

DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.010

Новые лекарственные средства и подходы к лечению / New drugs and treatment approaches

Нужны ли пробиотики здоровым людям?

О. А. Боковская¹, bokovskaya@infaprim.comВ. В. Чикунов², ORCID: 0000-0001-6011-2360, doctorvov@mail.ruН. А. Ильенкова², ORCID: 0000-0001-8058-7806, ilenkova1@mail.ru¹ АО «ИНФАПРИМ»; 123060, Россия, Москва, ул. Маршала Рыбалко, 2 корп. 8² ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме. Тема пробиотиков и их влияния на наш организм сейчас очень востребована, но вместе с популяризацией темы формируются и мифы, не имеющие научных доказательств. Быстрый рост научных публикаций о микробиоме и пробиотиках поддерживается увеличением числа публикаций по вопросам здоровья в масс-медиа. «Живые культуры» становятся повседневным и привычным понятием — в том числе и в контексте обогащенных продуктов питания. Но культура профилактики здоровья с помощью функциональных (пробиотических и кисломолочных) продуктов на российском рынке еще только формируется, несмотря на то, что кисломолочные продукты являются нашим национальным стереотипом питания. Международные научные организации и компании-производители живых бактерий объединяют усилия для систематизации и транслирования современных представлений и знаний о пробиотиках и возможностях их применения для поддержания здоровья человека. Большую просветительскую работу в области про- и пребиотиков уже 20 лет ведет Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков — ISAPP (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Под руководством академического совета международных экспертов при участии отраслевого консультативного комитета организация ISAPP является лидером в области научной прозрачности в области применения и клинической эффективности биотических субстанций. На сегодняшний день в мире есть пять научно согласованных и утвержденных определений: пробиотики, пребиотики, синбиотики, постбиотики и ферментированные продукты. В 2022 году ISAPP будет предоставлять научно обоснованную информацию обо всем семействе «биотических» веществ, а также о ферментированных продуктах питания. Имитационные экономические модели позволяют прогнозировать фармакоэкономические выгоды от применения пробиотиков с доказанной эффективностью для укрепления здоровья на уровне популяции. *Ключевые слова:* пробиотики, Chr. Hansen, КОЕ, штаммоспецифичность, лактобактерии LGG®, бифидобактерии BB-12®, обогащенные детские смеси.

Для цитирования: Боковская О. А., Чикунов В. В., Ильенкова Н. А. Нужны ли пробиотики здоровым людям? // Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 53-57. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.010

Do healthy people need probiotics?

Olga A. Bokovskaya¹, bokovskaya@infaprim.comVladimir V. Chikunov², ORCID: 0000-0001-6011-2360, doctorvov@mail.ruNataliya A. Ilenkova², ORCID: 0000-0001-8058-7806, ilenkova1@mail.ru¹ INFAPRIM JSC; 2 b. 8 Marshal Rybalko str., Moscow, 123060, Russia² Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. The topic of probiotics and their effect on our body is now in great demand, but along with the popularization of the topic, myths are formed that do not have scientific evidence. The rapid growth in scientific publications on the microbiome and probiotics is supported by an increase in the number of health publications in the media. «Living cultures» are becoming an everyday concept — also in the context of fortified foods. But the culture of health prevention with the help of functional (probiotic and fermented milk) products is still being formed on the Russian market, despite the fact that fermented milk products are our national stereotype of nutrition. International scientific organizations and manufacturing companies are joining forces to systematize and broadcast the latest information and knowledge about probiotics and the possibilities of their use for maintaining human health. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics — ISAPP (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics) has been conducting a great educational work in the field of probiotics for 20 years. Led by an academic council of international experts with the participation of an industry advisory committee, ISAPP is a leader in scientific transparency in the use and clinical efficacy of biotic substances. Today, there are five scientifically agreed and approved definitions in the world: probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics and fermented foods. In 2022, ISAPP will provide science-based information on the entire family of «biotic» substances, as well as fermented foods. An Economic Modeling Study demonstrated a positive impact of probiotics on the health care and economic burden of flu-like RTIs. Improved disease outcomes translated into considerable cost savings for both the payer and society. *Keywords:* probiotics, Chr. Hansen, CFU, strain specificity, lactobacillus LGG®, Bifidobacterium BB-12®, probiotic — enriched infant formula. *For citation:* Bokovskaya O. A., Chikunov V. V., Ilenkova N. A. Do healthy people need probiotics? // Lechaschi Vrach. 2022; 1 (25): 53-57. DOI: 10.51793/OS.2022.25.1.010

Интерес к потенциальному влиянию пробиотиков на состояние здоровья в последние годы постоянно растет. Это влияние было исследовано в нескольких терапевтических областях, включая острые респираторные инфекции (ОРВИ). Согласно недавнему опросу среди медицинских работников США, регулярно прописывающих лекарства, 61% рекомендовали своим пациентам пробиотические продукты или добавки [1].

Аналогичных отечественных данных нет, но можно предполагать, что ситуация с назначениями пробиотиков и со знанием этой индустрии в целом намного хуже.

В мире в последнее десятилетие наблюдается оживление темы пробиотиков на фоне актуальности темы поддержания здоровья. Быстрый рост научных публикаций о микробиоме и пробиотиках поддерживается увеличением числа публикаций по вопросам здоровья в масс-медиа, и, как следствие, наблюдается повышение осведомленности о микробиоме и путях его поддержки потребителями. «Живые культуры» становятся повседневным и привычным понятием — в том числе и в контексте обогащенных продуктов питания. Но культура профилактики заболеваний с помощью функциональных (пробиотических и кисломолочных) продуктов на российском рынке еще только формируется, несмотря на то, что кисломолочные продукты являются нашим национальным стереотипом питания.

Для обсуждения положительных аспектов влияния пробиотиков на организм, актуальных научных исследований и проблематики вопроса 8 декабря 2021 г. ведущие специалисты в области педиатрии, микробиологии и вопросов питания собрались в российском офисе международной бионаучной компании Chr. Hansen (штаб-квартира в Дании), которая на протяжении почти 150 лет ведет исследования и разработки, касающиеся бактерий и их влияния на различные аспекты жизнедеятельности человека. Были подняты важные вопросы формирования культуры восприятия пробиотиков как неотъемлемой части здорового питания в составе обогащенных молочных/кисломолочных или ферментированных продуктов. Участники живой дискуссии и онлайн-сессии смогли познакомиться с актуальными исследованиями пробиотических штаммов с доказанной эффективностью и разобраться с основными мифами и заблуждениями, существующими в этой области.

Количество и колонизация

Пробиотические продукты или препараты могут содержать от нескольких миллионов до нескольких миллиардов живых бактерий, каждая из которых способна образовывать колонии, — таким образом, уровень содержания пробиотических культур выражается в единицах образования колоний (КОЕ, колониеобразующие единицы на граммы или миллилитры продукта), и эффективность каждого штамма связана с количественным поступлением КОЕ в день (КОЕ/день), при этом:

1. Более высокое число КОЕ не означает большую эффективность.

2. От 500 миллионов до 50 миллиардов КОЕ для разных штаммов связаны с различными преимуществами для здоровья. Для большинства штаммов ежедневная доза составляет 10^9 КОЕ. Для пробиотиков также описан эффект плато, когда наступает максимально выраженный клинический эффект. Согласно определению Baker 2004 г., это «явление, при котором лекарство достигает максимального эффекта, так что увеличение дозировки лекарства не увеличивает его эффективность» (рис.).

3. Колонизация (заселение и выживание в кишечнике) на сегодняшний день не является общей неотъемлемой характеристикой пробиотиков и не обязательна для клинической эффективности, как считалось ранее. Пробиотик может не колонизировать слизистую кишечника, а проходить транзитом, но при этом за время нахождения в кишечнике оказывать определенный клинический эффект, выделяя метаболиты и взаимодействуя с индигенной микрофлорой и пищевыми субстратами кишечника.

Штаммоспецифичность

Специфические для штамма преимущества документально подтверждаются в ходе клинических испытаний, при этом здоровье желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и иммунная система являются наиболее изученными областями. Эффекты пробиотиков, согласно Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2001), являются штаммоспецифичными и не могут носить «общего характера». Эффективность двух штаммов из коллекции Chr. Hansen — LGG® и BB-12® — имеет самое высокое документальное подтверждение в мире на сегодняшний день.

Характеристика специфичных свойств каждого штамма основана строго на результатах клинических исследований. Различные штаммы оказывают только свойственный им

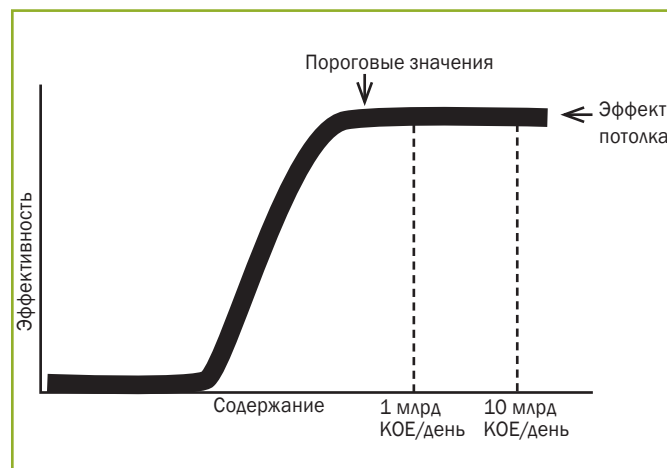


Рис. Эффект плато для пробиотиков [Eskesen et al. // *British Journal of Nutrition*. 2015] / Plateau effect for probiotics [Eskesen et al. // *British Journal of Nutrition*. 2015]

пробиотический эффект. Поэтому необходимо очень четко отслеживать характеристики, свойства и показатели эффективности каждого конкретного штамма, например, именно штамма LGG[®], а не просто *Lactobacillus rhamnosus* [2].

Больше штаммов — лучше?

Много пробиотических штаммов не означает лучшую эффективность. Каждый штамм в отдельности должен иметь доказательную базу, а также должна быть подтверждена возможность их совместного применения.

Для пробиотических продуктов, содержащих несколько штаммов, в идеале жизнеспособное количество каждого штамма в этих продуктах должно быть определено количественно. Однако использование методов подсчета на чашках Петри создает аналитические проблемы независимо от того, проводится ли количественная оценка жизнеспособных количеств каждого штамма в смеси до или после смешивания [3]. Дополнительные проблемы возникают при устранении снижения активности в течение срока годности продукта. Для продуктов с несколькими штаммами процедуры количественного подсчета на чашках недостаточно, и в настоящее время не существует официальных рекомендаций или общих методов решения для этой ситуации. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для определения методологий количественной оценки жизнеспособного состава готовых субстратов с несколькими штаммами, это касается в первую очередь сложных составных пищевых добавок, в которых активность живых штаммов бактерий может нейтрализоваться другими компонентами [4].

Пробиотики в препаратах/добавках более эффективны, чем в продуктах?

Пробиотики в составе препаратов и пищевых добавок и пробиотики в обогащенных продуктах питания одинаковы по своей эффективности, так как важны количество поступления (КОЕ/день), связанное с продемонстрированными клиническими эффектами, и жизнеспособность самих бактерий внутри любого субстрата-носителя.

Большую просветительскую работу в области про- и пребиотиков уже 20 лет ведет Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков — ISAPP (The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics). Под руководством академического совета международных экспертов при участии отраслевого консультативного комитета организация ISAPP является лидером научной прозрачности в области применения и клинической эффективности биотических субстанций. В 2021 г. ISAPP опубликовала результаты работы двух консенсусных комиссий: одна по ферментированным продуктам [5], а другая — по постбиотикам [6].

Таким образом, на сегодняшний день в мире есть 5 научно согласованных и утвержденных определений: пробиотики [7], пребиотики [8], синбиотики [9], постбиотики [10] и ферментированные продукты [5].

В предстоящем 2022 г. ISAPP будет предоставлять научно обоснованную информацию обо всем семействе «биотических» веществ, а также о ферментированных продуктах питания.

Наиболее исследованные штаммы в составе продуктов питания

Эксперты отмечают, что штамм LGG[®] максимально технологически удобен, обладает высокой ферментативной активностью, хорошо выдерживает такой технологический прием, как распылительная сушка, часто используемая в молочной промышленности, в частности, в производстве сухих детских молочных смесей. LGG[®] используется в пищевой промышленности с 1990 г., в том числе в составе фармацевтических препаратов и БАДов, детских молочных смесей и ферментированных молочных продуктов (например, йогуртов), во всем мире.

LGG[®] не оказывает отрицательного влияния на вкусовые качества продуктов, обладает высокой степенью выживаемости в ЖКТ благодаря генам пилеобразования и устойчивости к желчным кислотам [10].

Lactobacillus rhamnosus, LGG[®] имеет документально подтвержденные эффекты в отношении многих сфер здоровья: иммунитет, полость рта, дыхательная система, функционирование ЖКТ и профилактика атопического дерматита. Взаимосвязь между регулярным поступлением штамма LGG[®] и естественной защитой организма продемонстрирована в разных возрастных группах, в отличие от многих других пробиотических штаммов.

Немаловажно, что большинство исследований, которые сейчас составляют доказательную базу для пробиотика LGG[®], было выполнено на функциональных обогащенных продуктах (йогуртах, обогащенных молочных напитках).

Другой штамм коллекции Chr. Hansen — BB-12[®] — является самым исследованным в мире штаммом среди бифидобактерий [11]. Он также был изучен в отношении многих сфер здоровья отдельно или в сочетании с другими штаммами, несколько исследований показали эффективность *Bifidobacterium*, BB-12[®] в отношении функционирования кишечника, а в сочетании с термофильным стрептококком TH-4 — защиту от ротавирусного гастроэнтерита [12, 13].

LGG[®] и BB-12[®] давно применяются и достаточно хорошо изучены в составе детских молочных смесей, в том числе отечественных (ТМ Нутрилак, АО «Инфаприм») [14, 15].

Прием пробиотиков помогает снизить применение антибиотиков на 30%

По данным ВОЗ, сегодня устойчивость к антибиотикам является одной из самых серьезных угроз для глобального здравоохранения, продовольственной безопасности и развития. Ожидается, что к 2050 г. эта проблема станет основной причиной смертельных случаев

и опередит рак. По оценкам, один из трех назначаемых при простуде антибиотиков является излишним [16].

Исследование в области фармэкономки показывает, что использование пробиотиков может помочь снизить затраты, связанные с простудными заболеваниями (грипп, ОРВИ). Согласно проведенному исследованию, только в США применение пробиотиков может сократить количество больничных дней более чем на 54 миллиона от общего числа рабочих дней населения в году.

Негативные последствия простудных заболеваний могут затронуть производительность труда, системы здравоохранения и семьи с маленькими детьми. Согласно самым скромным оценкам, среднегодовая нагрузка на экономику США составляет 11,2 млрд долларов [16].

Данные нескольких исследований показывают положительную корреляцию между приемом определенных пробиотиков и снижением количества случаев нетрудоспособности, продолжительности и тяжести простудных заболеваний [18, 19].

Новое исследование, основанное на имеющихся данных, проведено для оценки потенциального влияния пробиотиков на фармэкономку в области первичного звена здравоохранения в США. Полученные данные свидетельствуют о значительной экономической выгоде, которая может быть достигнута при применении пробиотиков за счет сокращения продолжительности заболевания, количества визитов к врачу и применения лекарственных препаратов.

Результаты исследования, опубликованные в журнале *Frontiers in Pharmacology*, были подготовлены и проверены независимыми отраслевыми и академическими экспертами [20]. Компания Chr. Hansen участвовала в разработке новой имитационной экономической модели, которая была использована в этом исследовании. Оно показало, что, если все население США начнет принимать пробиотики, можно снизить применение антибиотиков приблизительно на 2,2 миллиона курсов.

Основные данные, использованные в исследовании, получены из двух независимых обзоров Йоркширского консорциума фармакоэкономических исследований (York Health Economics Consortium, YHEC) и Кохрейновского сотрудничества (Cochrane). В клинических испытаниях в этих обзорах использовались 22 пробиотических штамма, в том числе штаммы *Lactobacillus rhamnosus* и *Bifidobacterium animalis* компании Chr. Hansen.

Это исследование основано на независимых клинических испытаниях и преобразует клинические результаты в затраты и влияние на первичную медико-санитарную помощь. Результаты этого исследования представляют собой очень веский аргумент в пользу применения пробиотиков. Компания Chr. Hansen продолжит опираться на полученные выводы, внимательно изучая, какую пользу могут принести конкретные штаммы в этой области здравоохранения. Новая имитационная аналитическая модель предоставила новые способы работы с данными

будущих исследований в этой перспективной области. Чрезмерное применение антибиотиков может привести к резистентности бактерий, это означает, что современные методы лечения рано или поздно перестанут работать. Это исследование выводит доказательную базу по применению пробиотиков на новый социальноэкономический уровень, позволяющий прогнозировать, что пробиотики и «полезные бактерии» в целом могут решить одну из самых больших проблем в мире. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена при участии АО «ИНФАПРИМ». Это никак не повлияло на мнение авторов.

CONFLICT OF INTERESTS. The article was prepared with the participation of INFAPRIM JSC. This did not affect the author's opinion in any way.

Литература/References

1. Draper K., Ley C., Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: a cross-sectional survey and overview of the literature // *Benef. Microbes*. 2017; 8 (4): 507-519. DOI: 10.3920/BM2016.0146.
2. Грибакин С. Г., Тимофеева А. Г., Бокковская О. А. Пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®): что мы знаем об эффективности и безопасности? // *Лечащий Врач*. 2019; № 4. [Gribakin S. G., Timofeyeva A. G., Bokovskaya O. A. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG®): what do we know about efficacy and safety? // *Lechaschi Vrach*. 2019; № 4.]
3. Weitzel M. L. J., Vegge C. S., Pane M., Goldman V. S., Koshy B., Porsby C. H., Burguière P., Schoeni J. L. Improving and Comparing Probiotic Plate Count Methods by Analytical Procedure Lifecycle Management // *Front. Microbiol*. 2021; 12: 693066. DOI: 10.3389/fmicb.2021.693066.
4. Jackson S. A., Schoeni J. L., Vegge C., Pane M., Stahl B., Bradley M., Goldman V. S., Burguière P., Atwater J. B., Sanders M. E. Improving End-User Trust in the Quality of Commercial Probiotic Products. *Front // Microbiol*. 2019; 10: 739. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00739.
5. Marco M. L., Sanders M. E., Gänzle M. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 196-208. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>.
6. Salminen S., Collado M. C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 649-667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>.
7. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
8. Gibson G., Hutkins R., Sanders M. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
9. Swanson K. S., Gibson G. R., Hutkins R. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17: 687-701. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
10. Doron S., Snyderman D. R. Risk and safety of probiotics // *CID*. 2015; 60 (suppl. 2): S129-S134.
11. Mikkelsen J. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® // *Microorganisms*. 2014; 2: 92-110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092.

12. Effect of bifidobacterium Bb12 with or without Streptococcus thermophilus supplemented formula on nutritional status // Supujchara Nopchinda J Med Assoc Thai. 2002; 85 (Suppl 4): S1225-1231.
13. *Phuapradit P., Varavithya W., Vathanophas K., Sangchai R., Podhipak A., Suthutvoravut U., Nopchinda S., Chantraruksa V., Haschke F.* Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula // J Med Assoc Thai. 1999; 82 (Suppl 1): S43-48. PMID: 10730517.
14. *Санникова Н. Е., Бородулина Т. В., Тиунова Е. Ю., Никитин С. В., Соколова Н. С.* Роль функциональных компонентов адаптированных молочных смесей в коррекции нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения // Лечащий Врач. 2016; № 11. [*Sannikova N. Ye., Borodulina T. V., Tiunova Ye. Yu., Nikitin S. V., Sokolova N. S.* The role of functional components of adapted milk formulas in the correction of disorders of the digestive tract in children born by caesarean section // Lechaschi Vrach. 2016; № 11.]
15. *Грибакин С. Г., Тимофеева А. Г., Боковская О. А.* Смеси-гидролизаты и соевые смеси в диетотерапии детей с аллергией к белкам коровьего молока: критерии выбора // Лечащий Врач. 2020; 4. [*Gribakin S. G., Timofeeva A. G., Bokovskaya O. A.* Mixtures-hydrolysates and soy mixtures in the diet therapy of children with allergy to cow's milk proteins: selection criteria // Lechaschi Vrach. 2020; 4.]
16. CDC newsroom. 2016. CDC: 1 in 3 antibiotic prescriptions unnecessary.
17. *Putri W. C. W. S.* et al. Economic burden of seasonal influenza in the United States // Vaccine. 2018.
18. Hao et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // Cochrane database of systematic reviews. 2015.
19. King et al. Effectiveness of probiotics on the duration of illness in healthy children and adults who develop common acute respiratory infectious conditions: A systematic review and meta-analysis // British journal of nutrition. 2014.
20. *Irene Lenoir-Wijnkoop.* Probiotics reduce healthcare cost and societal impact of flu-like respiratory tract infections in the USA: An economic modeling study // Front. Pharmacol. 28 August 2019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00980>.

Сведения об авторах:

Боковская Ольга А., R&D директор АО «ИНФАПРИМ»; 123060, Россия, Москва, ул. Маршала Рыбалко, 2 корп. 8; bokovskaya@infaprim.com

Чикунев Владимир Викторович, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; doctorvov@mail.ru

Ильенкова Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ilenkova1@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Bokovskaya, R&D director of INFAPRIM JSC; 2 b. 8 Marshal Rybalko str., Moscow, 123060, Russia; bokovskaya@infaprim.com

Vladimir V. Chikunov, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a postgraduate education course at the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; doctorvov@mail.ru

Nataliya A. Ilenkova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases with a postgraduate education course at the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ilenkova1@mail.ru