

УДК 579:579.26:574.2

**СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТА
ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ,
ПРЕБІОТИЧНИХ ТА СИНБІОТИЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ
(огляд літератури)**

**Калініченко С.В.¹, Бабич Є.М.¹, Рижкова Т.А.¹,
Маслій І.Г.², Коротких О.О.¹, Даніліна С.С.¹,
Соляник О.Г.¹, Шикова О.А.¹, Скляр Н.І.¹,
Ткач Л.М.¹, Балак А.К.³,
Нємкова С.М.², Десятникова О.В.²**

**1 - ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.
І. І. Мечникова Національної академії медичних
наук України»**

**2- ННЦ «Інститут експериментальної і клінічної
ветеринарної медицини» Національної академії
аграрних наук України**

**3- Харківський національний медичний
університет**

При нормальному фізіологічному стані людини взаємний організм і мікрофлори носять, в цілому, симбіотичний характер, який сформувався і закріпився в процесі еволюційного розвитку. У наш час люди й тварини піддаються дії цілого комплексу несприятливих факторів, що впливають на нормальне функціонування основних систем життєдіяльності: з одного боку, погіршення екологічної обстановки, збільшення кількості стресових ситуацій, а з іншого – масове безконтрольне застосування хімотерапевтичних препаратів, у тому числі антибіотиків. Це викликає зниження адаптаційних можливостей організму, активує процеси симпатико-адреналової системи, що, в свою чергу, обумовлює нейрогуморальні зміни за рахунок дисбалансу продукування таких нейромедіаторів як серотонін, дофамін, норадреналін, гістамін та інших. Всі ці речовини, крім своїх основних функцій, також впливають і на мікрофлору, яка населяє організм. Мікрофлора реагує на зміни психоемоційного стану або стану здоров'я людини, і, в свою чергу, виробляє медіатори, що впливають на специфічну й неспецифічну резистентність організму [1-16]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), число людей зі зниженим функціональним станом імунної системи постійно збільшується, що обумовлює загострення хронічних захворювань, у тому числі й викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами. У зв'язку з цим і виникли питання про способи відновлення оптимальної мікрофлори, тобто мікроекології і ендекології макроорганізму [17-21].

Теоретично ці поняття існують вже давно, і вперше були описані знаменитим російським вченим, Лауреатом Нобелівської премії - Іллею Іллічем Мечниковим, який провів дослідження можливості відновлення кишкової мікрофлори за допомогою молочнокислої палички *Lactobacillus delbrueckii subsp.*

bulgaricus та виявив позитивний ефект від впливу молочнокислих бактерій на організм людини [18]. Розвиток ідеї І. І. Мечникова щодо цілеспрямованої зміни складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту шляхом ентерального введення культур молочнокислих бактерій в якості антагоністів гнильних мікробів обумовив розвиток такого напрямку як «біотерапія» і призвів до створення нового класу бактеріальних препаратів – пробіотиків, а в подальшому й пребіотиків та синбіотиків [19-22, 24-26].

Всесвітня гастроентерологічна організація (WGO, 2008 р.) дає наступні визначення для термінів: пробіотики – живі мікроорганізми, які при введенні в адекватній кількості здійснюють позитивний ефект на організм хазяїна; пребіотики – речовини, що не всмоктуються та здійснюють позитивний фізіологічний ефект на хазяїна селективно стимулюючи необхідний ріст або активність кишкової мікрофлори; синбіотики – продукти, які містять про- та пребіотики [21]. На цей час, згідно з визначенням ВООЗ (WHO, 2009 р.), пробіотики – апатогенні для людини бактерії, які мають антагоністичну активність щодо патогенних і умовно патогенних бактерій та забезпечують відновлення нормальної мікрофлори [22].

За механізмом дії препарати пробіотиків є багатофакторними лікувальними засобами. Вони мають антагоністичну активність щодо широкого спектру патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, здійснюють коригуючий вплив на біоценоз та стимулюють репаративні процеси в кишечнику [19-34]. За формою випуску пробіотики діляться на дві групи - рідкі та сухі. Сухі пробіотики - це ліофілізовані мікроорганізми, які можуть перебувати у порошок, капсулах, таблетках. Термін зберігання сухих препаратів більш тривалий, ніж рідких, до того ж вони менш залежні від умов зовнішнього середовища і, таким чином, не вимагають суворого дотримання критеріїв зберігання. Тому багато фірм, особливо зарубіжних, вважають доцільним виробляти саме сухі пробіотики, які також набагато зручніші і в транспортуванні. Недолік сухих пробіотиків полягає в тому, що при ліофілізації бактерії втрачають частину своїх корисних властивостей, а після вживання препарату необхідно від 1 до 8-10 годин для переходу бактерій із анабіозу в активну форму та початку дії.

Рідкі пробіотики - це бактерії «з активною життєвою позицією», тобто вони зберігають всі свої цінні властивості і починають діяти відразу ж після потрапляння в організм. Більшість дослідників вважають, що краще у складі пробіотиків застосовувати живі культури мікроорганізмів [25, 28, 30, 31, 33]. Проте, по-перше, це вимагає суворого дотримання умов придатності, по-друге, термін зберігання у зазначених препаратів коротший за ліофілізовані аналоги – не більше трьох місяців.

Рідкі пробіотики можуть складатися з:

• бактерій, які знаходяться у фізіологічно активному стані;

- спеціального живильного середовища, що служить джерелом живлення фізіологічно активних бактерій;

- додатково введених інгредієнтів, які підвищують ефективність препарату (водорозчинні вітаміни, мікро- і макроелементи, амінокислоти тощо);

- метаболітів (продукти життєдіяльності бактерій).

Рідка форма відкриває можливість введення пробіотичних препаратів різними шляхами (вагінально, перорально, інтраназально, ректально тощо). Також вони можуть бути використані при поло-сканні ротової порожнини, їх можливо наносити на шкіру і на волоссяну частину голови, в залежності від необхідності відновлення мікроекології різних біологічних ніш [29, 31, 33].

Найчастіше в якості пробіотичних штамів використовують біфідобактерії і молочнокислі бактерії, зокрема лактобацили [17, 20-24, 28, 34]. Ці пробіотики називають класичними, оскільки вони засновані на штамів, що домінують в кишечнику людини починаючи з перших днів життя. Зазначеним мікроорганізмам властива висока здатність до колонізації епітелію травного тракту, що служить захисним бар'єром на шляху проникнення патогенної мікрофлори і, у свою чергу, забезпечує стабілізацію нормального складу мікробіоценозу кишечника за рахунок закислення середовища та синтезу антибіотичних речовин. Потрапляючи в шлунково-кишковий тракт, лактобацили і біфідобактерії розмножуються й продукують багато біологічно активних речовин (органічні кислоти, ліпіди, провітаміни, антибіотики, імуномодулятори тощо), тим самим підвищуючи неспецифічну резистентність організму-господаря. У процесі їх життєдіяльності утворюються вітаміни В₁, В₂ і К, а також молочна й оцтова кислоти. Кисле середовище сприяє кращому всмоктуванню жирів, вітамінів, іонів заліза і кальцію, затримує розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів [17, 20, 24, 27-29, 33, 35].

Видовий склад мікроорганізмів, які використовуються для отримання пробіотиків постійно розширюється. Досить багато даних свідчить про те, що пробіотичні властивості, притаманні багатьом представникам як нормальної мікрофлори різних біологічних ніш людини та тварин, так і мікроорганізмам, що заселяють різноманітні абіотичні субстрати. До них відносяться *Escherichia coli*, представники родів *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc*, *Aerococcus*, *Saccharomyces*, *Bacillus* тощо [17, 20, 23, 24-28, 32, 33].

Кишкові палички почали застосовувати в якості основи біопрепаратів ще в 1918 році у складі мутафлора. Ефективність препарату пов'язували з ризиком зменшення утворення в кишечнику токсичних речовин під впливом нормалізованої кишкової мікрофлори. У СРСР для розробки пробіотика застосували штам *E. coli* М-17, який вирощували на молоці. Проте, "коліпростокваша" мала короткий термін

зберігання, тому були розроблені нові форми - таблетки, капсули, свічки, що отримали назву «Колі-бактерин». Зараз кишкові палички є основою таких препаратів як «Нормофлорин», «Коліфлоран», «Севакол», «Мутафлор», «Нормофлор», «Біфікол», «Колібактерин» [36, 37].

Українськими вченими був розроблений і впроваджений пробіотик «А-бактерин» на основі представників роду *Aerococcus*, що володіють широким спектром антагоністичної дії проти грампозитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів [38].

У останні десятиліття з'явився ряд робіт, присвячених застосуванню дріжджів для виробництва пробіотичних препаратів, до складу яких входить *Saccharomyces boulardii*, що є одним з видів *S. cerevisiae* [39-42]. В інструкції зазначено, що препарат має протимікробну дію, обумовлену антагоністичним ефектом відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів: *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis* (in vitro також відносно *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*).

У якості перспективних конкурентів патогенам увагу дослідників привернули спороутворюючі бактерії роду *Bacillus*, які стабільно виділяються з різноманітних біотопів, в тому числі з організму і тканин теплокровних, комах і рослин [43-46]. Для штамів цього роду характерні висока стійкість до несприятливих умов зовнішнього середовища, висока ферментативна й антагоністична активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому вони являються продуцентами біологічно активних речовин і характеризуються тим, що не викликають розвитку патологічного стану у людей. Вищезазначене обумовлює перспективність використання цих бактерій в якості основи для розробки лікувально-профілактичних препаратів. Описано більше 70 різних антибіотиків, утворених бактеріями цього виду (мікобацілін, субтілін, бацілізин, баціломіцин, субтілізин, субспорин та ін.) [44, 46]. При пероральному введенні спори бацил проростають і починається розмноження вегетативних бактеріальних клітин. У результаті цього в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту утворюються зони антагоністичного інгібування патогенних мікроорганізмів і знижується їх кількість, аж до повного зникнення. Зазначені бактерії істотно підвищують неспецифічну резистентність організму, а деякі штамів індукують синтез ендogenous інтерферону. Крім того, бактерії роду *Bacillus* діють в кишечнику як біокатализатор, продукуючи ферменти, вітаміни і амінокислоти. Найбільш повно і всебічно вивчені види *B. subtilis* і *B. licheniformis*. За останні роки на їх основі розроблено більше десятка ефективних препаратів, які віднесені до покоління пробіотиків, що самоелімінуються [43-46]:

- медичні: Біоспорин (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Гінеспорин (*B. subtilis*), Споробактерин (*B. subtilis*), Бактиспорин (*B. subtilis*), Ентерогермін (*B. subtilis*), Флонівін (*B. subtilis*), Бактисубтил (*B. cereus*), Цереобіоген (*B. cereus*);

- ветеринарні: Бактерин-СЛ (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Ендоспорин (*B. subtilis*), БПС-44 (*B. subtilis*), Ентеробактерин (*B. subtilis*), Глогов-8 (*B. natto*), Прімалас (*B. subtilis*), Протектин (*B. subtilis*), Ветом 1.1 (*B. subtilis*), Ветом 2 (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Ветом 3 (*B. subtilis*), Ветом 4 (*B. licheniformis*) Біосептин (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Ветомгін (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Ветодил (*B. subtilis*), Ветом 1.23 (*B. subtilis*), Ветом 1.29 (*B. subtilis*), Ветом 2.25 (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Ветом 2.26 (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Ветом 3.22 (*B. subtilis*), Ветом 4.24 (*B. licheniformis*), Зімун 1.23 (*B. subtilis*), Зімун 2.25 (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Зімун (*B. subtilis*, *B. licheniformis*), Зімун 3.22 (*B. subtilis*), Зімун 4.24 (*B. licheniformis*).

Водночас спороутворюючі бактерії у якості пробіотиків застосовуються більш обережно ніж лакто- і біфідобактерії, оскільки в більшості вони є чужорідними мікрофлорі травного тракту та знаходяться в родинних зв'язках з такими спороутворюючими бактеріями, як *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*. Деякі представники *Bacillus*, наприклад *B. mesentericus* та *B. subtilis*, є збудниками хвороби картоплі та можуть викликати харчові отруєння [45]. У роботі Н. Ducle та ін. охарактеризовані пробіотичні штами *B. cereus*, *B. clausii*, *B. pumilus* за колонізаційними здатностями [44]. Авторами встановлено, що три штами *B. cereus* продукували Hbl (гемолітичні) і Nhe (негемолітичні) ентеротоксини, а також emetic toxin–cereulide (токсин, що викликає блювоту). Продукування цих токсинів є ключовим фактором в патогенезі гастроінтестинальних токсикоінфекцій.

Пильна увага була приділена проблемам альтернативи побутовій хімії, оскільки більшість синтетичних миючих і чистячих засобів містять небезпечні речовини, які можуть викликати подразнення шкіри, запалення слизових оболонок очей і носа, утруднення дихання, кашель, напади задухи, головний біль, тим самим, збільшуючи ризик алергії і навіть ракових захворювань. Мікробіологами Гентського університету спільно з бельгійською компанією CHRISAL був запропонований альтернативний екологічно чистий і хімічно нешкідливий спосіб боротьби з хвороботворними бактеріями, де в якості альтернативи хімічним миючим речовинам, кислотам і лугам, для знищення хвороботворних мікроорганізмів пропонуються ефективні екологічно безпечні засоби, до складу яких включені спорові форми бактерій-пробіотиків роду *Bacillus* [47]. На даний момент компанія CHRISAL пропонує використовувати миючі та чистячі засоби свого виробництва для боротьби навіть з внутрішньолікарняними інфекціями [48]. За даними розробників, використані ними

штами не тільки витісняють агресивні умовно-патогенні мікроорганізми з певної території і позбавляють їх харчового ресурсу, а й усувають забруднення, що представляють небезпеку для людини з ослабленою імунною системою - пацієнта стаціонару або поліклініки. Крім того, штами пробіотиків, що входять до складу препарату (біологічний термін життя дорівнює 6-7 дням), не допускають розмноження хвороботворних бактерій. Компанія-виробник також пропонує використовувати розроблений комплекс миючих засобів і препаратів для прибирання та дезінфекції виробничих приміщень і молочного обладнання [49]. Автори стверджують, що запропоновані засоби пригнічують розвиток патогенної мікрофлори, тим самим, попереджують виникнення ряду захворювань, зокрема, найбільш поширеного – маститу корів. Як повідомляють фахівці компанії, після обробки сосків вимені корів відразу після доїння шляхом розпилення, або за допомогою стаканчиків протягом 1,5-2 місяців на молочно-товарних фермах не було виявлено жодного випадку захворювання на мастит, а загальна кількість субклінічних маститів зменшилась на 74-100% без медикаментозного втручання. За даними компанії позитивні результати були отримані і при використанні препаратів у птахівництві та свинарстві.

У 2005 р. на всесвітньому конгресі з гастроентерології в Монреалі були представлені пробіотики нового покоління - препарати, основою яких є рекомбінантні штами мікроорганізмів із заданими властивостями, що спроможні стимулювати синтез або продукувати ендogenous інтерферон [50]. Проте, суспільство відноситься до продуктів генної інженерії з обережністю. Тому, на даний момент, активно проводиться пошук природних штамів із вираженими імуногенними властивостями.

Удосконалення технологічних процесів дозволило впровадити в практику сорбовані пробіотики, в яких бактеріальні штами, що складають їх основу, розміщені на спеціальних субстанціях – сорбентах. Це сприяє транспортуванню активних компонентів до місця призначення і підсилює біологічну активність препаратів [51, 52].

Сьогодні пильна увага фармацевтичної промисловості приділяється розробці продуктів харчування з використанням в якості біодобавок живих культур мікроорганізмів. Стратегія їх створення спрямована, перш за все, на забезпечення фізіологічної потреби організму людини в окремих біологічно активних речовинах. Одним з підходів до вирішення цієї проблеми є створення різних продуктів на молочній основі. Введення до складу кисломолочних продуктів спеціально селекціонованих штамів молочнокислих бактерій і біфідобактерій сприяє кращому засвоєнню кальцію в організмі людей різних вікових груп, зниженню рівня холестерину в крові, активізує утворення мікробної лактази, забезпечує фізіологічну потребу організму в вітамінах, амінокислотах, антиоксидантах. Таким чином, корисні властивості кисломолочних продуктів з пробіотичною активністю,

поряд з антагонізмом до збудників інфекцій, реалізуються через стимуляцію біохімічних процесів у макроорганізмі і через механізми неспецифічної імуностимуляції. Фармкомпанії широко пропонують сухі закваски для виробництва кисломолочних напоїв, у тому числі і в домашніх умовах. Залежно від потреб споживачів і бажаних органолептичних показників продукту, до складу заквасок мікрофлори можуть включатись термофільні культури *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, лактококи, лактобацили, біфідумбактерії, пропіонбактерії тощо.

Безсумнівно, що найбільшим попитом у біотерапії і профілактиці порушень мікробіоценозу організму людини користуються пробіотики, які регулюють нормальну мікрофлору шлунково-кишкового тракту. Однак, в даний час, для профілактики і корекції мікроекологічних порушень у травному тракті все ширше впроваджуються так звані, пребіотики - речовини, які селективно стимулюють ріст і підсилюють метаболічні процеси нормальної мікрофлори кишечника (насамперед біфідобактерій і лактобацил). Вони поліпшують різноманітні фізіологічні функції і метаболічні реакції, пов'язані з функціонуванням симбіотичної мікрофлори (стійкість до інфекцій, зниження ризику виникнення злоякісних новоутворень в товстому кишечнику, поліпшення біозасвоєння кальцію і магнію, колонізація кишечника грудних дітей корисними мікроорганізмами, зниження рівня сироваткового холестерину і т.д.) [28, 33]. До складу більшості пребіотиків входить лактулоза - синтетичне похідне лактози, яке не розпадається в шлунку і в тонкому кишечнику через відсутність відповідних ферментів і практично не всмоктується. У товстому кишечнику лактулоза під впливом кишкової флори трансформується в низькомолекулярні органічні кислоти, такі як молочна та оцтова. Внаслідок зазначених процесів знижується рН середовища і відбуваються осмотичні зміни, які стимулюють перистальтику товстого кишечника з нормалізацією консистенції калових мас. Відбувається пригнічення росту протеолітичних бактерій за рахунок збільшення кількості ацидофільних бактерій, наприклад, лактобактерій, завдяки чому зменшується утворення аміаку та інших токсинних речовин. Саме тому, пребіотична речовина не повинна піддаватися гідролізу ферментами шлунково-кишкового тракту людини і не повинна абсорбуватися у верхніх відділах травного тракту. Б.А. Шендеров з співавторами проаналізували речовини, здатні стимулювати ріст нормальної мікрофлори і запропонували розділити пребіотики на наступні групи [24, 26 53]:

- моносахариди і спирти (ксиліт, мелібіоза, ксилоза, ксилібіоза, рафіноза, сорбіт та ін.);
- олігосахариди (лактоулоза, лацитол, соєвий олігосахарид, латітололігосахарид, фруктоолігосахариди, галактоолігосахариди, ізомальтоолігосахарид, діксілоолігосахарид та ін.)
- полісахариди (пектини, пуллулан, декстрин, інулін, хітозан та ін.);

- ферменти (β -галактозидаза мікробного походження, протеази сахароміцетів та ін.);
- пептиди (соєві, молочні та ін.);
- амінокислоти (валін, аргінін, глютамінова кислота тощо);
- антиоксиданти (вітаміни групи В, вітамін Е, аскорбінова кислота, а-, b-каротини, інші каротиноїди, глутатіон, убіхінол, солі селену та ін.);
- ненасичені жирні кислоти (ейкозапентаєнова кислота тощо);
- органічні кислоти (пропіонова, оцтова, лимонна та ін.);
- рослинні та мікробні екстракти (морквяний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, гарбузовий, чаєниковий, дріжджовий та ін.);
- інші (лецитин, параамінометілбензойна кислота, лізоцим, лактоферин, глюконова кислота, крохмальна патока та ін.).

Серед пребіотиків найбільш популярні полі- і олігофруктани, соєві олігосахариди, галактоолігосахариди, ізольовані з природних джерел або одержані біотехнологічним чи синтетичним методами. Крім перерахованих, в якості пребіотичних субстанцій використовуються також різні блокатори адгезії і інгібітори росту патогенних і опортуністичних мікроорганізмів (лектини, антиадгезини, модулятори синтезу секреторних імуноглобулінів, дефензини різних типів, структурні компоненти пробіотичних мікроорганізмів, їх метаболіти тощо.). Деякі автори вважають, що комплекси пробіотиків можна комбінувати з пребіотичними речовинами, створюючи нові біологічно активні препарати "синбіотики", в яких живі мікроорганізми поєднуються з субстратами стимулюючими їх зростання [25, 26, 33]. Однак, розглядати ці препарати як синбіотики можна лише в тому випадку, якщо будь-які живі чи вбиті мікроорганізми, їх структурні компоненти, метаболіти, які позитивно впливають на функціонування мікрофлори господаря, сприяють кращій адаптації їх до умов середовища проживання в конкретній екологічній ніші. Тобто, у складі таких препаратів пребіотик повинен не включатися в метаболізм мікроорганізму, а служити стартовим компонентом його зростання. За даними ВООЗ прогнозується, що до 2020 року світове виробництво подібних препаратів досягне сотень тисяч тонн.

Разом з тим, в останні роки при застосуванні пробіотиків досить часто спостерігаються негативні реакції, що виражаються в зниженні терапевтичної активності при лікуванні хворих, нестабільності результатів лікування, зростанні числа побічних ефектів, особливо в сенсibiliзованому організмі, оскільки гетерогенна мікробна маса може надавати значне антигенне навантаження на організм так само, як речовини, що входять до препаратів [54, 55]. До того ж, за даними зарубіжних вчених, сахароміцети (*Saccharomyces boulardii*), що містяться в пробіотичних препаратах, за несприятливих (для хворого) умов можуть набувати патогенних властивостей і викликати досить серйозні ускладнення. Так, за період з

15 по 30 квітня 2003 у трьох пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Університетського госпіталю Мадрида (Іспанія), розвинулася фунгемія, викликана *S. cerevisiae*. Проведене епідеміологічне дослідження показало, що єдиним фактором ризику виникнення інфекції був прийом пробіотичного препарату, який містив штам *Saccharomyces boulardii*. Всі 3 пацієнти отримували пробіотик за допомогою введення через назофарингеальний зонд протягом, в середньому, 8,5 днів до розвитку фунгемії. Молекулярно-генетичне дослідження клінічних ізолятів показало їх повну ідентичність зі штамми, які містились в капсулах пробіотичного препарату. Припинення використання препарату у відділенні дозволило припинити спалах інфекції [56]. Документально підтверджено ще принаймні 57 випадків фунгемій, викликаних *S. cerevisiae*, причому, в 31 з них пацієнти вживали пробіотики або перебували в контакті з особами, які отримували їх. Смертність від фунгемії досягала 28% [57].

На нашу думку, основними проблемами, пов'язаними з виробництвом та ефективним застосуванням пробіотичних препаратів, є складності з їх стандартизацією, а також недостатня стійкість штамів при пероральному прийомі до агресивного впливу захисних бар'єрів людини, зокрема, вмісту шлунка і 12-палої кишки і, навіть, кишкової мікрофлори господаря, видовий склад якої при хворобі зазвичай сильно змінюється. Тому, одним з найважливіших завдань фармацевтичної промисловості є забезпечення практичної охорони здоров'я високоефективними, доступними про-пробіотичними препаратами зі стандартизованим вмістом компонентів в них.

Організація масового виробництва пробіотичних препаратів в Україні у вигляді порошків, таблеток, капсул, супозиторіїв і ліофільно висушеної маси вимагає вирішення ряду наукових та технологічних питань: постійний пошук нових штамів з вираженими імуногенними, адгезивними й антагоністичними властивостями, бажано стійких до антибіотиків; збереження стабільності вихідних властивостей штамів в процесі зберігання; підбір оптимальної композиції штамів, що доповнюють один одного, забезпечують максимальну біологічну активність препарату, збереження максимальної кількості життєздатних мікроорганізмів; проведення доклінічних і клінічних досліджень.

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що серед науково-практичних напрямків, пов'язаних з мікробною екологією, перспективними для розробки та реалізації в Україні є:

- 1) розробка експресних сучасних методів дослідження складу та активності мікробіоценозів людини і тварин;
- 2) пошуки нових пребіотичних функціональних субстанцій;
- 3) дослідження і деталізація молекулярних, біохімічних та інших механізмів дії пробіотиків, пребіотиків і синбіотиків для їх ефективного використан-

ня в профілактиці, лікуванні різних захворювань, асоційованих з дисбалансом мікробної екології різних біологічних ніш людини й тварин;

4) поглиблена оцінка безпечності пробіотичних фармпрепаратів і продуктів харчування, що містять пробіотичні штами;

5) дослідження можливості використання представників нормальної мікрофлори в якості носіїв при конструюванні різного роду бактеріальних і вірусних вакцин;

6) створення сучасних біотехнологічних підприємств з виробництва пребіотиків, синбіотиків, стартерних заквасок прямого внесення, антибіотиків, імуномодуляторів, вітамінів, біогенно активних пептидів, біосенсорів тощо на основі представників нормальної мікрофлори людини і тварин.

Таким чином, не викликає сумніву, що науково-обґрунтоване використання пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків і продуктів функціонального харчування на їх основі є важливим прийомом збереження і відновлення здоров'я. До того ж, враховуючи все вищевикладене, можна зробити висновок, що пробіотики - важлива складова світового фармацевтичного ринку, яка оцінюється в мільярди доларів на рік.

References

1. Lyte, M. Alpha and beta adrenergic receptor involvement in catecholamine-induced growth of gram-negative bacteria [Text] / M. Lyte, S. Ernst // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1993. - V. 190. - № 2. P. 447-452.
2. Strakhovskaya, M. G. Serotonin stimulating influence on the growth of *Candida guilliermondii* and *Streptococcus faecalis* [Text] / M.G. Strakhovskaya, E. V. Ivanova, G. Ya. Fraikin // Microbiology. - 1993. - V. 62. - P. 46-49.
3. Babin, V. N. Biochemical and molecular aspects of human and his microflora [Text] / V. N. Babin, I. V. Domaradckiy, A. V. Dubinin, O. A. Kondrakova // Russian chemical journal. - 1994. - V.38. - P. 66-78.
4. Norepinephrine-induced growth and expression of virulence-associated factors in enterotoxigenic and enterohemorrhagic strains of *Escherichia coli* [Text] / M. Lyte [et al.] // Mechanisms in the Pathogenesis of Enteric Diseases / N.Y.L. Plenum Press. - 1996. - P.16-44.
5. Lyte, M. Neuroendocrine-behavior interactions in a neurotoxin-induced model of trauma / M. Lyte, M. T. Bailey // Journal of Surgical Research. - 1997. - V. 70. - P.195—201.
6. Oleskin, A.V. The influence of serotonin (5-hydroxytryptamine) on the growth and differentiation of [Text] / A. V. Oleskin, T. A. Kirovskaya, I. V. Botvinko, L. V. Lysak // Microbiology. - 1998. - V. 67, № 3. - P. 305-312.
7. Kinney, K. S. Catecholamine enhancement of *Aeromonas hydrophila* growth [Text] / K. S. Kinney,

- C. E. Austin, D. S. Morton, G. Sonnenfeld // Microbial Pathogenesis. - 1999. - V. 25. - P. 85-91.
8. Tsavkelova, E. A. Detection of amines neurotransmitters in microorganisms using liquid chromatography [Text] / E. A. Tsavkelova, I. B. Botvinko, V. S. Kudrin, A. V. Oleskin // Reports of AS. - 2000. - V. 372. - P. 840-842.
9. Murrison, R. Is there a role for psychology in ulcer disease? [Text] / R. Murrison // Integrative Psychological and Behavioral Science. - 2001. - V. 36. - № 1. - P. 75-83.
10. Burton, C. L. The growth response of Escherichia coli to neurotransmitters and related catecholamine drugs requires a functional enterobactin biosynthesis and uptake system [Text] / C. L. Burton [et al.] // Infect. Immunol. - 2002. - V. 70. - № 11. - P. 5913-5923.
11. Kagarlitskiy, G. O. The influence of neurotransmitters on the microorganisms' growth and respiration [Text] / G. O. Kagarlitskiy, T. A. Kirovskaya, A. V. Oleskin // Biopolicy. The open interdisciplinary seminar at biological faculty of M.V. Lomonosov Moscow state university. M. : biological faculty, MSU, 2003. - P. 13-17.
12. Freestone, P. P. E. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor antagonists in Escherichia coli O157:H7, Salmonella enterica and Yersinia enterocolitica [Text] / P. P. E. Freestone, R. D. Haigh, M. Lyte // BMC Microbiol. - 2007. - V. 7. P. - 8-12.
13. Freestone, P. P. E. Specificity of catecholamine-induced growth in Escherichia coli O157:H7, Salmonella enterica and Yersinia enterocolitica [Text] / P. P. E. Freestone, R. D. Haigh, M. Lyte // FEMS Microbiol. Lett. - 2007. - V. 269. - P. 221-228.
14. Bailey, M. Stress induces the translocation of cutaneous and gastrointestinal microflora to secondary lymphoid organs of C57BL/6 mice [Text] / M. Bailey, H. Engler, J. Sheridan // Journal of Neuroimmunology. - 2008. - V. 171, № 1-2. - P. 29-37.
15. Anuchin, A. M. The influence of monoamines neurotransmitters on the growth characteristics of Escherichia coli K-12 [Text] / A. M. Anuchin, D. I. Chuvelev, T. A. Kirovskaya, A. V. Oleskin // Microbiology. - 2008. - V. 77, № 6. - P. 1-8.
16. Shishov, V. V. Amines neurotransmitters, their predecessors and oxidation products in biomass and culture fluid of Escherichia coli K-12 on the different stages of its development [Text] / V. V. Shishov, T. A. Kirovskaya, V. S. Kudrin, A. V. Oleskin // Applied biochemistry and microbiology. - 2009. - № 2. - P. 26-30.
17. Probiotics [Electronic resource] Access mode : <http://www.probiotic.com.ua>
18. Ryzhenko, S. A. To centenary from the beginning of probiotics investigation by I. I. Mechnikov [Electronic resource] Access mode : [http://www.sesobl.dp.ua/clients/sesdp.nsf/\(InfoW\)/6895AB6E7938A02AC22573C00022A37D?opendocument](http://www.sesobl.dp.ua/clients/sesdp.nsf/(InfoW)/6895AB6E7938A02AC22573C00022A37D?opendocument)
19. The history of probiotics creation [Electronic resource]. - Access mode : <http://vetom.ru/content/view/457>
20. Probiotics: What They Are and What They Can Do for You [Electronic resource] / The American Gastroenterological Association. - 2008. - Access mode : <http://www.gastro.org/join-or-renew/join-aga/physician-scientists/international-physician-scientists>
21. Probiotics and prebiotics [Electronic resource] / F. Guarner, A. G. Khan, J. Garisch [et al.] - Guideline. - 2008. - Access mode : <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/5634>
22. English-Russian glossary of key terms on vaccinology and immunology [Electronic resource] // World Health Organization, 2009. - 110 p.- Access mode : http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/102172/E92773.pdf
23. Holzapfel, W. H. Introduction to pre- and probiotics [Text] / W. H. Holzapfel, U. Shillinger // Food Research International. - 2002, - V. 35, - P. 109-116.
24. Shenderov, B. A. The products of functional nutrition: modern state and perspectives of their use in reconstructive medicine [Text] / B. A. Shenderov, A. I. Trukchanov // Herald of reconstructive medicine. - 2002. - №1. - P. 38-42.
25. Bengmark, S. Synbiotic treatment in Clinical Praxis [Text] / S. Bengmark // In: Host Microflora Crosstalk. Old Herborn University Seminar. - 2003. - № 16. - P. 69-82.
26. Shenderov, B. A. Probiotics, prebiotics and synbiotics. General and selected fields of problem [Text] / B. A. Shenderov // Food ingredients. Raw materials and additives. - 2005. - № 2. - P. 23-26.
27. Valishev, A. V. Microbial ecology of human gastrointestinal tract [Text] / A. V. Valishev, F. G. Hilmutdinova // Ecology of microorganisms and human / ed. O. V. Bukcharin. - Yekaterinburg: Institute of cell and intracellular, 2006. - P. 169-290.
28. Krasnopolskiy, Yu. M. Probiotics for intestinal disbacteriosis therapy and prevention [Electronic resource]. - Access mode : <http://doctor.itop.net/ArticleItem.aspx?ArticleId=195>
29. Osipenko, M. F. Probiotics use in visceral pathology treatment [Text] / M. F. Osipenko // Farmatecy. - 2005. - № 14. - C. 16-20.
30. Solonina, N. L. Viability and adhesive properties of bacteria probiotic strains from the lyophilized commercial probiotics which are used in practice [Electronic resource] / N. L. Solonina // Annals of Mechnikov Institute. - 2013. - № 1. - C. 61-65. - Access mode : http://archive.nbu.gov.ua/e-journals/AMI/2013_1/13snlztz.pdf
31. Kartashova, O. L. Human skin microflora [Text] / O. L. Kartashova, B. Ya. Usvyatsov // Ecology of microorganisms and human / ed. O. V. Bukcharin. - Yekaterinburg: Institute of cell and intracellular, 2006. - P. 61-102.
32. Wenner, M. Going with his gut bacteria [Text] / M. Wenner // Sci. Amer. - 2008. - July. - P. 90-92.

33. Yankovskiy, D. S. Microflora and human health [Text] / D. S. Yankovskiy, G. S. Dynent. – K.: «Cherovna Ruta-Turs», 2008. – 552 p.
34. Voyda, Yu. V. Microecology of human and role of probiotic preparations in therapy of festering-inflammatory disease in obstetrics and gynecology [Electronic resource] / Yu V. Voyda, N. L. Solonina // Annals of Mechnikov Institute. – 2012. - № 2. – P. 27-37. – Access mode : http://archive.nbu.gov.ua/e-journals/AMI/2012_2/12vyvmcr.pdf
35. Susanne Hempel, Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis Probiotics for Antibiotic-Associated Diarrhea [Text] / Susanne Hempel [et al.] // JAMA. – 2012. – № 307 (18). – P. 1959-1969.
36. Gaiderov, A. A. Investigation of biological properties of Escherichia coli M-17 and Bacillus subtilis 1719 strains on the experimental model of disbiosis [Text] : Abstract of dissertation for scientific degree of candidate of biological sciences: 03.00.07 / Gaiderov Andrey Alexandrovich ; Peoples' friendship University of Russia. – M., 2007. – 22 p.
37. Pat. 2144954 RU, C12N1/21, A61K35/74 Strain of bacteria Escherichia coli M 17/p Colap used for probiotic preparation creation [Text] / Livshits V.A., Chesnokova V.L., Alyoshin V.V., Sokurenko E.V., Dalin M.V., Kravtsov E.G., Bykov V.A. ; applicant. Livshits V.A. - № 98107308/13 ; appl. 15.04.1998 ; publ. 27.01.2000.
38. Ryzhenko, S. A. Probiotic "A-bacterin" is unique innovative proposition for health improvement [Electronic resource] / S. A. Ryzhenko, G. N. Kremenchutskiy. – Access mode : [http://www.sesobl.dp.ua/clients/sesdp.nsf/\(InfoW\)/DB6935EB9CC3AAAAC22574A30023BDCA?opendocument](http://www.sesobl.dp.ua/clients/sesdp.nsf/(InfoW)/DB6935EB9CC3AAAAC22574A30023BDCA?opendocument)
39. Billoo, A. G. Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhoea [Electronic resource] / A. G. Billoo [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. - V. 12. - № 28. – P. 4557-4560. ISSN 1007-9327. – Access mode : <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/4557.pdf>
40. Pilipenko, V. I. Probiotics as signaling molecules: Saccharomyces boulardii [Text] / Pilipenko V. I. // Clinical gastroenterology and gemetology. - 2008. - № 6. - P.456-462.
41. Belousova, E. L. Saccharomyces boulardii in gastroenterological practice [Text] / E. L. Belousova // Gastroenterology. - 2009. № 2. – P. 5-8.
42. Tkachenko, E. I. Saccharomyces boulardii (Enterol®) in practice of therapist and gastroenterologists [Text] / E. I. Tkachenko, E. V. Skazivaeva, E. B. Avalueva, C. I. Sitkin // Gastroenterology of St. Petersburg. – 2010. - № 1. – P. 23-24.
43. Sorokulova, I. B. Theoretical basis and practice for use of the Bacillus genus bacteria for the construction of new probiotics. - Thesis for a doctor's degree by speciality 03.00.07 - microbiology. - Institute of Microbiology and Virology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 1999. – 36 p.
44. Ducle, H. Characterization of Bacillus probiotics available for human use [Text] / H. Ducle, H. A. Hong, T. M. Barbosa, A. O. Henriques, S. M. Cutting // Appl. and Environ. Microbiol. – 2004. – V. 70, N 4. – P. 2161–2171.
45. Pokchilenko, V. D. Probiotics on the basis of sporeforming bacteria and their safety (literature review) [Electronic resource] / V. D. Pokchilenko, V. V. Perelygin // Chemical and biological safety. - 2007. № 2–3 (32–33). – P. 20-41. – Access mode : http://www.cbsafety.ru/rus/saf_32_2f.pdf
46. Skrypnyk, I. N. Modern sporeforming probiotics in clinical practice [Текст] / I.N. Skrypnyk, G.S. Maslova // Modern gastroenterology. – 2009. - № 3 (47). – P. 81-90.
47. What is the washing probiotics and principle of their use [Electronic resource]. – Access mode : <http://chrisal-product.ru/publikatsii/chto-takoe-moyuschie-probiotiki-i-printsip-ih-raboti>
48. Solution of problem of hospital-acquired infections [Electronic resource]. – Access mode : <http://chrisal-product.ru/publikatsii/reshenie-problemi-vnutribolnichnih-infektsiy>
49. How disinfectants and antibiotics can be replaced? [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.chrisal-product.ru/publikatsii/reshenie-problemi-vnutribolnichnih-infektsiy>
50. Bilousova, E. A. Word gastroenterology congress (Montreal, 2005) [Text] / E. A. Bilousova // Farmatecy. - 2006. - № 1. - P. 17-21.
51. Rudishin, O. Yu. Probiotic use separately and in combination with sorbent in the diet of young store-pigs [Text] / O. Yu. Pudishin, Yu. N. Simoshina, P. Yu. Grabilov, K. Yu. Luchkin // Herald of Altai State Agrarian University. – 2007. - № 2 (28). – P. 45-47.
52. The new generation of probiotic preparations for fodder purposes [Electronic resource] / N. A. Ushakova [et al.] // Fundamental researches. – 2012. – № 1. - P. 184-192. – Access mode : <http://rae.ru/fs/pdf/2012/1/39.pdf>
53. Shenderov, B. A. The modern state and prospective of development of conception “Probiotics, prebiotics and synbiotics”. – [Electronic resource] Access mode : <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=110982>
54. Walker, R. Probiotic microbes: the scientific basis [Text] / R. Walker, M. Buckley // A report from the American Academy of Microbiology, 2006. – P. 2148–2156.
55. Intestinal microflora. View from within [Electronic resource] / Innovative collection of scientific articles. - 2013. – V. 2. – 152 p. Access mode : <http://gastroportal.ru/files/mikroflora.pdf>
56. Saccharomyces cerevisiae fungemia: an emerging infectious disease [Text] / P. Munoz [et al.] // Clin Infect Dis. – 2005. – № 40 (11) - P. 1625-1634.
57. Boyle, R. J. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? / Robert J. Boyle, Roy M. Robins-Browne, Mimi L.K. Tang // The American Journal of Clinical Nutrition, - 2006. - № 83 (6.) - P. 1446-1447.

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ, ПРЕБІОТИЧНИХ ТА СИНБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Калініченко С.В., Бабич Є.М., Рижкова Т.А., Маслій І.Г., Коротких О.О., Даніліна С.С., Солянік О.Г., Шикова О.А., Скляр. Н.І., Ткач Л.М., Балак А.К., Немкова С.М., Десятникова О.В.

Масове неконтрольоване застосування антибіотиків, погіршення екологічної обстановки, збільшення кількості стресових ситуацій викликає зниження адаптаційних можливостей організму, активує процеси симпатико-адреналової системи, що, в свою чергу, обумовлює нейрогуморальні зміни за рахунок дисбалансу продукування нейромедіаторів, які впливають на специфічну й неспецифічну резистентність організму, а також на мікрофлору. За даними ВООЗ, число людей зі зниженим функціональним станом імунної системи постійно збільшується, що обумовлює загострення хронічних захворювань, у тому числі й викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами. У зв'язку з цим і виникають питання про способи відновлення оптимальної мікрофлори макроорганізму. Огляд узагальнює дані зарубіжної та вітчизняної літератури щодо складу, механізмів дії, форм випуску про- пре- та синбіотичних препаратів. Наведені можливі ускладнення при застосуванні пробіотиків. Висвітлені основні проблеми, пов'язані з виробництвом і стандартизацією пробіотичних препаратів та перспективні напрямки, пов'язані з нормалізацією мікробної екології.

Ключові слова: мікробна екологія, пробіотики, пребіотики, синбіотики.

УДК 579:579.26:574.2

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ, ПРЕБИОТИЧЕСКИХ И СИНБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Калиниченко С.В., Бабич Е.М., Рижкова Т.А., Маслий И.Г., Коротких Е.О., Данилина С.С., Соляник Е.Г., Шикова Е.А., Скляр. Н.И., Ткач Л.Н., Балак А.К., Немкова С.М., Десятникова О.В.

Массовое неконтролируемое применение антибиотиков, ухудшение экологической обстановки, увеличение количества стрессовых ситуаций вызывает снижение адаптационных возможностей организма, активизирует процессы симпатико-адреналовой системы, что, в свою очередь, обуславливает нейрогуморальные изменения за счет дисбаланса продукции нейромедиаторов, влияющих на специфическую и неспецифиче-

скую резистентность организма, а также на микрофлору. По данным ВОЗ, число людей с пониженным функциональным состоянием иммунной системы постоянно увеличивается, что обуславливает обострение хронических заболеваний, в том числе и вызванных условно-патогенными микроорганизмами. В связи с этим и возникают вопросы о способах восстановления оптимальной микрофлоры макроорганизма. Обзор обобщает данные зарубежной и отечественной литературы касающиеся состава, механизмов действия, форм выпуска про- пре- и синбиотических препаратов. Приведены возможные осложнения при применении пробиотиков. Освещены основные проблемы, связанные с производством и стандартизацией пробиотических препаратов и перспективные направления, связанные с нормализацией микробной экологии.

Ключевые слова: микробная экология, пробиотики, пребиотики, синбиотики.

UDC 579:579.26:574.2

THE MODERN STATE OF DEVELOPMENT AND APPLICATION OF PROBIOTICS, PREBIOTICS AND SYNBIOTICS

Kalinichenko S.V., Babych E.M., Ryzhkova T.A., Maslii I.G., Korotkykh O.O., Danilina S.S., Solianik O.G., Shykova O.A., Sklyar N.I., Tkach L.N., Balak A. K., Nemkova S.M., Desiatnikova O.V.

Mass uncontrolled use of antibiotics, environmental degradation, large amount of stress situations cause reduction of adaptive abilities of human body, activate the sympathetic-adrenal system, which, in turn, causes the neurohumoral changes due to the imbalance of neurotransmitters production, affecting specific and nonspecific resistance of the organism, as well as the microflora. According to WHO data, the number of people with disorders of immune system is constantly increasing. That leads to exacerbation of chronic diseases, including those caused by opportunistic pathogens. Thereby, it is very important to develop appropriate methods for macroorganism's optimum microflora restoring. The review summarizes the scientific data about composition, mechanisms of action and drug formulations of probiotics, prebiotics and synbiotics. The probable complications after taking these drugs are described. The main problems associated with the production and standardization of probiotic preparations and perspective directions aimed at the normalization of microbial ecology are presented in the article.

Key words: microbial ecology, probiotics, prebiotics, synbiotics.