

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

*Л.А. Сафронова, В.М. Иляш*

*Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины,  
ул. Академика Заболотного, 154, Киев, 03143, Украина  
e-mail: safronova\_larisa@ukr.net*

*В настоящем обзоре обобщены литературные данные о современных подходах к пробиотическим препаратам, их роли в предупреждении нарушений и восстановлении микробиоты человека и животных, а также об их комплексном влиянии на состояние здоровья. Приведены международные требования к пробиотическим штаммам и препаратам на их основе. Рассмотрены положительные эффекты пробиотиков на организм, описаны механизмы действия препаратов. Дана характеристика ряда известных пробиотиков, созданных на основе микроорганизмов разных таксономических групп.*

*Ключевые слова: пробиотические препараты, микроорганизмы, микробиота, дисбактериоз кишечника, механизм действия.*

Одним из важнейших достижений современной биологической и медицинской науки, занимающейся фундаментальным познанием многих сторон взаимодействия организма человека с населяющей его полости микрофлорой, является создание и внедрение в медицинскую и ветеринарную практику пробиотических препаратов, созданных на основе живых микробных культур.

Мечников И.И., который считал причиной многих заболеваний изменение нормального состава кишечной микрофлоры, в 1910 г. предложил использовать кисломолочные продукты для регуляции кишечного микробиоценоза с целью омоложения и продления жизни человека. Он заявлял, что «многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека». Его исследования послужили фундаментом для создания современных препаратов – пробиотиков.

Однако многие годы проблеме пробиотиков уделялось недостаточно внимания. Интерес к пробиотикам существенно вырос за последние 15 лет, что связано с накоплением убедительных научных данных об их положительном влиянии на макроорганизм.

### **Современные требования к пробиотическим препаратам**

Микроэкологическая система организма человека и животных – сложный филогенетически сложившийся динамичный комплекс, включающий в себя разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продукты их биохимической активности (метаболиты) в определенных условиях среды обитания [1].

Микробиота человека включает в себя сотни разнообразных видов с общим численным составом  $10^{11}$ – $10^{13}$  клеток и, по мнению ряда исследователей, является своеобразным иммуномодулятором [2, 3, 4]. Состав микробиоценозов слизистых оболочек открытых полостей организма хозяина определяется рецепторными особенностями эпителиоцитов конкретного биотопа и контролируется клеточными и гуморальными компонентами мукозального иммунитета. Микробиота желудочно-кишечного тракта, которая содержит около 500 видов микроорганизмов, является наиболее сложной по составу и функционально значимой из всех биотопов [5].

Различают постоянную (индигенную, облигатную) микрофлору, преобладающую по численности колониеобразующих единиц (КОЕ), но ограниченную по видовому составу и транзиторную (факультативную, условно-патогенную) микрофлору, отличающуюся разнообразием микробного мира, но уступающую первой по плотности заселения. К основным представителям индигенной микрофлоры, в первую очередь, относятся лакто- и бифидобактерии, а также бактероиды, эшерихии, энтерококки и пептострептококки; к транзиторной – пептококки, стрептококки, клостридии и другие (стафилококки, аэробные бациллы, кандиды, протеи, цитробактерии, серрации, фузобактерии, зубактерии, катенобактерии).

Состояние динамического равновесия между организмом хозяина, микроорганизмами, его заселяющими, и окружающей средой принято называть «эубиоз», при котором здоровье человека находится на оптимальном уровне [6].

Под влиянием негативных факторов (стрессы, нерациональное питание, загрязнение окружающей среды, применение химиотерапевтических препаратов, лучевая терапия, наличие воспалительных процессов и др.) нарушается состав нормальной микрофлоры, функционирование всех составных частей экосистемы, а также механизмов их взаимодействия. Это приводит к развитию не только дисбактериозов, но и многих инфекционных и соматических заболеваний [7].

Под дисбактериозом кишечника понимают качественные и количественные изменения состава характерной для данного биотопа микрофлоры человека и животных, влекущие за собой выраженные клинические реакции макроорганизма или являющиеся следствием каких-либо патологических процессов в организме [6].

Формирование дисбактериоза кишечника характеризуется снижением численности облигатной микрофлоры – бифидобактерий и лактобактерий, кишечной палочки и выраженным увеличением популяционного уровня условно патогенных микроорганизмов, оказывающих негативное влияние на многие процессы жизнедеятельности макроорганизма, причем не только в желудочно-кишечном тракте [5, 6]. Для восстановления нарушенного баланса в составе микробиоценоза кишечника и снижения риска колонизации патогенными бактериями применяют пробиотики.

Термин «пробиотики», означающий в буквальном смысле «для жизни», возник как альтернатива термину «антибиотики», означающему «против жизни». Впервые термин «пробиотики» применили Lilley D. и Stillwell R. в 1965 г. для обозначения метаболитов, продуцируемых одними микро-

организмами для стимуляции роста других [8]. Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой ФАО/ВОЗ в 2002 г: пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма–хозяина [9]. Однако в 2013 году в Лондоне Международной научной ассоциацией по вопросам пробиотиков и пребиотиков (ISAPP) на основании новых данных по механизму действия и эффективности пробиотиков, накопленных за последние 12 лет, было пересмотрено вышеупомянутое определение. Комиссия пришла к выводу, что определение пробиотиков ФАО/ВОЗ остается значимым, но внесла небольшое исправление: «живые микроорганизмы, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека» [10].

Пробиотики способны осуществлять биологический контроль в организме и обладают регуляторными, триггерными свойствами [11]. Такой широкий потенциал препаратов связан с высокой биологической активностью пробиотических микроорганизмов, включая синтез антимикробных субстанций, аминокислот, витаминов В и К, ферментов, короткоцепочечных жирных кислот, синтез сигнальных молекул и др. [12, 13].

Основные современные требования, предъявляемые к пробиотикам, согласно международным рекомендациям [9] являются следующими: микроорганизмы должны быть представителями нормальной микрофлоры с точной фено- и генотипической идентификацией, не обладать патогенностью, должны сохраняться живыми при прохождении через желудочно-кишечный тракт, быть кислотоустойчивыми или заключены в кислотоустойчивую капсулу, способны к адгезии к кишечному эпителию, оказывать специфическое оздоравливающее действие на организм хозяина – улучшать барьерную функцию кишечника, стимулировать иммунный ответ, секрецию и выработку таких соединений, как жирные кислоты с короткой цепью, бактериоцины, либо воздействовать на основе других механизмов [13, 14].

Ввиду того, что пробиотический эффект является штаммоспецифичным, обязательным является установление точного таксономического положения штамма, основанного на применении современных молекулярно-генетических методов исследований и определении фенотипических признаков [15, 16]. Правильная идентификация видов бактерий имеет первостепенное значение с точки зрения технологии, экологии и безопасности [17]. В научных публикациях описаны примеры, подтверждающие небрежность и неточность определения родовой и видовой принадлежности штаммов бактерий, которые входят в состав известных коммерческих пробиотических продуктов. Так, группой ученых при комплексном исследовании 5 известных бациллярных препаратов (Lactipan plus, Domuvar, Vactisubtil, Biosubtyl «Dalat», Subtyl) было доказано, что только один из них – бактисубтил (Vactisubtil) содержит штамм с правильно указанным таксономическим положением [18].

В описании некоторых препаратов, содержащих *Bacillus coagulans*, ошибочно указывали штамм *Lactobacillus sporogenes*, а в препарате Enterogermina – *B. subtilis*, вместо *B. clausii* [19].

Одним из ключевых требований к пробиотикам является их безопасность, которая должна быть подтверждена в опытах *in vitro* на экс-

периментальных животных и результатами клинических испытаний. В США пробиотические микроорганизмы должны иметь статус GRAS (обычно считаются безопасными), регулируемый FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами). Это означает, что они могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности. В Европе EFSA (Европейское агентство по безопасности продуктов питания) ввело термин QPS (квалифицированная презумпция безопасности). Концепция QPS включает в себя некоторые дополнительные критерии оценки безопасности бактериальных добавок, включая историю безопасного использования и отсутствие риска приобретенной устойчивости к антибиотикам [20, 21].

Однако в некоторых публикациях представлены данные исследований о возможном появлении побочных эффектов после применения пробиотиков. Препараты могут вызывать 4 типа нежелательных лекарственных реакций: системные инфекции, негативное влияние на метаболизм, чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных пациентов, перенос генов резистентности [22]. Возникновение нежелательных лекарственных реакций при применении пробиотиков возможно у пациентов с выраженной иммуносупрессией, которой предшествовала длительная госпитализация, хирургическое вмешательство и тяжелые основные заболевания [13].

Несмотря на преобладание фактических данных, подтверждающих длительную историю безопасного использования пробиотиков для большинства групп населения, необходимы дополнительные исследования, чтобы правильно описать частоту и серьезность побочных эффектов, связанных с применением пробиотиков [20].

Если постоянные представители нормобиоценоза кишечника – лакто- и бифидобактерии, как правило, считаются безопасными, то эшерихии и энтерококки, среди которых встречаются патогенные штаммы, а также аэробные бациллы, которые не относятся к индигенной микрофлоре, нуждаются в серьезных доказательствах отсутствия у них вирулентных свойств. Начальный этап работы в этом направлении предполагает проведение комплексных исследований на экспериментальных животных, определение хронической и острой токсичности пробиотических штаммов [23].

Доказано наличие геномных «островов» (GEI) патогенности не только у ряда возбудителей бактериальных инфекций, а также у энтерококков и кишечных палочек. Интеграция, стабилизация и экспрессия генов вирулентности, которые входят в состав «островов» патогенности, лежат в основе формирования новых свойств, в том числе вирулентных, у родственных непатогенных видов бактерий различных таксономических групп [24]. Генетические исследования, проведенные с пробиотическим штаммом *Enterococcus faecium* SF68 (входит в состав бифидоформа и линекса) не обнаружили у него наличие известных для патогенных клинических изолятов энтерококков генов вирулентности: *gelE* (gelatinize), *sprE* (serine protease), *esp* (extracellular surface protein), *fsrB* (virulence factor regulator) *asa1* (aggregation substance) [25]. Также у многих штаммов *E. faecalis* и *E. faecium* имеются плазмиды, которые кодируют резистентность к разнообразным антибиотикам, включая ванкомицин. Описаны, например,

культуры энтерококков, выделенные из естественно ферментированных турецких продуктов, у которых обнаружено наличие генов вирулентности и устойчивость к некоторым антибиотикам, что является потенциальным фактором риска для здоровья потребителей [26].

Одной из основных характеристик безопасности пробиотических культур также является отсутствие у них генов антибиотикорезистентности, которые могут передаваться микроорганизмам – облигатным представителям нормобиоценоза и патогенам [27]. Так, в опытах *in vitro* была показана возможность передачи R-плазмид от диких культур *Lactobacillus* spp., резистентных к тетрациклину, к *Enterococcus faecalis* и *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* в процессе приготовления мясомолочной продукции [28]. Эти данные свидетельствуют о том, что и лактобактерии могут быть источниками приобретенных генов резистентности. Для оценки риска потенциальной опасности описанных штаммов данный вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

Известно, что возможность распространения генов резистентности достаточно высока только в случае перенесения мобильного генетического элемента (плазмиды или транспозона) и почти отсутствует, если ген резистентности является хромосомным. Однако по данным ряда авторов некоторые хромосомные гены все же успешно переносятся *in vivo* [29, 30]. Если совсем недавно вопросам изучения антимикробной резистентности пробиотических культур уделяли недостаточно внимания, то сегодня ведется жесткий контроль за такими штаммами, направленный на выявление у них мобильных генетических элементов и генов антибиотикорезистентности. При возможности передачи их другим штаммам увеличивается циркуляция антибиотикорезистентных вариантов микроорганизмов в окружающей среде, неся угрозу эффективности лечения антибиотиками.

Эксперты Всемирной организации гастроэнтерологов подчеркивают, что полученные данные о специфичности и уникальности, эффективности и безопасности одного пробиотика не могут быть экстраполированы на штаммы или виды бактерий, применяющиеся в качестве основы других пробиотиков, так как даже изменение состава дополнительных веществ, содержащихся в препарате (наполнители, балластные вещества, состав оболочки) может существенно изменить фармакологические свойства лекарственного средства и снизить его эффективность [13].

Способность микроорганизмов колонизировать слизистую оболочку кишечника хозяина также является критерием отбора пробиотических штаммов [31]. Прикрепление бактерий к слизистой осуществляется посредством взаимодействия между адгезинами и рецепторами эпителиоцитов слизистых, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии патогенов. Адгезия полезных бактерий считается решающим аспектом, особенно в связи с модуляцией иммунной системы хозяина, а также для проявления их антагонистической активности в отношении энтеропатогенов кишечника [2, 32].

На культуре колоноцитов Ca-co-2 [33] было показано, что живые клетки пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают тем самым: укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия (усиливается экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюзина); снижение проницаемо-



сти (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений); повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3); стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста (EGF); увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия.

Так, представители индигенной микрофлоры кишечника – молочнокислые бактерии, как правило, обладают более выраженными адгезивными свойствами [34], в отличие, например, от аэробных спорообразующих бактерий рода *Bacillus*, которые относятся к транзитной микрофлоре и способность к колонизации слизистой у них выражена слабо. Но адгезивная активность пробиотических молочнокислых бактерий также может существенно отличаться в зависимости от штаммовой и видовой принадлежности. По данным Juntunen M. с соавт. [35], она высокая у исследованных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GG (34 %) и у *Bifidobacterium lactis* Bb12 (31 %) и существенно ниже у *L. acidophilus* LA5 (4 %), *L. casei shirota* (1 %), *L. paracasei* F-19 (3 %). Способность к адгезии увеличивается при сочетании штаммов, в частности, при совместном применении *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* Bb12 адгезия возростала до 39 – 44 %. Это подтверждает наличие бактериального синергизма и делает предпочтительным применение комплексных препаратов, содержащих симбионтные штаммы пробиотиков.

Установлено, что пробиотические штаммы бактерий осуществляют защиту организма двумя основными путями: за счет повышения барьерных функций слизистой кишечника, что препятствует прикреплению патогенных микроорганизмов и за счет модуляции защитных сил организма [2, 36]. Недавно было признано, что как и штамм, так и синтезируемые им метаболиты способны влиять на врожденный иммунитет [32].

Иммуномодулирующие свойства пробиотиков расширяют возможности их использования и раскрывают большие перспективы для применения в разных клинических ситуациях.

В настоящее время ведутся активные исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов действия пробиотиков [37]. Практически все микроорганизмы взаимодействуют с клетками макроорганизма через так называемые Толл-подобные рецепторы (TLR) – семейство мембранных гликопротеинов, присутствующих на макрофагах, нейтрофилах, дендритных клетках, эпителиоцитах. Сигналы патогенных микробов и представителей индигенной микрофлоры воспринимаются этими рецепторами по-разному. При реакции TLR на соответствующий структурный паттерн разрывается его комплекс с ингибитором (Tollip) и TLR передает стимулирующий импульс на белок NFκB, вследствие чего последний транспортируется в ядро клетки [36]. Активация NFκB может приводить к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов и переключению дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь [38, 39]. Сигнальный путь NFκB является важным внутриклеточным сигнальным каскадом для активации различных иммунных ответов. NFκB состоит из нескольких белковых субъединиц, которые регулируют транскрипцию эффекторных генов, включая провоспалительный цитокин TNFα и интерлейкин. При отсутствии стимулирования NFκB неактивен в цитоплазме и связан с молекулой ингибитора IκB.

Появляется все больше свидетельств иммуномодулирующей роли пробиотиков в регуляции сигнальных путей, связанных с врожденными иммунными клетками, управляющими функциональной активностью слизистой оболочки кишечника. Пробиотики модулируют врожденную функциональность многими способами, включая антагонизм рецепторов, экспрессию рецепторов, связывание и экспрессию адапторных белков, экспрессию молекул негативного регуляторного сигнала, индукцию микроРНК, эндотоксиновую толеризацию и секрецию метаболитов с иммуномодулирующими свойствами (протеинов, полисахаридов, липидов и др.) [40, 41].

Однако пробиотические препараты не всегда оказывают положительное действие на бактериальную экологию и метаболизм в толстой кишке. Под влиянием соляной кислоты, желудочного сока, желчных кислот, пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта снижается выживаемость экзогенных пробиотиков. Для разных штаммов микроорганизмов степень выживания оценивается на уровне 20 – 40 % [42]. Поэтому при рациональном выборе препарата вопрос выживаемости пробиотических микроорганизмов при прохождении через желудочно-кишечный тракт имеет важное практическое значение, так как от этого зависит эффективность проводимого лечения. Пробиотическими свойствами обладают только живые культуры, а минимальной терапевтической дозой может считаться доза не менее  $10^7$  КОЕ [43].

Для защиты штаммов пробиотиков от разрушительного влияния окружающей среды их рекомендуют заключать в кислотоустойчивую капсулу [44, 45]. В желудке капсула способна защитить пробиотические культуры от негативного воздействия низких значений рН на протяжении 4 ч. При попадании в 12-перстную кишку капсула растворяется и штаммы могут размножиться за счет питательных веществ, содержащихся в капсуле.

По данным Kailasapathy K., некоторые штаммы, например, лактобациллы из коммерческих кисломолочных продуктов обладают недостаточной жизнеспособностью и выживаемостью, что снижает их терапевтический потенциал [44]. Эти данные ставят под сомнение эффективность незащищенных и не обладающих кислотоустойчивостью пробиотиков.

На выживаемость пробиотических микроорганизмов оказывают также условия хранения препаратов. Так, при изучении жизнеспособности бифидобактерий в лиофильно высушенных и капсулированных пробиотических продуктах в ходе пролонгированного хранения при различных температурах (4°C, 18°C и 20°C) установлено, что при 20°C наблюдается наибольшее снижение жизнеспособности бифидобактерий, при 18°C – наименьшее [43].

В отличие от молочнокислых бактерий, которые входят в состав большинства пробиотиков, препараты на основе аэробных бактерий рода *Bacillus*, благодаря способности образовывать споры, характеризуются устойчивостью к негативному воздействию разрушающих факторов желудочно-кишечного тракта и стабильностью при хранении [12, 46].

#### **Классификация пробиотических препаратов**

Современные пробиотические препараты сегодня разделяются по количеству входящих в состав препарата культур на монокомпонентные (бифидумбактерин, энтерол, лактобактерин, колибактерин и т. д.) и

поликомпонентные (линекс, симбитер, бифилиз, бифиформ и т.д.). Видовой состав пробиотиков также разнообразен – это бифидобактерии (бифидумбактерин сухой, бифилиз, бифиформ, бификол, бифидумбактерин форте, пробифор), лактобактерии (лактобактерин, биобактон, гастрофарм, ацилакт, аципол), кишечная палочка (колибактерин, бификол, биофлор), энтерококки (линекс, бифиформ), дрожжи (энтерол), аэрококки (а-бактерин), пропионовокислые бактерии (симбитер), спорообразующие самоэлиминирующиеся антагонисты (биоспорин, субалин, энтероферон, эндоспорин, споробактерин и др.). К последнему поколению пробиотиков относят препараты с иммобилизованными на сорбенте живыми бактериями – представителями нормофлоры (бифидумбактерин форте и пробифор) [1, 47].

Пробиотики по форме выпуска делятся на две группы – жидкие и сухие. Сухие пробиотики – это лиофилизированные (высушенные) микроорганизмы, которые могут находиться в порошке, капсулах, таблетках. Большинство современных препаратов выпускают в виде лиофилизированной биомассы.

Жидкие пробиотики (симбитер, апибакт, биофлор, трилакт) – это первоначальная, не подвергшаяся лиофилизации (сушке) форма микроорганизмов, которые находятся в физиологически активном состоянии и при попадании в макроорганизм действуют немедленно [48]. В состав препаратов входят также питательная среда, дополнительные ингредиенты, усиливающие эффективность препарата (водорастворимые витамины, микро- и макроэлементы, аминокислоты и т. д.), метаболиты – продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Метаболитные пробиотики (хилак форте) также выпускаются в жидкой форме. Они не содержат живых клеток микроорганизмов, в их состав входят продукты их метаболизма и вспомогательные вещества.

Показана целесообразность применения в медицине и ветеринарии комплексных пробиотиков на основе штаммов, дополняющих друг друга по антагонистическому действию и другим биологическим активностям [12, 15, 35]. Так, при изучении *in vivo* пробиотических свойств монокомпонентных препаратов – колибактерина, лактобактерина, бифидина, бифидумбактерина установлено, что они способствовали формированию оптимального уровня кишечных комменсалов, тогда как степень контаминации толстой кишки условно патогенными микроорганизмами оставалась без изменений [49].

Пробиотики, в состав которых входят симбионтные штаммы бактерий, аэробы и анаэробы, вероятно, могут оказывать более многоплановое и мощное иммуномодулирующее действие, чем монокомпонентные препараты [50].

Стало очевидным, что по всем перечисленным позициям закономерна возможность критического пересмотра качества, функциональной активности, стабильности микроорганизмов, входящих в состав пробиотических препаратов [51].

К пробиотическим препаратам, нормализующим состав микрофлоры кишечника, помимо пробиотиков относятся также пребиотики, синбиотики и биологически активные добавки (БАД). Концепция пребиотиков возникла значительно позже, чем пробиотиков. G. Gibson и M. Roberfroid



в 1995 году впервые предложили термин «пребиотики» для определения неперевариваемых пищевых ингредиентов, которые избирательно стимулируют рост и биологическую активность микроорганизмов в кишечнике и благотворно влияют на здоровье хозяина [52].

Чтобы компонент пищи соответствовал определению «пребиотик», он не должен подвергаться гидролизу пищеварительными ферментами человека, не должен абсорбироваться в верхних отделах пищеварительного тракта, однако должен являться селективным субстратом для роста и/или метаболической активации одного вида или определенной группы микроорганизмов, заселяющих толстый кишечник, приводя к нормализации их соотношения [10, 52, 53].

Свойства пребиотиков наиболее выражены в ингредиентах питания, которые относятся к низкомолекулярным углеводам – фруктоолигосахаридах, инулине, галактоолигосахаридах, лактулозе, лактитолу [54, 55]. В комплексной схеме пробиотической терапии пребиотики обычно назначают в качестве дополнительного лечения.

Синбиотики – это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков [11, 13]. Этот вид бактериотерапии начинает только развиваться, но предполагают, что в результате правильно подобранных компонентов комплексного препарата можно получить более эффективное средство для улучшения здоровья человека, так как такой препарат будет сочетать в себе пробиотические и пребиотические эффекты двух его составляющих.

Так, например, известен препарат бивестин-лакто, содержащий бифидогенные факторы и биомассу *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *L. plantarum*; мальтидофилус, в состав которого входят мальтодекстрин и биомасса *B. bifidum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*; бифидобак, включающий фруктоолигосахариды из топинамбура и комплекс из бифидобактерий и лактобацилл; ламинолакт, содержащий аминокислоты, пектины, морскую капусту и энтерококки. Эта группа препаратов в основном применяется с профилактической целью [56].

Биологически активные добавки (БАД) к пище, которые также содержат различные пробиотические культуры, проходят более упрощенную процедуру регистрации. В отличие от пробиотиков, производственные серии БАД не проверяются контролирующими органами. Они предназначены не для лечения, а для профилактики и оздоровления путем коррекции кишечной микрофлоры пациента. К ним относится серия препаратов симбитер, наринэ, бивестины, полибактерин, жидкий бифидумбактерин и др.

Однако, несмотря на существующий в медицинской практике широкий арсенал пробиотических препаратов для профилактики и лечения дисбактериозов и других патологий желудочно-кишечного тракта, проблема создания новых современных и эффективных препаратов для биотерапии, а также выяснения медико-биологических механизмов их взаимодействия с макроорганизмом остается актуальной и востребованной.

### **Пробиотические эффекты препаратов и механизмы их действия**

Сегодня во многих развитых странах мира наблюдается тенденция к увеличению числа микрoэкологических нарушений. По некоторым данным, дисбактериоз той или иной степени может выявляться у 80 – 90 %

населения [57]. При дисбиотических изменениях кишечника ухудшается клиническое течение основного заболевания, нарастает выраженность клинических симптомов и удлиняются сроки выздоровления [7, 14].

Дисбиоз не является самостоятельной нозологической единицей, а представляет собой обширную группу патологических состояний, проявляющихся нарушением микробиоценоза желудочно-кишечного тракта [6, 7]. Основными средствами восстановления нарушений в составе нормобиоценоза, как упоминалось выше, являются пробиотические препараты. Многие годы в медицинской и ветеринарной практике пробиотикам незаслуженно уделяли мало внимания, что было связано с недостатком знаний об их благоприятном воздействии на организм. Однако сегодня получена убедительная научная база, доказывающая многообразные пробиотические эффекты препаратов [11, 13, 14, 18, 46, 58]. К доказанным эффектам пробиотиков относят: активацию макрофагов для увеличения презентации антигена В лимфоцитам и увеличения продукции секреторного иммуноглобулина А (IgA) местно и системно; модулирование цитокинового профиля; улучшение пищеварения и конкуренция за питательные вещества с патогенами; изменение локального рН для создания неблагоприятных условий для развития патогенов; выделение бактериоцинов для подавления патогенов; удаление супероксидных радикалов; стимуляцию продукции эпителиального муцина; усиление барьерной функции кишечника; конкуренцию с патогенами за адгезию; обезвреживание патогенных токсинов.

Микроорганизмы, которые входят в состав пробиотических препаратов, как правило, обладают широким спектром биологической активности [17, 59, 60]. Поэтому возможности применения пробиотиков не ограничиваются коррекцией кишечного микробиоценоза. Показания к их назначению намного шире – это острые кишечные инфекции (в том числе вирусные); диареи, обусловленные условно патогенной микрофлорой; инфекции, вызванные, *H. pylori*; лямблиоз; воспалительные заболевания кишечника; аллергия; лечение часто болеющих детей – на фоне и после лечения обострений хронических очагов инфекций, ОРВИ и их осложнений; нарушение иммунного ответа; хронические диффузные заболевания печени; урогенитальные инфекции, профилактика поучита, нарушение всасываемости лактозы [13, 46, 55, 61, 62].

Однако, несмотря на значительное увеличение арсенала препаратов, предложенных для медицины и ветеринарии, одним из актуальных вопросов современной науки является изучение патологических, генетических, токсикологических, иммунологических, микробиологических аспектов применения пробиотических препаратов в целях окончательного уточнения всех возможных побочных эффектов пробиотикотерапии. Хотя подавляющее большинство пробиотиков, которые используются сегодня, как правило, считаются безопасными и полезными для здоровых людей, необходима осторожность при выборе и мониторинге пробиотиков для пациентов и рассмотрение соотношения риск-польза перед их назначением [20, 22].

В научных публикациях представлены результаты многочисленных исследований, посвященных изучению одного из главных механизмов биологической активности пробиотиков – способности к коррекции

нарушений иммунологического статуса организма. Выраженный иммуномодулирующий эффект пробиотиков убедительно подтвержден экспериментальными и клиническими данными [63, 64, 65, 66, 67].

Слизистая оболочка кишечника является одним из наиболее важных иммунных органов тела человека, где содержатся все типы иммунокомпетентных клеток [3, 68]. Иммунная активация кишечных эпителиальных клеток происходит посредством прямого взаимодействия с поверхностными компонентами бактерий. Для инициации местного иммунного ответа и активизации специфических Т-клеток необходимо поступление антигенов из просвета кишечника через эпителиальный барьер. Главным местом опознавания антигенов и Т-клеточной активации являются пейеровы бляшки и другие лимфоидные образования, покрытые специальным эпителиальным слоем с М – клетками [40].

Пробиотики оказывают влияние на врожденный и приобретенный иммунитет. Стимулирование врожденного иммунитета оценивается на основании функциональной активности фагоцитов и других антигенпредставляющих клеток-киллеров, индукции различных цитокинов, а реакции специфической иммунной системы – по содержанию иммуноглобулинов, концентрации В- и Т-лимфоцитов и некоторых цитокинов [2, 3, 4].

Исследования на животных показали, что повышение фагоцитарной активности лейкоцитов зависит от вида пробиотических бактерий и обуславливается, вероятно, отличиями в составе клеточной стенки [69]. Было установлено, что и живые, и убитые клетки бактерий способны стимулировать фагоцитарную активность лейкоцитов мышей [70].

Имеются данные о применении пробиотиков в комплексном лечении пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Показано, что у больных ревматоидным артритом пробиотики способствуют увеличению уровня CD4<sup>+</sup>, относительного количества CD3<sup>+</sup>, снижению концентрации IgA [71, 72]. Сообщается о способности *Lactobacillus casei* DEFENSIS (Actimel®) понижать уровень CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток, ответственных за продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  у пациентов с болезнью Крона в стадии обострения, что подтверждает положительное воздействие пробиотического штамма на естественные защитные механизмы кишечника [73].

Отмечена стимуляция клеточного звена иммунитета при включении препарата энтерола-250 в комплексную терапию детей первого года жизни с атопическим дерматитом и при лечении диареи у онкологических больных, получавших химио- и лучевую терапию [74, 75]. Продемонстрирована возможность коррекции местного и системного иммунитета у больных с папилломавирусной инфекцией шейки матки при помощи убитых клеток *L. acidophilus* «Solco» [76].

Установлен профилактический эффект пробиотиков для ингибирования развития экземы [77]. Именно формирование нормальной кишечной микрофлоры в раннем возрасте и видовой состав полезных бактерий кишечника защищают организм от развития аллергии и атопии, которые относятся к иммунообусловленным заболеваниям [78]. Так, при парентеральном назначении препарата на основе штамма *L. rhamnosus* GG матерям, а в дальнейшем – новорожденным в течение 6 месяцев после рождения наблюдали значительное сокращение частоты возникновения экземы в течение первых 7-ми лет жизни ребенка [77, 79].

При изучении четырех пробиотических комбинаций, включающих разные виды молочнокислых бактерий получены данные об иммуномодулирующем эффекте испытанных препаратов. Все протестированные пробиотики способствовали снижению продукции цитокинов Th2 – типа (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) на 40 – 71 % и повышению продукции Th1 – типа (IFN $\gamma$ ) и Treg цитокинов (ИЛ-10), что дает основание рекомендовать их для лечения и профилактики аллергических нарушений [80].

Один из доказанных клинических эффектов пробиотиков – их антихеликобактерная активность [57, 81]. Так, был продемонстрирован много-сторонний механизм действия и эффективность применения энтерола-250 в комплексной терапии хеликобактер-ассоциированных гастродуоденитов у детей [49]. При этом у 12,9 % детей с пищевой аллергией было отмечено значительное уменьшение кожных аллергических проявлений заболевания, отмечалось усиление неспецифической иммунной защиты [82]. Живые биотерапевтические агенты энтерола – клетки дрожжей *Saccharomyces boulardii*, лечебные свойства которых обусловлены выраженными антимикробными свойствами, угнетением способности бактерий к образованию токсинов и их нейтрализацией, разнонаправленным иммуномодулирующим действием [83]. Препарат способствует увеличению ферментативной активности кишечника (лактазы, мальтазы, сахаразы), существенно регулирует и стимулирует пищеварение. Повышение иммунологической защиты организма обусловлено стимуляцией выработки секреторного IgA, а также клеточного звена иммунитета в виде увеличения числа CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. *S. boulardii* обладают естественной устойчивостью к антибиотикам, не разрушаются под воздействием желудочного сока [49].

Выраженный антихеликобактерный эффект проявляет и Линекс – комбинированный препарат, в состав которого входят 3 компонента облигатной для человека микрофлоры, характерной для разных отделов кишечника – *L. acidophilus*, *B. infantis*, *E. faecium*. Микроорганизмы, входящие в состав препарата, заключены в капсулу, которая растворяется в желудке. Сочетание в препарате лактобактерий и бифидобактерий с доказанными пробиотическими свойствами обеспечивает симбионтный эффект при колонизации толстой кишки, а наличие аэробного микроорганизма – энтерококка, способствует активному иммуномодулирующему и бактерицидному действию препарата на уровне желудка и тонкой кишки [81].

Сегодня в мире отмечается перспективность использования в некоторых случаях пробиотиков как возможной альтернативы антибиотикам [27, 84].

В рекомендациях по антимикробной терапии приведены широкие статистические данные по применению антибактериальных препаратов в США [85]. В них отмечается высокая частота необоснованного применения антибиотиков и возникновения случаев их побочного действия.

Пробиотики, в отличие от антибиотиков, не вызывают побочных эффектов в организме. К ним не формируется устойчивость патогенных микроорганизмов. Так, например, доказана эффективность использования высоких доз бифидумбактерина форте и бифиформа в качестве единственного средства этиопатогенетической терапии при лечении острых кишечных инфекций, вызванных шигеллами, сальмонеллами и др. возбу-

дителями [71]. Применение препаратов приводит к быстрому и выраженному дезинтоксикационному и антидиарейному клиническому эффекту, наступающему уже на 2 – 3 день от начала лечения.

Применяют пробиотики и в онкологии с целью коррекции иммунитета и нарушенного баланса микрофлоры кишечника [86, 87].

Инфекции на фоне ослабленной иммунной системы являются одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности онкологических больных. Антибиотики широкого спектра действия используют как для лечения таких пациентов, так и для первичной или вторичной профилактики инфекций. Однако нерациональное применение противомикробных химиопрепаратов не только не оказывает желаемого эффекта, но и приводит к повреждению естественных барьеров защиты в организме человека, стимуляции чрезмерного роста кишечных патогенов [87], а также к нарастанию антибиотикорезистентности микроорганизмов [88].

Приводятся данные об успешном использовании бифидосодержащих пробиотиков (бифидумбактерина форте, бифидумбактерина, бифилайфа) для профилактики и коррекции дисбактериоза кишечника и зева у иммунокомпрометированных больных гемобластозами, у которых выявлено увеличение колонизации данных биотопов дрожжевыми грибами рода *Candida* и появление резистентных штаммов грибов к системным противогрибковым препаратам [89].

Имеются данные, согласно которым пробиотики обладают способностью подавлять предраковые изменения в кишечнике и предупреждать окислительные повреждения ДНК [90].

Была показана эффективность применения пробиотиков в целях уменьшения риска развития рака толстой кишки у экспериментальных животных. Подобный эффект связывают с подавлением активности определенных бактериальных ферментов, которые увеличивают содержание проканцерогенных веществ [17].

На моделях карциномы легкого Льюис у мышей линии C57B1 и саркомы-37 у мышей показано, что комбинированное применение противопухолевого вакцины (ПВ) и спорового пробиотика субалина способствует более эффективному угнетению опухолевого роста и увеличению продолжительности жизни леченных животных по сравнению с использованием аутовакцины или субалина в монорежиме. Установлена перспективность и целесообразность комбинированного применения ПВ и субалина при иммунотерапии злокачественных опухолей [63].

Пробиотики сегодня играют заметную роль при лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [13, 91]. Это – многофакторное заболевание, в основе которого лежит нарушение взаимодействия в системе головной мозг – кишечник, приводящее к нарушению нервной и гуморальной регуляции двигательной функции кишечника. Среди всех других патологических нарушений изменение микробной микрофлоры кишечника играет важную роль в возникновении СРК. Вне зависимости от ведущего пускового механизма заболевания, назначение пробиотических штаммов (*B. coagulans*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *B. infantis*) приводит к повышению эффективности комплексной терапии пациентов с СРК [58].



Подтверждена эффективность пробиотиков для улучшения усвоения лактозы у лиц с нарушениями ее расщепления и всасывания. В ряде работ было установлено, что введение в организм живых лактозопродуцирующих бактерий, таких как *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* и др., улучшает всасываемость лактозы [92] и уменьшает симптомы, связанные с ее непереносимостью [55].

Установлено, что при дислипидемии (облитерирующем атеросклерозе, жировой инфильтрации печени, метаболическом синдроме и др.) происходят выраженные дисбиотические изменения кишечника с понижением общего уровня летучих жирных кислот и повышением анаэробного индекса, характерных для угнетения резидентной микрофлоры кишечника. Таким образом, создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [93]. Эти данные позволяют экспертам Международной организации гастроэнтерологов рассматривать в качестве возможных показаний к назначению пробиотиков и пребиотиков заболевания сердечно-сосудистой системы, а также обмена веществ (ожирение, сахарный диабет).

Установлена возможность альтернативного использования пробиотиков для удаления мочевины из плазмы крови. Эти предварительные исследования свидетельствуют о том, что у *Lactobacillus delbrueckii* может происходить индукция экспрессии основных ферментов, которые способствуют снижению концентрации мочевины в плазме [94].

Однако следует отметить, что наиболее высокий уровень доказательности эффективности и безопасности пробиотиков получены при их использовании для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы.

К поколению метаболитных пробиотиков относится хилак форте, который представляет собой стерильный концентрат продуктов обмена веществ четырех видов бактерий – *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*. Препарат содержит молочную кислоту, лактозу, аминокислоты и жирные кислоты. Эти вещества способствуют восстановлению микроэкологического баланса в кишечнике, стимулируют регенерацию эпителиальных клеток слизистой, восстанавливают нарушенный водно-электролитный баланс. Есть данные о применении хилак форте для лечения нарушения функции печени, характерные для жирового гепатоза [95]. Однако основные механизмы позитивного действия хилак форте окончательно не установлены, так как они опосредуются целым комплексом разнообразных взаимосвязанных эффектов, включающих в себя нормализацию процессов электролитного обмена и окислительного фосфорилирования, синтеза витаминов В и К, восстановлением нарушенных функций иммунологических реакций, что придает дополнительную сложность оценки его воздействия на организм [96].

В последние годы в Украине были широко представлены мультипробиотики группы «симбитер», в состав которых входят различные виды бифидобактерий, лактобацилл и пропионовых кислотных бактерий. Как

утверждают авторы препаратов, такие поликомпонентные симбиозы функционируют как единый многовидовой организм, жизнеспособность и стабильность которого поддерживается взаимовыгодными метаболическими и энергетическими механизмами регуляции [48]. Однако именно стабильность функционирования такой сложной искусственно созданной ассоциации бактерий в организме (от 14 до 24 штаммов) как раз и вызывает много вопросов. Известно, что микроорганизмы и их метаболиты способны оказывать взаимное, в том числе и антагонистическое влияние друг на друга. Четко представлять последствия таких взаимодействий очень сложно. Кроме того, корректность проверки контроля качества таких многоштаммовых композиций для подтверждения соответствия заявленному количественному и качественному составу препарата также весьма неоднозначна, особенно, если еще учесть, что данные пробиотики выпускают в жидком виде, где взаимоотношения между разными штаммами подчиняются сложной, часто неконтролируемой регуляции, в отличие от механического смешивания раздельно полученных биомасс пробиотических штаммов. Именно последний метод применяют при производстве многих пробиотиков.

Мультипробиотики нашли применение как в качестве общеукрепляющего средства, стимулирующего механизмы иммунобиологической реактивности, так и в качестве средства монотерапии или комплексной терапии ряда инфекционных и соматических заболеваний, причинно следственным образом связанных с микробиологическими нарушениями.

К известным сегодня в медицине относятся уже упомянутые выше бифидосодержащие пробиотики бифиформ, бифилиз, бифидумбактерин форте и пробифор.

В содержимое капсулы бифиформа входит высушенная микробная масса живых клеток *Bifidobacterium longum* и *Enterococcus faecium*, а также молочнокислая закваска, камедь, магния стеарат, лактулоза, декстроза. Важным преимуществом и особенностью бифиформа является наличие в его капсуле специфических факторов, которые, освобождаясь в кишечнике, ускоряют и усиливают его колонизацию бифидобактериями и энтерококками, причем бифидобактерии колонизируют толстую, а энтерококки и толстую, и тонкую кишку [1].

Оптимальное сочетание бифидобактерий ( $10^6$ - $10^8$  КОЕ) и лизоцима (5-20 мг) в дозе препарата бифилиз усиливает лечебное действие каждого компонента и позволяет ограничить применение антибиотиков для лечения кишечных инфекций. Препарат рекомендован при наличии смешанной патологии (инфекционно-воспалительные заболевания, угроза сепсиса, гипотрофия, анемия), при вторичных иммунодефицитных состояниях, после терапии цитостатиками или антибиотиками широкого спектра. Бифилиз назначают также новорожденным для профилактики инфекционных и деструктивных осложнений, в том числе язвенно-некротического колита, а также при раннем искусственном или смешанном вскармливании детей [56].

К сорбированным пробиотикам относятся бифидобактерин форте и пробифор, представляющие собой высушенную микробную массу живых бактерий *Bifidobacterium bifidum* в дозах не менее  $5 \cdot 10^7$  и  $5 \cdot 10^8$  КОЕ соответственно, иммобилизованных на сорбенте (косточковый

активированный уголь). Механизм терапевтического действия этих препаратов отличается тем, что искусственно созданные сорбированные на частичках угля клетки бифидобактерий находятся в ином физико-химическом состоянии, что обеспечивает более интенсивное их взаимодействие с пристеночным слоем слизистой кишечника и заселение кишечника бифидобактериями, что существенно повышает их антагонистическую активность [57, 97]. Объединение клеток бифидобактерий на угольном носителе обеспечивает также их высокую выживаемость при прохождении через кислую среду желудка, позволяет добиться высоких локальных концентраций на поверхности слизистой толстого кишечника. Быстрое заселение кишечника бифидобактериями способствует нормализации количественного и качественного состава микрофлоры и стимулирует репаративный процесс слизистой оболочки кишечника [98]. Доказан терапевтический эффект препаратов при острых кишечных инфекциях (ОКИ) средне-тяжелого и тяжелого течения, при декомпенсированном и субкомпенсированном дисбактериозе, пищевых токсикоинфекциях, при нарушениях кишечного всасывания разнообразной этиологии и острых респираторных инфекциях за счет антидиарейного и детоксикационного эффектов.

Среди лактосодержащих препаратов наиболее известны лактобактерин, лацидофил, аципол и описанный выше препарат – линекс [56]. Действующим началом этих препаратов являются живые бактерии рода *Lactobacillus*, обладающие широким спектром антагонистической активности за счет продукции органических кислот, микробного лизоцима, перекиси водорода и различных антибиотических веществ. Лактобациллы синтезируют различные ферменты и витамины, принимающие участие в пищеварительной деятельности желудочно-кишечного тракта, обладают иммуномодулирующим действием, важным для восстановления естественных иммунных факторов защиты организма [17, 31, 99].

В препарат аципол, состоящий из смеси 4-х штаммов живых антагонистически активных бактерий *L. acidophilus*, добавлен полисахарид кефирных грибков, который усиливает иммуномодулирующее действие настоящей композиции. Препарат назначают для коррекции микробиологических изменений в кишечнике; при ОКИ установленной (шигеллез, сальмонеллез, ротавирусная инфекция) и неустановленной этиологии (вызванных условно патогенными микроорганизмами), в том числе после проводимой антибактериальной терапии; при тяжелых и длительно текущих заболеваниях (бронхитах, пневмонии, гастроэнтерологических болезнях) с целью укрепления иммунной системы [98].

Все большее распространение получают пробиотики – самоэлиминирующиеся антагонисты, которые содержат в своем составе бактерии рода *Bacillus* [12, 15, 46, 100, 101, 102]. Они обладают разносторонней биологической активностью и устойчивостью к негативному воздействию окружающей среды. Бациллы характеризуются выраженным антимикробным эффектом в отношении широкого спектра патогенных и условно патогенных микроорганизмов. В литературе описано около 800 антибиотических веществ, синтезируемых этими бактериями. Поэтому сегодня при обсуждении проблемы антибиотикорезистентности все чаще

рассматривается их потенциал в качестве альтернативы антибиотикам. Один из таких препаратов биоспорин – первый отечественный препарат, разработанный для медицины в Институте микробиологии вирусологии им. Д.К. Заболотного НАНУ, с успехом применяется в клинической практике более 20 лет [12, 23, 101]. В его состав входят два вида бактерий (*B. subtilis* и *B. licheniformis*), взаимно усиливающие лечебный эффект друг друга. Заслуживает внимания еще одна разработка института - иммуномодулирующий препарат субалин с антибактериальным и противовирусным действием, созданный методами генетической инженерии [63]. Противовирусный эффект субалина ассоциирован с уникальной способностью рекомбинантного штамма *B. subtilis* УКМ В-5020 к продукции человеческого лейкоцитарного альфа-2-интерферона.

Широко известными европейскими препаратами являются пробиотики бактисубтил и энтерожермина [18, 19, 101]. Бактисубтил (*B. cereus* IP 5832) применяется в качестве средства эмпирической терапии при комплексном лечении острых кишечных инфекций (сальмонеллезы, дизентерии, эшерихиозы, пищевые токсикоинфекции), энтеритов различной этиологии, функциональных заболеваний кишечника, во время и после проведения антибактериальной терапии и т. д. В состав энтерожермины входят четыре антибиотикорезистентных штамма *B. clausii* (OC, NR, T и SIN). Экспериментальными исследованиями установлено, что риск переноса гена устойчивости к антибиотикам от штаммов *B. clausii* к другим микроорганизмам является минимальным [103]. Препарат назначается для профилактики и лечения нарушений кишечной микрофлоры, а также в качестве альтернативы традиционной антибиотикотерапии при инфекциях, вызванных *S. aureus*, *C. difficile*, *E. faecium*.

В последние годы возрос интерес к пробиотическим препаратам и в ветеринарии [102, 104, 105, 106]. Это во многих случаях позволяет решить несколько задач: повысить интенсивность роста и снизить заболеваемость животных, улучшить процессы пищеварения, обмен веществ, повысить экономические результаты производства, добиться экологической безопасности производимых продуктов.

Повышенное внимание к пробиотикам также напрямую связано с введенным в Евросоюзе с 2006 г. запрета на использование антибиотиков как профилактического средства в ветеринарии, применение которых приводит к появлению и распространению антибиотикорезистентных форм микроорганизмов в окружающей среде. Устойчивость к антибиотикам, по данным ВОЗ, возрастает до критично высоких уровней во всем мире и является одной из серьезнейших угроз для здоровья людей [27]. Новые устойчивые штаммы появляются и распространяются быстрыми темпами, угрожая возможности лечить распространенные инфекционные заболевания.

В Украине также принято постановление Департамента ветеринарной медицины про запрет применения антибиотиков в качестве кормовых добавок (Приказ №15 от 04.03.02 г.). Поэтому предстоящее урегулирование проблемы использования антибиотиков в кормах для животных, распространение генов устойчивости к антибиотикам в природе, сложности в разработке и внедрении новых антибиотиков и вакцин являются убедительными аргументами в пользу развития альтернативных средств

профилактики и лечения кишечных инфекций, таких как пробиотики.

Применение пробиотиков в ветеринарии способствует восстановлению микробиоценоза кишечника, биологического равновесия организма, иммунного статуса, повышению продуктивности животных и эффективности вакцинаций. Снижается заболеваемость, применение фармакологических обработок и связанные с ними материальные издержки. Продукт животноводства становится конкурентоспособным как по качеству, так и по цене [102, 106, 107].

Пробиотические препараты, помимо профилактики и лечения животных, используют также в свиноводстве и птицеводстве для увеличения категорийности мяса, лучшего усвоения и экономии кормов, исключения или существенного снижения применения антибиотиков [108, 109].

Широко применяемая в случаях пищевого отравления у животных, вызванного кишечными патогенами и кормовыми токсинами антибиотикотерапия, приводящая к диарее иррациональна, часто контрпродуктивна и безответственна. Поэтому предлагается использовать пробиотики для устранения интоксикации организма, элиминации патогенной микрофлоры и нормализации микробиологических нарушений [110].

Среди наиболее известных пробиотиков для ветеринарной практики в Украине – лактин К, лактиферм, биоплюс 2Б, бацелл, пробиол-Л, пробиол-С, субалин, БПС-44, эндоспорин, моноспорин. Все заявленные препараты могут применяться для добавления к рационам животных и птицы с целью предупреждения колонизации кишечника патогенными микроорганизмами, повышения неспецифического иммунитета организма, повышения привесов и сохранности поголовья. Отличаются пробиотики в основном качественным и количественным составом микроорганизмов и некоторыми лечебными свойствами, обусловленными штаммовыми особенностями.

Лактин К включает 3 штамма молочнокислых бактерий – *S. faecium*, *L. salivarius* и *L. fermentum*. Позволяет отказаться от применения антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов. Одно из его преимуществ – способность бактерий, на основе которых он создан, прикрепляться к эпителиальным клеткам пищеварительного тракта птицы и формировать защитный слой полезной микрофлоры.

Лактиферм является пробиотической пастой и содержит молочнокислые бактерии (штамм *Enterococcus faecium* М 74) в большой концентрации (2 млрд. активных клеток в 1 г), а также витамины А, Дз, Е. Лактиферм регулирует пищеварительные процессы, стабилизирует микрофлору желудочно-кишечного тракта, стимулирует правильный пищеварительный процесс, предохраняет от проявления расстройств желудочно-кишечного тракта, а также усиливает усвояемость отдельных кормовых компонентов.

Лактобифадол – синбиотик, который вместе с живыми бактериями (лакто- и бифидобактерии) содержит элементы культуральной среды (в т. ч. витамины, микроэлементы), необходимые для быстрого размножения микроорганизмов. Пробиотическое действие усилено пищевыми волокнами отрубей [104].

В состав препарата пробиол входят концентрированные высушенные жизнеспособные клетки специально подобранных штаммов микроорганизмов *Streptococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus*



*salivarius*. Пробиол обладает высокой биологической активностью, угнетает рост патогенных микроорганизмов, продуцирует аминокислоты и витамины группы В. Действие препарата базируется на симбиозе микроорганизмов желудочно - кишечного тракта животного и бактерий, входящих в состав препарата. Используется как альтернатива химиотерапевтическим препаратам и стимуляторам роста [111].

В России и Украине выпускают ветеринарный препарат субалин. Препарат эффективен при лечении ряда инфекционных заболеваний смешанной этиологии. В промышленном птицеводстве используется также для усиления специфического противовирусного иммунного ответа перед вакцинацией против болезни Ньюкасла; в рыбных хозяйствах у лососевых – для лечения и профилактики энтеритов, у карповых и осетровых – для лечения бактериальной геморрагической септицемии [112].

БиоПлюс 2Б – кормовой пробиотик немецкой фирмы Биохем ГмбХ, состоящий из двух штаммов бактерий *B. licheniformis* (штамм DSM 5749) и *B. subtilis* (штамм DSM 5750). Препарат предназначен для применения птице, свиньям и крупному рогатому скоту. Пробиотические штаммы характеризуются способностью подавлять широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов; регулировать иммунологические процессы путем усиления синтеза иммуноглобулинов, лизоцима, активации макрофагов, лимфоидных структур; продуцировать комплекс ферментов – протеаз, амилаз, липаз. На сегодняшний день БиоПлюс 2Б – единственный пробиотик, получивший постоянную регистрацию специальной комиссии при Совете Европейских стран как биологическая альтернатива кормовым антибиотикам [113].

В представленном обзоре обобщены литературные данные о современных подходах к пробиотикам, их роли в предупреждении нарушений и восстановлении микробиоты человека и животных, а также влиянии на их здоровье. Несмотря на постоянно растущий рынок препаратов и продуктов функционального питания, содержащих живые пробиотические микроорганизмы, утверждать об их соответствии международным требованиям преждевременно. Необходимо дальнейшее усиление контроля над штаммами микроорганизмов и препаратами на их основе.

Приведенные в публикациях данные экспериментов на животных о получении пробиотического эффекта являются недостаточными для окончательного утверждения о пользе препарата для здоровья, необходимы клинические испытания на пациентах.

Некоторые из описанных лечебных эффектов пробиотиков требуют дополнительной доказательной базы (лечение экземы, болезнь Крона, ревматоидный артрит, цирроз печени, профилактика колоректального рака и др.), так как есть разногласия в данных, полученных разными авторами. Необходимо продолжить исследования по изучению безопасности, механизма действия пробиотических препаратов и их комплексного влияния на организм, особенно для пациентов со скомпрометированной иммунной функцией.

Одним из перспективных направлений развития пробиотикотерапии являются исследования, направленные на возможность частичной замены антибиотиков пробиотиками при лечении некоторых инфекций, а также

создание и внедрение в практику комплексных препаратов – синбиотиков, сочетающих в себе свойства пробиотиков и пребиотиков. В животноводстве необходимо активизировать работу по замене кормовых антибиотиков пробиотиками.

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Л.А. Сафронова, В.М. Іляш*

*Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України,  
вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, 03143, Україна*

### Резюме

У цьому огляді узагальнено літературні дані про сучасні підходи до пробіотичних препаратів, їх ролі в попередженні порушень і відновленні мікробіоти людини і тварин, а також про комплексний вплив на стан здоров'я. Наведено міжнародні вимоги до пробіотичних штамів і препаратів на їх основі. Розглянуто позитивні ефекти пробіотиків на організм, описані механізми дії препаратів. Дана характеристика ряду відомих пробіотиків, створених на основі мікроорганізмів різних таксономічних груп.

*Ключові слова:* пробіотичні препарати, мікроорганізми, мікробіота, дисбактеріоз кишечника, механізм дії.

## CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF PROBIOTIC PREPARATIONS

*L.A. Safronova, V.M. Iliash*

*Zabolotny Institute of Microbiology and Virology, NAS of Ukraine,  
154 Acad. Zabolotny Str., Kyiv, 03143, Ukraine*

### Summary

This review summarizes the literature data on modern approaches to probiotic preparations, their role in preventing disturbances and restoration of human and animal microbiota, and also about the complex effect on health. The international requirements to probiotic strains and preparations on their basis are given. Positive effects of probiotics on an organism are considered, mechanisms of action of preparations are described. The characteristic of a number of the known probiotics created on the basis of microorganisms of different taxonomic groups is presented.

*Key words:* probiotic preparations, microorganisms, microbiota, intestinal dysbacteriosis, mechanism of action.

1. Gracheva NM, Bondarenko VM. Probioticheskiye preparaty v terapii i profilaktike disbakterioza kishchechnika. Infektsionnyye bolezni. 2004; 2(2):53–8. Russian.
2. Zeng MY, Cisalpino D, Varadarajan S, Hellman J, Warren HS, et al. Gut Microbiota-Induced Immunoglobulin G Controls Systemic Infection by Symbiotic Bacteria and Pathogens. Immunity. 2016; 44:647–58. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.006.
3. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. Science. 2012; 336:1268–1273. doi: 10.1126/science.1223490.

4. Dorrestein PC, Mazmanian SK, Knight R. Finding the missing links among metabolites, microbes and the host. *Immunity*. 2014; 40:824–32. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.015.
5. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(29):8787 – 803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
6. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016; 39(1):1–12.
7. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; 26:26191. doi: 10.3402/mehd.v26.26191.
8. Lilley DM, Stillwell RH. Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965; 147:747–748. doi: 10.1126/science.147.3659.747.
9. Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization FAO/WHO. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO / WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; London, Ontario, Canada: 2002.
10. Hill C, Guarner F, Reid G. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
11. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017; 9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021.
12. Sorokulova I. Modern Status and Perspectives of *Bacillus* Bacteria as Probiotics. *J. Prob. Health*; 2013; (4):1000–106.
13. Vsemirnaya Gastroenterologicheskaya asociaciya: prakticheskie rekomendacii. Probiotiki i prebiotiki, 2017 [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa : URL : [http:// www.worldgastroenterology.org/UserFiles/.../probiotics-and-prebiotics-russian-2017.p](http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/.../probiotics-and-prebiotics-russian-2017.p).
14. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61(1). doi: 10.1002/mnfr.201600240.
15. Safronova LA, Zelena LB, Klochko VV, Reva ON. Does the applicability of *Bacillus* strains in probiotics rely upon their taxonomy? *Can. J. Microbiol*. 2012; 58(2):212–19.
16. Zielińska D, Ołdak A, Rzepkowska A, Zieliński K. Advances in Biotechnology for Food Industry. *Handbook of Food Bioengineering Academic Press* 2018: 167–96. doi.org/10.1016/B978-0-12-811443-8.00006-2.
17. Fijan S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(5):4745–67. doi: 10.3390/ijerph110504745.
18. Ngo TH, Baccigalupi L, Huxham A. Characterization of *Bacillus* Species Used for Oral Bacteriotherapy and Bacterioprophyllaxis of Gastrointestinal Disorders. *Applied and Environmental Microbiology*. 2000; 66(12):5241–7.
19. Sanders M, Morelli L, Tompkins T. Sporeformers as Human Probiotics: *Bacillus*, *Sporolactobacillus*, and *Brevibacillus*. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2003; 2:101-10. doi: 10.1111/j.1541-4337.2003.tb00017.x.
20. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(2):129–34. doi: 10.1093/cid/civ085.

21. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the update the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017 update). *EFSA J.* 2017; 15:1–177.
22. Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2):104-11. doi: 10.1086/523331.
23. Sorokulova I. Preclinical Testing in the Development of Probiotics: Regulatory Perspective with *Bacillus* Strains as an Example. *Clin. Infect. Diseases.* 2008; 46:92–5.
24. Doaa Safwat Mohammad. On the Role of Genomic Islands in Bacterial Pathogenicity and Antimicrobial Resistance. *International Journal of Advanced Biotechnology and Bioengineering.* 2014; 2(1):18–36.
25. Suvorov A.N., Zaharenko S.M., Alehina G.G. Enterokokki kak probiotiki vybora. *Klin. pitanie.* 2003; 1:26–9. Russian.
26. Togay SÖ, Keskin AÇ, Açık L, Temiz A. Virulence genes, antibiotic resistance and plasmid profiles of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from naturally fermented Turkish foods. *J Appl Microbiol.* 2010; 109:1084–92. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04763.x.
27. Imperial IC, Ibana JA. Addressing the Antibiotic Resistance Problem with Probiotics: Reducing the Risk of Its Double-Edged Sword Effect. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1983. doi: 10.3389/fmicb.2016.01983.
28. Gevers D, Huys G, Swings J. In vitro conjugal transfer of tetracycline resistance from *Lactobacillus* isolates to other Gram-positive bacteria. *FEMS Microbiol Lett.* 2003; 225:125–30. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00505-6.
29. Courvalin P. Antibiotic resistance: the pros and cons of probiotics. *Dig Liver Dis.* 2006; 38(Suppl 2):261–5. doi: 10.1016/S1590-8658(07)60006-1.
30. Launay A, Ballard SA, Johnson PDR, Grayson ML, Lambert T. Transfer of Vancomycin Resistance Transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in the Gut of Gnotobiotic Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006; 50(3):1054–62. doi:10.1128/AAC.50.3.1054-1062.2006.
31. Bubnov RV, Babenko LP, Lazarenko LM, Mokrozub VV, Spivak MY. Specific properties of probiotic strains: relevance and benefits for the host. *EPMA J.* 2018; 13; 9(2):205-223. doi: 10.1007/s13167-018-0132-z.
32. Garcia-Gonzalez N, Prete R, Battista N, Corsetti A. Adhesion Properties of Food-Associated *Lactobacillus plantarum* Strains on Human Intestinal Epithelial Cells and Modulation of IL-8 Release. *Front Microbiol.* 2018; 9:2392. doi: 10.3389/fmicb.2018.02392.
33. Biancone L, Vavassori P, Monteleone I. Cytoskeletal proteins and resident flora. *Digestive and Liver Disease* 2002; 34(2):34–6.
34. Nishiyama K, Sugiyama M, Mukai T. Adhesion Properties of Lactic Acid Bacteria on Intestinal Mucin. Kitazawa H, Villena J, eds. *Microorganisms.* 2016; 4(3):34. doi: 10.3390/microorganisms4030034.
35. Juntunen M, Kirjavainen PV, Ouwehand AC, Salminen SJ, Isolauri E. Adherence of Probiotic Bacteria to Human Intestinal Mucus in Healthy Infants and during Rotavirus Infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2001; 8(2):293–6. doi: 10.1128/CDLI.8.2.293-296.2001.
36. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S., Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:160-74 doi.org/10.1159/000342079.

37. Siciliano RA, Mazzeo MF. Molecular mechanisms of probiotic action: a proteomic perspective. *Curr Opin Microbiol.* 2012; 15(3):390–6. doi: 10.1016/j.mib.2012.03.006.
38. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23:679–92. doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f0cffe.
39. Llewellyn A, Foey A. Probiotic Modulation of Innate Cell Pathogen Sensing and Signaling Events. *Nutrients.* 2017; 9(10):1156. doi: 10.3390/nu9101156.
40. Giorgetti GM, Brandimarte G, Fabiocchi F, Ricci S, Flamini P, et al. Interactions between Innate Immunity, Microbiota and Probiotics. *J Immunol Res.* 2015; 2015:1–7. doi: 10.1155/2015/501361.
41. Lebeer S, Vanderleyde J, De Keersmaecker SCJ. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nature Reviews Microbiology.* 2010; 8:171–84.
42. Tripathi MK, Giri SK. Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *Journal of Functional Foods.* 2014; 9:225–41. doi.org/10.1016/j.jff.2014.04.03.
43. Chávarri M, Marañón I, Villarán MC. Encapsulation Technology to Protect Probiotic Bacteria, Probiotics, Everlon Cid Rigobelo, IntechOpen. 2012. doi: 10.5772/50046.
44. Kailasapathy K. Encapsulation technologies for functional foods and nutraceutical product development. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources.* 2009; 4(33):1–19. doi.org/10.1079/PAVSN-NR20094033.
45. Mokhtari S, Jafari SM, Khomeiri M. Survival of encapsulated probiotics in pasteurized grape juice and evaluation of their properties during storage. *Food Sci Technol Int.* 2019; 25(2):120–9. doi: 10.1177/1082013218801113.
46. Cutting SM. *Bacillus* probiotics. *Food Microbiol.* 2011; 28:214–20. doi: 10.1016/j.fm.2010.03.007.
47. Kalinichenko SV, Korotky`x OO, Tishhenko IYu. Suchasni napryamky` stvorenniya ta udoskonalenniya probioty`kiv. *Ukr.biofarmacevty`chny`j.* 2016; 1(42):4–10. Ukrainian.
48. Yankovskij DS, Moiseenko RA, Dymant GS. Mesto disbioza v patologii cheloveka. *Sovrem. pediatriya.* 2010; 29(1):154–64. Russian.
49. Ursova NI, Rimarchuk GV. Problema disbakterioza v pediatricheskoj praktike. «Pediatriya». *Bolezni pishevarit. sistemy.* 2007; 1:71–5. Russian.
50. Ouwehand AC, Invernici MM, Furlaneto FAC, Messori MR. Effectiveness of Multistrain Versus Single-strain Probiotics: Current Status and Recommendations for the Future. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52(1); Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:35–40. doi: 10.1097/MCG.0000000000001052.
51. Osipova IG. Eksperimentalno-klinicheskoe izuchenie sporovyh probiotikov: avtoref. dis. ... doktora biol. nauk : spec. 03.00.07 «Mikrobiologiya». M. 2006: 48. Russian.
52. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125(6):1401–12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.
53. Hutkins RW, Krumbeck JA, Bindels LB, Cani PD, Fahey G, et al. Prebiotics: why definitions matter. *Curr Opin Biotechnol.* 2016; 37:1–7. doi: 10.1016/j.copbio.2015.09.001.



54. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BL, Slavin JL. Health Effects and Sources of Prebiotic Dietary Fiber. *Cur.Dev.in Nutr.* 2018; 2(3):nzy005. doi: 10.1093/cdn/nzy00555.
55. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. *WGO Practice Guideline.* 2017; 1–35.
56. Bondarenko VM., Gracheva NM. Preparaty probiotiki, prebiotiki i sinbiotiki v terapii i profilaktike kishechnyh disbakteriozov. *Farmateka.* 2003; 7:56–63. Russian.
57. Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zaharenko SM, Lazebnik LB, et al. Disbioz (disbakterioz) kishechnika: sovremennoe sostoyanie problemyi, kompleksnaya diagnostika i lechebnaya korraktsiya Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 117(5):13–50. Russian.
58. Doron S, Gorbach SL. Probiotics: Their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2006; 4:261–75. doi: 10.1586/14787210.4.2.261.
59. Yang Wang, Yanping Wu, Yuanyuan Wang, Han Xu, Xiaoqiang Mei, et al. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients.* 2017; 9(5):521. doi:10.3390/nu9050521.
60. Safronova L, Iliash V. Biosynthetic activity of Bacilli, determining their probiotic effect. *Microbiol. J.* 2017; 79(6):120–36. Russian. doi: 10.15407/microbiolj79.06.120.
61. Yan Zhang, Lixiang Li, Chuanguo Guo, Dan Mu, Bingcheng Feng et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016; 16:62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
62. Rostami FM, Mousavi H, Mousavi MRN, Shahsafi M. Efficacy of Probiotics in Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Newsletter,* 2018; 40(12):97–103. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2018.06.001.
63. Potebnya GP, Safronova LA, Cheremshenko NL. Vplyv probiotyka subalynu na propetuhlynnu efektyvnist vakcyny. *Mikrobiol. zhurn.* 2006; 68(6):51–8. Ukrainian.
64. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011; 6(3):261–74. doi: 10.1007/s12263-011-0218-x.
65. Yan F., Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27(6):496–501. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834baa4d.
66. Bubnov RV, Spivak MY, Lazarenko LM, Bomba A, Boyko NV. Probiotics and immunity: provisional role for personalized diets and disease prevention. *EPMA J.* 2015; 14; 6(1):14. doi: 10.1186/s13167-015-0036-0.
67. Fedorak RN. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *J of Clinical Gastroenterology.* 2008; 42(3):111–5. doi: 10.1097/MCG.0b013e31816d922c.
68. Chassaing B, Kumar M, Baker MT, Singh V, Vijay-Kumar M. Mammalian Gut Immunity. *Biomed J.* 2014; 37(5):246–58. doi: 10.4103/2319-4170.130922.
69. Rocha-Ramírez LM, Pérez-Solano RA, Castañón-Alonso SL, Moreno Guerrero SS, Ramírez Pacheco A, et al. Probiotic *Lactobacillus* Strains Stimulate the Inflammatory Response and Activate Human Macrophages. *J Immunol Res.* 2017; 2017:4607491. doi: 10.1155/2017/4607491.
70. Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(6):833–9. doi: 10.1093/ajcn/74.6.833.

71. Horoshilova NV. Immunomoduliruyushee i lechebnoe dejstvie probiotikov. *Immunologiya*. 2003; 6:352–6. Russian.
72. Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a Lactic Acid Bacterium of a Population of CD4+ T Cells with Low Proliferative Capacity That Produce Transforming Growth Factor  $\beta$  and Interleukin-10. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001; 8(4):695–701. doi: 10.1128/CDLI.8.4.695-701.2001.
73. Alam NH, Ashraf H. Treatment of infectious diarrhea in children. *Pediatr Drugs*. 2003; 5:151–65.
74. Savvo VM. Lechenie disbakterioza u detej s primeneniem preparata Enterol-250. VIII kongress pediatrov Rossii «Detskaya gastroenterologiya: nastoyashee i budushee» : materialy. M. 2002; 254. Russian.
75. Volosovec AP, Krivopustov SP, Berezhnoj VV. Profilakticheskie i terapevticheskie aspekty klinicheskogo primeneniya *Saccharomyces boulardii* v sovremennoj pediatrii: dokazatel'naya baza. *Zdorove rebenka*. 2008; 2 (11):48–53. Russian.
76. Bludova NG. Laktobakterii, probiotiki i immunnaya sistema kishhechnika. *Suchasna gastroenterologiya*. 2005; 4:115–20. Russian.
77. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:1869–71. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13490-3.
78. Cox MJ, Huang YJ, Fujimura KE. Lactobacillus casei Abundance Is Associated with Profound Shifts in the Infant Gut Microbiome. *Bell T, ed. PLoS ONE*. 2010; 5(1):e8745. doi:10.1371/journal.pone.0008745.
79. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87(3):534–8. doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
80. Rutten NB, Besseling-Van der Vaart I, Klein M, De Roock S, Vlieger AM, et al. In vitro assessment of the immunomodulatory effects of multispecies probiotic formulations for management of allergic diseases. *Benef Microbes* 2011; 2(3):183–92. doi: 10.3920/BM2011.0012.
81. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(1):139–49. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.139.
82. Kuznecova MA. Sostoyanie tolstoj kishki u detej s allergicheskimi zabolevanijami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spec. 14.00.36 «Allergologiya i immunologiya» .M. 2003: 22. Russian.
83. Hudson L, Dermott C, Stewart P, Hudson W, et al. Characterization of the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* in the Healthy Mucosal Immune System. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0153351. doi:10.1371/journal.pone.0153351.
84. King S, Tancredi D, Lenoir-Wijnkoop I, Gould K, Vann H, et al. Does probiotic consumption reduce antibiotic utilization for common acute infections? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. 2018. doi: 10.1093/eurpub/cky185.
85. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ. Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010–2011. *JAMA* 2016; 315:1864–73. doi: 10.1001/jama.2016.4151.
86. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014; 25:1919–29. doi: 10.1093/annonc/mdu106.

87. Shida K, Nomoto K. Probiotics as efficient immunopotentiators: Translational role in cancer prevention. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013; 138(5):808–14.
88. Bbosa GS, Mwebaza N, Odda J, Kyegombe DB, Ntale M. Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health*. 2014; 6:410–25.
89. Petrova NA. Mikroflora zheludochno-kishechnogo trakta i vozmozhnosti ee korrektsii probiotikami u bolnyh gemoblastozami : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : spec. 03.00.07 «Mikrobiologiya». M. 2002: 25. Russian.
90. Konishi H., Fujiya M., Tanaka H., Ueno N., Moriichi K., Sasajima J. et al. Probiotic-derived ferriochrome inhibits colon cancer progression via JNK-mediated apoptosis *Nat Commun*. 2016; 7:12365. doi: 10.1038/ncomms12365.
91. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(10):3072–84. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3072.
92. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 9:1–9. doi: 10.1080/10408398.2018.1425977.
93. Vitali B, Ndagijimana M, Cruciani F, et al. Impact of a synbiotic food on the gut microbial ecology and metabolic profiles. *BMC Microbiology*. 2010; 10:4. doi: 10.1186/1471-2180-10-4.
94. Chow KM, Liu ZC, Prakash S, Chang TM. Free and microencapsulated *Lactobacillus* and effects of metabolic induction on urea removal. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol*. 2003; 31(4):425–434. doi: 10.1081/BIO-120025412.
95. Pastuhova VA, Zaytseva OV, Ardatskaya MD. Effektivnost Hilaka forte pri korrektsii mikroekologicheskikh narusheniy v kishechnike u detey s atopicheskim dermatitom. *FARMATEKA*. 2007; 6:82–7. Russian.
96. Ploskireva AA, Pogorelova EA. Taktika terapii pri ostrykh kishechnykh infektsiyah u detey. *Lechaschiy vrach*. 2015; 6:24–30. Russian.
97. Mazankova LN., Lykova EA. Probiotiki: harakteristika preparatov i vybor v pediatricheskoj praktike . *Det. infekcii*. 2004; 1:18–23. Russian.
98. Bondarenko VM, Vorobev AA. Disbiozy i preparaty s probioticheskoy funkciej. *Zhurn. mikrobiologii*. 2004; 1:84–92. Russian.
99. Liskovich VV, Naumov IA, Ganchar YeP, Dembovskaya SV. Assessment of lacidofilwm efficiency in vaginal dysbiosis and antibiotics associated diarrhea prevention in puerperas after cesarean sections. *Zdravohranenie*, 2010; 1:63–6.
100. Hong HA, Duc LH, Cutting SM. The use of bacterial spore formers as probiotics. *FEMS Microbiol Rev*. 2005; 29:813–35. doi: 10.1016/j.femsre.2004.12.001.
101. Elshagabee FM, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus* As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives. *Front Microbiol*. 2017; 8:490. doi: 10.3389/fmicb.2017.01490.
102. Ushakova NA, Voznesenskaya VV, Kozlova AA Vydelenie somatostatin-podobnogo peptida kletkami V-8130, kishechnogo simbionta dikoj pticy Tetrao urogallus i vliyanie bacilly na zhyvotnyj organizm . *Dokl. AN*. 2010; 434(2):282–5. Russian.
103. Bozdogan B, Galopin S, Gerbaud G. Chromosomalaaad D2 encodes an aminoglycoside nucleotidyltransferase in *Bacillus clausii*. *Antimicrob. Agents Chemother*; 2003; 47(5):1343–6.

104. Danilevskaya NV. Farmakostimulyaciya produktivnosti zhyvotnyh probioticheskimi preparatami: avtoref. dis. ... doktora vet. nauk: spec. 16.00.04 «Veterinarnaya farmakologiya s toksikologiej». M. 2007:43. Russian.
105. Ezema C. Probiotics in animal production: A review. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*. 2013; 5(11):308–16. doi: 10.5897/JVMAH2013.0201.
106. Kyffin J. The Role of Probiotics in Veterinary Medicine. *International Animal Health Journal – Research and Development*. 2016; 3 (1):46-9.
107. Pavlov DS, Egorov IA, Nekrasov RV. Ispolzovanie biologicheski aktivnyh kormovyh dobavok dlya povysheniya pitatelnyh svojstv kombikormov i uvelicheniya norm vvoda v kombikorma shrotov i zhmyhov. *Probl. biologii produkt. zhivotnyh*. 2011; 1:89–92. Russian.
108. Yirga H. The use of probiotics in animal nutrition. *J Prob Health*. 2015; 3:132.
109. Food and Agriculture Organization of the United Nations/ FAO animal production and health. *Probiotics in Animal Nutrition*. Rome. 2016:1–108.
110. Ahasan ASML, Agazzi A, Invernizzi G, Bontempo V, Savoini G. The beneficial role of Probiotics in monogastric animal nutrition and health. *J Dairy Vet Anim Res*. 2015; 2(4):116–132. doi: 10.15406/jdvar.2015.02.00041.
111. Probiote. Probiotiki. Enzim [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: URL: <https://enzim.biz/index.php?page=probiol&lng=ua>.
112. Yuhimenko LN, Byichkova LI. Ispytaniya lechebnogo kombikorma s subalinom v ryibhozah Moskovskoy oblasti. *Ryibnoe hozyaystvo*. 2012; 4:96–8.
113. Šabatková J, Kumprecht I, Zobač P, Suchý P, Čermák B. The Probiotic BioPlus 2B as an Alternative to Antibiotics in Diets for Broiler Chickens. *Acta Vet. Brno* 2008; 77:569–74. doi: 10.2754/avb200877040569.

Отримано 20.05.2019