

ОГЛЯДИ І ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.28/.33

©В.С. Копча

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

ПРОБИОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЇ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ

ПРОБИОТИКИ: РОЗДУМИ З ПОЗИЦІЇ ЯКОСТІ, ЕФЕКТИВНОСТІ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ Й БЕЗПЕКИ – Проаналізовано позитивні й негативні властивості багатьох пробіотиків, враховуючи механізм дії та антибіотикорезистентність. У зв'язку з цим значна частина препаратів, що містять представників індигенно флори кишечника людини, не тільки мало-ефективна, але й суперечить вимогам лікарської безпеки. Тому з-поміж аналізованих терапевтичних середників вигідно вирізняються біоентеросептики, штами мікроорганізмів яких володіють природною поліантибіотикорезистентністю. Класичним представником таких пробіотиків є ентерол-250, що містить дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii*.

ПРОБИОТИКИ: РАЗМЫШЛЕНИЯ С ПОЗИЦИИ ИХ КАЧЕСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТИ, АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ – Проанализированы позитивные и негативные свойства многих пробиотиков, учитывая механизм их действия и антибиотикорезистентность. В связи с этим значительная часть препаратов, содержащих представителей индигенной флоры кишечника человека, не только малоэффективна, но и противоречит требованиям врачебной безопасности. Поэтому среди анализируемых терапевтических препаратов выгодно выделяются биоэнтеросептики, штаммы микроорганизмов которых владеют естественной полиантибиотикорезистентностью. Классическим представителем таких пробиотиков является энтерол-250, содержащий дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii*.

PROBIOTICS: REFLECTIONS FROM POSITION OF THEIR QUALITY, EFFICIENCY, ANTIBIOTIC-RESISTANCE AND SAFETY – Positive and negative properties of many probiotics taking into account the mechanism of their action and antibiotic-resistance were analysed. In this connection considerable part of preparations which contain the representatives of indigen flora the intestine of man, is not only ineffective but also conflicts with the requirements of medical safety. Therefore between analysable therapeutic preparations bioenteroseptics exude advantageously, the cultures of microorganisms which own natural multi-antibiotic-resistance. The classic representative of such probiotics is enterol-250, that contains the yeast mushrooms of *Saccharomyces boulardii*.

Ключові слова: пробіотики, безпека використання, антибіотикорезистентність, біоентеросептики.

Ключевые слова: пробиотики, безопасность использования, антибиотикорезистентность, биоэнтеросептики.

Key words: probiotics, safety of the use, antibiotic-resistance, bioenteroseptics.

У кишечнику людини перебуває понад 500 видів мікробів, загальна кількість яких досягає 10^{14} , що на порядок вище загальної чисельності клітинного складу людського організму [1, 2]. Наявні відомості про мікробну флору кишечника дають підстави вважати, що маємо справу із системою, зіставною за значущістю з іншими системами організму. Підтвердженням є наступні відомості лише про деякі найважливіші фізіологічні функції кишкової мікрофлори.

1. Морфокінетична (трофічна): продукція метаболізму мікробів служить джерелом живлення епітеліоцитів і стимулюють моторику кишечника.

2. Захисна: забезпечення резистентності колонізації, формування біоплівки, що запобігає адгезії чужорідних мікробів, продукція лізоциму, органічних і вільних жовчних кислот, конкуренція за рецептори і харчові субстрати, збільшення швидкості оновлення клітин та ін.

3. Травна: участь у метаболізмі клітковини і незасвоєних нутрієнтів.

4. Синтетична: синтез холестерину, вітамінів та інших біологічно активних речовин.

5. Імуногенна: стимуляція синтезу імуноглобулінів та імунокомпетентних клітин.

6. Участь у патогенезі низки патологічних станів і захворювань (канцерогенез, ожиріння, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, алергія, артрити, оксалатурія і сечокам'яна хвороба, хвороба Альцгеймера та ін.) [1].

Однак структура захворюваності й сучасні лікувальні стандарти спонукають клініцистів різних спеціальностей широко використовувати антибактерійні засоби, які пригнічують ріст не тільки патогенних мікроорганізмів, але й нормальної мікрофлори кишечника. У результаті цього розмножуються сапрофітні мікроби з високою стійкістю до лікарських препаратів, набуваючи патогенних властивостей.

Протягом багатьох десятиріч основну увагу дослідників привертала патогенні мікроорганізми, що відіграють важливу роль в етіології різних захворювань. Інтенсивні клінічні дослідження корисних мікроорганізмів (пробіотиків) почалися лише в 1990-ті рр., хоча самі ідеї використання непатогенних бактерій в терапевтичних цілях вже близько 100 років, а перші комерційні препарати пробіотиків з'явилися ще в середині минулого століття. Останніми роками пробіотики викликають не менший, якщо не більший, інтерес, ніж патогенні бактерії. Це пов'язано, з одного боку, із сучасним станом антибіотикорезистентності, що зумовлює пошук альтернативних антибіотикам більш фізіологічних і безпечних засобів для профілактики і лікування інфекцій, з другого – розробкою нових біотехнологій, що дозволяють створювати активні та безпечні бактерійні препарати.

Сьогодні пробіотикам відводять важливе місце не тільки в контролі мікробної резистентності [3], але й як стратегічним засобом альтернативної медицини, спрямованою на підтримку та відновлення здоров'я людини [4].

Використання пробіотиків може:

- впливати на протиінфекційні захисні механізми;
- забезпечувати імуномодуляторну дію;
- поліпшувати бар'єрні функції;

- нормалізувати метаболічні процеси;
- змінювати моторику і функціональний стан кишечнику.

Ретельне вивчення в експериментальних і клінічних умовах демонструвало певні ефекти пробіотиків, але ефективність і відтворюваність лікувально ді з використанням багатьох пробіотиків підтверджені ще недостатньо.

Так, з метою профілактики побічних явищ з боку травного каналу, спричинених антибіотикотерапією, пацієнтам досить часто призначають бактерійні пробіотики. Зараз поширена думка про те, що при прийомі всередину великих кількостей мікроорганізмів, наприклад *Lactobacillus* або *Bifidobacterium*, чи бактерійних спор (мікроорганізмів виду *Bacillus*) мікрофлора кишечнику, порушена під дією антибіотиків, може відновитися [5].

Однак, як показали результати численних експериментальних і клінічних спостережень, спричинити тривалі якісні й кількісні зміни мікрофлори кишечнику доросло імункомпетентно людини важко. Навіть використання пробіотиків зазвичай не приводить до стійкої зміни того чи іншого мікробіологічного показника. В експериментах введення бактерій вело до зміни складу мікрофлори на короткий час, але первинний склад незабаром відновлювався. Легше піддається зміні мікрофлора у дітей на етапі неонатальної колонізації, в яких склад мікрофлори простіший, ніж у дорослих.

Недостатня ефективність багатьох пробіотиків зумовлена інактивацією діючої субстанції препарату під впливом кислотної (у шлунку), жовчної (в дванадцятипалій кишці) і ферментативного бар'єру (усі відділи тонкої кишки). Але і після досягнення пробіотичним мікроорганізмом товстої кишки колонізація відбувається не завжди. У товстій кишці пробіотичну культуру можуть "недружно" зустріти, поперше, опортуністична мікробіота, по-друге, резидентна нормобіота пацієнта, по-третє, його місцева імунна система. Атака-ізм між нормобіотою та опортуністичною мікрофлорою, як відомо, формується внаслідок виділення антимікробних пептидів, конкуренції за джерела живлення і місця адгезії в товстій кишці.

На цих же механізмах, мабуть, заснований ефект біонесумісності резидентної і пробіотичної мікробіоти. Згідно з даними дослідників [6], із 24 штамів резидентних лактобацил тільки 6 виявилися біо-несумісними з пробіотичним штамом *L. acidophilus* 317/402 і ще 9 – з *L. plantarum* 8PA3. Не виявлено жодного резидентного штаму, одночасно біо-несумісного як з *L. acidophilus* 317/402, так і з *L. plantarum* 8PA3. Біо-несумісність пробіотичних і резидентних лактобацил проявлялася розвитком реакції двох типів: "резидентний штам проти пробіотика" і "пробіотик проти резидентного штаму" [6].

Як подолати зазначені перешкоди? При надмірному рості опортуністичної мікробіоти для досягнення клінічного ефекту пробіотичного препарату необхідна попередня або одночасна селективна деконтамінація кишечнику. З цією метою традиційно використовують біологічні або синтетичні ентеросептики.

Проблема використання пробіотиків залягає як від їх клінічної ефективності, так і безпеки. Багато

виробників пробіотичних продуктів декларують х антибіотикорезистентність, закликаючи тим самим призначати пробіотик як частину "сервіс-терапі" при проведенні антибактерійної терапі. У той же час антибіотикорезистентність пробіотичного штаму може суперечити вимогам лікарської безпеки. Необхідно пам'ятати, що у деяких пацієнтів пробіотичний штам іноді стає патогенним збудником. Були випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з вираженими імунodefіцитними станами. Цим пацієнтам була необхідна антибіотикотерапія (імпінемом, піперацилін-тазобактамом, еритромицином або кліндаміцином), проте смертність при сепсисі, спричиненому лактобацилами, досягала 39 % [7].

Додамо: у пацієнтів з лактазною недостатністю та алергією до молока можливі небажані явища як відповідь на недостатньо добре "очищений" від компонентів виробничого середовища пробіотик.

Одним з віддалених наслідків терапі, якому до недавня приділяли мало уваги, є розповсюдження генів антибіотикорезистентності серед патогенних мікроорганізмів.

Значна частина пробіотиків чутлива до більшості антибіотиків. Відомості літератури [8, 9] свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bacillus cereus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких повсюдно використовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспори. Це суттєвий недолік бактерійних препаратів, що дуже обмежує х використання, адже х проведення антибіотикотерапією, або застосування безпосередньо після не неминуче супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому було запропоновано використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Полірезистентні пробіотики можуть застосовуватися одночасно з антибіотиками для профілактики виникнення побічних явищ з боку травного каналу, спричинених пероральними антибіотиками.

Проте такий підхід має ряд недоліків. Передусім у такому випадку існує ризик плазмідно передачі патогенам резистентності до антибіотиків [10]. Було продемонстроване перенесення плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis* у процесі приготування м'ясомолочної продукції [11]. Інфікування *E. faecium* становить серйозну небезпеку тому, що у багатьох штамів ціє бактеріє є плазміді, які кодують резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкоміцин [10]. Ці знахідки насторожують і вимагають контролю за культурами стартерів молочнокислих бактерій, використовуваних для виробництва продуктів харчування, на відсутність мобільних генетичних елементів, які включають гени антибіотикорезистентності.

Через небезпеку існування резистентності ентерококів до ванкоміцину, що може передаватися іншим мультирезистентним бактеріям, використання цього антибіотика рекомендується обмежити [12-14]. У Бельгії в 1994 р. був скандально вилучений з продажу пробіотик, до складу якого входив ентерокок (*Enterococcus faecium* SF 68).

Зазначена "штучна" або набута резистентність може виникати в результаті ді двох різних механізмів: мутацій у конституціональних генах (генах "домашнього господарства" – housekeeping genes; у цьому випадку передача гена резистентності теоретично відбуватися не може); а також набуття екзогенних детермінант резистентності від інших мікроорганізмів шляхом згаданого вже горизонтального перенесення плазмід антибіотикорезистентності [15, 16]. У такому випадку можлива подальша передача гена резистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [17].

Так, недавно при вивченні 187 культур, виділених з різних йогуртів, що виробляються у 8 країнах Європейського Союзу, була знайдена стійкість до канаміцину у 79 % ізолятів, до ванкроміцину – у 65 %, до тетрацикліну – у 26 %, пеніциліну – у 23 %, еритромицину – у 16 % і хлорамфеніколу – в 11 %. При цьому велика частина культур (68,4 %) характеризувалася множинною медикаментозною стійкістю [18].

У природних умовах існує три рівні розповсюдження генів антибіотикорезистентності: бактерійна епідемія, при якій резистентністю володіє початковий штам; плазмідна епідемія, якщо гени резистентності розташовані в кон'югативних плазмідах; гenna епідемія, коли гени є частиною мобільного (рухомого) генетичного елемента. В останньому випадку, оскільки цей елемент може вбудовуватися в хромосому хазяя або кон'югативну плазмиду, генетична інформація може успадковуватися як вертикально, так і горизонтально. У природі ці три рівні розповсюдження генів резистентності можуть поєднуватися один з одним.

Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності достатньо висока тільки у разі перенесення мобільного генетичного елемента (плазмиди чи транспозона) і майже відсутня, якщо ген резистентності є хромосомним. Однак деякі хромосомні гени усе ж успішно переносяться *in vivo* [19, 20].

Серйозних доказів авірулентності вимагають штами ентерококів та ешерихій, серед яких трапляються патогенні варіанти. Авірулентність пробіотичного штаму *E. coli* M-17, використовуваного в колишньому СРСР з середини 50-х років ХХ століття у складі препарату "Колібактерин", показана тільки на основі фенотипних властивостей та нешкідливості на лабораторних тваринах і добровольцях. Штам *Enterococcus faecium* SF68 був виділений і запатентований S.A. Giuliani (Patent № 1.112.479). На основі цього штаму були створені препарати "Bioflorin" і "Iodoform" (аналог "Біфіформу"), широко використовувані в Західній Європі. Штам *Enterococcus faecium* SF68 входить до складу полікомпонентних пробіотиків "Біфіформ" і "Лінекс".

Варто зазначити, що згаданий "Лінекс", популярність якого через нав'язливу рекламу практично безпрецедентна, створений на основі біфідобактерій, лактобацил та ентерококів і призначений для поліпшення флори кишечника, що постраждала від

прийому антибіотиків та антигістамінних препаратів. Проте через виробничі особливості ефективність цього пробіотика наближається до нуля. Як зазначають виробники, в одній капсулі лінексу міститься $1,2 \times 10^7$ живих, але ліофілізованих (тобто висушених вакуумним способом) молочнокислих бактерій. По-перше, само це число не таке вже й велике – зіставну кількість бактерій можна отримати, споживаючи щоденну норму звичайних кисломолочних продуктів. По-друге, при блістируванні, тобто вакуумному упаковуванні препарату у капсули, в яких він надходить у продаж, близько 99 % бактерій, ймовірно, гине. Нарешті, порівняльний аналіз сухих і рідких пробіотиків показує, що, по-перше, бактерії надзвичайно пасивні, тому навіть ті з них, яким вдалося пережити блістирування, практично ніколи не встигають забезпечити позитивну дію на імунну систему людини [21].

Інший комбінований пробіотик "Симбітер" залежно від його виду, містить від 14 до 25 штамів "фізіологічно цінних" мікроорганізмів з різною біологічною активністю [22]. Виробники зазначають, що усі бактерійні штами, які входять до складу симбітеру, взаємодіють між собою на кшталт мутуалістичного симбіозу, тобто взаємно стимулюють розвиток клітин і біологічну активність своїх симбіонтів. Саме ця теза викликає у спеціалістів найбільше запитань. Справа в тому, що передбачити, як поведе себе у конкретних умовах макроорганізму комбінація навіть з 2-3 мікробів практично неможливо. Хто ж може гарантувати керованість і передбачуваність поєднання 14-25 штамів? Марно говорити про "доведену ефективність" і найважливіше "безпеку" застосування такої мультисуміші мікроорганізмів, оскільки в такому разі виникає реальна небезпека штучно селекції в організмі людини нових непередбачуваних клонів мікробів, а також розвиток гнійно-септичних ускладнень у різних органах. Не можна сприймати серйозно й химерну тезу про те, що "анаеробна флора родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* і *Propionibacterium*, які входять до складу симбітеру, ... ніколи не викликає побічних ефектів" [23]. Як результат – у жодній країні світу, крім окремих пострадянських, симбітер не використовується.

Журнал "Справочник потребителя" проводив незалежну експертизу деяких популярних препаратів "від дисбактеріозу". Виробники заявляють різну кількість мікроорганізмів у своїх препаратах: від десятків мільйонів в одній капсулі "Лінекс" і "Біфіформ" до сотень мільярдів у пакетіку препарату "Симбітер". Висновок: препарати "Лактовіт" і "Симбітер" містили на порядок менше обіцяних корисних мікроорганізмів [24].

Слід застерегти читачів від сприйняття представників нормальної мікрофлори як абсолютно безпечних, нешкідливих для людини мікроорганізмів. На сьогодні описано багато випадків [25-28], коли представники нормальної мікрофлори спричиняли розвиток у людини тих чи інших патологічних станів, а саме представники нормальної мікрофлори є причиною розвитку синдрому надмірного росту бактерій, вони здатні спричинити сепсис, продукти їх метаболізму, які всмоктуються у кров, є

токсичними для організму і тому погіршують перебіг фульмінантного гепатиту.

Нормальною мікрофлора може бути тільки тоді, коли вона не лише відповідає нормі за якісним і кількісним складом, але й перебуває у відведених їй природою місцях людського організму, за умови нормального функціонування імунної системи.

Що ж сьогодні викликає турботу дослідників щодо "патогенізації" ентерококів і кишкових паличок? Це – наявність недавно виявлених у ряду збудників бактерійних інфекцій вже згаданих геномних "островів" патогенності. Доведено, що інтеграція, стабілізація та експресія генів вірулентності, які входять до складу островів патогенності, лежать в основі формування нових властивостей, у тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів бактерій різних таксономічних груп [29].

Поряд з набутою існує ще й принципово інший тип бактерійної антибіотикорезистентності – істинна (природна або первинна) [30]. Істинна резистентність притаманна всім штамам конкретного роду або виду; вона обмежує спектр бактерійної активності певного антибіотика. Ця резистентність є хромосомно-опосередкованою і за жодних обставин не передається іншим бактеріям. Наприклад, значна частина грибів, передусім дріжджових, володіє природною поліантибіотикорезистентністю.

Таким чином, пошук мікроорганізмів, які можна використовувати як пробіотики, є тривалим і складним процесом. Склад пробіотика передусім повинен бути безпечним. Мікроорганізм не може бути патогенним, і особливу увагу треба звертати на можливість розвитку інфекції в імунodefіцитних осіб. Дуже небажано, щоб культура, яка входить до складу пробіотика, містила плазмиди антибіотикорезистентності, оскільки гени, відповідальні за цю особливість, можуть бути передані патогенним мікробам в організмі пацієнта. Водночас мікроорганізми мають бути стійкими до дії антибіотиків, кислоти і жовчі, щоб досягти передбачуваної зони колонізації.

Наш досвід використання пробіотиків дає змогу стверджувати, що зазначеним вимогам практично повною мірою відповідають так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечника самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii* (препарат "Ентерол-250") та сапрофітні спорутоворювальні анаероби ("Субалін", "Ентерожерміна"). Щоправда, окремі дослідники вважають, що пробіотична активність сапрофітних спорутоворювальних анаеробів точно не встановлена [31].

До того ж, серед великої кількості бактерійних препаратів, у т.ч. й біоентеросептиків, тільки два пробіотики успішно пройшли багатоцентрові, рандомізовані, плацебоконтрольовані випробування, а, отже, є брендами. Це згаданий вже ентерол-250, до складу якого входить *Saccharomyces boulardii* виробництва Biocodex (Франція) і *Lactobacillus rhamnosus* GG [32]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), незалежним центром національних керівництв охороною здоров'я (NICE),

міжнародним об'єднанням кращих досягнень в медицині (MERC MANUAL). Та найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* від Biocodex (ентерол-250). Це – єдиний пробіотик у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах.

Варто відзначити, що генериків ентеролу-250 немає тому, що:

- при вивченні геному виявлена різниця в будові ДНК штаму *S. boulardii* from Biocodex порівняно з іншими *S. boulardii* та *S. cerevisiae*;

- штаму *S. boulardii* from Biocodex зареєстрований в Інституті Пастера – I-745 і недоступний для інших компаній;

- в усіх клінічних дослідженнях використовувався тільки штаму I-745 *S. boulardii* from Biocodex;

- оригінальний запатентований процес ліофілізації вимагає ультрасучасного й унікального обладнання;

- високоякісне виробництво гарантує чистоту штаму у лікарській формі.

Передусім важливою позитивною ознакою цього пробіотика є те, що використання ентеролу-250 можливе паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників гострих кишкових інфекцій [8, 9]. Крім того, вони мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, що базується на природних властивостях грибів [33-35]. Попавши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °C є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунка не діє на *S. boulardii*, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [36]. *S. boulardii* не проникають у системний кровообіг та мезентеріальні лімфатичні вузли. До того ж дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через 3-5 днів після припинення лікування [36, 37].

Препарат підвищує місцевий імунний захист у результаті активування продукції IgA та інших імуноглобулінів. Антисекреторний ефект за рахунок специфічного впливу на зв'язування бактерійних токсинів у рецепторах кишечника забезпечує антитоксичну дію ентеролу, особливо щодо токсинів *Clostridium difficile*, а також ентеротоксинів [38]. Механізм антитоксичної дії *Saccharomyces boulardii* може бути пов'язаний з виробленням протеаз, здатних розщеплювати ентеротоксини, синтезом протеїнів, що діють на мембранні рецептори, адгезією до ентероцитів, зниженням утворення цАМФ із наступним зменшенням секреції води. Препарат підвищує активність дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази), має трофічний вплив на слизову оболонку кишечника за рахунок поліамінів сперміну та спермідину [33]. Показання до призначення ентеролу-250 – рецидивні захворювання, спричинені *Clostridium difficile*, коліти та діарея, пов'язані з вживанням антибіотиків (ентерол знижує ризик розвитку антибіотикоасоційованої діареї в 2,5-4 рази) [31, 39],

а також усі гострі інфекційні діареї. Лікування *S. boulardii* дає добрі результати навіть у хворих на СНІД, які добре переносять ці дріжджі [9].

S. boulardii, очевидно, є відносно безпечними: протягом 18 років на фоні мільйонів призначених курсів лікування було відзначено тільки 7 добре задокументованих побічних ефектів [40].

Наш час називають "наступаючою епохою пробіотиків". І дійсно, бурхливий розвиток досліджень з розробки нових біопрепаратів і подальшого вивчення механізму їх лікувально-профілактичного діє дає підстави стверджувати, що тепер пробіотики значною мірою потіснять на ринку традиційні та небезпечні для організму препарати, передусім ті з них, які застосовуються з профілактичною метою. Разом з цим, на нашу думку, значна частина пробіотиків потребує суттєвого удосконалення, передусім з огляду на безпеку їх використання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Tannock G.W. Analysis intestinal microflora: A renaissance / Tannock G.W. // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 1999. – Vol. 76, № 1-4. – P. 265-278.
- Probiotics: from myth to reality. Demonstration functionality in animal models disease and in human clinical trials / Dunne C., Murphy L., Flynn S. [et al.] // *Ibid.* – 1999. – Vol. 76, № 1-4. – P. 279-292.
- Harbarth S. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control / Harbarth S., Samore M.H. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 794-801.
- Шендеров Б.А. Современное состояние и перспективы развития концепции "Пробиотики, пребиотики и синбиотики" / <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>.
- Mazza P. Use *Bacillus subtilis* as an anti-diarrhoeal microorganism / Mazza P. // *Bull. Clin. Farm.* – 1994. – Vol. 133. – P. 3-18.
- Глушанова Н.А., Блинов А.И. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2005. – № 1-2. – С. 31.
- Salminen M.K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / Salminen M.K. // *Clin. Inf. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 35-44.
- Bergogne-Berezin E. Impact ecologique de l'antibiotherapie / Bergogne-Berezin E. // *Place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques*. – 1995. – Vol. 24. – P. 145-156.
- Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.М. Козько, В.С. Копча – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
- Elmer G.W. Biotherapeutic agents and infection diseases / Elmer G.W., McFarland L.W., Surawicz C.M. – New York: Human Press, 1999. – 316 p.
- Gevers D. In vitro conjugal transfer tetracycline resistance from *Lactobacillus* isolates to other Gram-positive bacteria / Gevers D., Huys G., Swings J. // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2003. – Vol. 225, № 1. – P. 125-130.
- Treatment of *Clostridium difficile* colitis: Summary of a round table held in Brussels on March, 3th, 1994 / Delmee M., Melin P., Peetermans W. [et al.] // *Acta Clin. Belg.* – 1995. – Vol. 50. – P. 114-116.
- Centers for Disease Control. CDC issues recommendation for preventing spread of vancomycin resistance // *Am. J. Health. Pharm.* – 1995. – Vol. 52. – P. 1272-1274.
- Murray B.E. Editorial response: What can we do about vancomycin-resistant enterococci? / Murray B.E. // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 1134-1136.
- Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci / Courvalin P. // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 25-34.
- Danielsen M. Susceptibility *Lactobacillus* spp. To antimicrobial agents / Danielsen M., Wind A. // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 82. – P. 1-11.
- Aarestrup F. Antimicrobial Resistance in Bacteria Animal Origin / Aarestrup F., Wegener H.K. – Washington DC: American Society for Microbiology, 2006. – P. 1-18.
- Temmerman R. Identification and antibiotic susceptibility bacterial isolates from probiotic products. / Temmerman R. // *Int. J. Food Microbiol.* – 2003. – Vol. 81, № 1. – P. 1-10.
- Transfer vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in gut gnotobiotic mice / Launay A., Ballard S.A., Johnson P.D.R. [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 1054-1062.
- Courvalin P. Unite des Agents Antibacteriens / Courvalin P. // *Digestive and Liver Disease*. – 2006. – Vol. 38, Suppl. 2. – P. 2615.
- Популярные лекарства, наносящие вред // *vnnews*. – 15.11.2010. – <http://vnnews.info/62855-populyarnye-lekarstva-nanosyaschie-vred.html>
- Пролисок О.Д. Мультипробиотики XXI столетия. – <http://www.od-prolisok.com/specialists/>
- Мифы о здоровье для уважаемых товарищей взрослых. – <http://www.u-mama.ru/read/article.php?id=3448>
- Справочник потребителя: журнал без рекламы. – <http://www.test.org.ua/>
- Lactobacillus sepsis* associated with probiotic therapy / Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R. [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – V. 115, № 1. – P. 178-181.
- Antony S.J. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host / Antony S.J. // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2000. – Vol. 92. – P. 83-86.
- Lactobacillemia in three patients with AIDS / Horwitch C.A., Furseth H.A., Larson A.M. [et al.] // *Clinical Infection Disease*. – 1995. – Vol. 21. – P. 1460-1462.
- Antony S.J. *Lactobacillus* bacteremia: description of the clinical course in adult patients without endocarditis / Antony S.J., Stratton C.W., Dummer J.S. // *Clinical Infection Disease*. – 1996. – Vol. 23. – P. 773-778.
- Бондаренко В.М. "Острова" патогенности бактерий // *Журн. микробиол* / В.М. Бондаренко – 2001. – № 4. – С. 67-74.
- Courvalin P. Minimizing potential resistance: Molecular view / Courvalin P., Trieu-Cuot P. // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 138-146.
- Андреева И.В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ / И.В. Андреева // *Медицинский совет*. – 2007. – № 3. – С. 32-36.
- Orange Book – <http://www.fda.gov/cder/ob/>
- Buts J.P. Les diarrhees aiguës infectieuses de l'enfant / Buts J.P. // *Le pediatre*. – 1995. – V. 31. – P. 1-7.
- Rodrigues A.C.P. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice / Rodrigues A.C.P., Nardi R.M., Bambilra E.A. // *J. Appl. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 81, № 3. – P. 251-256.
- Чернишова Л.І. Місце пробіотиків у лікуванні діарей / Л.І. Чернишова, Д.В. Самарін, В.С. Кухаренко // *Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб: матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18-19 травня 2000 р., Львів)*. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 147-149.
- Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / Roffe C. // *J. Infect.* – 1996. – Vol. 32. – P. 1-10.
- Prevention of β -lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo / McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 439-448.
- Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats / Dias R.S., Bambilra E.A., Silva M.E., Nicoli J.R. // *Braz. J. of Med. and Biol. Research*. – 1996. – Vol. 28. – P. 323-325.
- McFarland L.V. Meta-analysis probiotics for prevention antibiotic associated diarrhoea and treatment *Clostridium difficile* disease / McFarland L.V. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N 4. – P. 812-822.
- Pletinck I. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhoea / Pletinck I., Legein J., Vandenplas Y. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition*. – 1995. – Vol. 21. – P. 113-115.

Отримано 27.12.10