

Dr. Patrycja Szachta

I Katedra Pediatrii

Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

UM w Poznaniu.

HISTORIA BADAŃ NAD PROBIOTYKAMI

Dobroczynny wpływ określonych grup bakterii znany jest od „dawien dawna”. Już Pliniusz starszy w 96 p.n.e. podkreślał prozdrowotne właściwości fermentowanych napojów mlecznych i zalecał ich spożywanie rekonwalescentom, pacjentom cierpiącym na zaburzenia żołądkowo – jelitowe oraz dzieciom. Zjawiskiem probiozy i interakcji między bakteriami zainteresowali się Pasteur i Jaubert, którzy w roku 1877 opisali występowanie antagonizmu między wybranymi szczepami bakteryjnymi. Znacząca rolę w badaniach nad szczepami probiotycznymi odegrali również nasi rodacy. Już w 1899 pediatra i neurolog, profesor Brudziński podjął próby leczenia zaburzeń żołądkowo – jelitowych o podłożu infekcyjnym wywołanych przez *Proteus vulgaris* u niemowląt za pomocą bakterii kwasu mlekowego występujących w serwatce (Brudziński J.: O występowaniu Bac. proteus vulgaris w stolcach niemowląt; próba leczenia przez podawanie hodowli bakteryjnych, Przegl Lek 1889, 48, 651–3). Profesor Brudziński najszerzej znany jest z opisu nowego objawu zapalenia mózgowo – rdzeniowego tzw. objaw Brudzińskiego. Brudziński badał też rolę *Proteus vulgaris* (patogennej flory) w etiologii nieżytu żołądkowo- jelitowego. Przebadał znaczną ilość próbek stolca od dzieci na obecność tego drobnoustroju i powiązał jego występowanie z obecnością stolców cuchnących, zbitych i gliniastych oddawanych w trakcie defekacji przez niemowlęta karmione sztucznie. Przeprowadził więc eksperyment. Postanowił usunąć *Proteus* z przewodu pokarmowego poprzez podaż dużych ilości laktozy i karmienie niemowląt żywymi kulturami *Bacillus lactis aerogenes*. Zbadano 18 chorych niemowląt, a 6 poddano eksperymentalnej terapii. Serwatkę wyjałowioną rozlewano do probówek i ponownie wyjałowiono. Do porcji w probówce dodawano 24-godz. hodowlę „*Bacillus lactis aerogenes*’ i podawano niemowlętom wraz z pokarmem:(≥ 3 probówki/dziennie). Wprowadzając do jelit dziecka bakterie niechorobotwórcze, fizjologicznie przebywające w przewodzie pokarmowym – chcemy zniszczyć odmianę bakterii (*Proteus vulgaris*), obcą i szkodliwą dla tego przewodu. Jednym słowem – w walce o byt bakterii chcemy wesprzeć odmianę nieszkodliwą, korzystną dla przewodu pokarmowego. Działanie *Bacillus lactis aerogenem* wytwarza z cukru kwas, który przeszkadza w rozwoju *Proteusa*.

W wyniku eksperymentu stolec odzyskał naturalny, kwaśny zapach (kwas mlekowy). U niemowląt zaobserwowano poprawę kliniczną. Doświadczenia polskiego pediatry wykorzystane zostały przez rosyjskiego mikrobiologa Ilia Miecznikowa. Badacz ten jest uznawany za faktycznego ojca idei probiozy (pro – dla; bios – życie). Wiele lat badań poświęcił on mechanizmom zachowania zdrowotności i przedłużenia życia. Głosił on tezę, że najważniejszym elementem w zachowaniu zdrowia jest wykorzystywanie i wzmacnianie naturalnych sił organizmu. Obserwując długowieczność i doskonałe zdrowie pewnych nacji narodowych (zwłaszcza Bułgarów i Rosjan) stwierdził, iż cechy te są wynikiem spożywania znacznych ilości tradycyjnego, gęstego jogurtu, a dokładniej zawartych w nim szczepów kwasu mlekowego (*Lactobacillus bulgaricus*) W 1907 Ilja Miecznikow, rosyjski mikrobiolog, laureat nagrody Nobla z medycyny w 1908 wskazał, że spożywanie jogurtów i kefirów korzystnie wpływa na zdrowie dzięki zawartym w nich bakteriom fermentacji mlekowej, oraz, że wysoka koncentracja *Lactobacillus sp.* w jelicie ma istotny wpływ na zdrowie i długowieczność człowieka, a także może być stosowana jako metoda bakteryjnej terapii zastępczej. *Możliwości te nie zostały wykorzystane, gdyż nastąpiła era chemioterapeutyków i antybiotyków: Czytelnik, który posiada małą wiedzę w tej dziedzinie, może być zdziwiony moimi zaleceniami aby spożywać duże ilości bakterii ponieważ ogólnie panuje przekonanie, że są one szkodliwe. Ta opinia jest błędna. Istnieje wiele dobroczynnych bakterii, wśród których pałeczki kwasu mlekowego zajmują poczesne miejsce*

Za znaczący krok w probiotykoterapii uznać można następnie odkrycie przez dr Sirotę w 1935 roku szczepu *Lactobacillus casei* o doskonałych właściwościach. Szczep ten nazwany został od nazwiska odkrywcy *Lactobacillus casei sirota* (LCS), a 20 lat później firma Yakult Honsha rozpoczęła przemysłową produkcję napoju probiotycznego z LCS. Wielokrotne analizy tego drobnoustroju potwierdziły jego korzystne właściwości, m.in. zdolność do skracania czasu biegunek o etiologii rotawirusowej. Pierwszy raz terminu probiotyk użyli w 1965 Stillewell i Lilly, mówiąc że jest to organizm lub substancja wydzielana przez mikroorganizmy stymulujące wzrost innych, określonych drobnoustrojów. W 1974 pojawiła się kolejna definicja probiotyków, opisująca je jako organizmy i substancje wpływające na równowagę mikroflory jelitowej – Parker. W 1978 roku Fuller doprecyzował definicję probiotyku jako żywego dodatku żywnościowego pochodzenia mikrobiologicznego, który w pożądanym sposobie zmieniają skład mikroflory jelitowej. Zdefiniował on jednocześnie cechy idealnego probiotyku, takie jak: bezpieczeństwo stosowania, ludzkie pochodzenie, odporność na warunki panujące w przewodzie pokarmowym, zdolność do kolonizacji przewodu pokarmowego, korzystny efekt zdrowotny i inne. Dalsze badania nad prozdrowotnym

wpływem probiotyków przeprowadzone zostały przez Lascutova w 1985 roku. Stwierdził on mianowicie, że podawanie mieszaniny zawierającej w swym składzie *Propionibacterium* i *Lactobacillus acidophilus* skraca czas ustępowania objawów alergii pokarmowej.

10 lat wcześniej (1972 – 1973) znaczące badanie nad korzyściami ze stosowania probiotyków przeprowadzili Polacy, prof. Zychowicz i wsp. W przeprowadzonych w pierwszej kolejności badaniach in vitro stwierdzili, że szczep *Lactobacillus acidophilus* eliminuje pałeczki *Shigella* i *Salmonella* już po dwóch godzinach koinkubacji (Cieplińska T., Zychowicz C.: Wpływ *Lactobacillus acidophilus* na pałeczki z grupy *Salmonella* i *Shigella* w warunkach laboratoryjnych. *Pediatr. Pol.*, 1974, 49, 991-996). Zachęteni wynikami badań postanowili je wykorzystać w praktyce do opanowania epidemii czerwonki (*Shigella*) wśród dzieci z Domu Małych Dzieci w województwie Olsztyńskim. Podając pacjentom mleko acydofilne uzyskali spektakularne efekty. W czasie wieloletniej epidemii czerwonki w Państwowym Domu Małych Dzieci w Mrągowie dzieci bezskutecznie leczono wcześniej za pomocą zaostrzonego reżimu sanitarnego oraz dostępnych środków farmaceutycznych (sulfoguanidyna, de-treomycyna, nitrofurantoina, ampicylina, kolimycyna). Następnie włączono kulturę bakteryjną *Lactobacillus acidophilus*, nazwaną umownie mlekiem acidofilnym.

Fermentowany preparat mleczny (mleko acidofilne) z powodu braku doświadczenia podawano początkowo ostrożnie w niewielkich ilościach dobowych (20-150 ml w dawkach podzielonych) uzyskując niewielką poprawę, wyrażającą się ustąpieniem objawów jelitowych przy dodatnich jeszcze wynikach posiewów (ze stolców hodowano pałeczki *S. sonneit S. flexneri 2a*). W drugiej połowie 1972 roku zwiększono ilość mleka acidofilnego do 60-600 ml, podawanych w 2-3 dawkach dziennych. W okresie stosowania kultury bakteryjnej (fermentowanego mleka) dzieciom nie podawano żadnych środków przeciwbakteryjnych. Wykonywane systematycznie posiewy stawały się najczęściej po 2-3 tygodniach ujemne. Pod koniec listopada 1972 roku u wszystkich dzieci całego Zakładu, jak również u personelu posiewy były ujemne. od wpływem zastosowanego leczenia dietetycznego stwierdzono nie tylko ustąpienie objawów jelitowych i całkowite unormowanie wyników posiewów (wszystkie wyniki posiewów stały się ujemne) ale zmiany w zachowaniu się dzieci: dzieci stały się żywsze, poprawiło się ich łaknienie, stały się bardziej odporne na infekcje wirusowe dróg oddechowych, poczyniły wyraźne postępy w rozwoju psychomotorycznym.

Znaczenie tych badań jest jednak ograniczone ze względu na brak grupy kontrolnej i losowego doboru chorych.

W roku 1993 Trapp wykazał, że probiotyki mogą być z powodzeniem wykorzystywane w łagodzeniu objawów alergii. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdził, że przyjmowanie jogurtu obniża stężenie IgE i częstość występowania alergii pokarmowej. Salminen w 1996 po raz kolejny potwierdził prozdrowotny wpływ szczepów probiotycznych oraz zdefiniował je jako produkty, które przyjmowane w odpowiedniej ilości dają korzyści zdrowotne przekraczające ich podstawowe funkcje odżywcze. Niezmiernie istotne są także badania wykazujące możliwości wykorzystania probiotyków w chorobach zapalnych jelit. Liczne analizy wykazały między innymi, że probiotyczny szczep *E. coli Nissle 1917* był równie skuteczny co mesalazyna w podtrzymaniu remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W 1999 wykazano właściwości immunomodulacyjne szczepu LCS: zdolność do stymulacji komórek Th1, hamowania syntezy IgE oraz aktywacji syntezy IgG. Istotne z punktu widzenia medycyny są badania ukazujące potencjał terapii probiotycznej w prewencji i łagodzeniu przebiegu martwiczego zapalenia jelit (NEC) u dzieci czy też zwiększające efektywność i tolerancję terapii eradykacyjnej *H. pylori*. Liczne, przeprowadzone w ostatnich latach analizy wykazały możliwość wykorzystania probiotyków w zapobieganiu i skracaniu czasu trwania biegunki o etiologii infekcyjnej i poantybiotykowej. Znaczny wkład w badania na tym polu ma prof. Hanna Szajewska. Nie sposób nie przytoczyć również wyników badań opublikowanych w 2001 roku, ukazujących potencjał probiotyków w zapobieganiu i łagodzeniu objawów atopowego zapalenia skóry u dzieci (kaaliomaki). Przyjmowanie probiotyków przez kobiety w ciąży, pochodzące z rodzin obciążonych, a następnie przez dzieci po urodzeniu zredukowało o połowę ryzyko AZS w stosunku do grupy kontrolnej. W 2001 r. Schrezenmeir i De Vrese zaproponowali, by probiotykiem nazwać „produkt zawierający wystarczającą ilość mikroorganizmów, które zmieniają mikroflorę (przez implantację lub kolonizację) w określonych segmentach organizmu gospodarza i w ten sposób wywierają korzystny wpływ na jego zdrowie. Według obowiązującej definicji WHO 2001 probiotyki to *żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach wywierają korzystne działanie w organizmie gospodarza*. Należy przypuszczać, że definicja ta ulegnie wkrótce modyfikacji w świetle analiz wykazujących efekt prozdrowotny również w przypadku szczepów martwych lub samego DNA bakteryjnego. Wykazano między innymi zdolność struktur do ograniczenia reakcji prozapalnej, wzrostu stężenia IL-12 i obniżenia ilości cytokin Th-2 i IgE (Takahashi N. i wsp., 2006; Takahashi N. i wsp., 2006).

Era zainteresowania probiotykami ciągle trwa. Obecnie prowadzony jest szereg badań, dotyczących wykorzystania szczepów probiotycznych w różnych dziedzinach ludzkiego życia i zdrowia.

