мікробіота – це наш забутий орган), то 2022 року питання, так чи інакше пов'язані з кишковою мікробіотою, належать до числа п'яти найактуальніших медичних тем. І така цікавість до мікробіому є виправданою та зрозумілою. Вже доведено, що зміни в мікробіоті кишечника сприяють розвитку і прогресуванню таких неінфекційних захворювань, як астма, ожиріння, некротичний ентероколіт, діабет 1 типу, аутизм і багато інших тяжких алергічних й автоімунних захворювань. Таким чином, крім зовнішніх факторів, таких як спосіб життя, гігієна, фізична активність і застосування антибіотиків, вирішальну роль у розвитку низки серйозних патологій відіграє і мікробіом. Величезний внесок в наше розуміння значення мікробіому вніс проєкт Human Microbiome, який стартував у 2007 році і являв собою програму з вивчення ролі мікробіому в підтриманні здоров'я людини, яка була реалізована Національним інститутом охорони здоров'я США. Результати цього проєкту переконливо продемонстрували доцільність включення пробіотичних мікроорганізмів у комплексне лікування соматичної патології. Одним із найвивченіших пробіотиків, котрий має підтверджену пробіотичну активність, високу ефективність і безпеку, є *Bacillus clausii*.

На сьогодні відомо, що нормальна мікрофлора кишечника людини складається з трильйонів мікроорганізмів, включаючи 180-200 найпоширеніших і близько 1000 рідкісних штамів. Число клітин бактерій на порядок перевищує кількість клітин людини, а число генів у метабеномі становить приблизно 106, тобто на два порядки більше, ніж генів людини. Однією з найбільш вивчених пробіотичних бактерій є *Bacillus clausii*.

Bacillus – рід непатогенних споруотворювальних бактерій, які зустрічаються в повітрі, воді, ґрунті, а також є постійним членом мікробіоценозу кишечника тварин і людини. У несприятливих умовах навколишнього середовища споруотворювальні бактерії проходять складний процес розвитку, впродовж якого бактеріальна клітина диференціюється у спору, здатну необмежено довго вижити за відсутності води й нутрієнтів, за екстремальних значень температури і рН, під ультрафіолетовим випромінюванням чи під дією шкідливих хімікатів. Після відновлення сприятливих умов середовища спори проростають у вегетативні клітини, здатні рости та розмножуватися. Спори *Bacillus* є метаболічно неактивними і можуть переносити жовчні солі, вижити в кислому середовищі шлунка; водночас вони є стабільнішими за вегетативні бактерії під час обробки та зберігання у вигляді пробіотичних лікарських препаратів або дієтичних добавок.

На сьогодні було ізольовано вже декілька штамів *B. clausii*. За допомогою найсучасніших молекулярно-генетичних методів дослідження, а саме методів геномного секвенування було встановлено, що штам *O/C, N/R, SIN* та *T* є тісно пов'язаними зі штамом UBBC-07, є подібним до штаму UBBC-07.

Фізіологічні властивості *Bacillus clausii*

Безперечно, що організація будь-якого мікробіологічного синтезу практично важливих речовин починається з вивчення фізіології штаму. Стосовно *B. clausii* у численних дослідженнях були продемонстровані корисні фізіологічні властивості її штамів, наприклад, стійкість до жовчних солей і кислоти шлунка; покращення бар'єрної функції кишечника; широкий спектр резистентності до антибіотиків, яка не може генетично передаватися іншим видам бактерій; синтез вітамінів тощо (рис.).

Стійкість до агресивних середовищ травного тракту

Зрозуміло, що для того щоб повною мірою виявити свої корисні ефекти, пробіотики повинні вижити в агресивних середовищах шлунково-кишкового тракту, мати здатність розмножуватися й колонізувати кишечник. У нещодавньому дослідженні вивчали здатність різних пробіотиків переносити середовище шлунка і тонкої кишки. Було встановлено, що штам *B. clausii* здатні вижити в симульованій шлунковій рідині принаймні 120 хв, натомість життєздатність більшості інших

пробіотиків знижувалася після 30 хв. Крім того, штам *B. clausii* були єдиними, котрі показали здатність вижити й розмножуватися після 240 хв експозиції симульованого середовища тонкої кишки.

Синтез вітамінів

Здатність синтезувати різні вітаміни, наприклад, вітаміни групи B, і тим самим, до речі, сприяти корекції порушень, викликаних застосуванням антибіотиків, є невід'ємною складовою умов, які ми висуваємо до пробіотичних штамів. Крім того, на жаль, людина, як і тварини, не здатна продукувати рибофлавін (вітамін B₂), необхідний для належного функціонування та росту клітин. Бактерії, котрі виробляють і секретують рибофлавін, більш перспективні для використання як пробіотики, оскільки можуть компенсувати дефіцит цього вітаміну. Встановлено, що вегетативні клітини *B. clausii* продукують достатню кількість рибофлавіну для підтримання власного росту в рибофлавін-дефіцитному середовищі, а також секретують високі рівні рибофлавіну, що дозволяє рости іншим корисним бактеріям.

Стійкість до антибіотиків

Після багатьох років і навіть десятиріч використання пробіотичних штамів з'ясувалося, що значна частина пробіотиків є чутливою до більшості антибіотиків. Дані сучасної літератури свідчать про те, що переважна більшість лактобацил,

ентерококів, біфідобактерій не є резистентною до таких широко застосовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорины. Це є суттєвим недоліком бактеріальних препаратів, що значно обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією або застосування безпосередньо після неї неминує супроводжуватися інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому стійкість до антибіотиків у поєднанні з доведеною нездатністю передавати цю стійкість іншим бактеріям є важливою рисою безпечної пробіотики. Це дозволяє використовувати пробіотик одночасно з лікуванням антибіотиками в ситуації, коли кишечник звичайно позбавляється своєї природної мікрофлори та потребує повторного заселення корисними бактеріями. Вегетативні клітини *B. clausii* є стійкими до широко застосовуваних антибіотиків, зокрема до пеніцилінів, цефалоспоринов, макролідів, кліндаміцину, лінкоміцину, хлорамфеніколу, метронідазолу тощо.

Водночас повногеномний аналіз штаму *B. clausii* показав, що гени резистентності до антибіотиків знаходяться в хромосомній ДНК, тож це унеможливує її передачу іншим видам мікроорганізмів, що також є суттєвою перевагою даного штаму.

Доклінічні дослідження

Доклінічне вивчення окремих штамів, які в майбутньому будуть використовуватися як медичні препарати, безперечно, є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу.

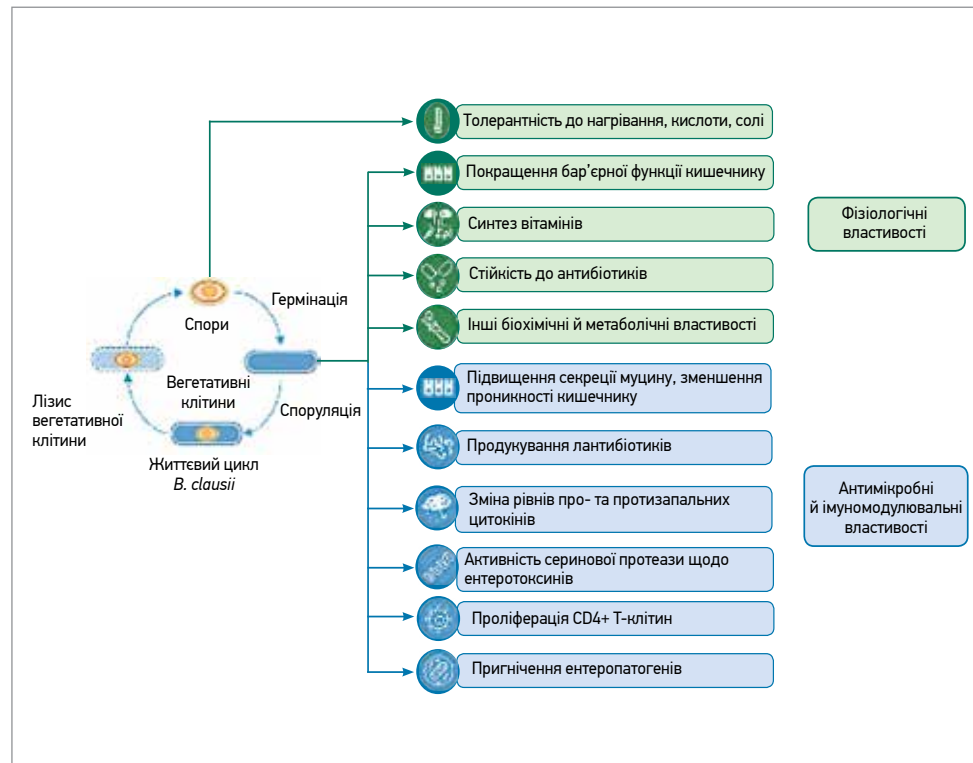


Рис. Фізіологічні, протимікробні й імуномодулювальні властивості *Bacillus clausii* (адаптовано за Ghelardi E. і співавт., 2022)

Встановлені за результатами доклінічного вивчення характеристики специфічної фармакологічної активності та нешкідливості під час застосування і щодо його ймовірних віддалених наслідків є принциповими факторами, які визначають можливість промислового випуску лікарського засобу та доцільність його медичного використання. Такі дослідження проводилися і при вивченні *B. clausii*. З'ясувалося, що в геномі *B. clausii* присутня низка пробіотичних генів, які відповідають за стійкість до кислого середовища й жовчних солей, продукування фібронектин-зв'язувальних білків, ендолази, бактеріоцинів і вітамінів, а також за стійкість до антибіотиків. Штам UBBC-07 має виражені антимікробні властивості завдяки виробленню речовин, які вбивають або попереджують ріст інших мікроорганізмів. Продукування глікозилглідроксилази (ферменту, котрий розщеплює глікопротеїни і є важливим компонентом лізоциму) також допомагає *B. clausii* стримувати ріст потенційно патогенних бактерій.

Вплив на імунну функцію кишечника

Напевно, однією з найголовніших переваг використання бактерії *B. clausii* є її імуномодулюючий вплив на організм людини: *B. clausii* модулюють функціонування механізмів неспецифічного протиінфекційного захисту; в дослідженнях *in vitro* були виявлені властивості *B. clausii*, які допомагають підтримувати бар'єрну функцію кишечника. На моделі ротавірусної інфекції з використанням людських ентероцитів було встановлено, що вегетативні клітини *B. clausii* індукують синтез муцину й антимікробних *pennidiv* *дефензину-2* і *кателіцидину*; підтримують нормальну проліферацію ентероцитів, захищають їх від некрозу й апоптозу; пригнічують продукування кисневих радикалів ротавірусом та інгібують вивільнення прозапальних цитокінів. Ці механізми дії пояснюють клінічну ефективність *B. clausii* при гострому вірусному гастроентериті в дітей.

В іншому дослідженні на моделі травного тракту синбіотичний препарат, який мстив спори *B. clausii*, підвищував вироблення бутирату мікробіомом, а також збільшував різноманіття мікробіоти, особливо рівні *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.*; це свідчить про здатність *B. clausii* сприяти відновленню кишкового гомеостазу.

За експериментальної уремії (високих рівнів сечової кислоти в крові, що характерно для хронічної хвороби нирок) призначення спор *B. clausii* UBBC-07 зменшувало сироваткові рівні сечовини, креатиніну та малонового діальдегіду, імовірно, завдяки антиоксидантним ефектам.

Вегетативні клітини деяких штамів *B. clausii*, зокрема UBBC-07, можуть продукувати лантибіотик клаузин, який має антимікробну активність проти грампозитивних бактерій і зменшує цитотоксичні ефекти *Clostridioides difficile*.

Імуномодулюючі ефекти

Антимікробна активність пробіотиків чинить безпосередній вплив на інші кишкові мікроорганізми; натомість імуномодулююча дія пробіотиків відновлює баланс імунної системи з довготривалими корисними ефектами для здоров'я макроорганізму. Штамом *B. clausii* при таманні потужні імуномодулюючі механізми на гуморальному й клітинному рівнях. Під час розробки показань для клінічного застосування *Bacillus* повинні враховуватися унікальні імуномодулюючі властивості кожного штаму пробіотичної бактерії.

На моделі гастроентериту вегетативні клітини *B. clausii* індукували контрольовану запальну відповідь шляхом підвищення синтезу прозапальних цитокінів на ранній стадії інфекції та протизапальних цитокінів на більш

пізніх стадіях, а також захищали макрофаги від *S. typhimurium*-індукованої цитотоксичності. Імуномодулюючі ефекти *B. clausii* також продемонстровані на моделях запалення верхніх дихальних шляхів, виразкового коліту, інфекції *C. difficile* та ентеропатогенної *E. coli* O127: H21, глистних інвазій тощо.

Клінічні дослідження

Добре відомо, що ефективність і безпека пробіотичних препаратів *B. clausii* підтверджені багаторічним досвідом використання і численними клінічними дослідженнями в пацієнтів із різноманітними шлунково-кишковими розладами, алергічним ринітом й інфекціями верхніх дихальних шляхів (ІВДШ).

Наприклад, у проспективному дослідженні Sudha та співавт. (2013) штам *B. clausii* UBBC-07 продемонстрував клінічну ефективність у зменшенні симптомів діареї в пацієнтів дорослого віку, не спричинивши жодних побічних ефектів. У 2019 році ці науковці вивчали безпеку та ефективність суспензії спор *B. clausii* UBBC-07 у лікуванні дітей віком від 6 міс до 5 років із гострою діареєю і встановили, що пробіотик скорочує тривалість діареї, зменшує частоту та покращує консистенцію випорожнень.

Одне з останніх клінічних досліджень *B. clausii* опубліковано Madempudi і співавт. цього року в серпні. Метою випробування було вивчити ефекти застосування штаму *B. clausii* UBBC-07 у симптоматичному веденні ІВДШ у дітей. У подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження включили 90 дітей віком від 4 до 7 років, яких розподілили на дві рівні групи – пробіотика та плацебо. Діти приймали суспензію спор *B. clausii* UBBC-07 (2x10⁹ у флаконі 5 мл) або плацебо 2 р/день протягом 3 міс. Загальна тривалість дослідження склала 6 міс – 3 міс лікування і 3 міс спостереження. Наприкінці лікування було відзначено значне зниження кількості, тривалості й тяжкості ІВДШ у групі *B. clausii* UBBC-07 порівняно з вихідними показниками та групою плацебо. Крім того, в дітей групи пробіотика значно знизилася рівні IgA та IgE у слині, що свідчить про відновлення Th1/Th2 імунного гомеостазу.

Надмірне вживання енергетично щільних високооброблених харчових продуктів спричиняє дистрес кишкового мікробіому та підвищення

проникності шлунково-кишкового тракту. Таке порушення, відоме як дієтична (метаболічна) ендотоксемія, призводить до транзиторного підвищення системного запалення, яке, своєю чергою, наражає людину на ризик розвитку метаболічних і кардіоваскулярних захворювань. У дослідженні McFarlin і співавт. (2017) призначення суміші спороутворювальних пробіотичних штамів включно з *B. clausii* асоціювалося зі зниженням ендотоксемії на 42% через 5 год після вживання їжі; натомість вживання плацебо (рисового борошна) супроводжувалося підвищенням рівнів ендотоксинів у сироватці на 36%. Крім того, пробіотик забезпечував зменшення рівнів тригліцеридів сироватки через 3 год після вживання їжі на 24%, а також зниження прозапальних біомаркерів IL-12p70, IL-1β та греліну. Цікаво, що зіставний вплив на прозапальні маркери за допомогою заходів зі зниження маси тіла потребував учетверо більше часу (>12 тиж). Отже, використання пробіотика *B. clausii* є перспективною терапевтичною стратегією для зменшення системного запалення в пацієнтів із ризиком метаболічної ендотоксемії та пов'язаних кардіоваскулярних захворювань.

Одним із поширених захворювань слизової оболонки рота є рецидивуючий афтозний стоматит, який характеризується появою виразок, болю, порушенням жування та ковтання і може значно погіршувати якість життя пацієнтів. Порушення оральної мікробіоти, зумовлене застосуванням імуносупресивних препаратів або антибіотиків широкого спектра, може призводити до надмірного росту *Candida albicans* із розвитком орального кандидозу. Симптомами останнього є білі вогнища на слизовій оболонці, кровотеча, неприємний смак у роті, біль і відчуття печіння, що ускладнює вживання їжі. У пацієнтів із рецидивуючим афтозним стоматитом і кандидозом порожнини рота локальна аплікація *B. clausii* в комбінації з тріамцінолоном зменшувала еритему, біль і відчуття печіння порівняно з лікуванням лише тріамцінолоном. Терапевтичний ефект *B. clausii*, ймовірно, досягався завдяки формуванню в ротовій порожнині біоплівки, яка запобігала росту інших мікроорганізмів і захищала слизову оболонку. Нещодавні систематичні огляди і метааналізи підтвердили здатність пробіотиків зменшувати біль унаслідок афтозного стоматиту та знижувати кількість *Candida spp.* у ротовій порожнині.

Отже, пробіотики на основі *B. clausii* є перспективними в різних клінічних ситуаціях, окрім їхньої добре відомої ролі в підтриманні здоров'я кишечника та відновленні дисбіотичної кишкової мікробіоти.

Резюмуючи, потрібно підкреслити, що активність багатьох представників роду *B. clausii* завжди яскраво виражена і проявляється щодо широкого спектра патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів. Завдяки синтезу різноманітних ферментів та інших речовин вони регулюють і стимулюють травлення, надають протиагергенну та антиоксидантну дію. Загалом *B. clausii* можна вважати одним із найперспективніших

сучасних пробіотиків. Антимікробні й імуномодулюючі властивості штамів *B. clausii* підтримують їхнє використання для лікування та профілактики широкого спектра захворювань. Найбільша доказова база клінічної ефективності *B. clausii* отримана в пацієнтів із розладами кишкової мікрофлори, особливо за гострої діареї. Крім того, накопичено успішний досвід застосування *B. clausii* в профілактиці інфекцій у недоношених новонароджених, лікуванні алергічного риніту, ІВДШ, хронічної діареї, синдрому надмірного бактеріального росту, корекції побічних ефектів і підвищенні дієвості антихелікобактерної терапії.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку суспензія штаму *B. clausii* UBBC-07 представлена дієтичними добавками Лактіале® Жерміна та Лактіале® Жерміна Форте (2x10⁹ або 4x10⁹ спор *B. clausii* UBBC-07 в одному флаконі 5 мл відповідно).

Лактіале® Жерміна / Жерміна Форте може бути рекомендована лікарем з метою:

- ✓ підтримання нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори при кишкових інфекціях, інтоксикаціях, порушенні травлення, незбалансованій дієті;
- ✓ попередження небажаних ефектів антибіотикотерапії;
- ✓ зменшення газоутворення та полегшення болю в животі;
- ✓ полегшення перебігу діареї;
- ✓ корекції дисвітамінозу, спричиненого застосуванням антибіотиків або хіміотерапевтичних препаратів;
- ✓ неспецифічного антиоксидантного ефекту.

Лактіале® Жерміна можна застосовувати дітям віком від 28 днів і дорослим, Лактіале® Жерміна Форте – дітям віком від 4 років і дорослим. Лактіале® Жерміна рекомендовано споживати натще, в разі призначення під час антибіотикотерапії – між прийомами антибіотика. Накопичена доказова база та успішний досвід застосування *B. clausii* створюють перспективні передумови застосування пробіотика Лактіале® Жерміна в багатьох клінічних ситуаціях, пов'язаних із лікуванням шлунково-кишкових розладів, алергічного риніту та ІВДШ у педіатричній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.



ЛАКТІАЛЕ® ЖЕРМІНА

ЛАКТІАЛЕ® ЖЕРМІНА ФОРТЕ

пробіотик для підтримки нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори!*

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ

ЛАКТІАЛЕ® ЖЕРМІНА

Для дітей

10 флаконів по 5 мл (мл)

ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШЕЧНИКУ

ЛАКТІАЛЕ® ЖЕРМІНА ФОРТЕ

Для дорослих та дітей з 4 років

10 флаконів по 5 мл (мл)

Може бути рекомендована лікарем до раціону харчування для підтримки нормального балансу шлунково-кишкової мікрофлори при: *

Кишкових інфекціях

Інтоксикаціях

Порушенні травлення

Незбалансованій дієті та прийомі антибіотиків

Полегшує перебіг діареї, біль у животі, зменшує газоутворення

* згідно з інструкцією з використання Лактіале® Жерміна та Лактіале® Жерміна Форте.
Результати клінічних досліджень. Не є лікарським засобом. Дискладра при використанні продукту «Лактіале® Жерміна» та «Лактіале® Жерміна Форте» (вектан української мови) виконані за умови чинного законодавства України на території України. ©2021 р. Заводом АТ «Фармак», ОДНВО, м. Київ, вул. Карла Маркса, 63 тел: +38 (0)44 498-87-87/у-тэл: +38 (0)44 498-87-87/е-тэл: info@farmak.ua/ua/с-тэл: www.farmak.ua/UK/УПРОМО/02/2022/ДД/П/Л/Ж/Л/Л_ЖФ/ДМ/001