

Probiotiká

O probiotických preparátoch sa toho už popísalo mnoho. Ich používanie sa odporúča pri antibiotickej liečbe ako podpora pre stabilizáciu črevných baktérií, ako živé baktérie, ktoré dokážu podporiť imunitný systém. Ako baktérie, ktoré pomáhajú pri liečbe atopických ekzémov a ako baktérie, ktoré sa v prenesenom význame slova u množstva ľudí dajú použiť ako zázračná pilulka na „čokoľvek“. Podobná situácia nastala keď Alexander Fleming objavil látku, nakoniec izolovanú z mikroskopickej huby *Penicillium*, ktorú nazval penicilín. Vtedy sa začala éra antibiotík a na chvíľu sa v povedomí ľudí zdalo, že antibiotiká sú lieky na všetko. Používali sa v takej veľkej miere, na akékoľvek ochorenie, aj na také, ktoré s bakteriálnou infekciou nemalo nič spoločné. Nakoniec sme sa ocitli v dobe, ktorej viacerí vedci hovoria „pred-antibiotická doba“. Dnes už vieme, že nie je možné antibiotiká predpisovať bez zodpovednosti, no aj tak bojujeme s baktériami, ktoré budú pre svoj rýchly vývoj a rast, vždy o krok vpred, ak nie o niekoľko krokov. Čo sa týka probiotík, na rozdiel od antibiotík sa tieto dajú kúpiť bez lekárskeho predpisu a na pulkoch predajní ich existuje mnoho rôznych druhov od rôznych výrobcov. Všetci výrobcovia sa predbiehajú v marketingovej reklame, ktorí z nich má tie svoje probiotiká najlepšie a najkvalitnejšie.

Pripomeňme si tie najdôležitejšie funkcie probiotík, o ktorých sa vo vedeckých kruhoch píše:

Probiotiká a imunitný systém

Existuje viacero štúdií na túto problematiku, spomenieme však jeden z mnohých článkov, ktorý bol publikovaný v časopise *The American Journal of Clinical Nutrition* v roku 2001 autormi Isolauri a kolektív. Tí spracovali tématiku probiotík a imunitného systému do podoby rozsiahleho článku s množstvom informácií. Tie zásadné sú a píše sa, že gastrointestinálny trakt je jednou z bariér proti antigénom, ktoré sa k nám dostávajú z mikroorganizmov a potravín, ktoré denne konzumujeme. Že generovanie imunofyziologickej regulácie v črevách závisí od vytvorenia pôvodného spoločenstva mikroorganizmov. To viedlo k zavedeniu postupov, kde sa probiotické prospešné mikroorganizmy začali používať v terapeutických procesoch. Medzi možné mechanizmy probiotickej liečby patrí napríklad neimunologická ochrana čreva zvýšením a normalizovaním črevného spoločenstva mikroorganizmov. V preklade to znamená, že ak sa v čreve vyskytuje viac baktérií, resp. ich druhové zastúpenie je vyššie, a dokážu obsadiť priestor epitelu v čreve, je potom pre patogénne mikroorganizmy ťažšie preraziť túto bariéru a poškodiť svojho hostiteľa. Ďalším možným mechanizmom probiotickej liečby je zlepšenie imunologickej bariéry čreva, najmä prostredníctvom reakcií intestinálneho imunoglobulínu A a zmiernenia intestinálnych zápalových reakcií, prostredníctvom stabilizujúcich účinkov na črevo. Mnohé účinky probiotík sú sprostredkované prostredníctvom imunitnej regulácie, najmä však

prostredníctvom pro-zápalových a proti-zápalových cytokynínov. Všetky tieto informácie naznačujú, že sa probiotiká dajú použiť ako inovatívne nástroje na zmiernenie črevného zápalu, normalizáciu dysfunkcie sliznice čreva a zníženie hypersenzitívnych reakcií. Viaceré vtedajšie štúdie naznačili, že existujú rozdiely v imunomodulačných účinkoch rôznych druhov probiotických kultúr. Okrem toho boli zistené aj rôzne regulačné účinky u zdravých jedincov a u pacientov zo zápalovým ochorením. Tieto výsledky naznačili, že špecifické imunomodulačné vlastnosti probiotických baktérií by sa mali charakterizovať pri vývoji klinických aplikácií pre rozšírené cieľové populácie.

Probiotiká a antibiotiká

Opäť by sme mohli vyberať z množstva štúdií, ktoré boli v tomto smere už vykonané. Vo viacerých štúdiách sa uvádza, ako sú probiotické preparáty pri alebo po antibiotickej liečbe vhodné. Existuje veľa štúdií, ktoré spracovávajú tému u zvierat a bolo potvrdených len málo na ľuďoch. Viac sa v štúdiách píše o protizápalových reakciách, ktoré probiotické preparáty v čase užívania tlmia. V jednej z nich, ktorú vypracoval Sartor v roku 2004 sa píše, že napr. Kronova choroba, ulcerózna kolitída alebo pouchitída sú spôsobené až príliš agresívnou imunitnou odpoveďou na podskupiny mikroorganizmov, ktoré sú súčasťou nášho črevného traktu a robia problémy pri geneticky predisponovaných jedincoch. Klinické štúdie v tomto smere naznačili, že sa pri tákychto ochoreniach mení relatívna rovnováha medzi agresívnymi a prospešnými baktériami v črevách. Antibiotiká v tomto prípade môžu selektívne meniť a znižovať inváziu sliznice čreva agresívnymi baktériami alebo globálne znižovať koncentráciu všetkých baktérií v čreve a tým zmierniť zápalové reakcie znížením počtu baktérií. Na druhej strane tu existuje možnosť probiotík, ako podávanie prospešných druhov baktérií, alebo podávanie pre človeka nestráviteľných oligosacharidov (prebiotiká), alebo v konečnom dôsledku aj kombinácie probiotík a prebiotík, kde sa môže po podaní obnoviť prevaha užitočných baktérií rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Vtedajšie štúdie nespĺňali kritéria založené na dôkazoch pre používanie týchto liečiv pri zápalových črevných ochoreniach, ale existovali viaceré, no nie úplne dôkladné štúdie a naznačovali tomu aj rozsiahle klinické štúdie, že napríklad metronidazol alebo ciprofloxaín môžu pomôcť pri liečbe Kronovej choroby alebo ileokolitídy a pouchitídy. V tejto štúdii probiotiká vyzerali ako sľubné terapeutické prostriedky pri liečbe v kombinácii s proti-zápalovými a imunosupresívnymi látkami.

Probiotiká a obezita

Autori Arora s kolektívom v časopise *Nutrition* v roku 2013 vydali článok o probiotikách, interakcii s črevnými mikroorganizmami a ich potenciálom proti obezite. V článku spomínajú, že obezita je metabolická porucha, ktorá postihuje ľudí po celom svete. V ich

pilotnej štúdií sa svojho času venovali pochopeniu kompozície intestinálnych mikrobiálnych látok a ich dôsledkov na extraintestinálne metabolické ochorenie (obezitu). Domnievali sa, že akákoľvek zmena, ktorá pozmení črevné spoločenstvo mikroorganizmov môže mať vplyv na prevenciu pred patogenézou ochorenia. Probiotiká, ako živé organizmy už viackrát pri podávaní v dostatočnom množstve preukázali, že vedia zlepšiť zdravie svojmu hostiteľovi. V priebehu mnohých rokov boli probiotiká súčasťou ľudskej stravy vo forme rôznych fermentovaných potravín, ako napr. kyslá kapusta, jogurty a podobne, po celom svete. Ich vplyv na hostiteľa bol mnohokrát zdokumentovaný. Probiotiká s potenciálom proti obezite získali veľkú pozornosť, keď sa zistilo, že mikroorganizmy hrajú veľkú úlohu pri homeostáze črevného prostredia a akumulácii tuku. Ukázalo sa, že probiotiká interagujú s pôvodnými bakteriálnymi druhmi v čreve a menia ich vlastnosti, čo môže mať vplyv na metabolické dráhy, ktoré sa podieľajú na regulácii metabolizmu tukov. Základné cesty, ktorými sa riadi anti-obezivný účinok probiotík však zatiaľ ostáva neobjasnený. Vo svojej práci však zistili, že probiotiká prispievajú k zmenám mikrobiálneho zloženia v črevách, zmenám ich rastu, metabolizmu a využívania živín a zdá sa, že tieto zmeny vyvolávajú následnú zmenu v metabolizme tukov svojho hostiteľa. V ich štúdií tiež probiotiká vykázali vlastnosti, ktoré viedli k zníženiu hmotnosti u zvierat aj ľudí. Druhovú špecifitu zloženia probiotík však spôsobila problémy pri niektorých vyhradených dráhach v metabolizme. Je v tomto smere potrebné získať oveľa viac informácií, ktoré by mohli viesť k lepšiemu pochopeniu a odhaliť aj tie najmenšie rozdiely na mikrobiologických a metabolických úrovniach, aby sa bol schopný potenciál probiotík využiť pri zlepšovaní stavu obezity a súvisiacich ochoreniach metabolizmu.

Nové poznatky

Vedeckých článkov o pozitívnych účinkoch probiotík existuje veľké množstvo. Všetky oblasti výskumu majú aj svoju druhú stránku, tak ako tomu bolo aj v prípade antibiotík, o ktorých sme písali vyššie. S príchodom moderných metód a techník pre identifikáciu mikroorganizmov a odhaľovania ich vplyvu na ľudský organizmus, prišli aj nové správy týkajúce sa probiotických preparátov. Čiže ako sa hovorí, nie je vždy zlato čo sa blyští. Ak sa nad tým zamyslíme, celý vývoj vedy počas našej histórie odhaľoval vždy viac a viac informácií o veciach, s ktorými sme prichádzali do styku. V prípade živých organizmov sme sa možno s probiotikami unáhli a začali sme ich používať skoro denne, bez toho aby sme vedeli aký to môže mať dopad na naše zdravie. Podobne ako to bolo z antibiotikami. Môžeme si vytvoriť takú paralelu probiotiká verzus napr. rybičky v akváriu. Ak si predstavíte rybičku v akváriu, tá bola šľachtená stále len v podmienkach akvárií, v relatívne sterilnom prostredí, odchovaná na pripravenom krmive. Ak by sme takúto rybičku pustili do voľnej prírody, hoci i do prostredia, odkiaľ pochádzajú jej predkovia, asi by dlho neprežila. Teraz sa

vráťme k probiotikám. Prestavte si baktérie, ktoré sa kultivujú v sterilných podmienkach na agaroch, resp. živných médiách, a zrazu sa ocitnú v prostredí plnom baktérií, niekde v hrubom čreve. Takýmto, resp. podobným výskumom sa zaoberali aj nasledujúce články, v ktorých sa uvádza, že antibiotiká nemajú až také schopnosti aké sa im doposiaľ pripisovali a nefungujú všade a vždy rovnako. Výskum okolo probiotík bude ešte potrebovať veľa času aby sa presne popísali mechanizmy, ktorými sa riadia a ako ich správne pochopiť aby sme ich mohli využiť naplno a v náš prospech.

Rekonštrukcia mikrobiómu probiotikami po antibiotickej liečbe

Nasledujúce riadky patria autorom Suez a kolektív, ktorí v roku 2018 vydali článok s názvom *Post-Antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT* v časopise *Cell*. Tí vo svojom článku spomínajú, že probiotiká sa široko predpisujú pri prevencii pred dysbiózou (tzn. strata mikrobiálnej harmónie, nepriaznivá zmena mikrobiálneho spoločenstva), ktorá je často krát spojená s používaním antibiotík, kedy antibiotiká zlikvidujú aj patogény, ale aj prospešné druhy. Aj zo svojich výsledkov konštatujú, že rekonštrukcia mikrobiálneho spoločenstva po užívaní antibiotík s využitím probiotík, je doposiaľ neoveriteľná a teraz s využitím najmodernejších metód identifikácie mikroorganizmov ukazuje v ich neprospech. Vo svojej štúdií skúmali viacero probiotických preparátov a snažili sa po antibiotickej liečbe a vyhubení pôvodných mikroorganizmov zrekonštruovať homeostatický status v čreve pomocou týchto probiotík. Testovali svoje hypotézy ako u myší tak u ľudí. Keď po antibiotickej liečbe použili pre prinávrátenie pôvodného stavu v črevách probiotiká, rekonvalescencia trvala dokonca dlhšie ako u tých pacientov, ktorým nepodávali po antibiotikách žiadne probiotiká. Vysvetliť by sa to dalo nasledovným spôsobom. Ak vyhubíme v črevách baktérie pri konzumácii antibiotík, uvoľnia sa väzobné miesta, ktoré po požití probiotík obsadia práve probiotiká, resp. živé organizmy, ktoré pochádzajú z kapsúl. Črevo, však nemá presne definované mikrobiálne spoločenstvo u každého rovnako a tak prinávrátenie pôvodného spoločenstva mikroorganizmov, trvá oveľa dlhšie, ako pri tých pacientoch kde sa probiotiká nekonzumovali vôbec. Práve že naopak, u pacientov, ktorým sa nepodávali žiadne probiotiká, sa pôvodné mikrobiálne spoločenstvo prinávratilo oveľa skôr. Keď testovali probiotiká *in vitro* (v laboratórnych podmienkach) tak baktérie z rodu *Lactobacillus* a látky, ktoré produkovali inhibovali mikroorganizmy probiotické. Čiže v skratke to znamená že, ak po antibiotickej liečbe užívame probiotiká alebo súčasne s liečbou, môže nastať situácia kedy sa pôvodné mikrobiálne spoločenstvo obnoví oveľa pomalšie ako pri neužívaní probiotík vôbec.

Prežiteľnosť probiotík

V nasledujúcej štúdii, ktorú publikovali autori Zmora a kolektív v roku 2018 v časopise Cell, sa venovali prežiteľnosti probiotík v gastro-intestinálnom trakte. V ich článku popisujú, že probiotiká ako empirické baktérie sú bežne konzumované aj zdravými jedincami ako prostriedok na zlepšenie kvality ich života a pri prevencii pred chorobami. Ľudia tak robia aj napriek tomu, že neexistujú žiadne dôkazy o tom, že by probiotiká dokázali účinne kolonizovať črevo a pretrvať v ňom po celý čas, resp. aj po ich konzumácii. Autori v tomto výskume použili najmodernejšie meta-genomické techniky, ktoré dokážu identifikovať všetky mikroorganizmy v prostredí čreva a zároveň zistiť aj ich počty. Takouto metódou charakterizovali spoločenstvo mikroorganizmov u myši aj ľudí v stolici a na sliznici. Výsledky ukázali, že len malé percento mikroorganizmov koreluje v týchto dvoch prostrediach. Po podávaní probiotík zistili, že probiotiká zostávajú v živom stave aj po prechode tráviacim traktom. Tento test urobili na 11 kmeňoch, ktoré sa v probiotických pilulkách vyskytujú najčastejšie. Pri testoch na myšiach sa podané probiotické kultúry mikroorganizmov v črevách myši stretli s veľkým odporom pôvodných druhov, no u ľudí sa podarilo čiastočne kolonizovať mukózne povrchy sliznice, aj keď iba na regionálnej úrovni. Tie však boli ovplyvnené vlastnosťami hostiteľa a jeho pôvodného mikrobiálneho spoločenstva. V skratke, nie u každého človeka sú podmienky pre prospešné využitie probiotík na rovnakej úrovni. V stolici sa probiotiká nedali sledovať, pretože aj u ľudí u ktorých sa probiotické kmene usídlili na sliznici, aj u ľudí u ktorých nie, v oboch prípadoch sa vylučovali v nerozoznateľných množstvách. Z celkového ich výsledku platí, že nie je možné využívať probiotiká všeobecne a na každého z nás platí iný prístup, tak ako máme jedinečnú genetiku (DNA), tak ako máme jedinečné odtlačky prstov, ako máme jedinečnú skladbu dúhovky, tak máme aj jedinečnú skladbu mikrobiálneho spoločenstva v našom aj na našom tele. Preto je použitie probiotík všeobecne obmedzené a je potrebné pri každom človeku brať do úvahy jeho jedinečnosť a vybrať ten správny probiotický prístup.

Čaká nás ešte dlhá cesta k úplnému pochopeniu samých seba. Prírode trvalo niekoľko miliárd rokov kým vytvorila to čo vidíme okolo seba dnes. Preto nemôžeme čakať, že mi to zistíme za takú krátku dobu.

Ing. Lukáš Hleba, PhD.

SPU v Nitre, FBP, Katedra mikrobiológie

Použitá literatúra:

Isolauri, E., Sütas, Y., Kankaanpää, P., Arvilommi, H., & Salminen, S. (2001). Probiotics: effects on immunity-. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 444s-450s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>

Sartor, R. B. (2004). Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology*, 126(6), 1620-1633. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.024>

Arora, T., Singh, S., & Sharma, R. K. (2013). Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition*, 29(4), 591-596. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.017>

Suez, J., Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., ... & Horn, M. (2018). Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell*, 174(6), 1406-1423. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>

Zmora, N., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Mor, U., Dori-Bachash, M., Bashiardes, S., ... & Federici, S. (2018). Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, 174(6), 1388-1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>

Ilustračný obrázok: Ben. 2016. Probiotic supplement guide. Muay Thai Pros.

Link: <http://muaythaipros.com/probiotic-supplement-guide/>