

УДК 615.331:579.852.1

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ *BACILLUS SUBTILIS*

Резюме. Бактерия *B.subtilis* является одним из наиболее перспективных пробиотиков, изученных в последние десятилетия. Механизмы ее пробиотического действия связаны с синтезом противомикробных веществ, усилением неспецифического и специфического иммунитета, стимуляцией роста нормальной микрофлоры кишечника и выделением пищеварительных ферментов. *B.subtilis* выделяет рибосомально синтезируемые пептиды, нерибосомально синтезируемые пептиды и не-пептидные вещества с широким спектром противомикробной активности, охватывающим грамположительные, грамотрицательные бактерии, вирусы и грибы. Резистентность к данным противомикробным веществам возникает редко. Усиление неспецифического иммунитета связано с активацией макрофагов и высвобождением из них провоспалительных цитокинов, повышением барьерной функции слизистой оболочки кишечника, выделением витаминов и аминокислот (включая незаменимые). Усиление специфического иммунитета проявляется активацией Т- и В-лимфоцитов и высвобождением из последних иммуноглобулинов — IgG и IgA. *B.subtilis* стимулирует рост нормальной микрофлоры кишечника, в частности бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Кроме того, пробиотик увеличивает разнообразие микрофлоры кишечника. Пробиотик выделяет в просвет кишечника все основные пищеварительные ферменты: амилазы, липазы, протеазы, пектиназы и целлюлазы. В дополнение к перевариванию пищи данные ферменты разрушают антипищевые факторы и аллергенные вещества, содержащиеся в поступающей пище. Перечисленные механизмы действия делают обоснованным применение *B.subtilis* в составе комплексной терапии для борьбы с кишечными инфекциями; профилактики респираторных инфекций в холодное время года; профилактики антибиотикассоциированной диареи; для коррекции нарушений переваривания и продвижения пищи различного генеза (погрешности в диете, изменение рациона питания, болезни желудочно-кишечного тракта, нарушения вегетативной нервной системы и др.). *B.subtilis* обычно не вызывает побочные эффекты. Для данного пробиотика характерно высокое соотношение эффективности и безопасности.

Ключевые слова: *Bacillus subtilis*, пробиотик, механизмы действия.

К пробиотикам относят «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают положительное влияние на здоровье хозяина» [1]. В то время как применению некоторых из них (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) было уделено много внимания, другие были изучены позже, и их важное лечебное действие становится ясным только сейчас. Одним из пробиотиков является грамположительная палочка *Bacillus subtilis* (*B.subtilis*).

Большинство бактерий рода *Bacillus* (включая *B.subtilis*) не опасны для человека и широко распространены в окружающей среде. Их обнаруживают в почве, воде, воздухе и пищевых продуктах (пшеница, другие зерновые культуры, хлебобулочные изделия, соевые продукты, цельное мясо, сырое и пастеризованное молоко). Как следствие, они постоянно попадают в желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути, засевая эти отделы. Количество бацилл в кишечнике может достигать 10^7 КОЕ/г, что сравнимо с аналогичным показателем у *Lactobacillus*. В связи с этим ряд исследователей рассматривают бактерии рода *Bacillus* как один

из доминирующих компонентов нормальной микрофлоры кишечника [2].

В то же время лечебное введение *B.subtilis* позволяет использовать данный микроорганизм в качестве пробиотика по четырем основным направлениям: 1) для защиты от кишечных патогенов; 2) от дыхательных патогенов; 3) для устранения дисбактериоза при антибиотикотерапии; 4) для усиления переваривания и продвижения пищи. Упрощенная схема пробиотической активности *B.subtilis* при патологии желудочно-кишечного тракта представлена на рис. 1.

Таким образом, в научных работах последних десятилетий были сделаны значительные продвижения в выяснении спектра пробиотической активности *B.subtilis*, что делает данную бактерию одним из наиболее привлекательных пробиотиков для медицинского применения. В настоящем обзоре мы представляем данные соответствующих экспериментальных и клинических исследований, позволяющих составить впечатление о терапевтическом потенциале *B.subtilis*.

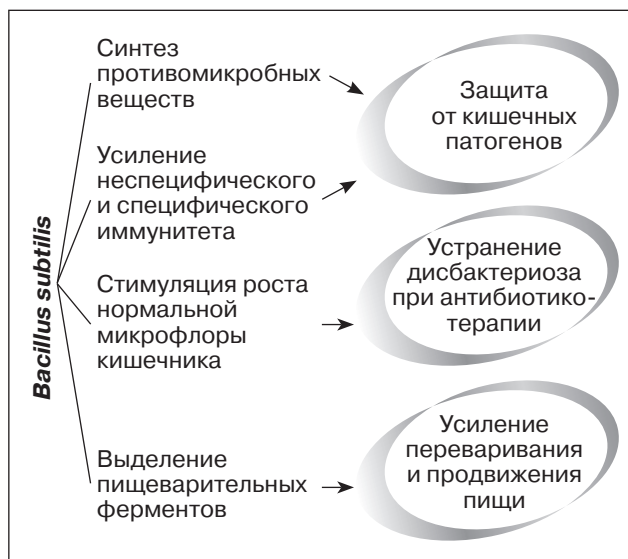


Рисунок 1. Упрощенная схема пробиотической активности *B. subtilis* при патологии желудочно-кишечного тракта (на основе рисунков из [3])

Выживаемость вегетативных клеток *B. subtilis* в желудочно-кишечном тракте

Пробиотики на основе *B. subtilis* обычно принимают перорально в виде либо спор, либо живых бактерий (вегетативных клеток). Выживаемость спор в желудочно-кишечном тракте не вызывает сомнений в связи с их высокой устойчивостью к воздействию различных физико-химических факторов, в частности экстремальных значений pH [3]. В то же время дискутировался вопрос о том, способны ли живые бактерии проникать дальше желудка и выполнять пробиотическую функцию.

Ситуация была прояснена при проведении рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у здоровых добровольцев ($n = 81$, возраст 18–50 лет). Всем испытуемым назначали прием живых бактерий *B. subtilis* перорально в дозе $0,1 \cdot 10^9$; $1,0 \cdot 10^9$ или $10 \cdot 10^9$ КОЕ/капсула/день либо плацебо в течение 4 недель. По окончании исследования было подсчитано содержание живых бактерий в кале. Полученные цифры составили $1,1 \pm 0,1 \log_{10}$ КОЕ/г¹ в плацебо-группе и $4,6 \pm 0,1 \log_{10}$ КОЕ/г; $5,6 \pm 0,1 \log_{10}$ КОЕ/г; $6,4 \pm 0,1 \log_{10}$ КОЕ/г для трех возрастающих доз *B. subtilis*. Следовательно, была подтверждена выживаемость вегетативных клеток *B. subtilis* при прохождении желудочно-кишечного тракта. При этом эффект носил дозозависимый характер и достоверно превышал таковой у плацебо ($p < 0,0001$) [4].

Сходность эффектов *B. subtilis* при приеме в виде спор и вегетативных клеток

В цитируемой литературе большинство экспериментальных и клинических исследований *B. subtilis* выполнено с введением либо спор этих бактерий, либо их вегетативных клеток. В связи с этим возникает вопрос,

¹ Колониеобразующие единицы (КОЕ) численно равны количеству вегетативных клеток.

должны ли полученные эффекты и терапевтические результаты рассматриваться отдельно или могут быть объединены.

Во многих работах при изучении бактерий рода *Bacillus* было продемонстрировано, что после перорального приема спор наблюдается их прорастание в желудочно-кишечном тракте в вегетативные клетки. Затем наблюдается повторное превращение в споры (респоруляция). Эти циклы повторяются несколько раз. В конечном счете споры с фекальными массами оказываются во внешней среде. Аналогично после перорального приема вегетативных клеток наблюдается их споруляция в желудочно-кишечном тракте. Циклы прорастания и респоруляции повторяются несколько раз до выведения из организма хозяина [5–8].

Таким образом, как бы ни принимались пробиотики на основе *B. subtilis* — в виде спор или вегетативных клеток, — в организме реципиента будут присутствовать обе формы бактерии, и наблюдаемые эффекты и терапевтическое действие будут, по-видимому, одинаковы. Этот факт требует дальнейшего подтверждения в специальных исследованиях.

Механизмы пробиотической активности *B. subtilis*

Синтез противомикробных веществ

Как правило, кишечные инфекции вызваны бактериями или вирусами, реже — простейшими. В соответствии с действующими рекомендациями в большинстве случаев нет необходимости в назначении антибиотиков. Следует поддерживать правильный режим регидратации, и диарея разрешится самостоятельно. Однако как в легких, так и в тяжелых случаях кишечных инфекций врач может принять решение о включении в состав проводимой терапии пробиотиков для повышения ее эффективности.

Одной из наиболее многообещающих в этом отношении бактерий является *B. subtilis*. Уникальность бактерии заключается в том, что 4–5 % ее генома кодирует синтез разнообразных противомикробных веществ. В соответствии с опубликованными обзорами к 2005 г. от разных штаммов *B. subtilis* было выделено около 24 таких веществ, а к 2010 г. — 66, и перечень продолжает расти. Большая часть противомикробных веществ представлена рибосомально и нерибосомально синтезируемыми пептидами. В меньшем количестве обнаруживают непептидные вещества, например поликетиды, аминоксахары и фосфолипиды [9, 10]. Некоторые из противомикробных веществ *B. subtilis* приведены в табл. 1. Видно, что активность многих из них направлена против грамположительных бактерий. Кроме того, спектр действия охватывает грамотрицательные бактерии, вирусы и грибы. Следовательно, охватываются практически все патогены, которые могут вызывать кишечные инфекции.

Примером могут служить результаты исследования [11] одного из новых штаммов *B. subtilis* ВКПМ В-16041 (DSM 24613). Была выявлена высокая антагонистическая активность в отношении *St. aureus* и *C. albicans*, средняя или низкая — в отношении *C. freundii*, *E. coli*,

Таблица 1. Некоторые противомикробные вещества, синтезируемые и выделяемые *B. subtilis* [12]

Рибосомально синтезируемые пептиды Бактериоцины: — антибиотики типа А — антибиотики типа В	Субтилин Эрицин S	Для 2 веществ: формирование пор в цитоплазматической мембране	Грамположительные бактерии
	Мерсацидин	Ингибирование синтеза клеточной стенки	Грамположительные бактерии, включая метициллинрезистентные штаммы <i>Staphylococcus aureus</i> и ванкомицинрезистентные штаммы <i>Enterococci</i>
Нерибосомально синтезируемые пептиды Липопептиды	Сурфактин Бацилизин	Растворение липидных мембран Ингибирование глюкозаминсинтазы, вовлеченной в синтез нуклеотидов, аминокислот и коферментов, что приводит к лизису микробных клеток	Вирусы, <i>Mycoplasma</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida albicans</i>
	Бацитрацин	Ингибирование синтеза клеточной стенки	Грамположительные бактерии
Непептидные вещества	Диффицидин	Нарушение синтеза белков	Грамположительные бактерии, грам-отрицательные бактерии

K.pneumoniae, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Sh.sonnei*, *Sh.flexneri* Па.

Разные штаммы *B.subtilis* выделяют разный набор противомикробных веществ. Однако в любом случае охватываемый спектр антагонизма в отношении кишечных патогенов оказывается достаточно широким. Например, штамм *B.subtilis* ATCC6633 выделяет субтилин, являющийся антибиотиком против грамположительных бактерий. Другой штамм *B.subtilis* A1/3 не выделяет субтилин. Зато он выделяет антибиотик эрицин S, обладающий тем же самым механизмом действия и спектром активности, что и субтилин [12, 13]. Значит, какой бы из этих штаммов ни применялся при производстве пробиотика, спектр грамположительных бактерий будет охвачен.

Противомикробные пептиды, выделяемые *B.subtilis*, обладают огромным преимуществом по сравнению с традиционными антибиотиками. Дело в том, что они близки к противомикробным пептидам, выделяемым в организме человека и являющимся частью его врожденного иммунитета. Подобные вещества были идентифицированы в большом количестве тканей и эпителиальных поверхностей, включая кожу, глаза, уши, полость рта, кишечник, иммунную, нервную и мочевыводящую системы. Наиболее известны из них дефензин, лизоцим, кателицидин, дермцидин, лектин, гистатин и др. [14]. *B.subtilis* выделяют сходные вещества, поэтому резистентность к ним возникает редко, побочные эффекты обычно отсутствуют. Отсутствие резистентности к противомикробным пептидам человека и *B.subtilis* связывают с тем, что их действие чаще направлено на формирование мембранных пор, приводящих к гибели бактерий. Активность традиционных антибиотиков больше сфокусирована на метаболических ферментах бактерий, что облегчает формирование резистентности [15].

Усиление неспецифического и специфического иммунитета

B.subtilis усиливает защиту от кишечных и дыхательных патогенов путем стимуляции неспецифического и специфического иммунитета. Неспецифический иммунитет определяют как систему защиты, срабатывающую одинаково по отношению к самым разным микроорганизмам. Специфический иммунитет работает по принципу «ключ к замку» — для конкретного возбудителя вырабатываются специальные клетки или антитела. Неспецифический иммунитет обычно рассматривают в качестве первой фазы защитной реакции организма, а специфический — второй фазы.

Неспецифический иммунитет

Важнейшими клетками, вовлеченными в неспецифический иммунитет, являются макрофаги. Они фагоцитируют патоген, переваривая его. Кроме того, происходит выстраивание антигенов возбудителя на поверхности собственных мембран — так называемая презентация, необходимая для запуска второй фазы защитной реакции организма.

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что введение *B.subtilis* вызывает активацию макрофагов [16–20]. В активированных макрофагах усиливается синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерферона- γ (IFN- γ), интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, макрофагального белка воспаления-2. В результате развивается комплексный воспалительный ответ, направленный на уничтожение патогена. Например, IFN- γ активирует макрофаги и защищает клетки от вирусной инфекции. IL-6 стимулирует пролиферацию и дифференциацию В-лимфоцитов, ответственных за синтез антител. IL-8 является мощным хемотаксическим и паракринным медиатором для нейтрофилов. Инфильтрация

активированными нейтрофилами играет важную роль в поддержании воспаления и окислительного стресса. IL-12 регулирует рост, активацию и дифференциацию Т-лимфоцитов [17, 18].

Механизмы, с помощью которых *B.subtilis* активирует макрофаги, продолжают изучаться. В одной из работ было показано, что за это ответственны экзополисахариды пробиотика [20].

Следующим важным компонентом неспецифического иммунитета является барьерная функция эпителия. Эпителиальные ткани первыми встречают атаку патогенов, и от их устойчивости во многом зависит течение болезни.

Исследователями было установлено [21], что бактерии коммутируют между собой внутри одного вида и между разными видами с помощью особой группы веществ, называемых кворумчувствующими молекулами. Одна из таких молекул, выделяемых *B.subtilis*, получила название фактора компетенции и споруляции (CSF). Перенос CSF в эпителиальные клетки кишечника активирует важнейшие сигнальные пути, необходимые для выживания этих клеток. Прежде всего, это р38 MAP-киназный путь и протеинкиназа-V/Akt-путь. Помимо этого CSF индуцирует синтез белков теплового шока (Hsps), предотвращающих развитие окислительного стресса в эпителиальных клетках. Оба перечисленных эффекта — улучшение выживаемости эпителиальных клеток и уменьшение в них окислительного стресса — приводят к повышению барьерной функции слизистой оболочки кишечника. Она становится менее уязвимой к воздействию патогенов.

К факторам неспецифического иммунитета относят также содержание ряда метаболитических веществ, влияющих на общую сопротивляемость организма к инфекциям.

Было выявлено, что *B.subtilis* синтезирует ряд витаминов, в частности тиамин (В₁), пиридоксин (В₆) и менахинон (К₂) [22–29]. Разные штаммы *B.subtilis* выделяют разный набор аминокислот, некоторые из которых являются незаменимыми, например валин [30, 31].

Специфический иммунитет

Специфический иммунитет является более мощной системой защиты, поскольку избирательно нацелен на тот или иной патоген. В нем различают клеточный и гуморальный иммунитет. Клеточный иммунитет обеспечивают Т-лимфоциты, направляя свою борьбу против вирусов. Гуморальный иммунитет связан с функционированием В-лимфоцитов, выделяющих антитела (иммуноглобулины). В данном случае борьба направлена против бактерий.

Во многих исследованиях была подтверждена способность *B.subtilis* вызывать активацию и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Это происходит как в периферической крови (оба типа клеток), так и в тимусе (Т-лимфоциты) и селезенке (В-лимфоциты). Выше было рассмотрено, что это становится возможным благодаря высвобождению цитокинов из макрофагов. Кроме того, была обнаружена прямая способность стимулировать лимфоциты за счет клеточных стенок, пептидогликанов и тейхоевых кислот *B.subtilis* [32–37].

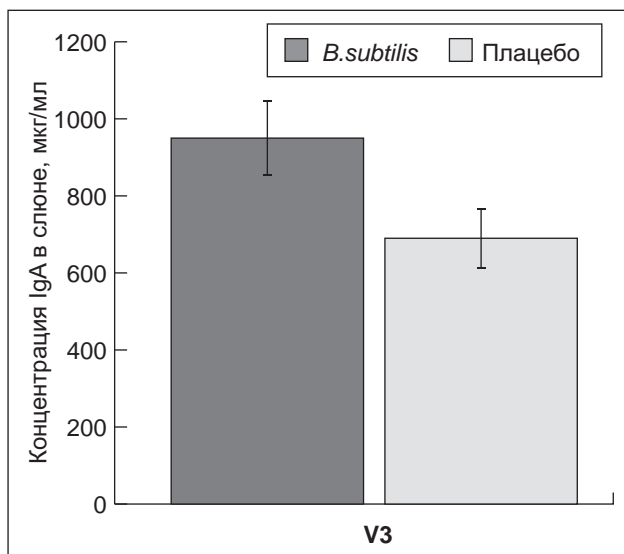


Рисунок 2. Пробиотик *B.subtilis* достоверно увеличивал содержание IgA в слюне у пожилых пациентов [38]

Примечание: пробиотик принимался в 4 захода по 10 дней, между которыми были перерывы по 18 дней. Представлены данные по состоянию на конец исследования (V3) — спустя 4 месяца.

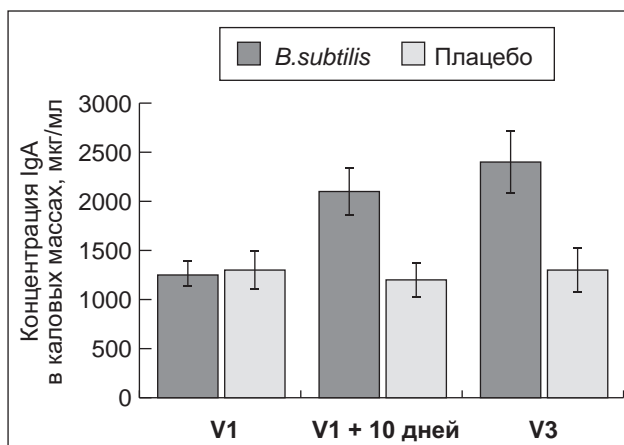


Рисунок 3. Пробиотик *B.subtilis* достоверно увеличивал содержание IgA в каловых массах пожилых пациентов [38]

Примечание: пробиотик принимался в 4 захода по 10 дней, между которыми были перерывы по 18 дней. Представлены данные по состоянию на начало исследования (V1), спустя 10 дней после первого приема пробиотика (V1 + 10 дней) и по окончании исследования (V3) — спустя 4 месяца.

Следствием влияния на В-лимфоциты является повышение содержания иммуноглобулинов (IgG и IgA) в сыворотке крови и IgA — на поверхности слизистых оболочек. Например, в одной из работ было обнаружено повышение содержания IgA в каловых массах, что характеризует усиление иммунитета против кишечных инфекций, а также в слюне, что важно для усиления защиты от острых респираторных инфекций (рис. 2, 3). Как известно, IgA

является одной из основных молекул, защищающих эпителий от попадающих извне патогенов [34, 38].

Стимуляция роста нормальной микрофлоры кишечника

Нормальная микрофлора занимает различные отделы кишечной трубки, начиная от ротовой полости и заканчивая толстым кишечником. В человеческом организме насчитывают около 10^{14} таких бактерий, что в 10 раз превышает количество собственных клеток человека. Совокупная метаболическая активность бактерий превышает таковую у наших клеток [39].

Количество видов бактерий, составляющих нормальную микрофлору кишечника, определяли двумя способами. Более старый метод, базирующийся на культивировании бактерий из образцов каловых масс, позволил выявить свыше 500 видов. Более новые методы, основанные на ДНК-анализе, свидетельствуют о том, что на самом деле таких видов более 1000. Цифра выросла по причине того, что в нормальной микрофлоре присутствуют те бактерии, которые не поддаются культивированию обычным способом [39].

Основные функции нормальной микрофлоры кишечника сводятся к защите от колонизации и роста патогенных микробов, стимуляции неспецифического и специфического иммунитета, перевариванию пищевых компонентов [39]. Как видно, эти функции совпадают с теми, которые обсуждаются в отношении пробиотика *B.subtilis* в настоящем обзоре.

Дисбаланс кишечной микрофлоры возникает в случае кишечных инфекций, поскольку патогенные бактерии конкурентно подавляют жизнедеятельность нормальных бактерий. О кишечных инфекциях мы упоминали выше при рассмотрении выделяемых из *B.subtilis* противомикробных веществ. Кроме того, дисбаланс возникает при курсовом лечении антибиотиками терапевтических и хирургических болезней. При этом путь введения антибиотика не имеет значения — он может быть как пероральным, так и парентеральным. Частота развития антибиотикассоциированной диареи зависит от вида используемого антибиотика и составляет от 2 до 25 %, реже — до 44 %. Антибиотик подавляет жизнедеятельность нормальной микрофлоры, что приводит к росту патогенных бактерий [40].

Во многих исследованиях было продемонстрировано положительное влияние *B.subtilis* на содержание нормальной микрофлоры кишечника. Пробиотик увеличивал количество *Lactobacillus* и снижал содержание *Escherichia coli* в кишечнике и каловых массах [41–44], увеличивал уровень *Bifidobacterium* и снижал — *Alistipes* spp., *Clostridium* spp., *Roseospora* spp., *Betaproteobacterium* в каловых массах [45] (рис. 4). Следовательно, введение *B.subtilis* меняло соотношение кишечной микрофлоры в сторону увеличения количества нормальных бактерий и уменьшения патогенных штаммов.

Механизмы этого явления продолжают изучаться. Данные, полученные на сегодняшний день, указывают на две возможности. С одной стороны, *B.subtilis* за счет высвобождения противомикробных веществ

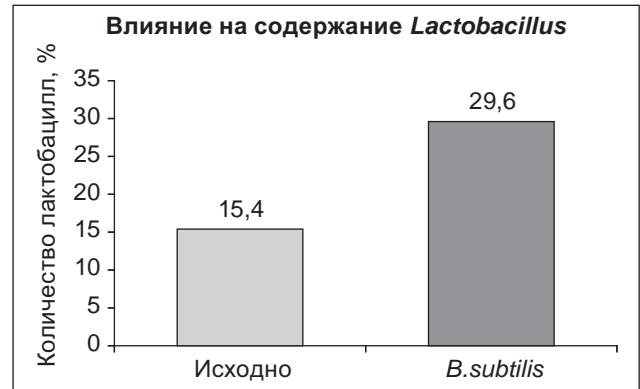


Рисунок 4. Пробиотик *B.subtilis* в наивысшей из вводимых доз достоверно увеличивал содержание *Lactobacillus* в каловых массах поросят [43]

подавляет развитие патогенной микрофлоры, что создает условия для заполнения высвободившейся ниши нормальными бактериями. На этот механизм косвенно указывают результаты исследования, в котором поросятам вводили антибиотик неомидина сульфат. Данное средство характеризуется тем, что подавляет рост *Escherichia coli*, но не влияет на *Lactobacillus*. В результате прием антибиотика ожидаемо приводил к уменьшению содержания в каловых массах *Escherichia coli*, но при этом — к увеличению *Lactobacillus* [43]. Данный феномен возможен только в том случае, если нормальная микрофлора кишечника начинает развиваться за счет подавления патогенных бактерий. То же самое происходит, когда *B.subtilis* высвобождает свои противомикробные вещества.

Вторая возможность связана с прямой стимуляцией *B.subtilis* нормальной микрофлоры кишечника, такой как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. На это указывают результаты экспериментов *in vitro* по созданию смешанных пробиотиков, содержащих *B.subtilis* и *Lactobacillus*. Было выяснено, что жизнеспособность лактобацилл в таких комбинациях значительно увеличивалась. Результаты одной из работ свидетельствуют о том, что это может быть связано с высвобождением из *B.subtilis* каталазы и субтилизина [46–48].

Интерес представляет еще одно обнаруженное обстоятельство. В некоторых работах было продемонстрировано, что *B.subtilis* усиливает разнообразие нормальной микрофлоры кишечника. Считается, что это положительно влияет на здоровье организма хозяина. В частности, *B.subtilis* увеличивала разнообразие микрофлоры кишечника за счет таких бактерий как *Eubacterium coprostanoligenes*, *L.amylovorus*, *Lachnospiraceae bacterium*, *L.kitasatonis* [43].

Одно время довольно широко дискутировался вопрос о том, не могут ли пробиотики наносить вред организму хозяина, меняя привычную, годами установившуюся для него микрофлору на чужеродные, искусственно введенные извне бактерии. Однако позже было установлено, что любые пробиотики, принимаемые с медицинской целью, не задерживаются в желудочно-кишечном тракте и после окончания курса

лечения полностью выводятся из него. Применительно к *B.subtilis* важно учесть еще одно обстоятельство. Данная бактерия, хотя постоянно попадает в пищеварительный канал из почвы, воды, воздуха и пищевых продуктов, тем не менее не колонизирует его (в отличие от *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*). *B.subtilis* является своего рода транзитной бактерией, постоянно поступающей и выводимой из пищеварительной трубки. Поэтому прижиться в кишечнике и изменить стабильный состав нашей микрофлоры *B.subtilis* не может [5, 7, 8, 49, 50].

Усиление переваривания и продвижения пищи

Существует большое количество заболеваний и состояний, приводящих к нарушению переваривания и продвижения пищи. Примером могут быть погрешности в диете, изменение рациона питания, болезни желудочно-кишечного тракта (холецистит, панкреатит и др.), нарушения вегетативной нервной системы (приводящие к функциональным расстройствам) и т.д.

Пробиотик на основе *B.subtilis* может усиливать пищеварение и вторично продвижение пищи за счет выделения пищеварительных ферментов. В исследованиях было установлено, что данные бактерии синтезируют все группы ферментов, необходимые для успешного расщепления пищи: амилазы, липазы, протеазы, пектиназы и целлюлазы. О высокой активности этих ферментов свидетельствует тот факт, что *B.subtilis* используют в пищевой промышленности для ферментативной обработки изготавливаемых продуктов [2, 51–55].

В пище присутствуют вещества, называемые антипищевыми факторами. Такое название они получили за то, что их присутствие уменьшает доступность одного или нескольких пищевых компонентов из потребляемой пищи. Было установлено, что ферменты *B.subtilis* разрушают антипищевые факторы, уменьшая их содержание в пище. Это, в частности, касалось общих фенолов, танинов и кофеина. Тем самым увеличивается доступность пищевых компонентов для организма хозяина [56].

В пище содержатся также вещества, которые у ряда чувствительных лиц могут вызывать аллергические реакции. Однако ферменты *B.subtilis* способны разрушать эти вещества, уменьшая аллергенный потенциал пищи. Было проведено исследование, в котором подобное действие пробиотика было обнаружено в отношении глиаина (содержится в пшенице) и β -лактоглобулина (присутствует в коровьем молоке) [57].

Примеры клинических исследований

В данном разделе мы не ставили цель дать исчерпывающий обзор всех доступных клинических исследований *B.subtilis*. Скорее, было желание на клинических примерах подтвердить работу всех тех пробиотических механизмов, которые были описаны выше.

Кишечные инфекции. В исследование Грачевой и соавт. [58] были включены пациенты с сальмонел-

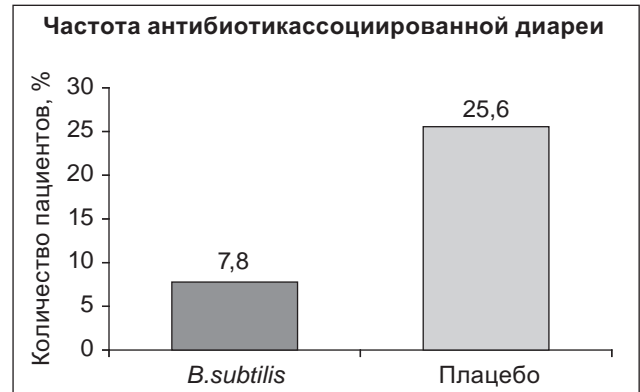


Рисунок 5. Пробиотик *B.subtilis* достоверно снижал частоту развития диареи у амбулаторных пациентов, принимавших пероральные и внутривенные антибиотики

лезом, пищевой токсикоинфекцией и дизентерией. Одна из выделенных групп больных получала *B.subtilis* вместе с еще одним пробиотиком (общее количество — $2 \cdot 10^9$ живых микробных клеток) 2 раза в день в течение 4–10 дней. По итогам исследования было обнаружено выраженное лечебное действие препарата, заключающееся в ускоренной нормализации стула, исчезновении болей в животе и уменьшении дисбиоза кишечника.

Антибиотикассоциированная диарея. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование T.V. Horosheva и соавт. [40] были включены амбулаторные пациенты в возрасте ≥ 45 лет, которым назначали один или более пероральный или внутривенный антибиотик не менее 5 дней. Одна из групп больных ($n = 90$) получала пробиотик *B.subtilis* ($2 \cdot 10^9$ живых микробных клеток) 2 раза в день, начиная за 1 день до инициирования антибиотикотерапии и заканчивая спустя 7 дней после отмены антибиотиков. В результате было установлено, что в группе пробиотика антибиотикассоциированная диарея развивалась лишь у 7,8 % (7/90) пациентов, в то время как в плацебо-группе этот показатель составил 25,6 % (23/90) ($p < 0,001$) (рис. 5). Пробиотик достоверно снижал частоту появления тошноты, рвоты, метеоризма и абдоминальной боли.

Усиление переваривания и продвижения пищи. В исследование Y.P. Liu и соавт. [59] были включены пожилые (74 ± 6 лет) амбулаторные и стационарные пациенты с функциональными запорами. Одна из групп лечения ($n = 31$) получала живые микробные клетки *B.subtilis* в течение 4 недель. По окончании исследования было выяснено, что пробиотик был эффективен у 41,9 % (13/31) больных.

Респираторные инфекции. Данное показание может выглядеть несколько необычно, учитывая, что *B.subtilis* является пробиотиком, работающим в желудочно-кишечном тракте. Однако при рассмотрении механизмов пробиотического действия бактерии мы упоминали, что ее способность влиять на дыхательные патогены связана со стимуляцией работы иммунной системы.

В 2015 г. сообщество Cochrane опубликовало результаты систематического обзора [60] по применению пробиотиков для предупреждения острых респираторных инфекций (ОРИ). Авторы пришли к выводу, что пробиотики были эффективнее плацебо на 47 % в отношении уменьшения числа эпизодов ОРИ. Кроме того, пробиотики уменьшали длительность ОРИ на 1,89 дня. Пробиотики могут несколько снизить частоту использования антибиотиков и количество дней, пропущенных в школе. Побочные эффекты пробиотиков были минимальны, чаще отмечались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

Безопасность

Безопасность *B.subtilis* была протестирована по трем основным направлениям: на наличие патогенных генов, антибиотикорезистентность и точность микробной идентификации [61–63].

Патогенные гены. Наличие подобных генов опасно тем, что они приводят к образованию токсинов и других вредных веществ, негативно влияющих на стенку кишечника и организм в целом. Авторы сообщают о том, что эти гены в *B.subtilis* обнаружены не были. Более того, культивирование данного пробиотика *in vitro* с эпителиальными клетками кишечника и введение его *in vivo* самым разным видам животных не приводило к развитию вредных влияний и побочных эффектов.

Антибиотикорезистентность. Этот параметр опасен тем, что если у пробиотика есть гены, способные обуславливать устойчивость к антибиотикам, то они в конечном счете могут быть переданы патогенным бактериям, которые также станут устойчивыми к антибиотикам. Хорошая новость состоит в том, что при тестировании в 3 исследованиях пробиотик *B.subtilis* оказался чувствительным (нерезистентным) ко всем основным антибиотикам, применяемым в медицине. Следовательно, *B.subtilis* не может передавать резистентность патогенным бактериям.

Точность микробной идентификации. В 2003 г. было опубликовано исследование, в котором продемонстрировано, что 7 пробиотиков, позиционируемых на фармацевтическом рынке как содержащие *B.subtilis*, на самом деле содержали другие близкие бактерии. Тем не менее микробиологи сообщают, что сегодня существуют все условия для надежной идентификации *B.subtilis*. Поэтому правильность состава пробиотика зависит от ответственности выпускающего его производителя.

Следует помнить, что, как и другие пробиотики, *B.subtilis* не назначают пациентам с выраженным иммунодефицитом (ослабление организма после тяжелых инфекций, лучевой и химиотерапии, пациенты с ВИЧ/СПИДом и т.д.) в связи с возможностью генерализации инфекции и развития сепсиса [64].

Выводы

В одной из публикаций были перечислены признаки «хорошего» пробиотика [65]. К ним среди прочего авторы отнесли способность бактерий оказывать

положительное влияние на организм хозяина, например увеличивать резистентность к заболеваниям. Пробиотик должен быть непатогенен и нетоксичен. Он должен быть способен выживать и развиваться внутри желудочно-кишечного тракта — то есть обладать резистентностью к низким значениям pH и органическим кислотам. Как следует из настоящего обзора, все эти свойства присущи пробиотической бактерии *B.subtilis*.

По данным экспериментальных и клинических исследований, существует целый ряд показаний, когда назначение пробиотика на основе *B.subtilis* является целесообразным. Прежде всего это включение пробиотика в состав комплексной терапии кишечных инфекций, в том числе диареи путешественников, а также использование его для профилактики респираторных инфекций в холодное время года. Пробиотик будет полезен при проведении курсов пероральной или парентеральной антибиотикотерапии для профилактики антибиотикассоциированной диареи. Назначение данных бактерий будет важно при нарушениях переваривания и продвижения пищи различного генеза, связанных с погрешностями в диете, изменением рациона питания, болезнями желудочно-кишечного тракта, нарушениями вегетативной нервной системы и т.д.

Для пробиотиков на основе *B.subtilis* характерно высокое соотношение эффективности и безопасности.

Список литературы

1. FAO/WHO (2001) *Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation Report / FAO/WHO. — 2001. — <ftp://ftp.fao.org>.
2. Sorokulova I. *Modern Status and Perspectives of Bacillus Bacteria as Probiotics* // J. Prob. Health. — 2013. — Vol. 1, № 4. — Numb. of publ. 1000e106.
3. Olmos J., Paniagua-Michel J. *Bacillus subtilis A Potential Probiotic Bacterium to Formulate Functional Feeds for Aquaculture* // J. Microb. Biochem. Technol. — 2014. — Vol. 6, № 7. — P. 361-365.
4. *Evaluation of Bacillus subtilis R0179 on gastrointestinal viability and general wellness: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults* / Hanifi A., Culpepper T., Mai V. et al. // *Benef. Microbes*. — 2015. — Vol. 6, № 1. — P. 19-27.
5. Leser T.D., Knarreborg A., Worm J. *Germination and outgrowth of Bacillus subtilis and Bacillus licheniformis spores in the gastrointestinal tract of pigs* // J. Appl. Microbiol. — 2008. — Vol. 104, № 4. — P. 1025-1033.
6. *Jadamus A., Vahjen W., Simon O. Growth behaviour of a spore forming probiotic strain in the gastrointestinal tract of broiler chicken and piglets* // Arch. Tierernahr. — 2001. — Vol. 54, № 1. — P. 1-17.
7. *Fate and Dissemination of Bacillus subtilis Spores in a Murine Model* / Hoa T.T., Duc L.H., Isticato R. et al. // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2001. — Vol. 67, № 9. — P. 3819-3823.

8. *The Intestinal Life Cycle of Bacillus subtilis and Close Relatives* / Tam N.K.M., Uyen N.Q., Hong H.A. et al. // *Journal of Bacteriology*. — 2006. — Vol. 188, № 7. — P. 2692-2700.
9. Stein T. *Bacillus subtilis antibiotics: structures, syntheses and specific functions* // *Mol. Microbiol.* — 2005. — Vol. 56, № 4. — P. 845-857.
10. *Production of Antimicrobial Metabolites by Bacillus subtilis Immobilized in Polyacrylamide Gel* / Awais M., Pervez A., Yaqub Asim, Shah M.M. // *Pakistan J. Zool.* — 2010. — Vol. 42, № 3. — P. 267-275.
11. Леяк А.А., Штерншис М.В. Антагонистический потенциал сибирских штаммов *Bacillus spp.* в отношении возбудителей болезней животных и растений // *Вестник Томского государственного университета. Биология*. — 2014. — № 1. — С. 42-55.
12. *Antimicrobial Compounds Produced by Bacillus spp. and Applications in Food* / Baruzzi F., Quintieri L., Morea M., Caputo L. // *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances (Vilas A.M., ed.)*. — Badajoz, Spain: Formatec, 2011. — P. 1102-1111.
13. Two different lantibiotic-like peptides originate from the ericin gene cluster of *Bacillus subtilis* A1/3/Stein T., Borchert S., Conrad B. et al. // *J. Bacteriol.* — 2002. — Vol. 184, № 6. — P. 1703-1711.
14. Wang G. *Human Antimicrobial Peptides and Proteins* // *Pharmaceuticals*. — 2014. — Vol. 7, № 5. — P. 545-594.
15. *Antimicrobial peptides of the genus Bacillus: a new era for antibiotics* / Sumi C.D., Yang B.W., Yeo I.C., Hahn Y.T. // *Can. J. Microbiol.* — 2015. — Vol. 61, № 2. — P. 93-103.
16. *Effects of Bacillus subtilis B10 spores on viability and biological functions of murine macrophages* / Huang Q., Xu X., Mao Y.L. et al. // *Anim. Sci. J.* — 2013. — Vol. 84, № 3. — P. 247-252.
17. *Modulatory Effects of Bacillus subtilis BS02 on Viability and Immune Responses of RAW 264.7 Murine Macrophages* / Huang Q., Li Y.L., Xu X. et al. // *Journal of Animal and Veterinary Advances*. — 2012. — Vol. 11, № 11. — P. 1934-1938.
18. *Immunomodulatory effects of Bacillus subtilis (natto) B4 spores on murine macrophages* / Xu X., Huang Q., Mao Y. et al. // *Microbiol. Immunol.* — 2012. — Vol. 56, № 12. — P. 817-824.
19. *Bacillus subtilis-based direct-fed microbials augment macrophage function in broiler chickens* / Lee K.W., Li G., Lillehoj H.S. et al. // *Res. Vet. Sci.* — 2011. — Vol. 91, № 3. — P. e87-e91.
20. *Protection from intestinal inflammation by bacterial exopolysaccharides* / Jones S.E., Paynich M.L., Kearns D.B., Knight K.L. // *J. Immunol.* — 2014. — Vol. 192, № 10. — P. 4813-4820.
21. *The Bacillus subtilis quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter* / Fujiya M., Musch M.W., Nakagawa Y. et al. // *Cell Host Microbe*. — 2007. — Vol. 1, № 4. — P. 299-308.
22. Zhang Y., Begley T.P. *Cloning, sequencing and regulation of thiA, a thiamin biosynthesis gene from Bacillus subtilis* // *Gene*. — 1997. — Vol. 198, № 1-2. — P. 73-82.
23. *Crystal structure of thiamin phosphate synthase from Bacillus subtilis at 1.25 Å resolution* / Chiu H.J., Reddick J.J., Begley T.P., Ealick S.E. // *Biochemistry*. — 1999. — Vol. 38, № 20. — P. 6460-6470.
24. *YaaD and yaaE are involved in vitamin B6 biosynthesis in Bacillus subtilis* / Sakai A., Kita M., Katsuragi T. et al. // *J. Biosci. Bioeng.* — 2002. — Vol. 93, № 3. — P. 309-312.
25. *Glycolaldehyde-forming route in Bacillus subtilis in relation to vitamin B6 biosynthesis* / Sakai A., Katayama K., Katsuragi T., Tani Y. // *J. Biosci. Bioeng.* — 2001. — Vol. 91, № 2. — P. 147-152.
26. *Investigation of 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase and transketolase of Bacillus subtilis in relation to vitamin B6 biosynthesis* / Sakai A., Kinoshita N., Kita M. et al. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. — 2003. — Vol. 49, № 1. — P. 73-75.
27. Ikeda H., Doi Y. *A vitamin-K2-binding factor secreted from Bacillus subtilis* // *Eur. J. Biochem.* — 1990. — Vol. 192, № 1. — P. 219-224.
28. *Structure and reactivity of Bacillus subtilis MenD catalyzing the first committed step in menaquinone biosynthesis* / Dawson A., Chen M., Fyfe P.K. et al. // *J. Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 401, № 2. — P. 253-264.
29. Bentley R., Meganathan R. *Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria* // *Microbiological Reviews*. — 1982. — Vol. 46, № 3. — P. 241-280.
30. *Extracellular amino acids of aerobic spore-forming bacteria* / Smirnov V.V., Reznik S.R., Kudriavtsev V.A. et al. // *Mikrobiologiya*. — 1992. — Vol. 61, № 5. — P. 865-872.
31. Chattopadhyay S.P., Banerjee A.K. *Production of valine by a Bacillus sp.* // *Z. Allg. Mikrobiol.* — 1978. — Vol. 18, № 4. — P. 243-254.
32. *Expression of activation markers on peripheral-blood lymphocytes following oral administration of Bacillus subtilis spores* / Caruso A., Flamminio G., Folghera S. et al. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1993. — Vol. 15, № 2. — P. 87-92.
33. *Immunostimulatory activity of Bacillus spores* / Huang J.M., La Ragione R.M., Nunez A., Cutting S.M. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2008. — Vol. 53, № 2. — P. 195-203.
34. Sebastian A.P., Keerthi T.R. *Immunomodulatory effect of probiotic strain Bacillus subtilis MBTU PBBMI spores in Balb/C Mice* // *International Journal of Engineering and Technical Research (IJETR)*. — 2014. — Vol. 2, № 11. — P. 258-260.
35. Räsänen L., Mustikkamäki U.P., Arvilommi H. *Polyclonal response of human lymphocytes to bacterial cell walls, peptidoglycans and teichoic acids* // *Immunology*. — 1982. — Vol. 46, № 3. — P. 481-486.
36. *Effect of Bacillus subtilis natto on growth performance in Muscovy ducks* / Sheng-Qiu T., Xiao-Ying D., Chun-Mei J. et al. // *Rev. Bras. Cienc. Avic.* — 2013. — Vol. 15, № 3. — P. 191-197.
37. *Assessment of a probiotic based on Bacillus subtilis and its endospores in the attainment of healthy lungs of pigs* / Ayala L., Bocourt R., Milián G. et al. // *Cuban Journal of Agricultural Science*. — 2012. — Vol. 46, № 4. — P. 391-394.
38. *Probiotic strain Bacillus subtilis CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study* / Lefevre M., Racedo S.M., Ripert G. et al. // *Immun. Ageing*. — 2015. — Vol. 12. — Numb. of publ. 24.
39. Eerola E., Ling W.H. *Intestinal microflora* // *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*; <http://www.eolss.net>.
40. *Horosheva T.V., Vodyanoy V., Sorokulova I. Efficacy of Bacillus probiotics in prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial* // *JMM Case Reports*. — 2014. — DOI: 10.1099/jmmcr.0.004036.

41. Jeong J.S., Kim I.H. Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 spores as a probiotic feed supplement on growth performance, noxious gas emission, and intestinal microflora in broilers // *Poult. Sci.* — 2014. — Vol. 93, № 12. — P. 3097-3103.
42. Screening of *Bacillus* strains as potential probiotics and subsequent confirmation of the in vivo effectiveness of *Bacillus subtilis* MA139 in pigs / Guo X., Li D., Lu W. et al. // *Antonie Van Leeuwenhoek.* — 2006. — Vol. 90, № 2. — P. 139-146.
43. Effects of *Bacillus subtilis* KN-42 on Growth Performance, Diarrhea and Faecal Bacterial Flora of Weaned Piglets / Hu Y., Dun Y., Li S. et al. // *Asian-Australas J. Anim. Sci.* — 2014. — Vol. 27, № 8. — P. 1131-1140.
44. Effects of *Bacillus subtilis* KD1 on broiler intestinal flora / Wu B.Q., Zhang T., Guo L.Q., Lin J.F. // *Poult. Sci.* — 2011. — Vol. 90, № 11. — P. 2493-2499.
45. Effect of Feeding *Bacillus subtilis* natto on Hindgut Fermentation and Microbiota of Holstein Dairy Cows / Song D.J., Kang H.Y., Wang J.Q. et al. // *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences.* — 2014. — Vol. 27, № 4. — P. 495-502.
46. Yang J.J., Niu C.C., Guo X.H. Mixed culture models for predicting intestinal microbial interactions between *Escherichia coli* and *Lactobacillus* in the presence of probiotic *Bacillus subtilis* // *Benef. Microbes.* — 2015. — Vol. 6, № 6. — P. 871-877.
47. Zhang Y.R., Xiong H.R., Guo X.H. Enhanced viability of *Lactobacillus reuteri* for probiotics production in mixed solid-state fermentation in the presence of *Bacillus subtilis* // *Folia Microbiol. (Praha).* — 2014. — Vol. 59, № 1. — P. 31-36.
48. Improved growth and viability of lactobacilli in the presence of *Bacillus subtilis* (natto), catalase, or subtilisin / Hosoi T., Ametani A., Kiuchi K., Kaminogawa S. // *Can. J. Microbiol.* — 2000. — Vol. 46, № 10. — P. 892-897.
49. Helping Patients Make Informed Choices About Probiotics: A Need For Research / Sharp R.R., Achkar J.-P., Brinich M.A., Farrell R.M. // *The American journal of gastroenterology.* — 2009. — Vol. 104, № 4. — P. 809-813.
50. Crislip M. Probiotics // 2009; <https://www.sciencebased-medicine.org>.
51. Chan K.Y., Au K.S. Studies on cellulase production by a *Bacillus subtilis* // *Antonie Van Leeuwenhoek.* — 1987. — Vol. 53, № 2. — P. 125-136.
52. Sharma A., Satyanarayana T. Microbial acid-stable α -amylases: Characteristics, genetic engineering and applications // *Process Biochemistry.* — 2013. — Vol. 48, № 2. — P. 201-211.
53. Guncheva M., Zhiryakova D. Catalytic properties and potential applications of *Bacillus* lipases // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* — 2011. — Vol. 68, № 1. — P. 1-21.
54. Gupta R., Beg Q.K., Lorenz P. Bacterial alkaline proteases: molecular approaches and industrial applications // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2002. — Vol. 59, № 1. — P. 15-32.
55. Khan M., Nakkeeran E., Umesh-Kumar S. Potential application of pectinase in developing functional foods // *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* — 2013. — Vol. 4. — P. 21-34.
56. Biological treatments affect the chemical composition of coffee pulp / Ulloa Rojas J.B., Verreth J.A., Amato S., Huisman E.A. // *Bioresour. Technol.* — 2003. — Vol. 89, № 3. — P. 267-274.
57. Identification of proteolytic bacteria from Thai traditional fermented foods and their allergenic reducing potentials / Phromraksa P., Nagano H., Boonmars T., Kamboonruang C. // *J. Food Sci.* — 2008. — Vol. 73, № 4. — P. M189-M195.
58. Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // *Химическая и биологическая безопасность.* — 2007. — № 2-3. — С. 32-33.
59. Liu Y.P., Liu X., Dong L. Lactulose plus live binary *Bacillus subtilis* in the treatment of elders with functional constipation // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2012. — Vol. 92, № 42. — P. 2961-2964.
60. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2015. — Iss. 2. — Art. No.: CD006895.
61. Cartwright P. *Bacillus subtilis*-Identification & Safety // *Probiotic news.* — 2009. — № 2. — www.protexin.com.
62. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives // *EFSA Journal.* — 2005. — Vol. 3, № 6. — DOI: 10.2903/j.efsa.2005.226.
63. Sanders M.E., Morelli L., Tompkins T.A. Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *SporoLactobacillus*, and *BreviBacillus* // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* — 2003. — Vol. 2, № 3. — P. 101-110.
64. Chitra N. Bacteremia associated with probiotic use in medicine and dentistry // *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology.* — 2013. — Vol. 2, № 12. — P. 7322-7325.
65. Fuller R. Probiotics in man and animals // *J. Appl. Bacteriol.* — 1989. — Vol. 66, № 5. — P. 365-378.

Підготував к.м.н. А.В. Савустьяненко ■

Савустьяненко А.В.

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ПРОБІОТИКІВ НА ОСНОВІ *BACILLUS SUBTILIS*

Резюме. Бактерія *B.subtilis* є одним із найбільш перспективних пробіотиків, вивчених в останні десятиріччя. Механізми її пробіотичної дії пов'язані із синтезом протимікробних речовин, посиленням неспецифічного і специфічного імунітету, стимуляцією росту нормальної мікрофлори кишечника та виділенням травних ферментів. *B.subtilis* виділяє рибосомально синтезовані пептиди, нерибосомально синтезовані пептиди і непептидні речовини із широким спектром протимікробної активності, що охоплює грампозитивні, грамнегативні бактерії, віруси і гриби. Резистентність до цих протимікробних речовин виникає рідко. Посилення не-

специфічного імунітету пов'язане з активацією макрофагів і вивільненням із них прозапальних цитокінів, підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечника, виділенням вітамінів і амінокислот (включаючи незамінні). Посилення специфічного імунітету проявляється активацією Т- і В-лімфоцитів та вивільненням з останніх імуноглобулінів — IgG та IgA. *B.subtilis* стимулює ріст нормальної мікрофлори кишечника, зокрема бактерій родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*. Крім того, пробіотик збільшує різноманітність мікрофлори кишечника. Пробиотик виділяє в просвіт кишечника всі основні травні ферменти: амілази, ліпази, протеази, пектина-

зи і целюлази. На додаток до переварювання їжі ці ферменти руйнують антихарчові фактори і алергенні речовини, що містяться в спожитій їжі. Перераховані механізми дії роблять обґрунтованим застосування *B.subtilis* у складі комплексної терапії для боротьби з кишковими інфекціями; профілактики респіраторних інфекцій у холодну пору року; профілактики антибіотикасоційованої діареї; для корекції порушень

переварювання і просування їжі різного генезу (погіршеності в дієті, зміна раціону харчування, хвороби шлунково-кишкового тракту, порушення вегетативної нервової системи та ін.). *B.subtilis* зазвичай не викликає побічні ефекти. Для цього пробіотика характерне високе співвідношення ефективності й безпеки.

Ключові слова: *Bacillus subtilis*, пробіотик, механізми дії.

Savustyanenko A.V.

MECHANISMS OF ACTION OF PROBIOTICS BASED ON *BACILLUS SUBTILIS*

Summary. The bacterium *B.subtilis* is one of the most promising probiotics studied in recent decades. Mechanisms of its probiotic action are associated with the synthesis of antimicrobial agents, increasing of non-specific and specific immunity, stimulation of growth of normal microflora of the intestine and the releasing of digestive enzymes. *B.subtilis* releases ribosomally synthesized peptides, non-ribosomally synthesized peptides and non-peptide substances with a broad spectrum of antimicrobial activity covering Gram-positive, Gram-negative bacteria, viruses and fungi. Resistance to these antimicrobial agents is rare. Enhancement of non-specific immunity is associated with macrophage activation and the release of pro-inflammatory cytokines from them, increasing of barrier function of the intestinal mucosa, releasing of vitamins and amino acids (including essential ones). Enhancement of specific immunity manifests by activation of T- and B-lymphocytes and the release from the latter of immunoglobulins — IgG and IgA. *B.subtilis* stimu-

lates the growth of normal intestinal flora, in particular, bacteria of the genus *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Furthermore, probiotic increases the diversity of intestinal microflora. Probiotic secretes all major digestive enzymes to the intestinal lumen: amylases, lipases, proteases, pectinases and cellulases. In addition to digestion, these enzymes destroy antinutritional factors and allergenic substances contained in the food. These mechanisms of action make reasonable the use of *B.subtilis* in the combination therapy to treat intestinal infections; prevention of respiratory infections during the cold season; prevention of antibiotic-associated diarrhea; for the correction of food digestion and movement impairments of various origin (errors in the diet, changes in the diet, diseases of the gastrointestinal tract, disorders of the autonomic nervous system, etc.). *B.subtilis* does not usually cause side effects. This probiotic is characterized by a high efficacy and safety ratio.

Key words: *Bacillus subtilis*, probiotic, mechanisms of action.
