

С.О.Старовойтова, В.Ю. Горчаков

ПРОБІОТИКИ – ПРОМОТОРИ ЖИТТЯ ХХІ СТОЛІТТЯ**Вступ**

Використання мікрофлори в лікувальних цілях має багатовікову історію. Задовго до відкриття царства мікроорганізмів окремі природні субстрати, які містять живі мікробні популяції, зокрема прокисле молоко, успішно використовувалися древніми лікарями у лікуванні пацієнтів, які страждали різноманітними хворобами шкіри та внутрішніх органів.

Історія медицини пробіотиків вже нараховує біля 100 років, але низка питань, які стосуються створення та клінічного використання різноманітних засобів бактеріотерапії, залишаються дискусійними. Стрімкий розвиток мікробної екології людини в кінці ХХ – початку ХХІ століть внесло серйозні корективи в систему поглядів на причини та наслідки порушень специфічного симбіозу людини із власною мікроценобіотою, а також на можливості відновлення дружніх відношень за допомогою різноманітних бактеріотерапевтичних препаратів. Поряд з приголомшуючим збільшенням асортименту цих специфічних «живих ліків», їх застосування ще носить хаотичний характер в багатьох випадках не враховуючий ані особливості препарату, який використовується, ані індивідуальної характеристики кожного клінічного випадку.

Постановка завдання

Завданням статті являється висвітлення сучасних уявлень про склад та функції різноманітних мікробіоценозів організму господаря. Аналіз функції основних пробіотичних мікроорганізмів у підтримці нормальної мікрофлори макроорганізму та аналіз сучасного стану питання конструювання та клінічного застосування пробіотичних препаратів, а також шляхів їх можливого вдосконалення.

Склад та функції мікробіоти

З сучасних позицій нормальна мікрофлора – мікробіота – розглядається як якісне та кількісне співвідношення популяцій мікробів окремих органів та систем, які підтримують біохімічну, метаболічну та імунну рівновагу організму господаря, необхідну для збереження здоров'я людини [1]. Взаємовідношення організму людини з його мікрофлорою слід розглядати з позицій взаємодії двох рівноправних біологічних систем, опосередкованої інтегративними регуляторними, трофічними та імунологічними зв'язками [2, 3, 4].

Нормальна мікрофлора включає сотні різноманітних видів із загальним чисельним складом 10^{11} – 10^{13} кл., причому видовий склад та популяційний рівень різних мікробних представників залежить від локалізації біотопу (сукупність великої кількості мікробіоценозів) [3, 5, 6, 7, 8]. Мікрофлора виконує низку важливих функцій (табл.1).

Таблиця 1. Функції мікробіоти [1, 3, 5, 7].

Функція	Механізм реалізації
Колонізаційні резистентність	Міжмікробний антагонізм (продукція органічних кислот, перекису водню, мурамідози, бактеріоцинів, мікроцинів та ін. антагоністично активних речовин). Активація імунної системи (активація фагоцитозу, індукція синтезу імуноглобулінів, лізоциму, інтерферону, цитокінів)
Детоксикаційна	Гідроліз продуктів метаболізму білків, ліпідів, вуглеводів, декон'югація жовчних та гідроксильованих жирних кислот, інактивація гістаміну, ксенобіотиків та ін.
Синтетична	Утворення амінокислот, летючих жирних кислот, вітамінів, гормонів,

	біоактивних амінів та інших біологічно активних речовин
Травна	Посилення активності ферментів, травної та моторної функції шлунково-кишкового тракту

В прояві антагоністичної активності нормальної мікрофлори, незалежно від органічних кислот, факторами пригнічення можуть бути лізоцим (мурамідази), перекис водню та антибіотикоподібні субстанції – бактеріоцини, включаючи мікроцини, котрі продукуються індігеною мікрофлорою [6, 7, 9, 10]. Продукція низки ферментів, особливо β -галактозидази, котра здатна ферментувати лактозу, пояснює високу ефективність препаратів із біфідобактерій та лактобацил для запобігання або лікування лактозної (нерідко полісахаридазної) недостатності. Відомі імуномодельючі властивості біфідо- та лактобактерій, які здатні впливати на різні ланки імунної системи, регулюючи неспецифічний та специфічний клітинний та гуморальний імунітет [8, 9, 10, 11].

При перевищенні деякої порогової величини токсичних факторів, які негативно впливають на організм мікробіоценози виходять із стану рівноваги, що визиває мікроекологічні та імунні порушення. Це призводить до домінування умовно-патогенних мікробів, посиленню генетичного обміну та можливого формуванню клонів, котрі несуть гени чутливості до ліків та генетичні детермінанти «островів» патогенності, асоційовані з адгезивними, цитотоксичними та ентеротоксичними властивостями бактерій [1, 12]. Негативні прояви факультативної дисбіозної мікрофлори наведені в табл.2.

Таблиця 2. Негативні прояви умовно патогенної мікрофлори [1, 5, 13, 14,15].

Функція	Механізм реалізації
Джерело ендогенної інфекції	Гнійно-септичні та інші хвороби
Сенсибілізуюча	Алергійні прояви (аллергодерматози, нейродерміти)
Банк генів, часто асоційованих з «островами» патогенності і маркерами лікарської стійкості	Формування патогенних клонів шляхом кон'югації, трансдукції та трансформації
Мутагенна та канцерогенна активність	Виникнення та розвиток пухлин

До порушенню нормальної мікрофлори схильні величезні шари населення в нашій країні, до них належать: мешканці екологічно несприятливих регіонів, робочі шкідливих підприємств, мікрофлора яких страждає внаслідок впливу на організм фізичних, хімічних, радіаційних та інших факторів; також діти, особливо новонароджені та раннього віку, школярі, студенти [16]. Відомі мікро екологічні порушення у пацієнтів практично всіх клінік та стаціонарів. Ситуація, яка склалася свідчить про вкрай необхідну корекцію порушеної нормальної мікрофлори.

Зміна мікробіоценозу кишечника супроводжується різноманітними порушеннями життєво важливих функцій організму, ускладнення протікання хронічних захворювань. Встановлено, що виключно важливу роль в функціонуванні кишечника відіграють, перед усім, біфідобактерії та лактобактерії, які зникають в першу чергу при різноманітних формах дисбактеріозу. Тому важливою віхою у розвитку бактеріотерапії дисбактеріозу являється створення лікувальних препаратів на основі анаеробних бактерій. Першими такими препаратами були біфідобактерин, створений Гончаровою Г.І. та співавторами в 1972 році [17] та лактобактерин, створений Тарасовою І.Б. в 1970 році. В результаті багаточисельних експериментальних та клінічних досліджень було переконливо доведено, що за допомогою аутоштамів біфідобактерій та лактобактерій відбувається нормалізація мікробіоценозу кишечника при дисбактеріозах різної етіології і, зокрема, після антибіотикотерапії.

Мікроорганізми з пробіотичною функцією у підтримці нормальної мікрофлори

Провідну роль в підтримці симбіотичних відносин між макроорганізмом та його мікрофлорою, а також в регуляції міжмікробних взаємовідносин відіграють основні

представники індігенних бактерій ШКТ – біфідобактерії та лактобацили [15, 18, 19]. Разом з тим, існує достатньо фактичних даних, які свідчать про пробіотичні властивості, хоча і транзиторні, і інших представників нормальної мікрофлори, таких як представники родів *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Aerococcus* [20, 21, 22], *Bacillus* [23, 24], а також *E.coli* [25] та дріжджі – *Saccharomyces boulardii* та *Saccharomyces cerevisiae* [26].

Рід *Bifidobacterium* (родина *Actinomycetaceae*) – строги анаероби, грампозитивні, кислотонестійкі, не утворюючи спор бактерії. Оптимальні рН 6,0, температура 37-40°C. Ферментують вуглеводи з утворенням кислот (переважно оцтової та молочної). Виробляють подібні до антибіотиків субстанції (бактеріоцини): біфідин, біфілонг. Пригнічують ріст кишкових паличок, клостридій та інших мікроорганізмів (*Salmonella*, *Listeria*, *Campilobacter*, *Shigella*, *Vibrio*) [9, 10, 15]. Біфідобактерії стимулюють лимфоїдний апарат людини, приймають участь в синтезі імуноглобулінів. В їх клітинній стінці міститься велика кількість мураміддипептиду, який активує утворення В- та Т-лімфоцитів та макрофагів, які забезпечують стійкість імунної системи макроорганізму до інфекційних захворювань. Біфідобактерії являються природними біосорбентами та здатні накопичувати значну кількість сполук важких металів, феноли, формальдегіди та ін. токсичні речовини, які потрапляють в організм господаря з навколишнього середовища та впливають з зниження імунітету. Вони здатні посилювати гідроліз (розщеплення) білків, зброджувати цукор, розщеплювати жири, розчиняти клітковину, стимулювати перистальтику кишечника та забезпечувати нормальну евакуацію його вмісту. Біологічно активні речовини, які вони виділяють приймають участь в обмінних процесах організму, знижують токсичне навантаження на печінку. Під їх впливом нормалізується склад крові (підвищується вміст гемоглобіну та знижується швидкість осадження еритроцитів). Тобто, життєдіяльність біфідобактерій: пригнічує активність гнилісних та патогенних бактерій; гальмує ріст ракових клітин кишечника; стимулює продукування вітамінів; активізує імунні процеси; забезпечує захист від інфекції кишечника; сприяє засвоєнню мінералів; активізує функції кишечника.

Рід *Lactobacillus* (родина *Lactobacillaceae*) – факультативні анаероби, грампозитивні бактерії, оптимальні рН 5,5-5,8, температура 30-40°C. Ферментують вуглеводи з утворенням головним чином молочної кислоти. Сприяють всмоктуванню кальцію (трансформуючи кальцій, який потрапляє з їжею, на лактат кальцію, який легко засвоюється). Утворюють бактеріоцини: лактоцини, лактобrevин, лактострепцин, нізин, дилоцин, гелветицин. Пригнічують ріст та розмноження бацил, клостридій, стрептококів, ентеробактерій, псевдомонад, лістерій, кандид.

Значущість даних мікроорганізмів по відношенню до організму людини зводиться до двох взаємопов'язаних функцій: участь їх в обмінних процесах і захисту від проникнення інфекцій із зовні. Основні біологічні властивості біфідобактерій та лактобацил, які визначають їх провідне значення в підтримці мікробіоценозу товстої кишки, наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Основні функції біфідобактерій і лактобацил [15, 27, 28, 29, 30, 31]

Функція	Основні фізіологічні ефекти
Захисна	<p>Механічний захист слизової оболонки за рахунок компліментарності гліколіпідів стінки бактерій глікопротеїнам мембран ентероцитів.</p> <p>Пригнічення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - конкуренція в боротьбі за нутрієнти; - утворення органічних кислот та багатоатомних спиртів; - продукування бактеріоцинів, перекису водню; - зниження рН в просвіті кишки. <p>Імуномоделююча дія:</p> <ul style="list-style-type: none"> - підвищення фагоцитарної активності макрофагів та нейтрофілів;

	<ul style="list-style-type: none"> - стимуляція утворення секреторного IgA; - підвищення вмісту цитокінів; - продукція α-,β- і γ-інтерферонів.
Регуляція процесів обміну	Зброджування вуглеводів з утворенням коротко ланцюгових жирних кислот. Синтез ферментів: глікозидаз (α - та β -глікозидази, α - та β -галактозидази, β -глюкуронідази, геміцеллюлази), які розщеплюють вуглеводи, котрі не всмоктуються в тонкій кишці; протеаз, які руйнують ферменти процесів травлення; ліпаз, які завершують гідроліз жирів. Продукція вітамінів: А, групи В, С і К. Детоксикація екзогенних та ендогенних субстратів за рахунок біотрансформації та абсорбції.

Важливим засобом пригнічення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів являється здатність лактобацил та біфідобактерій продукувати низькомолекулярні метаболіти – монокарбонові органічні кислоти (летючі жирні кислоти –ЛЖК). ЛЖК з довжиною ланцюгу до 6, рідше 8 атомів вуглецю являються одним з головних проміжних та кінцевих продуктів мікробної ферментації вуглеводів, жирів та білків (табл.4). В дослідженнях, проведених в останні роки, встановлено, що в процесі зброджування вуглеводів лактобацилами та біфідобактеріями утворюється молочна кислота, ЛЖК (оцтова, пропіонова та масляна), багатоатомні спирти, гази (H_2 , CO_2 , CH_4 , NH_4 , NO) [32].

Продукти метаболізму кислотоутворюючих бактерій приймають участь в регуляції біоценозу та морфофункціонального стану слизової оболонки товстої кишки. Щодобово лише 10 з 200-1000 ммолів ЛЖК, які утворилися екскретується з фекаліями. Решта їх кількості абсорбується та крізь воротну вину досягає печінки, де піддається подальшій трансформації. В табл.4 наведено деякі функції ЛЖК, які мають значення для підтримки мікробіоценозу товстої кишки.

Таблиця 4. Основні фізіологічні ефекти метаболітів біфідобактерій та лактобацил [15, 27, 28]

Ефект	Відповідальні метаболіти
Енергозабезпечення епітелію ЛЖК забезпечують до 20% щодобової енергетичної потреби організму та являються більш переважним джерелом енергії для колоноцитів, ніж глюкоза та інші субстрати	Масляна кислота, бутират
Регуляція проліферації та диференціювання епітелію Підвищення мітотичної активності ентероцитів крипт та швидкості їх міграції по мікрворсинкам	бутират
Регулювання моторної активності кишечника Закислення та підвищення осмолярності кишкового вмісту стимулює перистальтику	Молочна, оцтова, мурашина, пропіонова, масляна кислоти
Підтримка анаеробіозу Абсорбція ЛЖК через слизову оболонку кишечника супроводжується зв'язуванням кисню, який потрапляє в цю область по капілярам	Пропіонова, масляна кислоти
Антибактеріальний ефект В кислому середовищі антагонізм біфідо- та лактобактерій до потенційних патогенів посилюється	Пропіонова, масляна та молочні кислоти, пропіонат
Регуляція іонного обміну (підтримка водно-електролітного балансу) Всмоктування масляної кислоти сприяє підвищенню абсорбції Na^+	Масляна кислота, бутират

Про-, пре- та синбіотики в сучасній біотерапії

На сьогоднішній час в арсеналі лікаря наявна низка засобів, які регулюють рівновагу кишкової мікрофлори, створених на основі живих мікроорганізмів та продуктів їх життєдіяльності. За існуючою класифікацією препарати для корекції мікробіоценозу можна поділити на шість груп:

I – препарати, які містять монокультури живих мікроорганізмів представників нормальної мікрофлори кишечника (монокомпонентні препарати);

II – препарати, які містять комплекс живих мікроорганізмів (полікомпонентні препарати, симбіотики);

III – препарати, які містять субстанції, орально введення яких стимулює ріст та розмноження індигенної флори, і перш за все – біфідо- та лактобактерій;

IV – препарати, які містять монокультури чи комплекс мікроорганізмів і субстанцій, стимулюючих їх приживлення, ріст та розмноження (синбіотики);

V – препарати, які містять генно-інженерні штами мікроорганізмів із заданими характеристиками;

VI – препарати, які містять окрім мікроорганізмів або засобів, стимуляції їх росту та розмноження, інші сполуки, які впливають на функції клітин органів та тканин людини (полікомпонентні комбіновані препарати) [3, 7, 26, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39].

Пробіотики (синонім еубіотики) – це живі мікроорганізми та речовини мікробного походження, які здійснюють при природному способі введення позитивні ефекти на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму хазяїна (людини або тварини) через оптимізацію та стабілізацію його мікробіоти [26, 35, 37, 40, 41]. Поняття «пробіотик» визначають, як антонім антибіотиків, тобто «промотор життя» [26, 42]. Деякі відомі на сьогоднішній день пробіотики наведено в табл.5.

Пробіотики використовуються при наступних захворюваннях: укріпленні імунної системи, синдромі хронічної втоми, алергії, розладах уваги та/або гіперактивності, мігрені, астмі, фарингіті, бронхіті та пневмонії, синуситі, отиті, діареї, запорі, дисбактеріозі, кандидозі, гепатиті, ревматоїдному артриті, остеоартрозі (остеоартриті) та остеохондрозі, остеопорозі, сахарному діабеті, гіпоглікемії, гіпотеріозі, циститі, фіброзно-кистозній мастопатії, покращенні здоров'я шкіри, вуграх, афтозному стоматиті, періодонтиті (періодонтозі), алкоголізмі, ожирінні.

Таблиця 5. Препарати пробіотики [23, 43, 44, 45]

Групи препаратів	Монокомпонентні	Полікомпонентні	Комбіновані та сорбовані
Біфідовмісні	Біфідумбактерин (V. bifidum – різні лікарські форми) Ентеробіфідин (V. adolescentis MC-42) Біовестин (V. adolescentis MC-42) Біфігурт (V. longum SKL 1969 або DSM 2054)	Біфікол (V. bifidum№1 та E.coli M17) Біфідофілус флора Форс (V. longum та L.acidophilus) Біфілонг (V. bifidum та V. longum) Біфінорм (V. bifidum, V. longum, V. adolescentis) Біфітин (біфідобактерії та пропінові бактерії) Mil-Mil (V.bifidum, V.breve, L.acidophilus) Bulgofilus (V.bifidum,	Біфіліз (V. bifidum та лізоцим) Біфідумбактерин форте (V. bifidum адсорбовані на активованому вугіллі, доза 5*10 ⁷) Профібор (V. bifidum, адсорбовані на активованому вугіллі, доза 5*10 ⁸) Біфідомілк (суха біомаса біфідобактерій, сухе

		<p>L.bulgaricus) Пробіотичне морозиво, США (Bifidobacterium spp.,L.acidophilus) Biomild (Bifidobacterium spp.,L.acidophilus) Біфі-лайф (Bifidobacterium spp)</p>	<p>молоко, лактоза)</p>
Лактовмісні	<p>Лактобактерин (L.plantarum 8RA-3) Біобактон (L.acidophilus 126) Гастрофарм (L.bulgaricus LB-51) Lactobacillus gg (L.casei) Actimel (L.casei) Наріне (L.acidophilus n.v. Ep 317/402)</p>	<p>Ацилакт (L.acidophylus – 3 штами) Лінекс (B.infantis var. liberorum, B. bifidum, L.acidophylus, Enterococcus faecium) Лактінекс (L.acidophylus, L.bulgaricus) Йогурт (L.acidophylus, L.rahmnosus, L.bulgaricus, B. bifidum, Streptococcus thermophilus) Вітабаланс3000 (9 штамів лактобактерій, які вирощені на морквяному субстраті: L.acidophylus, L.bifidus, L.rahmnosus, L.plantarum, L.salivarius, L.bulgaricus, L.lactis, L.casei, L.brevis) Ацидобак (L.acidophylus-20%, L.bifidus-10%, L.rahmnosus-10%, L.plantarum-10%, L.salivarius-10%, L.bulgaricus-10%, L.lactis-10%, L.casei-10%, L.brevis-10%) Ofilus (S.thermophilus, L.acidophilus, B.bifidum або Lactococcus lactis subsp. cremoris, L.acidophilus, B. bifidum) Вітафлор (L.acidophylus-2 штами) Біокис (Pediococcus acidilactici, B. bifidum, L.acidophylus) Ацидофільний біфідойогурт (L.delbrueckii subsp.bulgaricus, Streptococcus thermophilus,</p>	<p>Аципол (L.acidophylus та полісахарид кефірних грибків) Ацидомілк (суха біомаса ацидофільних бактерій, молоко сухе, лактоза) Clor-o-dophilus (L.acidophylus та хлорела) Нормофлор (L.bulgaricus ЛБ-51 ліофілізований, сухе знежирене молоко та цукор) Нутролін В (L.sporogenes, тіаміну мононітрат, рибофлавін, піридоксину гідро хлорид, нікотинамід)</p>

		L.acidophilus, B. bifidum або longum) Біфілакт (Lactobacillus spp.)	
Колівмісні	Колібактерин (E.coli M17) Ромакол (E.coli P74 ліофілізований)	Біфікол (B. bifidum№1 та E.coli M17) Біфідин (B. adolescentis, E.coli)	Біофлор (E.coli M17, вирощена на середовищі з екстрактами сої, овочем та прополісу)
З інших видів мікроорганізмів	Біофлорин (Enterococcus faecium SF68) Споробактерин (B.subtilis) Бактисубтил (B. cereus 5832) Cereobiogen (B. cereus) Бактиспорин (B.subtilis) А-бактерин (Aerococcus viridans№167) Ентерол (Перентерол) (Saccharomyces boulardii) Гінеспорин (B.subtilis) Ентерогермін (B.subtilis) Субалін (рекомбінантний штам B.subtilis 2335/105)	Біоспорин (B.subtilis№3, B.licheniformis№31) Флонівін (Bacillus sp.)	Хілак-форте (концентрат продуктів метаболізму L.acidophilus, L.helveticus, E.coli, Enterococcus faecium, молочна та фосфорна кислоти та ін. біологічно активні речовини)
Симбітер (біомаса живих клітин багатокомпонентної симбіотичної культури. Мультипробіотик, в залежності від його виду, містить від 14 до 25 штамів різноманітних видів біфідобактерій, лактококків, лактобацил та пропіоновокислих бактерій)			

Пребіотики – це препарати немікробного походження, здатні здійснюють позитивний ефект на організм людини через селективну стимуляцію росту або метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника [1, 35, 36, 46].

Шендеров з співавторами [26, 47, 48] проаналізували речовини, здатні стимулювати ріст нормальної мікрофлори, та запропонували поділити пребіотики на наступні групи:

- моносахариди та спирти (ксилоза, ксилобіоза, рафіноза, сорбіт та ін.);
- олігосахариди (лактоулоза, фруктоолігосахарид, галактоолігосахарид, ксилоолігосахарид та ін.);
- полісахариди (пектини, декстрин, інουλін та ін.);
- ферменти (β -галактозидаза мікробного походження, протеази сахароміцетів та ін.);
- пептиди (соеві, молочні);
- антиоксиданти (вітаміни групи В, вітамін Е, аскорбінова кислота), а також інші біологічно активні добавки – амінокислоти, рослинні екстракти, органічні кислоти та ін.

Пребіотики знаходяться в молочних продуктах, кукурудзяних пластівцях, крупах, хлібі, цибулі, цикорії польовому, квасолі, часнику, горошку, артишоку, аспарагусі, бананах та багатьох інших продуктах. Так, наприклад:

Інулін – полісахарид, міститься в бульбах та коренях жоржини, артишоків та кульбаб. Він являє собою фруктозан, бо внаслідок його гідролізу утворюється фруктоза. Було показано, що інулін окрім стимуляції росту та активності біфідо- та лактобактерій, підвищує всмоктування кальцію в товстому кишечнику, тим самим знижуючи ризик остеопорозу, впливає на метаболізм ліпідів, зменшує ризик атеросклеротичних змін в серцево-судинній системі, і можливо, запобігає розвитку цукрового діабету II типу, є дані про його антиканцерогенний ефект [49].

Олігосахариди, в тому числі N-ацетилглюкозамін, глюкоза, галактоза, олігомери, фукози або інші глікопротеїни, які в значній пропорції складають грудне молоко, являються специфічними факторами для росту біфідобактерій [50].

Лактулоза – синтетичних дисахарид, який не зустрічається у природі. Лактулоза потрапляє в товсту кишку в незмінному стані (лише біля 0,25-2,0% всмоктується в незмінному виді в тонкій кишці) і слугує поживним субстратом для сахаролітичних бактерій. Лактулоза вже більше 40 років застосовується для стимуляції росту лактобактерій у дітей грудного віку.

В процесі бактеріального розкладу лактулоза на коротко ланцюгові жирні кислоти (молочну, оцтову, пропіонову, масляну) знижується рН вмісту товстої кишки. За рахунок цього ж підвищується осмотичний тиск, що веде до затримки рідини в просвіті кишки та посиленню її перистальтиці. Використання лактулози як джерела вуглеводів та енергії призводить до підвищення бактеріальної маси, та супроводжується активною утилізацією аміаку та азоту амінокислот [51]. Ці зміни в кінцевому підсумку відповідальні за профілактичний та терапевтичний ефекти лактулоза: при запорах, портосистемній енцефалопатії, ентеритах (*Salmonella enteritidis*, *Yersinia*, *Shigella*), цукровому діабеті [52] та інших можливих показаннях.

Синбіотики – це препарати, отримані в результаті раціональної комбінації пробіотиків та пребіотиків. Часто це біологічно активні добавки, які входять до складу пробіотичних продуктів, збагачених одним або декількома штамами родів *Lactobacillus* та/або *Bifidobacterium* [7, 33, 35, 41]. В табл.6 наведені деякі представники пре- та синбіотиків.

Таблиця 6. Препарати пребіотики та синбіотики.

Пребіотики	Синбіотики
Лактулоза (Нормазе, Дюфалак, Лактусан)	Ацидофілюс (<i>L.acidophylus</i> , <i>L.bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> на основі козячого молока або морквяного соку) Біовестин-лакто (<i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>L.plantarum</i> та біфідогенні фактори)
Пантотенат кальцію	Мальтидофілюс (<i>L.acidophylus</i> , <i>L.bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> на основі мальтодекстрину)
ПАМБА (пара-аміно-метил-бензойна кислота)	Біфідо-бак (лакто- та біфідобактерії та комплекс фруктоолігосахаридів із топінамбуру) Окарин (<i>E.coli</i> та <i>Enterococcus faecium</i> , ліофілізовані на середовищі культивування з додаванням сахарозо-желатинового середовища або обороту молока в якості захисного середовища)
Лізоцим	Біококтейль НК плюс (<i>E.coli</i> M-17 в комплексі з екстрактом сої, буряку, петрушки, м'яти, кропу, часнику та прополісу, ферментованих за особою технологією) Біфідобак (<i>L.acidophylus</i> , <i>L.casei</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B.infantis</i> , фруктоолігосахарид, порошок апельсинового соку) Кіпацид (штами <i>L.acidophylus</i> , які входять до складу препарату Ацилакт та лізоцим) Біфіформ (<i>B. longum</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , лактулоза, глюкоза, дріжджовий екстракт, камідь)

Flora-Dophilus+FOS (L.rahmnosus R049, L.casei R215, L.plantarum R202, L.acidophylus R053, B. longum R023, B. bifidum R071, B.breve R070 та фруктоолігосахарид)

На думку низки дослідників [53, 54] ефективний пробіотик повинен бути: 1) непатогенним та нетоксичним; 2) спричиняти позитивний ефект на організм господаря, наприклад підвищувати протиінфекційну резистентність; 3) мати в своєму складі життєздатні клітини або продукти їх метаболізму; 4) володіти спроможністю до виживання та життєдіяльності в умовах кишкового мікрооточення, наприклад, мікроорганізм повинен бути резистентним до низьких значень рН та органічних кислот, до високого вмісту жовчі, солей натрію; 5) повинен бути стабільним та зберігати життєздатні бактерії протягом тривалого строку зберігання.

До бактерій, на основі яких створюються пробіотики, висуваються наступні принципи вимоги: 1) штами, які пропонуються для виробництва повинні бути виділені від здорових людей; 2) бактерії повинні бути ідентифіковані до виду за фено- та генотипичними ознаками; 3) вони повинні мати паспорт; 4) штами повинні володіти широким спектром антагоністичної активності по відношенню до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів; 5) вони не повинні пригнічувати нормального мікробіоценозу; 6) повинні бути нешкідливі для людей, включаючи імунологічну безпеку; 7) промислові штами повинні бути стабільними за біологічною активністю та задовольняти технологічним вимогам.

Лікувальна дія препаратів залежить від стабільності їх якості, зберігання корисних властивостей протягом строку зберігання препарату. Стандартність якості препаратів в значній мірі пов'язана із стандартністю промислових поживних середовищ.

Як було зазначено вище, нормальна мікрофлора відкритих порожнин організму людини являє собою складну полікомпонентну екосистему, кожний з членів якої складає важливу ланку в забезпеченні нормального мікробіоценозу господаря. Це визначає доцільність конструювання полікомпонентних бакпрепаратів, які включають до свого складу індігенні бактерії з різним механізмом біологічної активності, з метою розширення спектру їх лікувальної дії.

Недостатньо висока якість пробіотичних препаратів, які містять життєздатні мікробні клітини, часто пов'язана з нестандартністю їх виготовлення на всіх етапах технологічного процесу: культивування, висушування, дозування, герметизація, форми випуску. Потрібна оптимізація технології культивування промислових штамів, яка б дозволила отримувати стандартні, повноцінні за технологічними характеристиками препарати.

Не дивлячись на достатньо широкий асортимент імпортованих пробіотичних препаратів залишаються перспективи їх вдосконалення, які полягають у вивченні: 1) фізіології питания перспективних виробничих штамів з метою підбору поживних середовищ для їх культивування; 2) процесів сорбції пробіотичних бактерій, як загально біологічного процесу; 3) вивченні ролі продуктів метаболізму та біологічно активних речовин мікробної клітини для визначення природи адгезинів, механізму антагоністичної активності; 4) розробці технології виготовлення комплексних препаратів на основі консорціумів бактерій з широким спектром антагоністичної активності; 5) вивченні синергічної та інгібіторної дії різних видів та штамів про біотичних бактерій; 6) розробці оптимальної форми випуску препаратів (порошок, таблетки з захисним покриттям, капсули, гранули, суппозиторії, мазі, гелі та ін.), яка б забезпечувала зберігання біологічних властивостей пробіотиків, простоту їх застосування; 7) вдосконаленні методів контролю антагоністичної активності препаратів, які містять життєздатні мікробні клітини та 8) розробці методів визначення вмісту живих мікроорганізмів [55].

Одним з перспективних напрямків являється розробка нових полівалентних препаратів та комбінованих препаратів з іммобілізованими пробіотичними бактеріями різних таксономічних груп.

На даний час важливою являється задача по розробці препаратів для корекції мікрофлори не тільки кишечника, але і інших відкритих порожнин організму людини. Актуальною залишається проблема значення лікувальної дії кожного комплексного препарату-пробіотика з метою уточнення сфери його застосування, а також безпечної схеми і дози введення.

Потреба в пробіотиках достатньо висока. Враховуючи несприятливу екологічну обстановку, а також рівень загальної захворюваності, більше 70-80% населення України, особливо діти, не менше двох разів на рік повинні проходити курс пробіотикотерапії або пробіотикопрфілактики. Але реально його проходять не більше 3-4% мешканців країни один раз на рік.

Причини такого положення далеко шукати не приходиться: це і недостатня інформованість населення, та порівняно висока вартість препаратів, і їх недостача.

На даний момент попит випереджає пропозицію. Гостру необхідність в пробіотиках мають регіони, постраждалі від аварії на ЧАЕС, де оздоровлення населення безпосередньо залежить від їх застосування.

Імпортні пробіотики дуже розрекламовані та дорожче вітчизняних. Сьогодні іноземні фірми займають більше 70% нашого фармацевтичного ринку в області пробіотиків. І лише біля 20-30% його залишається на частку українського виробника. Внаслідок такого положення справ Україна втрачає біля 3,5 млн. доларів на рік, хоча рентабельність виробництва вітчизняних пробіотиків складає 20-50% [16].

90-ті роки ХХ століття називали «наступаючою епохою пробіотиків». І дійсно, бурхливий розвиток досліджень щодо розробки нових біопрепаратів та подальшого вивчення механізму їх лікувально-профілактичної дії, дає підстави стверджувати, що в ХХІ столітті пробіотики в значній мірі потіснять на ринку традиційні та небезпечні для організму препарати, особливо ті з них, які приймаються з профілактичною метою [42].

Висновки

Отже, сучасні наукові підходи до оздоровлення людини засновані на масовому використанні пробіотиків, є новим перспективним напрямком у медицині, що дозволяє в значній мірі стабілізувати стан здоров'я населення. За даними американських дослідників, використання молочнокислих бактерій та біфідобактерій у складі пробіотичних препаратів вже на початку ХХІ століття наполовину витисне існуючий ринок хімічних лікарських препаратів і тим самим дасть можливість вирішити проблему здорової мікробної екології людини.

Міжнародний конгрес з медицини пробіотиків, що відбувся в США в 2001 р., за загальною згодою констатував перспективність застосування пробіотиків і запропонував вважати ХХІ століття «Ерою пробіотиків».

Отже, створення полікомпонентних пробіотиків, в наслідок полікомпонентності мікробіоценозів різних біотопів людини, із стабільними терапевтичними властивостями та їх широке застосування являється на сьогодні стратегічним напрямком в боротьбі з багатьма інфекційними, а також деякими неінфекційними захворюваннями.

1. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.-2004.-№1.- с.84-92.
2. Вахитов Т.Я., Петров Л.Н., Бондаренко В.М. Концепция пробиотического препарата, содержащего оригинальные микробные метаболиты.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.-2005.-№5.-с.108-114.
3. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых.-М.: КМК Scientific Press, 2003.

4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. I-III.- М.: Грантъ, 1998-2001.
5. Грачева Н.М., Юшук Н.Д., Чуприна Р.П. и др. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов.-М., 1993.
6. Salminen S., Isolauri E., Onnela T. Gut flora in normal and disordered states.//Chemotherapy.-1995.-vol.41-suppl.1-p.5-15.
7. Tannock G.W. Probiotics. A critical review.-England: Horizon Scien.Press, Norfolk, 1999.
8. Van der Waaij D. Evidence of immunoregulation of the composition of intestinal microflora and its practical on sequences.//Eur.J.Clin.Microbiol.-1988.-№7(1).-p.101-106.
9. Мурашова А.О., Лисицин О.Б., Абрамов Н.А. Бифидогенные факторы как лекарственные препараты.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-1999.-№5.-с.56-61.
10. Блинкова Л.П. Бактериоцины: критерии, классификация, свойства, методы выявления.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-2003.-№3.-с.109-113.
11. Perdigon G., Fuller R., Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system.// Current Issues in Intestinal Microbiology.-2001.-2(1).-p.27-42.
12. Farrell R.J., LaMont J.T. Microbial factors in inflammatory bowel disease.// Gastroenterol. Clin. North Am.-2001.-1(1).-p.41-62.
13. Burns A.J., Rowland I.R. Anti-carcinogenicity of Probiotics and Prebiotics.// Current Issues in Intestinal Microbiology.-2001.-1(1).-p.13-24.
14. Morelli L. In vitro selection of Probiotic Lactobacilli. A critical appraisal.// Current Issues in Intestinal Microbiology.-2000.-1(2).-p.59-67.
15. Буторова Л.И., Калини А.В. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.-2002.-№6.-с.21-26.
16. Суржук О. «Пробиотики Украины»: болеть или не болеть.// Зеркало недели.-1999.-№5(226).
17. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека, ее защитная роль в организме и обоснование применения препарата бифидобактерина. Автореферат. дис. Д-ра биол. наук.- М., 1982.
18. Бобин В.Н., Минушкин О.Н. и др. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора.//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1998.-№6.-с.76-82.
19. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-1999.-№6.-с.102-105.
20. Дрозд Т.Е., Кременчуцкий Г.М., Горбунов М.Л. Стимулирующее влияние *Aerococcus viridans* на фагоцитоз и антителообразование.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-1994.-№6.-с.11-12.
21. Кременчуцкий Г.М. Биологические свойства и перспективы практического использования аэрококков-антагонистов: Дис...д-ра мед. наук.-Днепропетровск.-1999.-489 с.
22. Кременчуцкий Г.М., Горбунов М.Л., Юргель Л.Г. и др. Биологические свойства аэрококков-антагонистов – представителей микробиоценоза человека.// Мікробіологічний журнал.-1994.-т.56.-№4.-с.36-42. Гармашева И.Л., Коваленко Н.К. Адгезивные свойства молочнокислых бактерий и методы их изучения.// Мікробіологічний журнал.-2005.-т.67.-№4.-с.68-84.
23. Сорокулова И.Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов.// Антибиотики и химиотерапия.-1998.-т.43.-№2.-с.20-23.

24. Сорокулова И.Б. Теоретичне обґрунтування і практичне використання бактерій роду *Vacillus* для конструювання нових пробіотиків: Дис... д-ра біол. наук.- К.- 1999.-337с.
25. Перетц Л.Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека.- М.: Медицина, 1955.-435 с.
26. Смирнов В.В., Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Сорокулова И.Б. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов.// Мікробіологічний журнал.-2002.-т.64.-№4.-с.62-80.
27. Гармашева И.Л., Коваленко Н.К. Адгезивные свойства молочнокислых бактерий и методы их изучения.// Мікробіологічний журнал.-2005.-т.67.-№4.-с.68-84.
28. Царукьянова И.Г., Смирнова Е.В. Изучение адгезивных свойств бактерий перспективных для создания комплексного пробиотического препарата.// Мікробіологічний журнал.-2005.-т.67.-№2.-с.88-95.
29. Січкарь С.В., Онищенко А.М. Порівняльне вивчення складу моноцукрів глікокаліксу бактерій групи *Vacillus-Lactobacillus-Streptococcus* біохімічними та електронно-мікроскопічними методами.// Мікробіологічний журнал.-2004.-т.66.-№5.-с.40-47.
30. Коваленко Н.К., Подгорский В.С., Касумова С.А. Адгезия молочнокислых бактерий к эпителию различных полостей человека.// Мікробіологічний журнал.-2004.-т.66.-№4.-с.62-68.
31. Січкарь С.В. Газохроматографічний аналіз моносахаридного складу глікокаліксу бактерій групи *Vacillus-Lactobacillus-Streptococcus*.// Мікробіологічний журнал.-2004.-т.66.-№2.-с.57-62.
32. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. и др. Летучие жирные кислоты и их диагностика и прогностическое значение гастроэнтерологической клинике.// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2000.-№5.-с.63-70
33. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание.- М.: Грант, 2002.
34. Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника.// Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-2000.-№3.-с.86-91.
35. Collins M.D., Gibson G.R. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut.// Am. J. Clin. Nutr.-1999-vol.69.-№5.-p.1052-1057.
36. Cummings J.H., Macfarlane G.T., Englyst H.N. Prebiotics digestion and fermentation.// IBID.-2001.-73 (suppl).-p.415-420.
37. Floch M.H., Hong-Curtiss J. Probiotics and functional foods in gastrointestinal disorders.// Current Gastroenterol. Rev.-2001-vol.3.-№4.-p.343-350.
38. Fuller R. Probiotics: prospects of use in opportunistic infections.- N.Y., 1995.
39. Ishibashi N., Ymazaki S. Probiotics and safety.// Am. J. Clin. Nutr.-1999-73 (suppl.-)p.465-470.
40. Folwaczny C. Probiotics for prevention of uncreative colitis recurrence: alternative medicine added to standard treatment.// J. Gastroenterol.-2000.-vol.68-№6.-p.547-550.
41. Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease.// Gut.-2001.-vol.48.-№5.-p.609.
42. Смирнов В.В. Антибиотики и/или пробиотики: размышления и факты.// Медикаменты и фармпрепараты.-1998.-№8.-с.5-8.
43. Бабак О.Я., Кушнір І.Е. Сучасна фармакотерапія дисбактеріозу кишечника.//Методичні рекомендації./ Ін-т терапії АМНУ.- Москва; Харків.-1999.- 28с.
44. Смирнов В.В., Сельнікова О.П., Думанський В.Д. та ін. Імунобіологічні препарати: Довідник.- К.: Моріон, 2001.- 200с.
45. Pharmindex. Лекарственные препараты.-1997.- 475 с.
46. Kitzler M.E., Luginbuhl M., Lang O. et al. Lactiol and Lactulose. An in vivo and in vitro comparison of their effects on human intestinal flora.// Drug.Invest.-1992.-vol.4-№1.- p.73-82.

47. Шендеров Б.А. Микроэкологическая токсикология: Реальность, проблемы и перспективы.// Антибиотики и микроэкология человека и животных.-М., 1988.- с.3-7.
48. Шендеров Б.А., Манвелова М.А., Степанчук Ю.Б. и др. Пробиотики и функциональное питание.// Антибиотики и химиотерапия.-1997.-т.42.-№7.-с.30-34.
49. Roberfroid M.B. Prebiotics and probiotics: are they functional foods?// Am. J. Clin. Nutr.- 2000-vol.71.-№6. suppl.-p.1682-1687.
50. Hall M.A., Cole C.B., Smith S.L., Fuller R., Rolles C.J. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy.// Arch. Dis. Child.-1990.-65.-p.185-188.
51. Stephen A.M., Cummings J.H. Mechanism of action of dietary fiber in the human colon.// Nature.-1980.-vol.284.-p.283-284.
52. Genovese S., Riccardi G., Rivellese A.A. Lactulose improves blood glucose response to an oral glucose test in non insulin dependent diabetic patients.// DNM.-1993.-5(4).-p.295-297.
53. Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Воробьева М.А. Механизм действия пробиотических препаратов.// БИОпрепараты.-2003.-№3.-с.3-5.
54. O'Sullivan D.J. Screening of intestinal microflora for effective probiotic bacteria.// J. Ag. Food Chem.-2001.-vol.49.-p.1751-1760.
55. Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Аладышева Ж.И., Мацулевич Т.В. Пробиотики и механизмы их лечебного действия.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.-2004.-№3.-с.83-87.

С.О. Старовойтова, В.Ю. Горчаков
ПРОБИОТИКИ – ПРОМОТОРИ ЖИТТЯ ХХІ СТОЛІТТЯ

В огляді визначена роль біфідо- та лактобактерій в підтримці нормальної мікрофлори організму господаря. Узагальнені та проаналізовані дані про механізм дії відомих препаратів – про-, пре- та синбіотиків на основі екстраполяції знань про захисну роль окремих представників нормальної мікрофлори макроорганізму та спостережень клініцистів. Наводиться сучасна класифікація пробиотичних препаратів, а також описані запропоновані різними дослідниками критерії відбору потенційно промислових культур з метою вдосконалення пробиотичних препаратів. Наведено основні шляхи вдосконалення існуючих на сьогоднішній день пробиотичних препаратів та перспективні шляхи створення нових препаратів на основі пробиотичних культур.

Ключові слова: пробіотики, пребіотики, синбіотики, біфідобактерії, лактобактерії, біотерапія.

S.O. Starovoitova, V.Y. Gorchakov
PROBIOTICS – HEALTH-PROMOTERS OF XXI CENTURY

Role of bifido- and lactobacteria in support of normal microflora of organism of owner was defined in the survey. Data about the mechanism of action of the known preparations - pro-, pre- and synbiotics were aggregated and analyzed on the basis of extrapolation of knowledge about the protective role of separate microorganisms representatives of normal microflora of and supervisions of clinicians. The modern classification of the probiotics have been presented. Also criteria of selection potentially industrial cultures with the purpose of perfection probiotics offered by different researches were described. The basic ways of perfection of existing probiotics and creation a new one based on probiotics cultures were presented.

Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, bifidobacteria, lactobacteria, biotherapy.

С.А. Старовойтова, В.Ю. Горчаков
ПРОБИОТИКИ- ПРОМОТОРЫ ЖИЗНИ ХХІ ВЕКА

В обзоре определена роль бифидо- и лактобактерий в поддержании нормальной микрофлоры организма хозяина. Обобщены и проанализированы данные про механизм действия известных препаратов – про-, пре и синбиотиков на основе экстраполяции знаний про защитную роль отдельных представителей нормальной микрофлоры макроорганизма и наблюдений клиницистов. Приведена современная классификация пробиотических препаратов, а также описаны предложенные различными исследователями критерии отбора потенциально промышленных культур с целью совершенствования пробиотических препаратов. Приведены основные пути совершенствования существующих на сегодняшний день пробиотических препаратов на основе пробиотических культур.

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, синбиотики, бифидобактерии, лактобактерии, биотерапия.