

Пробіотичні бактерії роду *Bacillus*: нормалізація мікробіоценозу кишечника

Протягом останніх десятиліть лікування та профілактику різних захворювань важко уявити без пробіотичних бактерій: гострі кишкові інфекції, дисбактеріоз, антибіотикасоційована діарея, синдром надлишкового бактеріального росту, бактеріальний вагіноз, рецидивуючий стоматит – ось неповний перелік патологічних станів, які успішно нівелюються за допомогою пробіотиків.

Найоптимальнішим на сьогодні вважається застосування максимально безпечних пробіотичних бактерій, що широко поширені як в довкіллі (колонізують ґрунт, повітря, воду, продукти харчування), так і в організмі людини (домінують у складі нормальної мікрофлори кишечника). Крім звичайних біфідо- та лактобактерій, до безпечних пробіотиків належать представники роду *Bacillus* – *Bacillus subtilis* та *B. licheniformis*. Ці «дві комерційно важливі бактерії» (Harwood C. et al., 2018) широко використовуються при виробництві різних лікарських засобів (вітамінів, амінокислот, антибіотиків), промислових ферментів і є «найбільш вивченими та перспективними пробіотиками» (Савустьяненко А., 2016). Така думка є констатацією науково-обґрунтованих фактів щодо властивостей цих грампозитивних спороутворювальних мікроорганізмів роду *Firmicutes*.

***B. subtilis* і *B. licheniformis*: пробіотики з антибіотичними властивостями**

Унікальність *B. subtilis* та *B. licheniformis* полягає в їх здатності синтезувати різні протимікробні речовини, причому антибіотичні властивості мають не лише їх первинні (Baguzzi F. et al., 2011), але й вторинні метаболіти (Harwood C. et al., 2018). На відміну від первинних метаболітів вторинні речовини, що утворюються в процесі метаболізму, – це органічні молекули невеликого розміру, які не є обов'язковими компонентами для зростання та розвитку продукуючого організму, але наділяють мікроорганізми, що їх синтезують, цілою низкою переваг. Синтез вторинних метаболітів, які мають антибактеріальну активність, асоціюється зі зростанням популяційного тиску та зменшенням кількості конкурентних мікроорганізмів, що прагнуть зайняти аналогічне навколишнє середовище (Harwood C. et al., 2018). При цьому більшість первинних і вторинних протимікробних речовин, що синтезують та виділяють *B. subtilis* і *B. licheniformis*, представлені рибосомальними та нерибосомальними пептидами; серед них є також полікетиди, терпени та сідерофори.

Ретельне вивчення та всебічний аналіз геному 68 штамів *B. subtilis* і 14 штамів *B. licheniformis* дали змогу встановити, що штами *B. subtilis* здатні продукувати різні нерибосомальні пептиди (сурфактин, пліпастин/фенгіцин, бацілобактин, бацілізин, лоціломіцин, пегліпептин, тридекаптин), а також полікетиди (бацілін, макролактин, дифіцидин, калімантацин/батумін). Штами *B. licheniformis* синтезують і виділяють інші рибосомальні пептиди (ліхенізин, бацілібактиноподібний пептид, аеробактиноподібний пептид), полікетиди (халконоподібний полікетид) (Harwood C. et al., 2018).

Перелік первинних метаболітів, що синтезуються в рибосомах *B. subtilis* та *B. licheniformis*, очолюють бактеріоцини – лантибіотики типу А (субтилін, еріцин S) і типу В (мерсаїдин), що сприяють формуванню пор у цитоплазматичній мембрані бактерій-конкурентів і пригнічують синтез клітинної стінки (Baguzzi F. et al., 2011). Серед вторинних метаболітів, що стали найбільш відомими, особливо виділяються такі нерибосомально синтезовані пептиди, як лінопептиди – сурфактин, бацілізин, бацитрацин.

Сурфактин, один із найбільш відомих біосурфактантів, має неспецифічну цитолітичну активність, розчиняючи ліпідні мембрани вірусних і бактеріальних клітин. Ліхенізин подібний за своєю структурою до сурфактину, при цьому має схожу з вищезгаданим біосурфактантом цитолітичну активність. Бацілізин пригнічує фермент глюкозамінсинтазу, що бере участь у синтезі нуклеотидів, амінокислот і коферментів, зумовлюючи в такий спосіб лізис мікробних клітин. Бацитрацин, перешкоджаючи дефосфорилуванню бактопrenoлу (речовини, необхідної для синтезу клітинної стінки), демонструє помірну бактеріостатичну дію щодо грампозитивних бактерій. Бактеріостатичний антибіотик бацілін інгібує життєдіяльність мікробних клітин, пригнічуючи процеси синтезу білка в них (Harwood C. et al., 2018).

Бацілін активний щодо цілої низки бактерій, включаючи ціанобактерії, стрептоміцети, міксобактерії, що дає підстави для його використання як ефективного засобу в боротьбі з акне.

І це ще не все...

Крім зазначених протимікробних пептидів, різні штами *Bacillus* здатні синтезувати та виділяти інші біосурфактанти – пліпастин і фенгіцин, циклічні ліподекапептиди, що характеризуються протигрибковими властивостями. Точний механізм дії цих речовин ще остаточно не вивчено, проте, ймовірно, пліпастин і фенгіцин беруть участь в інгібуванні фосфоліпази А, сприяючи формуванню пор у цитоплазматичній мембрані грибів. Порушення синтезу білків грампозитивних та грамнегативних бактерій спричиняє також неперепида речовина – діфіцидин.

Ще однією особливістю штамів *B. subtilis* є здатність синтезувати сідерофор бацілобактин. Основна функція останнього – захоплення заліза з навколишнього середовища, пов'язаного з білками або водонерозчинними сполуками, переведення його в доступну іонну форму Fe^{3+} та доставку в цитоплазму. Бацілобактин має надзвичайно високу афінність до заліза, унікального нутрієнта, необхідного для забезпечення функціональної активності різних ферментів, що беруть участь у численних метаболічних процесах. Водночас залізо є високотоксичною речовиною, здатною спровокувати появу токсичних гідроксильних радикалів (ОН). На сьогодні сідерофор *B. subtilis* використовується вченими як троякий кінг для доставки лікарських засобів безпосередньо в патогенні бактеріальні клітини (Harwood C. et al., 2018). Отже, спектр дії протимікробних речовин, синтезованих *B. subtilis* і *B. licheniformis*, спрямований переважно проти грампозитивних бактерій, проте він також охоплює грамнегативні бактерії, віруси, гриби.

Крім бактеріостатичної активності, штами *B. subtilis* і *B. licheniformis* сприяють посиленню неспецифічного та специфічного імунітету за допомогою активації макрофагів, комплексної запальної відповіді, що забезпечує знищення патогенних мікроорганізмів. Не менш значущим є здатність *B. subtilis* виділяти та переносити фактор компетенції та споруляції (CSF) в епітеліальні клітини кишечника людини, активуючи в них особливі сигнальні шляхи, необхідні для виживання останніх (Fujiya M. et al., 2007). Поліпшення виживання епітеліоцитів під впливом *B. subtilis* асоціюється з підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечника та зниженням чутливості до впливу патогенів (Савустьяненко А., 2016).

Активізація Т- та В-лімфоцитів, яка реєструється при введенні штамів *B. subtilis*, зумовлює підвищення рівня імуноглобулінів IgA, IgG у сні, калових масах, що деякі вчені трактують як здатність цього пробіотика посилювати імунітет щодо гострих респіраторних і кишкових інфекцій відповідно (Савустьяненко А., 2016).

Крім перерахованих вище властивостей, *B. subtilis* і *B. licheniformis* створюють сприятливі умови для зростання нормальної мікрофлори кишечника, поліпшення травлення та проходження харчової грудки: доведено, що ці бактерії синтезують різноманітні ферменти

(амілазу, ліпазу, протеазу, целюлазу), необхідні для успішного перетравлення їжі.

QPS-статус: гарантія безпеки пробіотика

Безпечність спороутворювальних бактерій *B. subtilis* і *B. licheniformis* підтверджена Європейським агентством безпеки продуктів харчування (European Food Safety Authority, EFSA), яке оцінює існуючі та ймовірні ризики, пов'язані з вживанням певних продуктів харчування. Оновлений список EFSA, опублікований у 2018 р., містить перелік пробіотичних бактерій, які підтвердили свою безпечність відповідно до принципу кваліфікованої презумпції безпеки (Qualified Presumption of Safety, QPS). Крім 58 неспороутворювальних грампозитивних бактерій, 2 штамів грамнегативних бактерій, 14 штамів грибів, статус QPS мають 15 штамів спороутворювальних грампозитивних бактерій, у тому числі *B. subtilis* та *B. licheniformis*. QPS-статус свідчить про те, що зазначені бактерії не чинять несприятливого впливу на організм людини, не сприяють переносу генів резистентності до антибіотиків і не мають токсигенної дії. Здатність до самоелімінації є ще одним додатковим доказом безпеки клінічного застосування *B. subtilis* і *B. licheniformis*.

Ефективність та безпечність *B. subtilis* і *B. licheniformis* доведені багатьма вітчизняними та зарубіжними фахівцями: ці пробіотичні мікроорганізми добре зарекомендували себе в лікуванні як дорослих пацієнтів, так і вагітних жінок, дітей раннього віку. Вони можуть призначатися для ефективної та безпечної корекції дисбіозу, вагінальної патології у вагітних (Шаблій Т., 2013), лікування гострих кишкових інфекцій у вагітних (Дзигана Р. і співавт., 2013). Водночас *B. subtilis* і *B. licheniformis* поліпшують процеси травлення завдяки створенню сприятливого живильного середовища для кишкової мікрофлори та пригніченню умовно-патогенної флори. І. Осипова та співавт. (2008) продемонстрували, що на тлі їх застосування зростає кількість лактозопозитивних кишкових паличок і лактобактерій (приблизно на 2-3 lg), відбувається елімінація стафілококів і грибів при незмінній кількості біфідобактерій. Використання *B. subtilis* і *B. licheniformis* асоційоване зі зменшенням медикаментозного навантаження (Єршова І. та співавт., 2015), високою ефективністю, оптимальною прихильністю, хорошою переносимістю, відсутністю побічних явищ (Шаблій Т., 2013; Леженко Г. і співавт., 2014; Марушко Р. і співавт., 2015; Єршова І. та співавт., 2015).

Біоспорин®

Нині на вітчизняному ринку представлено комплекс мікроорганізмів Біоспорин® (ТОВ «ФЗ «Біофарма», Україна), що має у своєму складі два унікальні представники роду *Bacillus* – *B. subtilis* УКМ В-5007 і *B. licheniformis* УКМ-5514. Біоспорин® саше або флакони містять спори та живі мікробні клітини *B. subtilis* УКМ В-5007, *B. licheniformis* УКМ В-5514 – не менше $1,1 \times 10^9$ КУО, капсули Біоспорин®-Форте мають у своєму складі спори та живі мікробні клітини *B. subtilis* УКМ В-5007, *B. licheniformis* УКМ В-5514 – не менше $2,2 \times 10^9$ КУО. Через стійкість до кислого середовища шлунка спори в незміненому вигляді проникають у кишечник, де перетворюються у вегетативні клітини. Складові Біоспорину виявляють високу антагоністичну активність до збудників кишкових інфекцій, таких як *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ентеропатогенних *E. coli*, *Proteus spp.*, *Campylobacter coli*, *C. jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.*, у тому числі полірезистентних.

Біоспорин® – унікальний пробіотичний комплекс, що містить *B. subtilis* і *B. licheniformis* та може вживатися:

- для нормалізації мікробіоценозу кишечника в разі його порушення;
- у випадках, пов'язаних із виникненням діареї, закрепів, здуття живота, зокрема, на тлі антибіотикотерапії;
- для зниження алергенності продуктів, що містять глютен;
- для зниження алергенності продуктів, що містять білки коров'ячого молока;
- для стимуляції росту лактобактерій та біфідобактерій;
- під час подорожей.

Підготувала **Лада Матвєєва**

