

## Пребиотиците и влиянието им върху човешкото здраве

Цветеслава Игнатова-Иванова, Радослав Иванов, Илия Илиев, Искра Иванова

**Prebiotics – potential and impact on human health** : A prebiotic is “a non-digestible food ingredient that beneficially affects the host by selectively stimulating the growth and/or the activity of one or a limited number of bacteria in the colon”. Prebiotics are like other carbohydrates that reach the cecum, such as nonstarch polysaccharides, sugar alcohol, and resistant starch, in being substrates for fermentation. In the large intestine, prebiotics, in addition to their selective effects on bifidobacteria and lactobacilli, influence *manu* aspects of bowel function through fermentation. Short-chain fatty acids are a major product of prebiotic breakdown, but as yet, no characteristics pattern of fermentation acids has been identified [13].

**Key words:** prebiotics, fermentation, fatty acids .

### ВЪВЕДЕНИЕ

Пребиотиците са селективно ферментиращи се добавки, които позволяват специфична промяна и в двете състава и/или активността в стомашно-чревната микрофлора, като влияят положително на хората и човешкото здраве [18,37]. Според тази нова дефиниция се изравняват понятията «пребиотици» и «бифидогенен ефект». Пребиотиците или по-скоро бифидогенния ефект зависят от типа и концентрацията на бифидобактериите в дебелото черво на човека и това не е просто количествен резултат за съществуващо родство. За да могат хранителните компоненти да се класифицират като пребиотици е необходимо те да притежават следните характеристики, които да бъдат доказани чрез *in vitro* и *in vivo* тестове:

1. Да са несмилаеми – да са резистентни на стомашните киселини, храносмилателните ензими и чревната абсорбция;
2. Да се ферментират от чревната микрофлора;
3. Да са способни към селективно стимулиране на растежа и активността на чревните бактерии [18,25,34,37].

Много важно за влиянието на пребиотиците върху селективното разпространение на полезната микробиална популация е тяхното въздействие върху метаболитната активност на микрофлората. Пребиотиците могат да стимулират автохтонните бактерии не само към активен растеж, но и към продуциране на компоненти, които влияят положително върху здравето (фиг.1) [24]. В резултат на ферментацията на въглехидратите в червата се продуцират късо верижни мастни киселини и млечна киселина, които са важен фактор, определящ рН на чревния лумен. Повече от около 300 mmol/ml от късо верижните мастни киселини се продуцират ежедневно и преобладават в лумена на червата [14]. Три са основните мастни киселини: ацетат (60%), пропионат (20%) и бутират (18%), които се залавят за колоноцитите и активно се метаболизират [23,31]. Мастните киселини имат силно влияние върху метаболизма на хората. Ацетатът и пропионатът намаляват продуцирането на холестерол [44].

Пребиотиците увеличават концентрацията на ацетата и лактата при ферментацията от млечнокиселите бактерии и бифидобактериите. Дългите вериги на несмилаеми въглехидрати позволяват да се стимулира метаболизма на бактериите в по-крайните дялове на храносмилателния тракт, тъй като се забавя ферментацията им, докато късите вериги се усвояват лесно. Бактериите в правото черво често са “гладуващи” и подлагат на протеолиза мъртвите клетки и последователно ферментират освободените аминокиселини. В резултат на това се продуцират цитотоксични (гнилостни) метаболити.



Балансът между “ферментацията” - формиране на късоверижни мастни киселини и “гниенето” - формирането на фенолни компоненти, като скатол, индол и крезол е много важен за изясняване на пребиотичното действие [7,41].

Способността на инулина да увеличава количеството на *Bifidobacterium sp.* и отчасти *Lactobacillus* е показано в различни изследвания [1,2,6,33]. *Bifidobacterium lognum* и *B. bifidum* много добре се развиват в присъствието на олигофруктоза [6,33], която представлява кратковерижни фрагменти инулин (от 2 до 8 молекули фруктоза). Тази олигофруктоза обаче се усвоява от бактериите в началото на дебелото черво за около 5 часа. За бифидобактериите, които населяват крайните отдели на дебелото черво тази олигофруктоза не достига, а всъщност възпалителните процеси и онкологичните проблеми възникват именно там. Това налага чрез съвременни биотехнологични методи да се произвежда инулин-дълговерижна форма (до 60 молекули фруктоза), чиято метаболизация трае около 15 часа [12].

Данни от *in vitro* изследванията с ферментиращи хляба култури, показват как фруктоолигозахаридите специфично се ферментират от *Bifidobacterium* видове [29]. Така фруктоолигозахаридите стимулират растежът на тези микроорганизми [10]. Тези данни са допълнително потвърдени при *in vivo* експеримент с хора доброволци, които са поемали фруктоолигозахарид и инулин в количества от 15g на ден [22,30,33].

Хората, хранени с фруктоолигозахариди и инулин подобряват здравословното си състояние и се увеличава количеството на *Bifidobacterium* във фекалиите им [17]. За инулина е показано, как намалява коликти при опити с мишки [45]. Способността за усвояване на подобно разнообразие от субстрати показва как *Bifidobacterium* притежават редица специфични глюкозидази, които променят храните и позволяват тези бактерии да се приспособят и съревновават за средата с променливи условия [11].

В *in vivo* опити, храненето с 5% на грам тегло (w/l) галактоолигозахариди при мишки и хора води до увеличаване количеството на бифидобактериите и лактобацилите и намаляване количеството на ентеробактериите [16;38].

По данни на [27] е показано, че от трите изследвани вида *Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum* и *Lactococcus lactis* единствено видът *L. plantarum* е способен да метаболизира ксилоолигозахаридите, в резултат на което като краен продукт се продуцира повече етанол в сравнение с метаболизирането на други въглехидрати.

Необходимо е да се отбележи, че пребиотиците проявяват антиканцерогенна активност (фиг.1), която не е напълно изяснена, като се смята, че голямо значение за това има образуването на бутират. Бутиратът е основен източник на енергия за епителните клетки на червата, а ниската му концентрация е причина за диференциацията на животинските клетки, което води до поява на карциноми по чревните клетки [40]. Днес е изключително голям интереса към метаболитната функция на бутирата и той е предмет на значителни изследвания относно активността му като продукт от метаболизирането на пребиотиците.

Чрез опити върху животни и *in vitro* опити е показано, че млечнокиселите бактерии обитаващи стомашно-чревния тракт могат да инактивират някои карциноми, директно да инхибират нарастването на някои тумори и да инхибират бактериите, които могат да превръщат некарциномите в карциноми [32]. Taper et.al. [42] съобщава, как бавно нараства броят на имплантираните тумори при мишки хранени с инулин. Според Fontaine et.al. [21] инулина стимулира продуцирането на сулфамицин и намаляване на сиаломицина при плъхове и редуцира риска от рак на червата. Разпространения на тумори в дебелото черво и в други органи, като рак на гърдата при плъхове и мишки, метастази в белия дроб се намаляват при добавяне инулин или олигофруктоза от 5 до 15% [43].

За предпазване от ракови заболявания се дискутират следните механизми:

1. Продуциране на къси вериги мастни киселини в резултат на ферментацията на пребиотиците. По-киселото рН и модулиране на чревната флора, особено растежната стимулация на въглехидратите ферментирани от бактериите намаляват концентрацията на токсини, мутагени или генотоксични субстрати, бактериални метаболити, както и източници на вторични жлъчни киселини и ензими промотиращи карценоми;

2. Бутиратът поддържа регенерацията на чревния епител;

3. Имулна модулация.

Дали тези механизми са приложими за човешкото здраве и предпазване от рак е въпрос, на който днес все още е трудно да се отговори.

Пребиотичните олигозахариди могат също да подпомагат увеличаването на концентрациите на калций и магнезий в червата (фиг.1). Ниското рН в червата подобрява абсорбцията на тези минерали в дебелото черво и това вероятно се дължи на увеличаване на разтворимостта им. При опити с плъхове [39] е показано как при ниско рН се увеличава минерализацията на костите, инхибира се разрушаването им и се предпазва костната структура. Положителният ефект от костна минерализация е демонстриран още и при опити с прасета [39] и хора [3,19]. Това може да има положителен ефект за профилактиката на остеопорозата и остеоопенията [35,36]. Повишаването концентрацията на калция в червата подпомага за контролиране формирането на неразтворим жлъчен разтвор или соли на мастните киселини. Това може да редуцира потенциалния вреден ефект на жлъчният сок или мастните киселини върху всмукването в червата [35].

Вероятната антимикробна активност на пребиотиците може да даде отговор за промоторния им ефект върху увеличаване популацията на бифидобактериите и лактобацилите (Фиг.1). Те продуцират антимикробни субстанции и стимулират антигенната специфичност и неспецифичност на имунния отговор.

При опити с мишки хранени с инулин или олигофруктоза за 6 седмици се наблюдава увеличаване на Т- клетъчната активност, висока резистентност срещу микробни инфекции и ниска смъртност, когато са заразени с *Canida albicans*, *Listeria monosytogens*, *Salmonella Typhimurium* [8]. При плъхове с химично индуцирани колити прилагането на инулин води до антивъзпалителен ефект и редуцира повреждането на чревната лигавица [45]. В *in vivo* опити с хора олигофруктозата има имуностимулиращ ефект [9]. Използването на синбиотик, съдържащ галактоолигозахарид в комбинация с *B. breve* и *L. casei* има имунотрофичен ефект при инфекции на деца с ларинготрахео-езофагелазни проблеми [28].

Пребиотиците могат да намаляват нивото на някои нисши триглицериди, но механизмът на този ефект е неизвестен [15]. Според Jackson et.al. [26] олигофруктозата инхибира чернодробната липогенеза при мишки и последователно индуцира хипотриглицериден ефект. Потенциалният механизъм на този ефект включва метаболитно или генетично влияние на къси вериги карбоксилни киселини, ниска глициемия или инсулинемия или и двете. Намаляването на синтезата на триглицеридите от хепатоцитите *de novo* е една хипотетична възможност. Пребиотиците могат също да намалят нивото на общият холестерол и на – LDL холестерола в някои случаи. Отново механизма на възможния ефект е неясен. Пропионатът, продукт на олигозахаридната ферментация в дебелото черво може да инхибира специфичната редуктаза, която е лимитиращият етап в холестеролната синтеза (фиг.1).

Възможно е пребиотиците да влияят върху количеството на глюкозата в кръвта по няколко начина. Олигозахаридите могат да намалят времето за изпражнение на стомаха и/или да намалят времето за преминаване през тънките черва. Този път може да бъде за сметка на продуцираните късоверижните мастни киселини от олигозахариди в червата. Късо верижните мастни киселини в червата могат да

инхибират «стомашния глад» при консумация на различни храни. Тези мастни киселини също стимулират контракциите в илеума и съкращават изпразването му [20]. Като допълнение пропионат може да се инхибира глюконеогенезата чрез метаболитната си конверсия до метилмалонил-КоА и сукцинил-КоА. Тези метаболити могат да инхибират пируват карбоксилазата. Пропионатът може да намалява равнищата на свободните мастните киселини в плазмата. Високите нива на свободните мастни киселини намаляват усвояването на глюкозата и индуцира инсулинова резистентност. Накрая пропионатът може да стимулира гликолизата чрез метаболизирането на цитрата в хепатоцитите. Цитратът е алостеричен инхибитор на фосфофруктокиназата [5,17]. Поради ферментации в дебелото черво, приемането на високи количества пребиотици може да доведе до събиране на газове в червата и стомаха, коремни смущения, диарии и други нежелани реакции. При *in vivo* експерименти с 80 възрастни хора доброволци, приемащи големи количества олигофруктоза или инулин, се наблюдава най-малко един от следните симптоми (главоболие, уригване, събиране на газове, чревни контракции или стомашни разстройства) [4]. Тези странични ефекти на пребиотиците се наблюдават при приемане на 31-41g олигофруктоза или инулин, отговарящи на 0,04-0,06 g / на kg телесно тегло.

Остава спорен въпросът дали тези странични ефекти са свързани със състава на чревната микрофлора на всеки човек или високата чувствителност към газовете и другите продукти на пребиотичната ферментация.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Коршунов В.М., Володин В.В., Ефимов Б.А.2000. Дисбактериозы кишечника.№1,с.66-74.
- [2] Румянцев А.Г.2000. Дисбактериоз как индикатор здоровья и показание к терапии у детей: Национальный миф и научная реальность. // Детская больница,№1, с.75-77.
- [3] Abrams SA, IJ Griffin, KM Hawthorne, L Liang, SK Gunn, G Darlington, KJ Ellis.2005. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin – type fructans enhances calcium absorbtion and bone mineralizaion in young adolescents. Am J Clin Nutr 82: 471-476.
- [4] Absolonne J., M Jossart, P Coussement, M Roberfroid.1995. Digestive acceptability of oligofructose. Proc 1 Orafti Research Conf pp.151-160.
- [5] Amarowicz R.1999. Nutritional importance of oligosaccharides. Article in Polish. Roczn. Panstw Zaki Hig. 50:89-95.
- [6] Angus F., S. Smart and C. Shortt.2005. Prebiotic ingredients with emphasis on galacto-oligosaccharides and fructooligosaccharides. In Probiotic Dairy Products ed. Tamine, A. pp.120-137. Oxford: Blackwell Publishing.
- [7] Balongue J., C. Schumann, P. Quignon.1997. Scand. J. Gastroenterol. 32, Suppl.222, pp.41-44.
- [8] Buddington KK, JB Donahoo, RK Buddington.2001. Dietary oligofructose and inulin protect mice from eneric and systemic pathogtens and tumor inducers. J Nutr 132: 472-477.
- [9] Bunout D., S. Hirsch, M Pia de la Maza, C. Munoz, F. Haschke, P. Steenhout, P. Klassen, G. Barrera, V. Gattas, M. Petermann.2002. Effegts of prebiotics on the immune response to vaccination in the elderly. J Parenter Enteral Nutr 26:372-376.
- [10] Casas, I. A., F. W. Edens, and W. J. Dobrogosz. 1998. *Lactobacillus reuteri*: an effective probiotic for poultry and other animals, p. 475-518. In W. Salminen and A. Von Wright (eds.), Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects. Marcel Dekker, Inc, New York.

- [11] Crittenden, R.G.1999. Prebiotics. p.141-156. In G.W. Tannock (ed.), Probiotics: a critical review. Horizon Scientific Press, Wymondham, pp.141-156, Norfolk, United Kingdom.
- [12] Crittenden, R, A Laitila, P Forssell, J Matto, M Saarela, T Mattila-Sandholm, and P Myllarinen. 2001. Adhesion of bifidobacteria to granular starch and its implications in probiotic technologies. *Appl Environ Microbiol* 67: 3469- 3475.
- [13] Cumming J, G. T. Macfarlane, H.N. Englyst. Prebiotic digestion and fermentation. 2001. *Am. J Clin Nutr*; 73, pp. 415S-20S.
- [14] Cummings J., J. Rombeau, T. Sakata.1995. Physiological and clinical aspects of short chain fatty acids. Cambridge, United Kindom: Cambridge University Press.
- [15] Delzenne N., K. Nadine.2001. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. *Am J Clin. Nutr*;73:456S-8S.
- [16] Gibson G.R., J.M. Saavedra, S. MacFarlane, G.T. MacFarlane.1997. Probiotics and inestinal infection: In *Probiotics 2: Applications and practical aspect*, R. Fuller (Ed.), Chapman and Hall, London, pp.10-31.
- [17] Gibson G.R. 1998.Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofwtose and inulin. *J. Nutr.* 129(7) Suppl:1438S-41S.
- [18] Gibson, G.R., H.M. Probert, JAE van Loo, MB Roberfroid. Dietary Modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotic.2004 *Nutr Res Rev* 17:257-259.
- [19] Griffin IJ, PM Davila, SA Abrams.2002. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorbtion in girls with adequate calcium intake. *Brit J Nutr* 87: 187-191.
- [20] Gruzard D., C. Barthelemy.1999. Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: mode of production and beneficial effects on animal and human health. *Reprod Nutr. Dev.*39:563-588.
- [21] Fontaine N., J.C. Meslin, S. Lory, C. Andrieux. Intestinal mucin distrution in the germ-free rat and in heteroxenic rat harbouring a human bacterial flora: effect of inulin in thendiet. 1996 *Br J Nutr*;75,pp.881-92.
- [22] Furrle E., S. Macfarlan, A. Kennedy, J.H. Cummings, S.V. Walsh, O'Neil D.A. and G.T. Macfarlane. 2005. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilor trial. *Gut* 54: 242-49.
- [23] Hartemink R., K.M.J. van Laere, F.M. Rombouts.1997. *J Appl. Microbiol.*, 83: 367-374.
- [24] Havenaar J.H., J. Huis in't Veld.1992. Probiotics: A general view. In: *The lactic acid bacteria in health disease*. B.J.B. Wood (Ed.), Elsevier Aplied Science, London, pp.151-170.
- [25] International Food Information Council (IFIC), 2006. Functional foods facts sheet probiotics and prebiotics. [www.ific.org/nutrition/functional](http://www.ific.org/nutrition/functional).
- [26]Jackson K.G., R.J. Taylor, A.M. Clohessy, C.M. Williams. 1999. The effect of the daily in take of inulin on fasting lipid, insulin and glucose concentration in middle-aged men and women. *Br J Nutr*,82,pp.23-30.
- [27] Kontula P., A. Suihko, V. Wright, T. Mattila-Sandholm.1998. The effect of lactose derivatives on intestinal Lactic acid bacteria. *VTT Biotechnology and Food Research*,82,pp.249-256.
- [28] Kanamori Y., K Hashizume, M Sugiyama, M Morotomi, N Yuki, R Tanaka.2002. A novel synbiotic therapy dramatically improved the intestinal flora of a pediatric patient with laryngotracheo-esophageal cleft (LTEC) in the intensive care unit. *Clin Nutr* 21: 527-530.
- [29] Van Laere, K. M., R. Hartemink, M. Bosveld, H. A. Schols, and A. G. Voragen. 2000. Fermentation of plant cell wall derived polysaccharides and their corresponding oligosaccharides by intestinal bacteria. *J. Agric. Food Chem.* 48:1644-1652.

[30] Langlands S.J., M.J. Hopkins, N. Coleman and J.H. Cummings.2004. Prebiotics carbohydrates modify the mucosa-associated microflora of the human large bowel. *Gut* 53:1610-1616.

[31] Latella G.1998. *Gastroenterol. Int.* 11, pp.76-79.

[32] Macfarlane G.T., and J.H. Cummings.1999. Probiotics and prebiotics: can Regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *Br. Med. J.* 318:999-1003.

[33] Macfarlane S. and J.F. Dillon.2007. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract. *J of Appl. Microbiol.* Accepted (9.11.2006).

[34] Ogueke C.C., C.I. Owuamanam, N.C. Ihediohanma, J.O. Iwouno. 2010. Probiotics and Prebiotics: Unfolding prospects for better human health. *Pakistan Journal of nutrition* (9):833-843.

[35] Roberfroid M.B. 1998. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br. J. Nutr.* 80 (Suppl.2):S197-S202.

[36] Roberfroid, M. 2000. Probiotics and prebiotics: are they functional foods?. *Am J Clin Nutr* 71(suppl):1682S-7S.

[37] Roberfroid M.B. Prebiotics: the concept revisited.2007. *J Nutr* 137:830-837.

[38] Rowland I.R.1992. Metabolic interaction in the gut. In: *Probiotics. The scientific basis*, R. Fuller (Ed.), Chapman and Hall, London, pp.29-54.

[39] Scholz-Arhens K., G. Schaafsma, E. van den Heuvel, J. Schrezenmeir.2001. Effects of probiotics on mineral metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73,pp.459-464.

[40] Tanaka Y., K. Buch, T. Eguchi, N. Ikekawa, T. Takaguchi, Y. Kobayashi, P.J. Higgins.1990. *Arch. Biochem. Biophys.*, 276:415-423.

[41] Tannock, G. W., ed. 1999. A fresh look at the intestinal microflora. In: *Probiotics: a critical review*. Horizon Scientific Press, New York, Wymondham, pp.5-14.

[42] Taper H.S., N.M. Delzenne, M.B. Roberfroid.1997. Growth inhibition of transplantable mouse tumors by non-digestible carbohydrates. *Int J Cancer*; 71,pp.1109-12.

[43] Taper H.S., M.B. Roberfroid. 2002. Inulin/Oligofructose and anticancer therapy. *Brit J Nutr* 87: 283-286.

[44] Wolever T.M.S., P. Spadafora, H. Eshuis.1991. *Am.J. Clin. Nutr.*, 53:681-687.

[45] Videla, S., J. Vilaseca, M. Antolin, A. Garcia-Lafuente, F. Guarner, E. Crespo, J. Casalo, A. Salas, and J. R. Malagelada. 2001. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *Am. J. Gastroenterol.* 96:1486-1493.

**Благодарност:** Изследванията са осъществени със средства по проект на МОН РНФ-02-2-2009 и РД 05-248/15.03.2012 от Фонд научни изследвания на Шуменски университет „Еп. К. Преславски“.

**За контакти:**

Доц. д-р Цветеслава Игнатова-Иванова, Катедра „Биология“, Шуменски университет „Еп. К. Преславски“, тел: 0887 160 771, e-mail: radi\_cveta@abv.bg

Доц. д-р инж. Радослав Иванов, Катедра „Органична химия и технологии“, Шуменски университет „Еп. К. Преславски“, тел: 0887 045 295, e-mail: radoslav@shu-bg.net

Доц. д-р Илия Илиев, Катедра „Биохимия и микробиология“, Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, тел: 0888519288 e-mail: ilievini@abv.bg

Проф. д-р Искра Иванова, Катедра „Обща и промишлена микробиология“, Софийски университет „Св. К. Охридски“, тел: 0887 814887, e-mail: vitanova@biofac.uni-sofia.bg.

**Докладът е рецензиран.**