

ROLE OF MILK ACIDIC BACTERIA FOR HUMAN DYSBACTERIOSIS CORRECTION AND CONTEMPORARY PROBLEMS OF PROBIOTIC PREPARATIONS WORKING OUT AND HYGIENIC ESTIMATION

(literature survey)

Sakhnyuk O.M., Surmasheva O.V., Kryvoshlik M.O., Nastoyascha N.I., Nikonova N.O.

МОЛОЧНОКИСЛІ БАКТЕРІЇ У КОРЕКЦІЇ ДИСБІОЗІВ ЛЮДИНИ ТА СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ (огляд літератури)

M

**САХНЮК О.М.,
СУРМАШЕВА О.В.,
КРИВОШЛИК М.О.,
НАСТОЯЩА Н.І.,
НИКОНОВА Н.О.**

ДП "Державний експертний
центр МОЗ України",
м. Київ;

ДУ "Інститут гігієни та
медичної екології
ім. О.М. Марзєєва
АМН України",
м. Київ

УДК

579.873.13+579.862.1615.331

ікрофлора кишечника має велике значення для нормально-го стану макроорганізму. Кількісний та якісний склад нормальної мікрофлори, а також її функції можуть легко порушуватися, що призводить до розвитку дисбактеріозу, під яким розуміють кількісні та/чи якісні зміни кишкового мікробіоценозу. На дисбактеріоз кишечника у різних його проявах страждають 90% населення планети [1, 2]. Це пов'язано з нераціональним харчуванням, стресами, зниженням імунологічної реактивності організму, несприятливим впливом факторів зовнішнього середовища, невідповідним та безконтрольним використанням лікарських препаратів. Встановлено, що після перенесеної гострої кишкової інфекції за відсутності адекватної терапії дисбіотичні зміни у кишечнику зберігаються не менше 2-3 років [3].

Дисбактеріоз кишечника виникає у результаті захворювань та клінічних ситуацій, які характеризуються

□ симптомами ураження кишечника;

□ змінами якісного та/або кількісного складу нормальної мікрофлори;

□ транслокацією різноманіт-

них видів мікрофлори у невластиві біотопи;

□ надлишковим накопиченням мікрофлори.

Дисбактеріоз кишечника — це завжди вторинний стан, який виникає як наслідок чи ускладнення якоїсь іншої патології.

Найважливішу роль серед методів корекції дисбактеріозу відіграють пробіотичні препарати, після застосування яких відбувається процес "засівання" кишечника. Активізовані у кишечнику бактерії продукують оцтову та молочну кислоти, створюють кисле середовище, яке пригнічує гнильні та газоутворюючі мікроорганізми (кlostридії, протеї, бактероїди тощо), а також синтезують антибактеріальні речовини, які гальмують ділення різноманітних умовно-патогенних бактерій та збудників кишкових інфекцій (сальмонел, шигел тощо). При цьому пробіотики призначаються не як заміна терапії, а як засоби, що забезпечують умови для відновлення нормальної мікрофлори. Пробиотики застосовуються і для лікування, і для профілактики дисбактеріозу, особливо у дітей. Пригнічення пробіотиками процесів гниття та бродіння прибирає метеоризм, нормалізує процеси травлення і всмоктування у кишечнику. Відновлення нормальної мікрофлори сприяє стимуляції імунної системи організму, підвищує його опір до інфекційних агентів [4, 5].

Пробіотичні бактерії присутні в усьому шлунково-кишковому тракті людини. Їх фізіологічне значення багатогранне, але передусім вони беруть активну участь у забезпеченні захисної функції мікрофлори кишечника [6]. Молочнокіслі бактерії мають антимікробні властивості, виявляючи анта-

МОЛОЧНОКИСЛЫЕ БАКТЕРИИ В КОРРЕКЦИИ ДИСБИОЗОВ ЧЕЛОВЕКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (обзор литературы)

Сахнюк О.М., Сурмашева О.В., Кривошлык М.А., Настоящая Н.И., Никонова Н.А.

В статье представлен краткий обзор причин и последствий, связанных с возникновением дисбактериозов у человека, изложены современные проблемы их профилактики и лечения с помощью пробиотических препаратов.

Особое внимание уделено качественным характеристикам современных бактериесодержащих пробиотических препаратов, гигиеническим вопросам их создания, оценки и контроля качества.

Ключевые слова: дисбактериоз, пробиотические препараты, гигиеническая оценка.

© Сахнюк О.М., Сурмашева О.В., Кривошлык М.О.,
Настоящая Н.И., Никонова Н.О. СТАТТЯ, 2012.

гоністичну дію відносно гнильних бактерій.

Після того, як було встановлено, що необхідним компонентом захисної мікрофлори кишечника є молочнокислі бактерії, ці мікроорганізми найчастіше використовувалися для створення пробіотичних препаратів.

У пробіотичних препаратах найбільше використовуються молочнокислі бактерії таких видів: *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ss. *bulgaricus*, *S. salivarius* ss. *thermophilus*, *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* [7].

Молочнокислі бактерії своєю присутністю створюють антагоністичне середовище, направлене проти патогенних мікробів — грамнегативних та газоутворюючих анаеробів. У кишкового тракту вони блокують рецептори зв'язування хвороботворних мікроорганізмів і створюють умови для розвитку та росту корисних бактерій типу *E. coli*.

Молочнокислі бактерії є нерухомими мікроорганізмами, які не утворюють спор, каталазонегативні, грампозитивні, не мають пігменту, не відновлюють нітратів до нітритів [8, 9]. Вони є однією з найпоширеніших у біосфері груп мікроорганізмів. Встановлено, що природним середовищем існування молочнокислих бактерій є ґрунт та ризосфера рослин [10].

Спочатку антагоністичну дію молочнокислих бактерій щодо інших мікроорганізмів пояснювали лише пригнічуючою дією органічних кислот (насамперед молочної), які вони продукували. Пізніше вдалося встановити, що антагоністичні властивості бактерій ґрунтуються не лише на утворенні органічних кислот, але й на синтезі специфічних антибіотичних речовин (їх на-

зивають бактеріоцинами, або мікроцинами, коліцинами). Так, наприклад *S. lactis* виділяє нізін, *S. cremoris* — диплококцин, *L. acidophilus* — ацидофілін і лактоцидин, *L. brevis* — бревін, *L. plantarum* — лактолін. Усі ці біологічно активні речовини малостійкі і не мають високої антибіотичної дії.

Широке використання лактобактерій пов'язане з довготривалим історичним досвідом їх безпечного застосування у продуктах, у зв'язку з чим їх відносять до групи звичайно безпечних — "generally regarded as safe" (GRAS). Велика кількість молочнокислих бактерій вже широко використовується у харчовій промисловості [11].

Нині достеменно не відомий механізм біологічних ефектів, однак встановлені окремі фактори впливу на мікробну екосистему кишечника. Одним з механізмів дії пробіотиків є прямий антагонізм за рахунок продукції певних хімічних компонентів різної молекулярної ваги. Ті, що мають білкове походження та кодуються плазмідами, належать до бактеріоцинів. Описано низку бактеріоцинів, які продукуються молочнокислими бактеріями. Крім того, антагоністична дія цих бактерій визначається також виділенням ними органічних кислот та низькомолекулярних метаболітів типу пептидів. Жирні кислоти, що виробляються анаеробами *Bacteroides*, можуть пригнічувати ентеротоксигенні *E. coli* та шигели. Спектр їхньої антагоністичної дії дуже широкий. Від низькомолекулярного метаболіту *L. reuteri*, який в очищеному вигляді — це реутерин, що пригнічує ріст усіх тест-мікроорганізмів, до дуже специфічної антагоністичної активності певних штамів лактобацил щодо *Clostridium ramosus* [12].

Для підвищення антагоністичної активності молочнокислих бактерій використовують різні мутагенні фактори — ультрафіолетове опромінення, хімічні агенти (етиловий ефір, уретан, етиленіміни) [9]. Під дією цих факторів значно підсилюються антибіотичні властивості молочнокислих бактерій.

Різноманітні види молочнокислих бактерій здатні вступати між собою не лише в антагоністичні, але й у симбіотичні взаємовідносини. Наприклад, при виключенні деяких факторів росту (вітамінів групи В і амінокислот), необхідних для двох штамів, обидва організми можуть рости у симбіозі, оскільки кожен з них продукував біологічно активні речовини, потрібні один одному. Так, *L. arabinosus* 17-5 (потребує фенілаланін) і *S. faecalis* R. (який потребує фолієвої кислоти, треоніну, серину, гістидину або гліцину) ростуть у симбіозі, коли фенілаланін, треонін і фолієва кислота не включені до складу середовища.

Тривалість життя молочнокислих бактерій без пересівів у присутності дріжджів зростає у декілька разів. Розвиваючись спільно, вони утворюють "захисне суспільство", не допускаючи до нього сторонніх мікроорганізмів [13]. Відомо, що лактобацили більш стійкі до антагоністичного впливу патогенних мікроорганізмів, ніж інші бактерії [14].

Крім значної антагоністичної активності лактобацил важливу роль відіграє їхня висока адгезивність [11, 15], з чим пов'язана здатність молочнокислих бактерій приживлятися на слизових оболонках різних порожнин макроорганізму. Такі властивості має і нормальна, і патогенна мікрофлора шлунково-кишкового тракту. Мікроорганізми з високими адгезивними властивостями отримують селективну перевагу, порівняно з менш пристосованими бактеріями. Кишкові молочнокислі бактерії є мукозасоційованими мікроорганізмами, що відіграє важливу роль для феномену колонізаційної резистентності кишечника. Таким чином, одним з основних критеріїв пошуку перспективних штамів лактобактерій є їхні високі адгезивні властивості. Слід зазначити, що більшість бактерій не може прижитися у кишечнику хворого на довгий час, тому лікувальна дія цих пробіотиків буде транзиторною.

Лактобацили, виділені із кишечника людей, що мали тривалий контакт з антибіотика-

**ROLE OF MILK ACIDIC BACTERIA FOR HUMAN
DYSBACTERIOSIS CORRECTION AND
CONTEMPORARY PROBLEMS OF PROBIOTIC
PREPARATIONS WORKING OUT AND HYGIENIC
ESTIMATION (literature survey)**

**Sakhnyuk O.M., Surmasheva O.V.,
Kryvoslik M.O., Nastoyascha N.I.,
Nikonova N.O.**

*The brief survey of reasons and consequences
of dysbacteriosis in human is presented*

*in the article. The contemporary problems
of dysbacteriosis prophylactic and treatment
with probiotic preparations are stated.
The special attention is given for questions
of quality characteristics of modern bacteria
containing probiotics, hygienic questions of their
working out, estimation and quality control.*

**Keywords: dysbacteriosis, probiotic
preparations, hygienic estimation.**

ми, характеризуються значною перехресною лікарською стійкістю, але їхня антибіотикорезистентність не є стабільною.

Взаємодія патогенних мікроорганізмів з епітелієм слизової оболонки травного тракту може бути обмеженою через присутність на ній популяцій сапрофітних чи молочнокислих бактерій, у разі порушення якої можливий розвиток патологічних змін в організмі. У більшості видів лактобацил адгезивні властивості корелюють з високою антимікробною дією та лізоцимною активністю [9].

Мікрофлора кишечника (переважно анаеробні бактерії) за допомогою адгезинів прикріплюється до епітелію слизової оболонки. Адгезини (ліганди) бактерій — це біополімери, які складаються з унікальних для кожного виду субодиноць білкового, гліколіпідного або глікопротеїнового походження. Вони можуть бути лектинами і вибірково зв'язуватися з вуглеводними детермінантами глікопротеїнів і гліколіпідів, при цьому кожному лектину відповідає певний вуглеводний залишок. Це приблизно можна порівняти з взаємодією у системі антиген — антитіло.

Біологічна плівка, яка утворюється і має негативний заряд, виконує бар'єрну роль, захищає рецептори слизової та підслизової оболонок від проникнення катіонів деяких антибіотиків, патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. Вона захищає не лише слизову оболонку, а й автохтонні бактерії від дії антибіотиків і антитіл. Лактобактерії, на відміну від бацил, мають більшу адгезивність завдяки наявності у глікокаліксі відносно великої кількості моносахаридів [15].

Отже, антагоністичні властивості лактобацил та їхня здатність колонізувати епітелій шлунково-кишкового тракту, закріплюючись на його ворсинках, є основою для застосування цих мікроорганізмів у лікуванні дисбактеріозів, гастритів, виразок шлунково-кишкового тракту. Такого ефекту можна досягти шляхом штучної колонізації кишечника бактеріями, які можуть впливати на мікроекологічну систему кишечника та організму загалом.

Аналогічний ефект, окрім вже згаданих раніше факторів адгезії, забезпечується продукуванням бактерицидних субстанцій, а саме: органічних кислот (молочної, оцтової та інших). Лактобактерії за рахунок продукування вільних радикалів виявляють пряму цитотоксичну дію щодо патогенних штамів. Крім того, *L. acidophilus* продукує низку інших субстанцій з антибактеріальною дією, які підтримують захисну дію, направлену проти чужорідних мікроорганізмів. Продукування мікроорганізмами різноманітних кислот сприяє зниженню рівня рН у кишечнику, що також пригнічує розмноження патогенних бактерій. Дія кислот доповнюється і посилюється за рахунок зміщення загального рівня кислотності у кишечнику, оскільки низький рівень рН забезпечує існування недисоційованих форм кислот, які більш ефективно розчиняють клітинні структури, ніж дисоційовані кислоти [16]. Дані характеристики успішно використовуються у харчовій промисловості для виробництва молочнокислих продуктів та ферментованих овочевих продуктів, наприклад квашеної капусти.

Стійкість мікрофлори людини до патогенних штамів має

особливе значення і з точки зору можливих канцерогенних процесів. Лактобактерії у кишечнику пригнічують ріст фекальних гнилісних бактерій, які, вірогідно, можуть активізувати онкогенні процеси [17].

Антагоністична активність лактобактерій пов'язана з продукуванням у великій кількості органічних кислот (переважно молочної), спектру та механізму дії (лактоцини) пероксиду водню.

Ще однією з найважливіших функцій молочнокислих бактерій є їхня участь у формуванні імунологічного статусу та функціонуванні імунної системи організму. Встановлено факт впливу *L. acidophilus* на імунну систему організму через стимуляцію міграції моноцитів, активізацію фагоцитарної активності [17, 18]. Дані щодо різнобічного впливу молочнокислих бактерій на імунну систему організму є найновітнішими. Встановлено, що лактобактерії можуть діяти як ад'юванти гуморальної імунної відповіді у людей та експериментальних тварин [19]. Доведено безпосередню активізуючу дію пробіотиків на Т-кілери та В-лімфоцити [20]. Живі, інактивовані температурою компоненти клітинних стінок лактобактерій, а також препарати з бацил виявилися добрими активаторами печінкових і перитонеальних макрофагів і мононуклеарних фагоцитів.

Одним з механізмів дії пробіотичних препаратів, який тісно пов'язаний з їхнім імуномодуючим впливом на макроорганізм, є явище транслокації бактерій з перорально введених препаратів у кров'яне русло. Це явище було виявлено і всебічно вивчено вітчизняними дослідниками за керівництва академіка В.В. Смирнова [21]. Автори встановили, що

вже за дві хвилини після введення мишам пробіотичних препаратів або культур мікроорганізмів з їх складу частину бактерій виявляли у крові, легенях та печінці, а трохи згодом — і в інших паренхіматозних органах з подальшим поступовим зниженням кількості життєздатних клітин. Явище транслокації спостерігали постійно при введенні дози, яка перевищувала 1×10^5 живих мікроорганізмів, при цьому у кров надходила лише незначна частина — близько 0,01% введених бактерій.

Лактобактерії (а саме *Lactobacillus GG*) мають виражену властивість запобігати загостренню виразкового коліту, який викликаний *C. difficile*, спричиняти виражений терапевтичний ефект у разі діареї новонароджених різноманітної патології. Встановлено факт [22-25] виразного впливу *L. acidophilus* на імунну систему організму за рахунок стимуляції міграції моноцитів, активації фагоцитарної активності. Імуностимулюючу дію лактобактерій насамперед пов'язують з присутністю в їхній клітинній стінці пептидогліканів та тейхоевих кислот, утворенням аргініну та оксиду азоту, а також запобіганням адгезії сторонніх мікроорганізмів і утворення ними ендотоксину. *Lactobacillus acidophilus* використовується як компонент закваски для лікувальних та дієтичних кисломолочних продуктів [26]. Нині ацидофільні лактобактерії у монокультурі або у комплексі з різноманітними видами біфідобактерій вводять до складу пробіотиків, харчових добавок та кисломолочних продуктів [24, 27-30].

Більшість молочнокислих бактерій чутлива до пеніциліну, ампіциліну, канаміцину, еритроміцину, рифампіцину

та левоміцетину, а стійка до поліміксину, гентаміцину, неоміцину та мономіцину, тетрацикліну, налідиксової кислоти, котримоксазолу. *L. acidophilus*, на відміну від інших видів, проявляє чутливість до ванкомицину та ристоміцину. Лактобактерії, які використовуються у виробництві лактобактерину, мають хромосомну стійкість до низки антибіотиків, плазмідної ДНК, небезпечної для поширення антибіотико-стійкості серед інших бактерій, що робить можливим їх лікувально-профілактичне використання. У лактобактерій поширені плазміни з малими молекулярними масами (менше 10 МД). Усі плазміни із *L. acidophilus* мають молекулярну масу менше 5 МД. Вважають, що такі плазміни не здатні до самостійного переносу, крім того у лактобактерій відсутні статеві ворсинки.

Молочнокислі бактерії, подібно іншим мікроорганізмам, здатні і до коменсалізму. Лактобактерії синтезують вітаміни. Неслизові форми молочнокислих бактерій йогурту збагачують молочнокислий продукт рибофлавіном на 50-60%, фолієвою кислотою — на 67-85,5%, біотином — на 5-20%. Лактобактерії мають різноманітні біологічні властивості, активно беруть участь в обмінних та регуляторних процесах макроорганізму і являють інтерес для розробки пробіотичних препаратів, продуктів функціонального харчування, методів корекції мікроекологічних порушень [31].

До молочнокислих бактерій, які широко використовуються для виробництва пробіотиків, належать молочнокислі стрептококи, лактобактерії, біфідобактерії, ентерококи.

Пробіотики містять живі мікроорганізми і речовини мікробного походження, які позитивно впливають на функції нормальної мікрофлори та фізіологію організму. Вони містять аеробні бактерії ("Колібактерин", "Лактобактерин" та ін.), анаеробну флору ("Біфідумбактерин", "пробі фор" та ін.) та їх комбінації. Комбіновані препарати мають перевагу при відновленні мікробного біоценозу усіх відділів кишечника.

Більшість пробіотиків у своєму складі має бактерії основної та супутньої популяції кишечника з сахаролітичними властивостями і вираженим антагонізмом щодо умовно патогенної і патогенної мікрофлори.

Бактерії, що містяться у складі пробіотиків, "конкурують" з патогенною флорою за рецептори адгезії, поживне середовище, стимулюють макрофагову активність, синтез IgA, зменшують продукцію запальних медіаторів і проявляють антиоксидантну дію (зв'язування Fe, Cu).

Більшість бактерій, які входять до складу пробіотиків, оскільки і основна мікрофлора кишечника за метаболічними властивостями є молочнокислою, може руйнувати казеїн коров'ячого молока, знижуючи його імуногенні властивості. Науковцями доведено здатність деяких штамів біфідобактерій та лактобактерій знижувати секрецію запальних медіаторів у кишечнику [5].

Пробіотичні препарати, які містять молочнокислі бактерії, класифікуються на

□ **монокомпонентні:** препарати, які містять мікроорганізми одного виду ("Біфідумбактерин", "Лактобактерин", "Колібактерин");

□ **монокомпонентні сорбовані:** препарати, які містять мікроорганізми одного виду, фіксовані на сорбенті ("Пробіформ"). Перевага їх перед несорбованими полягає у збільшенні ступеня виживання і часу контакту зі слизовою оболонкою;

□ **полікомпонентні:** препарати, які містять мікроорганізми декількох видів ("Лінекс"). Перевага цієї форми — в ефективності складом наближена до природної мікрофлори;

□ **комбіновані** — препарати, які містять мікроорганізми одного або декількох видів разом з компонентами поживного середовища ("Аципол": 4 штами *L. acidophilus* + полісахариди кефірного гриба). Перевага комбінованої форми — компоненти поживного середовища підсилюють активність пробіотика;

□ **пробіотики із бацил** (представників залишкової мікробної популяції кишечника) і **непатогенних грибів** ("Ентерол":

Saccharomyces boulardii);

□ **метаболичні пробіотики** ("Хілак форте").

До складу пробіотиків можуть входити такі види лактобактерій: *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. cellobiosus*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. GG* (*L. rhamnosus* чи *L. casei rhamnosus*), *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. salivarius*.

Відомі також специфічні лікувальні штами *Laktobacillus*: *L. plantarum* 299v, ST31, *L. reuteri*, *L. johnsonii* LA1, *L. acidophilus* BG2FO4, *L. acidophilus* INT-9, *L. acidophilus* NCFB 1748, *L. acidophilus* NGFM, *L. acidophilus* DDS-1, *L. acidophilus* SBT-2062, *L. casei* Shi, *L. casei* *L. caseirota*, *L. delbrueckii* підвиди *delbrueckii*, *L. delbrueckii* підвиди *bulgaricus* type 2038, *L. salivarius* підвид *paracasei* F19 [29].

Види стрептококів, які застосовуються у медичній практиці: *S. faecium* (syn *Enterococcus faecium*), *S. thermophilus*.

S. faecium — нетоксичний молочнокислий стрептокок групи D, виживає у жовчі, має високу ферментативну активність, виражений антагонізм щодо умовно патогенних мікробів (виробляє ентероцини) та високу стійкість до антибіотиків [29].

Пробіотики медичного призначення мають бути безпечними, з високою концентрацією пробіотичних штамів мікроорганізмів, стійкими до дії соляної та жовчних кислот; натурального походження з високою адгезивною здатністю; зберігати біологічну активність під час проходження шлунково-кишковим трактом. З усіх відомих і доступних нині пробіотиків найбільш поширеними є мікроорганізми, ефективність яких вивчалась у багатьох клінічних дослідженнях, а саме: лактобактерії (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri* и *L. casei*), біфідобактерії та непатогенні дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*.

Раціональна комбінація пробіотиків призвела до створення нових високоефективних біопрепаратів — синбіотиків, які мають більш виражений терапевтичний і мікробіологічний ефект. Нині вони широко застосовуються у корекції кишкового мікробіоценозу у дітей. Мікроорганізми, які є у складі пробіотичних препаратів, є ки-

слотостійкими, з прогнозованим рівнем антибіотикорезистентності, що дозволяє безпечно використовувати їх для профілактики розвитку антибіотикоасоційованих діарей у дітей [30].

Оскільки пробіотики — це живі мікроорганізми, які при застосуванні у нормованій кількості викликають покращання здоров'я організму, основними вимогами до даної групи препаратів є збереження живих мікробів, достатня їх кількість та доведена ефективність.

Для мікроорганізмів, які використовуються у виробництві пробіотиків, встановлено відповідні вимоги, а саме:

□ мають бути ізольованими з організму людини чи виду тварин, для яких вони призначатимуться;

□ корисно впливати на організм господаря, що підтверджується лабораторними дослідженнями та клінічними випробуваннями;

□ без побічної дії у разі тривалого використання;

□ з колонізаційним потенціалом, тобто зберігатись у травному тракті до досягання максимального ефекту (бути стійкими до низьких значень pH, жовчних кислот, антимікробних субстанцій, що продукуються індигенною мікрофлорою; добре адгезуватися до епітелію відповідних слизових оболонок);

□ зі стабільними характеристиками у клінічному і у технологічному плані;

□ з високою швидкістю росту та розмноження в умовах, близьких до умов шлунково-кишкового тракту; під час їх культивування *in vitro* для накопичування біомаси необхідно створювати умови, максимально наближені до мікрооточення кишечника.

Ефективність пробіотичних препаратів визначається сукупністю біологічних властивостей штамів, які входять до складу препаратів.

Важливу роль на підприємствах біотехнологічного виробництва відіграє контроль готового препарату. Методи контролю пробіотичних препаратів досить часто трудомісткі, вимагають спеціального обладнання, вартісних поживних середовищ та реактивів, а результати такого контролю не завжди дають точну

інформацію. Не викликає сумніву необхідність розробки нових, більш удосконалених методів контролю пробіотичних препаратів, одним з яких є використання під час контролю якості еталонних зразків.

Відомий спосіб створення еталонних зразків для контролю якості бактерієвмісних препаратів передбачає отримання галузевих стандартних зразків шляхом валідації властивостей виробничих штамів лактобактерій.

Якість препаратів, які містять мікроорганізми, формується на усіх етапах технологічного процесу, починаючи з штамів, поживних середовищ та умов культивування, заморожування, способу висушування і до форми випуску, умов зберігання, транспортування. Від ефективності усіх цих етапів прямо залежать основні показники якості препарату — специфічна активність та автентичність, які визначаються кількістю живих бактерій та їхньою специфічністю у дозі препарату. Пробиотичні препарати мають бути стандартними і стабільними протягом визначеного терміну їх використання, показники якості мають відповідати вимогам нормативної документації [32].

Досвід роботи контролюючих організацій показав, що ефективність оцінки якості комерційних препаратів залежить від наявності стандартних зразків різних рівнів: міжнародних, державних, галузевих, виробничих, які використовують для стандартизації та порівняння показників якості препаратів, що досліджуються [33].

Ефективність дії пробіотичних препаратів залежить від ферментативних та імунологічних властивостей виробничого штаму. Робочі стандартні зразки штамів на виробництві або безпосередньо ви-

робничі штами, що містяться у пробіотичних препаратах, неохоче надаються для контрольних лабораторій в якості еталонного матеріалу. Тому виникає потреба створення відповідних еталонних зразків під час випробувань бактерієвмісних препаратів у контрольних лабораторіях.

Сучасний контроль якості препаратів є складною, всеохоплюючою системою, без успішного функціонування якої неможливо ефективно вирішувати проблеми якості.

Якість визначається дією багатьох випадкових, місцевих та суб'єктивних факторів. Для запобігання впливу цих факторів на рівень якості необхідна система управління якістю. При цьому необхідні не окремі розділення та епізодичні умови, а сукупність дій постійного впливу на процес виробництва з метою підтримки відповідного рівня якості.

Під управлінням якості розуміють постійний, планомірний процес впливу на усіх рівнях на фактори і умови, які забезпечують створення препаратів оптимальної якості та повноцінне її використання.

Система управління якістю являє собою сукупність органів управління та об'єктів управління, заходів, методів, спрямованих на установлення, забезпечення та підтримку високого рівня якості препаратів.

Контроль готового препарату — це остаточний етап контролю у процесі виробництва, на якому здійснюється комплексна перевірка, а за необхідності — і регулювання, налагодження всього технологічного процесу отримання готового препарату. Це контроль пробіотичних препаратів, за результатами якого приймається рішення про підготовку їх до поставок чи використання.

Проблема якості пробіотичних препаратів актуальна для потреб усього народного господарства. Настав час, коли виробники зрозуміли, що шлях їхнього благополуччя на фармацевтичному ринку — це створення продукту високої якості, внутрішня та зовнішня конкурентоспроможність. Підприємства, які не приділяють належної уваги якості, просто збанкрутують.

Обговорюючи проблему якості, необхідно відзначити, що важливу роль відіграє споживач. Саме він визначає переважні споживчі властивості. Між якістю та ефективністю використання промислової продукції існує пряма залежність. Підвищення якості сприяє підвищенню ефективності використання препаратів, призводячи до зниження витрат та розширення ринку [34].

Вимоги до якості пробіотичних препаратів в Україні досить високі, оскільки перевірка якості та технології їх виробництва перебувають під контролем уповноважених державних органів України. Реєстрація проходить під державним контролем, що передбачає перевірку антагоністичних властивостей симбіотичних штамів, їх реєстрацію та проведення доклінічних та клінічних досліджень.

Одним з важливих завдань фармацевтичного виробництва є забезпечення практичної охорони здоров'я високоефективними та доступними пробіотичними препаратами. Організація масового виробництва пробіотиків в Україні у вигляді порошків, таблеток, капсул, супозиторіїв та ліофілізованої маси потребує вирішення низки технологічних питань:

□ збереження адгезивних властивостей штамів;

□ підбору штамів, стійких до антибіотиків;

□ підбору оптимального штамового складу препарату для забезпечення його максимальної біологічної активності;

□ створення препаратів з високою концентрацією мікроорганізмів та виразною антагоністичною активністю щодо патогенної мікрофлори.

Висновки

1. Найбільшу роль серед методів корекції дисбактеріозу відведено пробіотичним пре-

паратам. Активізовані у кишечнику бактерії за рахунок синтезу антибактеріальних речовин гальмують ділення різноманітних умовно патогенних бактерій та патогенних збудників кишкових інфекцій (сальмонел, шигел тощо). Пробиотики призначаються не як заміна терапії, а як засоби, які забезпечують умови для відновлення нормальної мікрофлори.

2. Антагоністичні властивості лактобацил та їхня здатність колонізувати епітелій шлунково-кишкового тракту, закріплюючись на його ворсинках, є основою для застосування цих мікроорганізмів у лікуванні дисбактеріозів, гастритів, виразок шлунково-кишкового тракту.

3. Пробиотики медичного призначення мають бути безпечними, з високою концентрацією пробіотичних штамів мікроорганізмів, стійкими до дії соляної кислоти та жовчних кислот; мати натуральне походження та високу адгезивну здатність; зберігати біологічну активність під час проходження шлунково-кишковым трактом.

4. Ефективність дії пробіотичних препаратів залежить від ферментативних та імунологічних властивостей виробничого штаму. Нині виникає потреба у створенні відповідних еталонних зразків штамів під час випробувань бактерієвмісних препаратів у контрольних лабораторіях. Сучасний контроль якості препаратів є складною, всеохоплюючою системою, без успішного функціонування якої неможливо ефективно вирішувати проблеми якості пробіотиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Острые кишечные инфекции, вызванные условно патогенными микроорганизмами / Бернасовская Е.П. Бычковский В.Н., Бидненко С.И. — К.: Здоров'я, 1984. — 152 с.

2. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов / Н.М. Грачева, Н.Д. Юшук, Р.П. Чуприна, Т.В. Мацулевич, Л.В. Пожалостина. — М., 1999. — 44 с.

3. Нарушения микробиоценоза кишечника: всегда ли необходимы пробиотики / Зай-

ков С.В. // Рациональная фармакотерапия. Научно-практический журнал для врачей. — 2008. — № 2. — С. 1-6.

4. Иммуностимулирующее действие лактобактерий, используемых в качестве основы препаратов пробиотиков / Бондаренко В.М., Рубакова Э.И., Лаврова В.А. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 1998. — № 5. — С. 107-112.

5. Харчування дітей раннього віку: теорія і практика / Няньковський С., Добрянський Д., Марушко Ю. — Львів: Ліга-Прес, 2009. — 288 с.

6. Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии / Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. // Метод. пособие. — М., 2000. — 15 с.

7. Пребиотики, пробиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса / Шевелева С.А. // Вопросы питания. — 1999. — № 2. — С. 32-39.

8. Захарова И.Я., Павлова И.Н. Литические ферменты микроорганизмов. — К.: Наукова думка, 1985. — 216 с.

9. Квасников Е.И., Нестеренко О.А. Молочнокислые бактерии и пути их использования. — М.: Наука, 1975. — 388 с.

10. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. — М.: Медицина, 1976. — 144 с.

11. Коваленко Н.К., Подгорский В.С. Пробиотики на основе молочнокислых бактерий // Микробиол. журнал. — 1994. — № 1. — С. 18-20.

12. Цой И.Г., Сапаров А.С., Тимофеева И.К. Иммуностимулирующее действие лактобактерий на цитотоксичность естественных киллеров и продукцию интерферона // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1994. — № 6. — С. 112-113.

13. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонпроктологии. — 1999. — № 1. — С. 61-65.

14. Коршунов В.М., Смирнов В.В., Ефимов Б.А. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника // Вести Российской МАН. — 1996. — № 2. — С. 60-65.

15. Далин М.В., Фиш Н.Г. Ад-

гезины микроорганизмов // Итоги науки и техники. Микробиология. — 1985. — Т. 16. — С. 3-98.

16. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. — М.: Грантъ, 1998. — 234 с.

17. Долль М. Пробиотики и их значение для организма // Биологическая медицина. — 2007. — № 1 — С. 11-15.

18. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Механизм действия бактериальных иммуномодуляторов // Український медичний часопис. — 1998. — № 6/8. — С. 27-32.

19. Нуриддинова Н.Р., Синяшин Н.И. Изучение иммуномодулирующего действия внеклеточных субстратов бифидо- и лактобактерий // Микробиология, иммунология, эпидемиология, профилактика инфекционных заболеваний. — Ташкент, 1991. — С. 95-97.

20. Сорокулова И.Б. Влияние пробиотиков из бацилл на функциональную активность макрофагов // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 2. — С. 20-23.

21. О некоторых механизмах возникновения бессимптомной бктериемии / В.В. Смирнов, С.Р. Резник, И.Б. Сорокулова, В.А. Выюницкая // Микробиологический журнал. — 1998. — Т. 50, № 5. — С. 56-59.

22. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants H. Szajewska, M. Kotowska, J.Z. Mrukowicz et al. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, № 3. — P. 361-365.

23. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis / M.A. Zocco, L.Z. dal Verme, F. Cremonini et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1567-1574.

24. Biological activity of probiotic microorganisms / G.I. Novik, A.A. Samartsev, N.I. Astapovich et al. // A. Biochem. and Microbiol. — 2006. — Vol. 42, № 2. — P. 166-172.

25. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors / C. Rousseaux, X. Thuru, A. Gelot et al. // Nat. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 35-37.

26. Новые комбинированные иммунобиологические препараты в лечении вирусно-бактериальных инфекций у детей: пособие для врачей /

Составители: Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина и др. — М., 2002. — 156 с.

27. Совершенствование способа получения пробиотических препаратов / А.В. Семченко, А.В. Казьянин, Е.В. Орлова, В.А. Несчислаев // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — 350 с.

28. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // РМЖ. — 2000. — Т. 2, № 13-14. — С. 572-576.

29. Шульпекова Ю.О. Патологические изменения состава кишечной микрофлоры: клинические варианты и возможности лечения: справочник поликлинического врача. — 2007. — № 12. — 149 с.

30. Николаева И.В. Клинические аспекты и коррекция дисбактериоза кишечника у детей раннего возраста // Педиатрия. — 2010. — № 1. — Приложение consilium medicum.

31. Ширококов В.П., Янковский Д.С., Димент Г.С. Микробна екологія людини. — К., 2011. — 311 с.

32. Евлашкина В.Ф. Специфическая активность бифидосодержащих моно- и комплексных препаратов и усовершенствование методов их контроля: Автореф. дис. — М., 2009. — 24 с.

32. Керівні вказівки для національних органів щодо забезпечення якості біологічних препаратів. Серія технічних доповідей ВООЗ № 822.

33. Лясковский Т.М., Подгорский В.С. Оценка пробиотиков согласно рекомендациям международных организаций // Микробиологический журнал. — 2005. — Т. 65, № 6. — С. 104-111.

34. Никифоров А.Д. Управление качеством / А.Д. Никифоров. — М.: ДРОФА, 2004. — 720 с.

Надійшла до редакції 11.12.2011.