

ВЛИЯНИЕ *SACCHAROMYCES BOULARDII* НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хавкин А.И., Комарова О.Н.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

SACCHAROMYCES BOULARDII INFLUENCE OVER HUMAN MICROBIOTA. LITERATURE REVIEW

Khavkin A. I., Komarova O. N.

Scientific research clinical pediatrician institute by Y. Veltishev.

Резюме

Хавкин Анатолий Ильич
Khavkin Anatoly I.
gastropedklin@gmail.com

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 (*Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926) — штамм дрожжей, широко применяемый в клинической практике в качестве пробиотика. Доказано его позитивное воздействие на иммунную систему, способность к связыванию патогенных микроорганизмов и блокировке образования токсинов, влияние на пищеварительные ферменты. Благодаря этим механизмам *S. boulardii* создают благоприятные условия для развития полезной внутрикишечной микробиоты, обеспечивают дополнительную защиту слизистой оболочки. Резервные возможности *Saccharomyces boulardii* заключаются в стабилизации кишечной микрофлоры у людей, которые относятся к группам риска.

Ключевые слова *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, микробиота, дисбактериоз (дисбиоз), муциновый слой кишечника, слизистая оболочка, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), пробиотик.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 126–132

Summary

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 (*Saccharomyces cerevisiae* HANSEN CBS 5926) — strain of yeast, used widely in clinical evidence as probiotic. It's positive effect of immune system, pathogenic agents adsorption and toxins blocking, influence on digestive ferments had proved. As a result *S. boulardii* allow for microbiota development, provides mucosa caring. Additional, *Saccharomyces boulardii* action brings stability to microbiota for risk groups patients.

Key words: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, microbiota, dysbacteriosis (dysbiosis), mucin layer, mucous membrane, short chain fatty acids (SCFA), probiotic.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 126–132

Введение

Согласно современным взглядам, кишечная микробиота представляет собой совокупность микроорганизмов (бактерий, грибов, архей, вирусов и др.), покрывающих, как пленка, всю поверхность желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Она является своеобразным метаболически активным «микробным органом», осуществляющим ряд важных функций, основной составляющей микробно-тканевого комплекса – сложной взаиморегулируемой системы микробиоты и компонентов слизистой оболочки (гликокаликс, эпителиальные клетки, слизь), и клеток стромы слизистой оболочки (СО) [1–4]. Слой слизи выполняет функцию границы между СО и содержимым пищеварительного тракта, густонаселенного бактериями, простейшими и вирусами. Например, в толстой кишке (ТК) количество бактерий достигает 10^{12} КОЕ на 1г кала [1, 2]. Слизь, покрывающая стенки ТК, состоит из муциновых гликопротеинов, которые являются продуктом деятельности бокаловидных колоноцитов и препятствует непосредственному контакту бактерий с эпителием. В результате непрерывной резорбции

воды она становится более густой. Внутренний муциновый слой очень плотный, а маленький размер пор предотвращает проникновение бактерий [5–8].

Внешняя часть муцинового слоя более пористая, и служит селективным фильтром для бактерий. В этой области (т.н. «зародышевая область») образуются пластинчатые структуры муцинов, выполняющих функцию хранилища микрофлоры. В то же время, большая ее часть регулярно выводится. Каловые массы обычно покрыты слизью из верхней части муцинового слоя [9].

В результате патогенных ситуаций может развиться дисбаланс микробиоты кишечника – дисбиоз – когда нарушаются качественные и количественные соотношения микрофлоры, а при диарее повреждается муциновый слой. Подобные изменения встречаются при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), синдроме раздраженного кишечника (СРК), острой вирусной диарее, ВИЧ-энтеропатии. В результате, бактерии прикрепляются непосредственно к слизистой оболочке и вызывают полимикробную инфекцию.

К факторам риска, которые могут привести к дисбиозу, относятся некачественное, несбалансированное питание, младенческий и пожилой возраст, метаболический синдром и стресс.

Одной из наиболее частых причин дисбиоза в промышленно развитых странах является нерациональное применение антибиотиков. Установлено, что к бактериальному дисбалансу приводит парентеральное и энтеральное питание. Например, в кале пациентов, получающих зондовое питание, был резко снижен уровень бутирата и амилазы [10]. Установлено, что избыточный рост бактерий в тонкой кишке имеет место и при СРК [2]. ВЗК сопровождаются сокращением многообразия микроорганизмов и изменением структуры микробного сообщества в очагах воспаления. Таким образом, формируется замкнутый патологический круг, включающий дисбиоз и патофизиологические изменения [1].

В детском возрасте частой причиной дисбиоза являются ротавирусы. Нередко, острые желудочно-кишечные инфекции приводят к возникновению постинфекционного СРК, сопровождающегося

дисбалансом микрофлоры. Выявлена связь между применением антибиотиков и нарушением работы ЖКТ у детей. И, наоборот, дисбиоз кишечника, наряду с повреждением слизистого барьера, способствует росту патогенных микроорганизмов, таких как *Peptoclostridium (Clostridium difficile)* [2, 11, 12].

Таким образом, дисбиоз приводит к нарушению моторики, слизиобразования и других физиологических процессов в кишечнике. Однако, при дисбалансе микробиоты, даже при нормальном регулярном стуле, в кишечнике будут скрыто протекать неспецифические воспалительные процессы. Данное явление характерно для экономически развитых стран, население которых потребляет продукты питания, содержащие детергенты и эмульгаторы. Эти вещества (например, карбоксиметилцеллюлоза) разрушают муциновый слой в кишечнике, в результате чего представители условно-патогенной микрофлоры прикрепляются к слизистой оболочке.

***S. boulardii*: клиническая эффективность и механизмы действия**

Содержание штаммов дрожжей в нормальной микрофлоре желудочно-кишечного тракта составляет менее 0,1 %. Наибольшее представительство этой группы микроорганизмов в микробиоте имеется у *Candida albicans*. Широко известные непатогенные лечебные дрожжевые грибки *S. boulardii* первоначально были выделены ученым Анри Буларом (фр. – Henry Boulard) из кожуры тропических фруктов. Пробиотические штаммы *S. boulardii* относятся к виду *Saccharomyces cerevisiae*. В отличие от «диких», штаммы *S. boulardii*, которые используются в терапевтических целях, обладают способностью тесно группироваться, образуя кластеры, как генетически, так и метаболически [13]. В естественной микробиоте кишечника *S. boulardii* отсутствуют. При попадании в организм их устойчивая концентрация в толстой кишке достигается в течение трех дней, и затем дрожжи выводятся из кишечника в течение 2–5 дней после прекращения приема. В отличие от микробных пробиотиков, *S. boulardii* обладают естественной устойчивостью к действию антибиотиков, благодаря своей грибковой природе, и не обмениваются ДНК (генами резистентности) с бактериями [14].

Применение *S. cerevisiae* (например, штамма *S. boulardii* CNCM I-745) считается безопасным. Однако были отмечены эпизоды фунгемии, вызванной *S. cerevisiae* у пациентов с иммунодефицитными заболеваниями. По всей видимости, вирулентность в данной ситуации связана с повышением устойчивости к оксидантному стрессу, а также с увеличением числа копий генов путем синтеза пуриновых нуклеотидов. Это и повышает уровень выживаемости в кровотоке хозяина. Однако, чтобы вызвать фунгемии, *S. cerevisiae* необходимо сначала проникнуть сквозь кишечный барьер и в достаточном количестве достичь кровотока.

S. boulardii отличается от своего ближайшего

сородича – *S. cerevisiae*, они живут и размножаются при оптимальной температуре около 37 °С, и обладают довольно высокой резистентностью к низким значениям pH [15]. Многочисленные исследования, большая часть которых была проведена с использованием лиофилизированного штамма *S. boulardii* CNCM I-745, подтверждают его эффективность и безопасность при нарушении работы ЖКТ, сопровождающихся диареей и дисбиозом. Например, *S. boulardii* способны предотвратить или значительно уменьшить интенсивность антибиотико-ассоциированной диареи, *C. difficile*-ассоциированного колита, диареи путешественников, существенно сократить инфекционную диарею у детей, уменьшить случаи возникновения диареи у больных, получающих зондовое питание, и связанной с непосредственно энтеральным питанием [16]. Использование *S. boulardii* вызывает различные положительные эффекты как при клинически выраженных дисбиотических нарушениях, так и при его профилактике, путем влияния на микробную популяцию, улучшая условия ее жизнедеятельности [17].

S. boulardii являются источником β-1,3-d-глюкана. Глюканы – компоненты стенки клеточных грибов, выступающие в роли индукторов биологического ответа, благодаря своей способности активировать иммунную систему. Они связываются со специфическими рецепторами на дендроцитах (дектин-1), а также с рецепторами на иммунных клетках (TLR, рецептор комплемента-3 – CR3) [18–21]. Поэтому дрожжи особенно важно использовать в целях профилактики, поскольку они оказывают стимулирующее действие на иммунную систему макроорганизма, обеспечивая уничтожение патогенных микроорганизмов на ранней стадии.

S. boulardii оказывают выраженное противовоспалительное и антисекреторное действие. Они влияют на ключевые сигнальные пути в клетках

макроорганизма: ядерного фактора κВ (NF-κB) и митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), которые регулируют процессы воспаления и качество плотных контактов [86–90]. Благодаря стимуляции межклеточных контактов (усилению синтеза белка зонулина) реализуются антисекреторные механизмы (снижение секреции воды и электролитов) *S. boulardii* [22]. Кроме того, компоненты клеточной стенки *S. boulardii* (глюканы, маннопротеины и хитин) служат субстратом для микробной ферментации, с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Это объясняет увеличение продукции бутирата и других КЦЖК в толстой кишке на фоне их применения [23].

S. boulardii продуцируют и выделяют полиамины, которые поглощаются энтероцитами, оказывая положительное влияние на их пролиферацию, созревание и дифференцировку. Кроме того, полиамины стимулируют экспрессию кишечных ферментов [24].

S. boulardii продуцируют факторы, которые нейтрализуют бактериальные токсины и модулируют сигнальные пути клеток хозяина, связанные с провоспалительной реакцией при бактериальной

инфекции [25]. Например, *S. boulardii* выделяют протеазу, расщепляющую токсины *C. difficile*, инактивируют холеротоксин, дефосфорилируют липополисахариды *Escherichia coli* O55B5 [26]. Возможно и прямое связывание *S. boulardii* с некоторыми патогенными микроорганизмами: штаммы *E. coli*, *Salmonella typhimurium* и *S. typhi* прикрепляются к поверхности дрожжей и, таким образом, предотвращается их адгезия и инвазия в организм человека. Помимо этого, *S. boulardii* способны подавлять рост *S. typhimurium*-107 и *C. Albicans* [27–31].

В норме представители индигенной микрофлоры ограничивают колонизацию патогенными микроорганизмами, конкурируя за метаболиты и, таким образом, реализуя феномен «колониционной резистентности». Аналогичным образом «работают» и *S. boulardii* – благодаря лишь своему присутствию и метаболической активности они могут препятствовать попаданию и закреплению потенциально опасных бактерий на слизистой оболочке кишечника. Муциновый слой позволяет *S. boulardii* образовывать защитные слои, связанные между собой, что усложняет проникновение патогенных штаммов в слизистую оболочку [32].

S. boulardii и микробиота

Благодаря своим разнообразным механизмам действия *S. boulardii* способствуют более быстрому восстановлению нормальной микробиоты кишечника при дисбиозе. Исследование воздействия *S. boulardii* (штамм CNCM I-745) на микробиоту оценивалось с помощью анализа кала, поскольку он дает довольно точные данные о бактериальном пейзаже нижних отделов ТК. В то же время, влияние *S. boulardii* на микрофлору верхних отделов ЖКТ еще не исследовалось.

Анализируя данные, полученные в ходе различных исследований, необходимо отметить, что большая часть бактерий располагается в самих каловых массах, а не в слое слизи, который их покрывает. К сожалению, не все исследования учитывали данный факт, поэтому результаты могут отличаться друг от друга.

Изучение действия *S. boulardii* при антибиотико-ассоциированной диарее показало отсутствие существенного влияния на состав микробиоты. Однако их использование после терапии антибиотиками приводило к более быстрому, по сравнению с контрольной группой, восстановлению нормальной микрофлоры кишечника. Также установлено, что применение *S. boulardii* способствует восстановлению нормальной микрофлоры тучных мышей с диабетом 2 типа (db/db) в соответствии с наблюдаемым уменьшением неспецифического воспаления в ТК и массы тела [33].

Анализ влияния *S. boulardii* на микробный состав кала у здоровых субъектов показал, что имеет место значительное уменьшение поддающейся культивированию *E. coli* в кале у детей. При применении ПЦР-диагностики с выделением ДНК из кала с последующей амплификацией гена 16S рРНК не выявлено каких-либо универсальных изменений в фингерпринтах ДНК добровольцев, которые получали *S. Boulardii* [34].

Таким образом, данные доклинических исследований показывают, что *S. boulardii* не вызывает изменения состава нормальной микробиоты кишечника, за исключением определенного сокращения присутствующих в малом количестве бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*). Это можно объяснить тем, что в здоровом кишечнике *S. boulardii* недостаточно конкурентоспособны, чтобы влиять на нормальную микрофлору. Проходя через здоровый кишечник, большая часть клеток дрожжей подвергается гидролизу под действием ферментов. В целом можно сказать, что механизмы действия *S. boulardii* помогают предотвратить дисбиоз. Благодаря тому, что микробиота здорового человека хорошо функционирует, профилактическое действие *S. boulardii* становится очевидным только в критических ситуациях, например, при действии патогенных микроорганизмов, которые вызывают диарею путешественников, или при использовании в профилактических целях для предотвращения антибиотико-ассоциированной диареи. Тем не менее, все это указывает на то, что даже без какого-либо ярко выраженного влияния на состав нормальной микробиоты, *S. boulardii* способны обеспечить защиту данного микробного сообщества [1–3].

При проведении оценки с помощью культурального метода воздействия *S. boulardii* на пациентов, полностью находящихся на энтеральном питании с низким содержанием клетчатки, выяснилось, что данный штамм улучшает общее состояние микробного состава кала даже у тех из них, кто не страдал от диареи. До начала терапии из кала здоровых представителей контрольной группы было выделено намного больше различных штаммов бактерий, по сравнению с калом пациентов основной группы, что указывало на довольно ограниченное

разнообразии бактериальных штаммов. Применение *S. boulardii* привело к ряду изменений в составе микробиоты: сокращению количества некоторых штаммов клостридий и грамположительных анаэробных бактерий у здоровых представителей контрольной группы. Гораздо больший интерес представляет значимое увеличение КЦЖК после применения *S. boulardii* в течение шести дней. В частности, наблюдалось существенное увеличение бутирата и пропионата в кале пациентов, находящихся на зондовом питании. У здоровых представителей контрольной группы также наблюдалось небольшое увеличение КЦЖК [1].

При проведении исследования пациентов с хронической идиопатической диареей использовался метод FISH-зондирования образцов кала, зафиксированных непосредственно после дефекации, а также пространственный анализ микробиоты, который позволяет разграничить слизистый слой и микробиоту центральной части калового образца. Исходя из этого, была точно описана фекальная экосистема, как при здоровом состоянии кишечника, так и при дисбиозе на фоне диареи. В последнем случае наблюдалось увеличение количества слизи, предположительно вследствие понижения вязкости и повышения проницаемости, и серьезные изменения состава микробиоты. Практически все типичные для идиопатической диареи показатели существенно улучшились после начала терапии *S. boulardii*, и многие из них остались неизменными после прекращения терапии [1].

В исследовании, проведенном с участием пациентов с синдромом короткой кишки (СКК), в течение длительного периода находящихся на парентеральном питании, применение *S. boulardii* улучшило состав микробиоты, доведя его до показателей здоровых представителей контрольной группы. В качестве метода анализа было использовано FISH-зондирование образцов кала, зафиксированных непосредственно после дефекации [35].

В исследовании, проведенном с участием 60 женщин, страдающих бактериальным вагинозом, изучалась эффективность терапии исключительно антибиотиками, антибиотиками в сочетании с приемом *S. boulardii*, а также антибиотиками с последующим приемом *S. boulardii*. Анализ состояния микробиоты проводился методом FISH-зондирования образцов кала. Перед началом терапии были выявлены стабильные энтеротипы участников исследования. Было показано, что применение антибиотиков привело к подавлению активности основных групп микроорганизмов. Одновременное применение с антибиотиками *S. boulardii* способствовало сокращению антибиотик-ассоциированной супрессии данных видов бактерий. Использование *S. boulardii* после терапии антибиотиками существенно ускорило восстановление естественной популяции микрофлоры, а также привело к уменьшению несоответствий в составе микробной популяции до и после начала лечения. В тех случаях, когда терапия *S. boulardii* не проводилась, применение антибиотиков приводило к более существенным различиям в популяции (по сравнению с данными, полученными до начала терапии). Авторы исследования сделали вывод, что

наиболее оптимальной схемой терапии является использование *S. boulardii* одновременно с применением антибиотиков в сочетании с последующим приемом *S. boulardii* в течение, по меньшей мере, двух недель [36].

При проведении еще одного исследования с участием здоровых добровольцев изучался антибиотико-ассоциированный дисбиоз и его терапия *S. boulardii*. В качестве метода обнаружения видов бактерий использовалось пиросеквенирование гена 16S рРНК. Применение антибиотиков привело к значимым изменениям состава микрофлоры, которые были существенно ослаблены в результате действия *S. boulardii*. В тех случаях, когда терапия *S. boulardii* проводилась одновременно с приемом антибиотиков, имело место предотвращение развития антибиотико-ассоциированной диареи ($P < 0,05$) [3].

Таким образом, применение в схемах лечения *S. boulardii* способствует более быстрому восстановлению микрофлоры кишечника после перенесенных заболеваний, сопровождающихся диареей, а также обеспечивает определенную защиту от дисбиоза в случае применения антибиотиков.

Нормальную микрофлору здорового кишечника можно подразделить на основные группы микроорганизмов: те, которые обычно присутствуют в кишечнике у всех здоровых людей, и те, которые встречаются только в отдельных популяциях. То есть, в зависимости от энтеротипа индивидуума количество специфических бактерий в кале может варьировать. При дисбиозе, помимо изменения соотношения различных штаммов микроорганизмов, то же самое происходит с толщиной и плотностью слизи. Это явление можно объяснить тем, что некоторые виды бактерий, особенно патогенных, питаются олигосахаридами муцинов, отрицательно влияя на целостность слизи, повышая ее проницаемость и открывая себе и другим бактериям путь к эпителиальным клеткам. Именно поэтому полимикробная инфекция, к которой приводит, в том числе, поврежденный слизистый барьер, является признаком воспалительных заболеваний, таких как язвенный колит [37]. При хронической идиопатической диарее обнаружено увеличение толщины фекального слоя слизи. Однако, поскольку фекальный слой слизи содержит большое количество перегородок и зачастую неоднороден, увеличение его толщины (265 ± 266 мкм) не приводит к повышению стабильности. Показано, что в результате применения *S. boulardii* слой слизи становится тоньше (сокращается до 96 ± 118 мкм, $P = 0,002$). После прекращения терапии *S. boulardii*, наблюдается повторное утолщение слоя слизи [3].

Bacteroidales – грамтрицательные облигатные анаэробные палочковидные бактерии, играют ключевую роль в процессе расщепления сложных молекул белков и углеводов до более простых в ЖКТ. Бактерии семейства *Bacteroidaceae* (род *Bacteroides*) и семейства *Prevotellaceae* (род *Prevotella*) преобладают в норме в микробиоте ТК и их можно отнести к представителям основной микрофлоры. Бактерии семейства *Porphyromonadaceae* (включая *Porphyromonas* и *Parabacteroides*) имеют меньшее представительство в микробной популяции

кишечника. Выявлено, что при язвенном колите наблюдается снижение концентрации бактерий семейств *Bacteroidaceae/Prevotellaceae* [2].

Бактерии *Bacteroidales* способны использовать муцин в процессе жизнедеятельности. Этим можно объяснить их колонизацию на слизистой оболочке кишки при воспалительных заболеваниях. Как показало исследование, диарея сопровождается значительным уменьшением концентрации бактерий *Bacteroidaceae* в сочетании с *Prevotellaceae* (Ваc303 зонд124). Во время терапии *S. boulardii* количество *Bacteroidales* существенно возрастает, хотя полного восстановления до нормального уровня нет. У пациентов с ВЗК концентрация бактерий *Bacteroidaceae/Prevotellaceae* также сокращается, однако при применении *S. boulardii* их количество снова существенно возрастает, приближаясь к нормальному уровню (полной нормализации не наблюдалось) [2, 3].

Микроорганизмы семейства *Lachnospiraceae* (син. – «Группа *Clostridium coccoides–Eubacterium rectale*», «Кластер *Clostridium XIVa* и *XIVb*» или «Группа *Roseburia*») являются ферментативными, часто спорообразующими облигатными анаэробными бактериями и известны как основные продуценты КЦЖК. Это основная группа бактерий в составе фекальной флоры (7–29%). Члены семейства *Ruminococcaceae* (син. – «Группа *Clostridium leptum*», «Кластер *Clostridium IV*», «Группа *Faecalibacterium prausnitzii*» или «Группа *Ruminococcus*»), как и бактерии семейства *Lachnospiraceae*, являются облигатными анаэробами и основными продуцентами бутирата, ацетата, лактата, формиата и водорода. Их концентрация составляет 6–39% всех фекальных бактерий [39, 40]. Сокращение концентрации *Ruminococcaceae* наблюдается при ВЗК. Установлено, что бактерии *F. prausnitzii* чрезвычайно чувствительны к кишечным расстройствам, а их полное отсутствие в образцах кала указывает на активную стадию болезни Крона. В то же время, с этими бактериями связаны противовоспалительные эффекты. При идиопатической диарее и СКК снижается уровень концентрации как *Lachnospiraceae*, так и *Ruminococcaceae*. В результате терапии *S. boulardii* отмечено увеличение концентрации *Lachnospiraceae* параллельно с увеличением уровня КЦЖК [40–42].

Бактерии *Lactobacillales*, включая *Lactobacillaceae*, *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae* составляют незначительную часть микробиоты здорового кишечника. Однако они могут выступать в качестве заквасочной культуры не только для ферментации нутритивных компонентов, но и при восстановлении микробиоты кишечника. Именно поэтому они широко используются в качестве пробиотиков. Так у пациентов с СКК наблюдалось значительное увеличение концентрации *Lactobacilli*, которая имела тенденцию уменьшаться при приеме *S. Boulardii* [35].

Концентрация *Bifidobacteria* изменяется при дисбиозе, но вновь снижается после нормализации состава микрофлоры. По этой причине они являются микробными индикаторами для определения дисбиотических состояний, например, после инсульта [2]. Несколько исследований подтвердили увеличение концентрации *Bifidobacteriaceae*

при различных типах диареи. У пациентов с СКК было отмечено восстановление концентрации до нормального уровня *Bifidobacteria* после терапии *S. boulardii*. Применение *S. boulardii* в сочетании с антибиотиками сокращает антибиотик-ассоциированную супрессию *Bifidobacteriaceae* [1, 36, 43].

Множество кишечных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* можно отнести к мукотропным, их концентрация высока непосредственно в фекальном слое слизи или вблизи него. Тем не менее, центральная часть калового цилиндра также содержит *Enterobacteriaceae* (различные виды) в небольшой концентрации, которая в кале здорового человека составляет около 0,1%. *Enterobacteriaceae* – факультативные анаэробы и в кишечнике могут существовать за счет ферментации различных углеводов до лактата и других метаболитов. Способность большинства представителей *Enterobacteriaceae* получать энергию посредством диссимилятивного поглощения нитратов, обеспечивает их выраженным преимуществом при воспалении, когда концентрация нитратов увеличивается и становится доступной вместе с нерасщепленными углеводами. Особым случаем является использование респираторного акцептора электронов тетрагидрата для анаэробного расщепления этаноламина. Это способствует увеличению количества определенных штаммов *Salmonella*. При инфекции тетрагидрат образуется через окисление эндогенных соединений серы активными формами кислорода [44]. В целом, проведение исследований показало увеличение числа бактерий семейства *Enterobacteriaceae* при дисбиозе, в частности, в слизистом слое. Прежде всего, это относится к патогенным бактериям семейства *Enterobacteriaceae* – *S. typhimurium* или определенных штаммов *E. coli*. [43]. Исследования подтвердили, что терапия *S. boulardii* приводит к выраженному сокращению количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, возвращая их концентрации к нормальному уровню.

Akkermansia – бактерия, которая является индикатором состояния кишечной слизи. В результате терапии антибиотиками наблюдалось существенное увеличение концентрации *Verrucomicrobia*, особенно *Akkermansia muciniphila*. При хронической идиопатической диарее концентрация данных бактерий увеличивается вместе с толщиной слизистого слоя и количеством слизистых полос в кале. При ожирении, концентрация *Akkermansia* снижается, что указывает на более тонкий, ослабленный слизистый слой, через который метаболиты эндотоксинов проникают в кровоток и вызывают хроническое воспаление, связанное с ожирением. Концентрация *Akkermansia* возвращается к нормальному уровню, если при хронической идиопатической диарее применяются *S. boulardii*. Одновременно с этим происходит сокращение объемов избыточной, но нестабильной слизи [45]. Концентрация бактерий *Akkermansia*, в частности, *A. muciniphila*, резко сокращается в результате антибиотик-ассоциированного дисбиоза, а ее восстановление происходит очень медленно. Терапия *S. Boulardii* способствует восстановлению концентрации до нормального уровня и сопровождается регенерацией стабильного слизистого слоя необходимой толщины [2, 46].

Заключение

В литературе описывается большое количество родов бактерий – потенциальных представителей микробиоты, и абактериальных микроорганизмов (архей, грибов, эукариот и вирусов). Особого внимания заслуживает изучение роли метаногенов в толстой кишке. Взаимодействие кишечной микробиоты со *S. boulardii* может явиться предметом будущих исследований. Однако, исследование композиционного состава экосистемы кишечника – крайне сложная задача, особенно, если учесть, что заселенность бактериями составляет до 10^{12} бактерий/г. Другая задача, которую предстоит решить исследователям – выяснение пространственных отношений различных видов микроорганизмов в здоровом кишечнике, во время болезни и их лечении.

В настоящее время доказано, что штамм *S. boulardii* CNCM I-745 обладает огромным потенциалом для профилактики диареи и восстановления микробиоты после заболевания. *S. boulardii* способствует уменьшению антибиотик-ассоциированной

супрессии микробиоты и помогают более быстрому ее восстановлению после терапии антибиотиками. Также доказана эффективность применения *S. boulardii* при дисбиотических нарушениях, обусловленных синдромом короткой кишки, хронической идиопатической диареей и зондовым питанием.

Благодаря своим разнообразным механизмам действия, штамм *S. boulardii* CNCM I-745 весьма перспективный для использования при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника или даже запоре. Применение *S. boulardii* способно предотвратить распространение вспышек диареи, в том числе, в развивающихся странах, где она является частой причиной смерти, особенно у детей.

Дополнительный потенциал *S. boulardii* может быть связан со стабилизацией микрофлоры кишечника в целом у людей, находящихся в группе риска: пожилых, страдающих от диабета, с избыточной массой тела, курильщиков, а также при стрессе.

Литература

1. Бухарин О. В., Перунова Н. Б., Иванова Е. В. Бифидофлора при ассоциативном симбиозе человека. – Екатеринбург: УРО РАН, 2014. – 211 с.
2. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М.: Фонд социальной педиатрии. – 2006. – 414 с.
3. Мор М., Свидзинский А. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствуют восстановлению микробиоты кишечника после дисбактериоза на фоне диареи. Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология, 2015, № 8, с. 237–255
4. Хавкин А. И., Комарова О. Н. Нарушение микробиоты кишечника у детей. Пособие для врачей. М: РНИМУ. – 2016. – 48 с.
5. Хавкин А. И., Комарова О. Н. Эффективность поликомпонентных пробиотических препаратов, включающих штаммы *Lactobacillus Acidophilus* LA – 14, *Lactobacillus reuteri* и *Bifidobacterium lactis* при функциональных нарушениях пищеварения у детей раннего возраста: результаты проспективного, открытого, наблюдательного исследования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2017, выпуск 141, № 5, с. 57–64
6. Бухарин О. В. Инфекционная симбиология – новое понимание старых проблем//Вестник Российской академии наук. – 2016. – Т. 86. – № 10. – С. 915–920
7. Kuwahara A. Contributions of colonic short-chain fatty acid receptors in energy homeostasis. *Front Endocrinol.* 2014; 5:144.
8. Abreu M. T. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):131–144.
9. Kim Y. S., Ho S. B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010; 12(5): 319–330.
10. O’Keefe S. J., Ou J., Delany J. P. et al. Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2011; 2(6):138–145.
11. Voth D. E., Ballard J. D. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):247–263.
12. Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun.* 2013;4:1829.
13. MacKenzie D. A., Defernez M., Dunn W. B. et al. Relatedness of medically important strains of *Saccharomyces cerevisiae* as revealed by phylogenetics and metabolomics. *Yeast.* 2008; 25(7): 501–512.
14. Barc M. C., Charrin-Sarnel C., Rochet V. et al. Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: influence of *Saccharomyces boulardii*. *Anaerobe.* 2008; 14(4): 229–233.
15. Graff S., Chaumeil J. C., Boy P., Lai-Kuen R., Charrueau C. Influence of pH conditions on the viability of *Saccharomyces boulardii* yeast. *J Gen Appl Microbiol.* 2008; 54(4): 221–227
16. McFarland L. V. Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open.* 2014; 4(8): e005047.
17. Kelesidis T., Pothoulakis C. Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012; 5(2): 111–125.
18. Barreto-Bergter E., Figueiredo R. T. Fungal glycans and the innate immune recognition. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4:145.
19. Samuelsen A. B., Schrezenmeier J., Knutsen S. H. Effects of orally administered yeast-derived β -glucans: a review. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58(1): 183–193.
20. Vannucci L., Krizan J., Sima P. et al. Immunostimulatory properties and antitumor activities of glucans (Review). *Int J Oncol.* 2013; 43(2):357–364.
21. Goodridge H. S., Reyes C. N., Becker C. A. et al. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a ‘phagocytic synapse’. *Nature.* 2011;472(7344):471–475.
22. Buccigrossi V., Laudiero G., Russo C. et al. Chloride secretion induced by rotavirus is oxidative stress-dependent and inhibited by *Saccharomyces boulardii* in human enterocytes. *PLoS One.* 2014;9(6): e99830.

23. Oeztuerk H., Schroeder B., Beyerbach M., Breves G. Influence of living and autoclaved yeasts of *Saccharomyces boulardii* on in vitro ruminal microbial metabolism. *J Dairy Sci.* 2005; 88(7): 2594–2600.
24. Buts J.P., De Keyser N., Marandi S. et al. *Saccharomyces boulardii* upgrades cellular adaptation after proximal enterectomy in rats. *Gut.* 1999; 45(1): 89–96.
25. Czerucka D., Piche T., Rampal P. Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(6): 767–778.
26. Buts J.P., Dekeyser N., Stilmant C., Delem E., Smets F., Sokal E. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res.* 2006; 60(1): 24–29.
27. Tiago F. C., Martins F. S., Souza E. L. et al. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics. *J Med Microbiol.* 2012; 61(Pt 9): 1194–1207.
28. Martins F. S., Dalmaso G., Arantes R. M. et al. Interaction of *Saccharomyces boulardii* with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium protects mice and modifies T84 cell response to the infection. *PLoS One.* 2010; 5(1): e8925.
29. Gedek B. R. Adherence of *Escherichia coli* serogroup O 157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses.* 1999; 42(4): 261–264.
30. Zbinden R., Gonczi E.-E., Altwegg M. Inhibition of *Saccharomyces boulardii* (nom. inval.) on cell invasion of *Salmonella typhimurium* and *Yersinia enterocolitica*. *Microb Ecol Health Dis.* 2011; 11(3). ISSN 1651–2235.
31. Ducluzeau R., Bensaada M. [Comparative effect of a single or continuous administration of “*Saccharomyces boulardii*” on the establishment of various strains of “*candida*” in the digestive tract of gnotobiotic mice]. *Ann Microbiol.* 1982; 133(3): 491–501. French.
32. Kamada N., Chen G. Y., Inohara N., Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14(7): 685–690.
33. Everard A., Matamoros S., Geurts L., Delzenne N. M., Cani P. D. *Saccharomyces boulardii* administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *MBio.* 2014; 5(3): e01011–e01014.
34. Vanhoutte T., De Preter V., De Brandt E., Verbeke K., Swings J., Huys G. Molecular monitoring of the fecal microbiota of healthy human subjects during administration of lactulose and *Saccharomyces boulardii*. *Appl Environ Microbiol.* 2006; 72(9): 5990–5997.
35. Osowska S., Swidsinski A., Kulik Z., Lawinski M., Pertkiewicz M. Impact of *Saccharomyces boulardii* on colonic microbiota and plasma lactate in short bowel syndrome patients on long term parenteral nutrition. *Dig Dis Week.* 2013; 144(5): s895.
36. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. *Saccharomyces boulardii* prevents the antibiotic induced changes in colonic microbiota. *Gastroenterology.* 2013; 144 (5 Suppl 1): S-824.
37. Chen S. J., Liu X. W., Liu J. P., Yang X. Y., Lu F. G. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9468–9475.
38. Yutin N., Galperin M. Y. A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia. *Environ Microbiol.* 2013; 15(10): 2631–2641.
39. Vital M., Howe A. C., Tiedje J. M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *MBio.* 2014; 5(2): e00889. NCBI Taxonomy Browser. Taxonomy Browser. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>. Accessed July 2, 2015.
40. Kabeerdoss J., Sankaran V., Pugazhendhi S., Ramakrishna B. S. Clostridium leptum group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:20.
41. Sokol H., Pigneur B., Watterlot L. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(43): 16731–16736.
42. Qiu X., Zhang M., Yang X., Hong N., Yu C. Faecalibacterium prausnitzii upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis. *J Crohns Colitis.* 2013; 7(11): e558–e568
43. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Kruger M., Kirsch S. Central nervous system and the colonic bioreactor: analysis of colonic microbiota in patients with stroke unravels unknown mechanisms of the host defense after brain injury. *Intest Res.* 2012; 10(4): 332–342.
44. Staib L., Fuchs T. M. From food to cell: nutrient exploitation strategies of enteropathogens. *Microbiology.* 2014; 160(Pt 6): 1020–1039.
45. Dubourg G., Lagier J. C., Armougom F. et al. High-level colonisation of the human gut by Verrucomicrobia following broad-spectrum antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41(2): 149–155.
46. Bradlow H. L. Obesity and the gut microbiome: pathophysiological aspects. *Hormone Mol Biol Clin Invest.* 2014; 17(1): 53–61

Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС».

Мнение авторов может не совпадать с мнением ООО «БИОКОДЕКС».