

УДК 616.2:316-092.9:579.861.2

С. В. Калініченко^{1,2}, О. О. Коротких¹, І. Ю. Тіщенко²¹ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»²Національний фармацевтичний університет

СУЧАСНІ НАПРЯМКИ СТВОРЕННЯ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОБІОТИКІВ

Стаття присвячена актуальним напрямкам удосконалення пробіотиків, таким як: дослідження фізіології перспективних виробничих штамів з метою підбору поживних середовищ для їх культивування; визначення процесів сорбції пробіотичних бактерій як загальнобіологічного процесу; вивчення ролі продуктів метаболізму та біологічно активних речовин мікробної клітини для визначення природи адгезинів і механізму антагоністичної активності; розробка технології виготовлення комплексних препаратів на основі консорціумів бактерій з широким спектром антагоністичної активності; дослідження синергічної та інгібіторної дії різних видів та штамів пробіотичних бактерій; вдосконалення методів контролю антагоністичної активності препаратів, що містять життєздатні мікробні клітини, та розробка методів визначення вмісту живих мікроорганізмів; розробка препаратів для корекції мікрофлори не лише кишечника, а й інших відкритих порожнин організму людини.

Ключові слова: пробіотики; мікробіоценоз; антагоністична дія; нормальна мікрофлора; корекція мікрофлори; антибіотичні субстанції; людські біоактивні сполуки

ВСТУП

Вперше термін «пробіотик» було використано у 1953 р. німецьким бактеріологом, гігієністом та нутрицевтиком Вернером Коллатом (1892-1970 рр.) для визначення органічних і неорганічних добавок, необхідних для відновлення здоров'я пацієнтів, які страждали від недостатнього харчування внаслідок введення до раціону надлишкової кількості високоочищених продуктів.

На теперішній час згідно з визначенням ВООЗ (WHO, 2009 р.) пробіотики – апатогенні для людини бактерії, які мають антагоністичну активність щодо патогенних і умовно-патогенних бактерій та забезпечують відновлення нормальної мікрофлори [3].

Видовий склад мікроорганізмів, які використовуються для отримання пробіотиків, постійно розширюється. Досить багато даних свідчить про те, що пробіотичні властивості притаманні багатьом представникам як нормальної мікрофлори різних біологічних ніш людини та тварин, так і мікроорганізмам, що заселяють різноманітні абіотичні субстрати. До них відносяться *Escherichia coli*, представники родів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc*, *Aerococcus*, *Saccharomyces*, *Bacillus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium* та ін. [1, 4, 8, 10, 11, 13, 19, 30, 41].

Найчастіше в якості пробіотичних штамів використовують біфідобактерії і молочнокислі бактерії, зокрема лактобацили [1, 4, 13]. Ці пробіотики називають класичними, оскільки вони засновані на штаммах, що домінують у різних біотопах людини, починаючи з перших днів життя [38]. Зазначеним мікроорганізмам властива висока здатність до колонізації епітелію, що служить захисним бар'єром на шляху проникнення патогенної мікрофлори і, в свою чергу, забезпечує стабілізацію нормального складу мікробіоценозу за рахунок закислення середовища та синтезу антибіотичних речовин. Потрапляючи в сприятливі умови, лактобацили і біфідобактерії розмножуються й продукують багато біологічно активних речовин (органічні кислоти, ліпіди, провітамін, антибіотики, імуномодулятори тощо), тим самим підвищуючи неспецифічну резистентність організму господаря [5, 6, 8, 18, 35]. У процесі їх життєдіяльності утворюються вітаміни В₁, В₂ і К, а також молочна й оцтова кислоти. Кисле середовище сприяє кращому засвоєнню еукаріотичними клітинами жирів, вітамінів, іонів заліза і кальцію, затримує розмноження патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів [5, 6].

Кишкові палички почали застосовувати в якості основи біопрепаратів ще з 1918 року у складі мутафлора [1, 14, 17]. Ефективність препарату пов'язували з різким зменшенням утворення в кишечнику токсичних речовин під впливом нормалізованої

© Калініченко С. В., Коротких О. О., Тіщенко І. Ю., 2016

кишкової мікрофлори. У СРСР для розробки пробіотика застосовували штам *E. coli* M-17, який вирощували на молоці. Проте, «коліпростокваша» мала короткотривалий термін зберігання, тому були розроблені нові форми – таблетки, капсули, свічки, що отримали назву «Колібактерин». Зараз кишкові палички є основою таких препаратів як «Нормофлорин», «Коліфлоран», «Севакол», «Мутафлор», «Нормофлор», «Біфікол», «Колібактерин».

Українськими вченими був розроблений і впроваджений пробіотик «А-бактерин» на основі представників роду *Aerococcus*, що володіють широким спектром антагоністичної дії проти грамположитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів [31].

У останні десятиліття для виробництва пробіотичних препаратів активно застосовуються дріжджі, до складу яких входить *Saccharomyces boulardii* [2, 15, 28, 36]. Препарати мають антимікробну дію, обумовлену антагоністичним ефектом відносно патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів: *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida albicans*, *Candida pseudotropicalis* (in vitro також відносно *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Yersinia enterocolitica*).

В якості перспективних конкурентів патогенам увагу дослідників привернули спороутворюючі бактерії роду *Bacillus*, які стабільно виділяються з різноманітних біотопів, в тому числі з організму і тканин теплокровних тварин, комах та рослин [22, 23]. На відміну від біфідобактерій і лактобацил, які тривало персистують в макроорганізмі з утворенням біоплівки, бактерії роду *Bacillus* не колонізують слизові оболонки. Разом з тим вони регулярно потрапляють у травний тракт із зовнішнього середовища і діють на макроорганізм переважно в період надходження: чинять антагоністичну дію на патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми, беруть участь у процесах травлення завдяки ферментативній активності, чинять позитивний вплив на макроорганізм, продукуючи різноманітні біологічно активні речовини. Для штамів цього роду характерні висока стійкість до несприятливих умов зовнішнього середовища, висока ферментативна та антагоністична активність щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому вони є продуцентами біологічно активних речовин і характеризуються тим, що не викликають розвитку патологічного стану у людей. Вищезазначене обумовлює перспективність використання цих бактерій в якості основи для розробки лікувально-профілактичних препаратів. Описано більше 70 різних антибіотиків, утворених бактеріями цього виду (мікобацилін, субтилін, бацилізин, бациломіцин, субтилізин, субспорин та ін.) [1]. При пероральному введенні спори бацил проростають і починається розмноження вегетативних бактеріальних клітин. У результаті цього в верхніх відділах шлунково-

кишкового тракту утворюються зони антагоністичного інгібування патогенних мікроорганізмів і знижується їх кількість, аж до повного зникнення. Зазначені бактерії істотно підвищують неспецифічну резистентність організму, а деякі штами індують синтез ендogenous інтерферону. Спектр біологічної активності аеробних спороутворюючих бактерій включає таку цінну властивість, як їх здатність впливати на імунологічну реактивність макроорганізму, а саме стимулювати активність лімфоцитів на рівні таких мітогенних речовин як фітогемаглютинін і Кон-А, підвищувати активність секреторних імуноглобулінів, підвищувати активність макрофагів та природних кілерних клітин. Крім того, бактерії роду *Bacillus* діють в кишечнику як біокатализатор, продукуючи ферменти, вітаміни та амінокислоти. Найбільш повно і всебічно вивчені види *B. subtilis* і *B. licheniformis*. За останні роки на їх основі розроблено більше десятка ефективних препаратів, які віднесені до покоління пробіотиків, що самоелімінуються [1].

Для виготовлення сучасних пробіотиків найчастіше використовують [1]: *E. coli* M-17, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *Lactococcus lactis* ssp. *cremoris*, *L. lactis* ssp. *lactis*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium acnes*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, *Aerococcus*, *Clostridium butyricum*.

Удосконалення технологічних процесів дозволило впровадити у практику сорбовані пробіотики, в яких бактеріальні штами, що складають їх основу, розміщені на спеціальних субстанціях – сорбентах. Це сприяє транспортуванню активних компонентів до місця призначення і підсилює біологічну активність препаратів [1, 23, 24, 25].

В останні роки велика увага приділяється пошуку пробіотичних штамів, зокрема лакто- та біфідобактерій з імуномодулюючими властивостями, які регулюють розвиток імунної відповіді за рахунок балансування продукції цитокінів Th1/Th2 типів та впливають на розвиток клітинної та гуморальної імунної відповіді, змінюючи продукцію цілої низки імунорегуляторних цитокінів, насамперед Th1-типу (інтерферону- γ та інтерлейкіну-12) [9, 12]. Перспективним напрямком імунокорекції також є розробка нових методів лікування, які передбачають комбіноване застосування пробіотиків з іншими імуномодулюючими препаратами, зокрема препаратами інтерферону та інтерлейкінів (наприклад ІЛ-2), оскільки саме ці біологічно активні речовини є ключовими для адекватної активації імунної системи та спрямування імунної відповіді за клітинним типом [9].

На сьогодні для вирішення проблеми лікування багатьох інфекційних захворювань пробіотики засто-

совуються сумісно з найрізноманітнішими імуностимуляторами, а також противірусними речовинами та цитокінами. Найбільш відомими з таких симбіозів є препарати інтерферону [9, 20]. Однак, даний підхід досить ускладнює технологію виробництва та суттєво підвищує вартість, що, у свою чергу, робить ці комплексні препарати нерентабельними. Відповідно, і застосування на практиці вони мають обмежене [20].

Альтернативним та більш перспективним напрямком стали наукові пошуки безпосередньої модифікації пробіотичних штамів за допомогою клонування генів противірусних білків – рекомбінантних штамів [26, 27]. У 2005 р. на всесвітньому конгресі з гастроентерології в Монреалі були представлені пробіотики нового покоління – препарати, основою яких є рекомбінантні штами мікроорганізмів із заданими властивостями, спроможні стимулювати синтез або продукувати ендогенний інтерферон, і, таким чином, проявляти не лише антагоністичну активність щодо бактеріальних патогенів, але й противірусну активність [39]. Проте суспільство відноситься до продуктів генної інженерії з обережністю. Тому на теперішній момент активно проводиться пошук природних штамів із вираженими імуногенними властивостями.

За існуючою класифікацією пробіотичні препарати для корекції мікробіоценозу поділяються на [7, 29, 38]:

Монопробіотики – одержані на основі одного штамів пробіотичного мікроорганізму.

Асоційовані пробіотики – містять кілька штамів (2-30).

Гетеропробіотики – пробіотики можуть призначатися широкому колу живих організмів (людині, тваринам, птахам, риbam тощо) незалежно від видової приналежності хазяїна, від якого були виділені штами пробіотичних бактерій.

Гомопробіотики – пробіотики призначають представникам того виду хазяїна, з біоматеріалу якого були виділені відповідні штами.

Аутопробіотики – до складу яких входять штами (аутоштами, аутоасоціації штамів) нормальної мікрофлори, ізольовані від конкретної особи та призначені для корекції її мікроекології (кріобанки).

За механізмом дії препарати пробіотиків є багатфакторними лікувальними засобами [1, 4, 7, 20, 21, 25, 29, 33, 38]. Вони мають антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, здійснюють коригуючий вплив на біоценоз та стимулюють репаративні процеси [20, 21, 38]. За формою випуску пробіотики діляться на дві групи – рідкі та сухі [1]. Сухі пробіотики – це ліофілізовані мікроорганізми, які можуть перебувати у порошок, капсулах, таблетках. Термін зберігання сухих препаратів більш тривалий, ніж рідких, до того ж вони менш залежні від умов зовніш-

нього середовища і, таким чином, не вимагають суворого дотримання критеріїв зберігання. Тому багато фірм, особливо зарубіжних, вважають доцільним виробляти саме сухі пробіотики, які також набагато зручніші і в транспортуванні. Брак сухих пробіотиків полягає в тому, що при ліофілізації бактерії втрачають частину своїх корисних властивостей, а після вживання препарату необхідно від 1 до 8-10 годин для переходу бактерій із стану анабіозу в активну форму та початку дії.

Рідкі пробіотики – це бактерії «з активною життєвою позицією», тобто вони зберігають усі свої цінні властивості і починають діяти відразу ж після потрапляння в організм. Більшість дослідників вважає, що краще у складі пробіотиків застосовувати живі культури мікроорганізмів [5, 24, 33]. Проте, по-перше, це вимагає суворого дотримання умов зберігання, по-друге, термін придатності у зазначених препаратах коротший за ліофілізовані аналоги – не більше трьох місяців.

Рідкі форми пробіотиків можуть складатися з [1]:

- бактерій, які знаходяться у фізіологічно активному стані;
- спеціального поживного середовища, що служить джерелом живлення фізіологічно активних бактерій;
- додатково введених інгредієнтів, які підсилюють ефективність препарату (водорозчинні вітаміни, мікро- і макроелементи, амінокислоти тощо);
- метаболітів (продукти життєдіяльності бактерій).

Рідка форма відкриває можливості введення пробіотичних препаратів різними шляхами (вагінально, перорально, інтраназально, ректально тощо). Також вони можуть бути використані для полоскання ротової порожнини, їх можна наносити на шкіру і на волоссяну частину голови в залежності від необхідності відновлення мікроекології різних біологічних ніш.

До відбору пробіотичних штамів для промисловості висуваються певні вимоги (міжнародні стандарти для оцінки штамів) [32, 34, 37, 40]:

1. штами повинні бути виділені від здорових людей або видів тварин, для яких вони будуть призначені, відноситись до виду, який не викликає захворювань, та депоновані у національні або міжнародні колекції;
2. штами повинні мати чітке фізіолого-біохімічне та генетичне маркування (паспорт) як для виключення фальсифікації, так і для періодичного контролю ідентичності вихідних пробіотичних штамів та виробничих культур у процесі їх культивування, причому генетична характеристика штаму має містити дані щодо відсутності позахромосомних спадкових факторів – плазмід, транспозонів, бактеріофагів, а фенотипова – стандартні методи, що дозволяють порівнювати їх біологічні властивості для виключення гетерогенності культур;

3. мати природну стійкість щодо сучасних антибактеріальних препаратів, яка повинна бути обумовлена хромосомною природою;
4. повинні бути безпечними (для генетично модифікованих штамів має бути встановлено відсутність неконтрольованого переносу ДНК, що клонується, та неможливість подальшого широкого розповсюдження гібридної векторної плазмиди);
5. не повинні бути вірулентними, токсигенними, токсичними або продукувати ферменти, що відносяться до факторів патогенності (каталаза, гіалуронидаза, фібринолізин, гемолізін, лецитиназа С), тобто повинні бути нешкідливими для людей, включаючи імунологічну безпеку;
6. повинні мати колонізаційний потенціал (бути стійкими до природних інгібіторів травного тракту – низьких значень рН, жовчних кислот, ферментів травлення, антимікробних субстанцій, синтезованих індиговою мікрофлорою; мати середню адгезивну активність та достатньо високу антагоністичну активність (зони затримки росту не менш ніж 10 мм до відповідних тест-штамів), однак не повинні пригнічувати ріст представників нормофлори – зони затримки росту повинні бути менш ніж 10 мм;
7. бути охарактеризовані за здатністю продукувати корисні для людини біологічно активні речовини (ферменти, вітаміни, кислоти, бактеріоцини, бактеріостатини тощо);
8. мати обґрунтування клінічної корисності:
 - пройти випробування *in vitro* для з'ясування механізму пробіотичного ефекту;
 - повинні спричиняти позитивний вплив на організм хазяїна, підтверджений лабораторними дослідженнями і клінічними спостереженнями;
 - у разі введення у великих кількостях повинні характеризуватися мінімальною здатністю до транслокації з просвіту травного тракту у внутрішнє середовище макроорганізму;
 - за тривалого використання не повинні викликати побічних ефектів;
 - не повинні пригнічувати нормальний мікробіоценоз;
9. повинні мати стабільні характеристики як у клінічному, так і у технологічному плані:
 - зберігати здатність до продукції корисних біологічно активних речовин при «n» кількості пасажів штаму на поживних середовищах;
 - повинні мати високу швидкість росту та розмноження в умовах виробництва;
 - зберігати стандартність і стабільність біологічних властивостей;
10. при розробці комплексних препаратів має бути всебічно обґрунтованим підбір штамів або відповідних інгредієнтів;
11. мати достатню кількість життєздатних бактерій при ліофілізації або тривалому зберіганні;
12. повинні потрапляти в організм людини в активній формі, минаючи тривалі етапи реактивації клітин, що дасть їм змогу одразу проявляти свою біологічну активність, успішно конкуруючи з потенційними патогенами.

Таким чином, до актуальних напрямків удосконалення пробіотиків відносяться:

 - дослідження фізіології перспективних виробничих штамів з метою підбору поживних середовищ для їх культивування;
 - визначення процесів сорбції пробіотичних бактерій як загальнобіологічного процесу;
 - вивчення ролі продуктів метаболізму та біологічно активних речовин мікробної клітини для визначення природи адгезинів і механізму антагоністичної активності;
 - розробка технології виготовлення комплексних препаратів на основі консорціумів бактерій з широким спектром антагоністичної активності;
 - дослідження синергічної та інгібіторної дії різних видів та штамів пробіотичних бактерій;
 - розробка оптимальної форми випуску препаратів (порошок, таблетки із захисним покриттям, капсули, гранули, суппозиторії, мазі, гелі тощо), яка б забезпечувала збереження біологічних властивостей пробіотиків та простоту і зручність їх застосування;
 - вдосконалення методів контролю антагоністичної активності препаратів, що містять життєздатні мікробні клітини, та розробка методів визначення вмісту живих мікроорганізмів;
 - розробка препаратів для корекції мікрофлори не лише кишечника, а й інших відкритих порожнин організму людини.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Англо-русский глоссарий основных терминов по вакцинологии и иммунизации [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2009. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/102172/E92773.pdf
2. Белоусова Е. Л. Saccharomyces boulardii в гастроэнтерологической практике / Е. Л. Белоусова // Гастроэнтерол. – 2009. – № 2. – С. 5-8.
3. Вальшев А. В. Микробная экология пищеварительного тракта человека [Текст] / А. В. Вальшев, Ф. Г. Гильмутдинова // Экология микроорганизмов человека / Под ред. О. В. Бухарина. – Екатеринбург: Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, 2006. – С. 169-290.
4. Войда Ю. В. Микрoэкология человека и роль пробиотических препаратов в терапии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии [Текст] / Ю. В. Войда, Н. Л. Солонина // Annals of Mechnikov Institute. – 2012. – № 2. –

- С. 27-37. [Електронний ресурс] Режим доступу: http://archive.nbu.gov.ua/e-journals/AMI/2012_2/12vyvmcr.pdf
5. Гайдеров А. А. Изучение свойств штаммов *Escherichia coli* M-17 и *Bacillus subtilis* 1719 на модели экспериментального дисбиоза [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07 / А. А. Гайдеров. Российский университет дружбы народов. – М., 2007. – 22 с.
 6. Иркитова А. Н. Эколого-биологическая оценка штаммов *Lactobacillus*, используемых в производстве пробиотических продуктов [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07 / А. Н. Иркитова. Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. – Пермь, 2012. – 22 с.
 7. Калініченко С. В. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів (огляд літератури) [Текст] / С. В. Калініченко // Ан. Мечниківського Інституту. – 2013. – № 3. – С. 5-12. Режим доступу: http://www.irbis-nbu.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbu/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=njuu_all&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I=&S21COLORTERMS=0&S21STR=EJ000019/2013/3
 8. Карташова О. Л. Микрофлора кожи человека [Текст] / О. Л. Карташова, Б. Я. Усвяцов // Экология микроорганизмов человека / Под ред. О. В. Бухарина. – Екатеринбург: Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза, 2006. – С. 61-102.
 9. Кордон Т. І. Принципи створення, механізм дії та клінічне застосування пробіотиків (Огляд) [Текст] / Т. І. Кордон // Ан. Мечниківського інституту. – 2014. – № 4. – С. 8-16. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/ami_2014_4_3.pdf
 10. Краснопольський Ю. М. Пробиотики для терапії і профілактики дисбактеріозів кишечника [Електронний ресурс] / Ю. М. Краснопольський // Укр. мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 9. Режим доступу: <http://doctor.itop.net/ArticleItem.aspx?ArticleId=195>
 11. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза [Текст] / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Х.: ЭДЭНА, 2008. – 100 с. – ISBN 966-8230-17-5.
 12. Мокрозуб В. В. Ефективність застосування штамів лакто- та біфідобактерій з препаратами цитокінів при експериментальній стафілококовій інфекції [Текст]: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.07 / В. В. Мокрозуб; Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного Національної академії наук України. – К., 2014. – 22 с.
 13. Осипенко М. Ф. Применение пробиотиков в лечении патологии внутренних органов [Текст] / М. Ф. Осипенко // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 16-20.
 14. Пат. 2144954 RU, С 12 N 1/21, А 61 К 35/74 Штамм бактерий *Escherichia coli* M 17/p Colar, используемый для получения пробиотического препарата [Текст] / [В. А. Лившиц, В. Л. Чеснокова, В. В. Алешин и др.]. Заявитель В. А. Лившиц. – № 98107308/13. Заявл.: 15.04.1998. Опубл.: 27.01.2000.
 15. Похиленко В. Д. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность (огляд літератури) [Текст] / В. Д. Похиленко, В. В. Перельгин // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 2-3 (32-33). – С. 20-41. Режим доступу: http://www.cbsafety.ru/rus/saf_32_2f.pdf
 16. Пробиотики и пребиотики [Електронний ресурс] // Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). Практические рекомендации. – 2008. Режим доступу: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/5634>
 17. Риженко С. А. Пробиотик «А-бактерин» – уникальное инновационное предложение для оздоровления населения / С. А. Рыженко, Г. Н. Кременчуцкий. [Електронний ресурс] Режим доступу: [http://www.sesobl.dp.ua/clients/sesdp.nsf/\(InfoW\)/DB6935EB9CC3AAAAC22574A30023BDCA?opendocument](http://www.sesobl.dp.ua/clients/sesdp.nsf/(InfoW)/DB6935EB9CC3AAAAC22574A30023BDCA?opendocument)
 18. Соловьева И. В. Изучение биологических свойств новых штаммов рода *Lactobacillus* [Текст] / И. В. Соловьева // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2010. – № 2 (2). – С. 462-468.
 19. Солонина Н. Л. Життєздатність та адгезивні властивості пробіотичних штамів мікробів, що входять до складу ліофілізованих комерційних пробіотиків, використовуваних у практиці [Текст] / Н. Л. Солонина // Annals of Mechnikov Institute. – 2013. – № 1. – С. 61-65. [Електронний ресурс] Режим доступу: http://archive.nbu.gov.ua/e-journals/AMI/2013_1/13snlza.pdf
 20. Скроцька О. І. Використання рекомбінантних мікроорганізмів для створення сучасних пробіотичних препаратів [Текст] / О. І. Скроцька, С. О. Старовойтова, Ю. М. Пенчук, Я. В. Гавриш // Наук. пр. Нац. ун-ту харч. технол. – 2012. – № 42. – С. 41-46.
 21. Старовойтова С. О. Пробиотики – промотори життя XXI століття / С. О. Старовойтова, В. Ю. Горчаков // Наук. вісті НТУУ «КПІ». – 2006. – № 2. – С. 104-114.
 22. Старовойтова С. О. Молочнокислі бактерії – біосорбенти важких металів [Текст] / С. О. Старовойтова, Л. Б. Орябінська, В. Ю. Горчаков // Наук. вісті НТУУ «КПІ». – 2008. – № 1. – С. 108-116.
 23. Старовойтова С. О. Технологія пробіотиків: [підруч. для студ. ВНЗ, які навчаються за напрямом підготовки «Біотехнологія»] [Текст] / С. О. Старовойтова, О. І. Скроцька, Ю. М. Пенчук, Т. П. Пирог; Нац. ун-т харч. технологій. – К.: НУХТ, 2012. – 318 с.

24. Старовойтова С. О. Сучасні аспекти технології іммобілізованих пробіотиків [Текст] / С. О. Старовойтова // Біотехнол. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 9-20.
25. Старовойтова С. О. Імуномодулюючі властивості бактерій роду *Lactobacillus* [Текст] / С. О. Старовойтова, Н. О. Тимошок, В. Ю. Горчаков, М. Я. Співак // Мікробіол. журн. – 2009. – Т. 71, № 3. – С. 41-47.
26. Старовойтова С. А. Пробиотики на основе трансгенных микроорганизмов [Текст] / С. А. Старовойтова, О. И. Скроцкая // Biotechnol. Acta. – 2013. – Т. 6, № 1. – С. 34-45.
27. Старовойтова С. А. Огляд міжнародних проєктів у галузі мікробної екології людини та створення пробіотиків [Текст] / С. А. Старовойтова // Biotechnol. Acta. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 121-131.
28. Ткаченко Е. И. *Saccharomyces boulardii* (Энтерол®) в практике терапевта и гастроэнтеролога / Е. И. Ткаченко, Е. В. Сказываева, Е. Б. Авалуева, С. И. Ситкин // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. – 2010. – № 1. – С. 23-24.
29. Шендеров Б. А. Пробиотики, пребиотики и синбиотики. Общие и избранные разделы проблемы [Текст] / Б. А. Шендеров // Пищевые ингредиенты. Сырье и добавки. – 2005. – № 2. – С. 23-26.
30. Янковский Д. С. Микрофлора и здоровье человека [Текст] / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. – 552 с.
31. Billoo A. G. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea [Electronic resource] / A. G. Billoo // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 28. – P. 4557-4560. ISSN 1007-9327. – Access mode: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/4557.pdf>
32. Characterization Standards for Probiotics [Text] / Guidance for Industry. Early Clinical Trials with Live. Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information [DRAFT GUIDANCE] // University of Maryland School of Medicine. – 2010. – P. 1-17.
33. Ducle H. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use [Text] / [H. Ducle, H. A. Hong, T. M. Barbosa et al.] // Appl. and Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70, № 4. – P. 2161-2171.
34. Hoffmann Diane E. Final Report Federal Regulation of Probiotics: An Analysis of the Existing Regulatory Framework and Recommendations for Alternative Frameworks [Text] / Diane E. Hoffmann // NIH Grant Number: 5R01HG005171-02. November 15, 2012. – 116 p.
35. Martinez R. C. R. In vitro evaluation of gastrointestinal survival of *Lactobacillus amylovorus* DSM 16698 alone and combined with galactooligosaccharides, milk and/or *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12 [Text] / R. C. R. Martinez // Int. J. Food Microbiol. – 2011. – Vol. 149. – P. 152-158.
36. Pilipenko V. I. Probiotics as signaling molecules: *Saccharomyces boulardii* [Text] / V. I. Pilipenko // Clinical gastroenterol. and gemetol. – 2008. – № 6. – P. 456-462.
37. Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation [Text] / World Health Organization. Food and agriculture organization of the united nations. Rome, 2006. – 56 p. – ISSN 0254-4725.
38. Vamanu E. Viability of the *Lactobacillus rhamnosus* IL1 strain in simulated gastrointestinal conditions [Text] / E. Vamanu, A. Vamanu // Int. J. Pharmacol. – 2010. – Vol. 6. – P. 732-737.
39. Venugopalan V. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use [Text] / V. Venugopalan, A. Shriner Kimberly, A. Wong-Beringer // Emerging Infectious Dis. – November 2010. – Vol. 16, № 11. – P. 1661-1665.
40. Toteja G. S. ICMR-DBT. Guidelines for evaluation of probiotics in food [Text] / G. S. Toteja // Ind. Council of Med. Res. – New Delhi, 2011. [Електронний ресурс]. Режим доступу: www.icmr.nic.in
41. Wenner M. Going with his gut bacteria [Text] / M. Wenner // Sci. Amer. – 2008. – July. – P. 90-92.

УДК 616.2:316-092.9:579.861.2**С. В. Калиниченко, О. О. Коротких, И. Ю. Тищенко****СОВРЕМЕННЫЕ ПУТИ СОЗДАНИЯ И УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПРОБИОТИКОВ**

Статья посвящена актуальным направлениям усовершенствования пробиотиков, таким как: исследование физиологии перспективных производственных штаммов бактерий с целью подбора питательных сред для их культивирования; определение процессов сорбции пробиотических бактерий как общебиологического процесса; изучение роли продуктов метаболизма и БАВ микробной клетки для определения природы адгезинов и механизма антагонистической активности; разработка технологий изготовления комплексных препаратов на основе консорциумов бактерий с широким спектром антагонистической активности; исследование синергического и ингибиторного действия разных видов и штаммов пробиотических бактерий; усовершенствование методов контроля антагонистической активности препаратов, которые содержат жизнеспособные микробные клетки и разработка методов их определения; создание препаратов для коррекции микрофлоры не только кишечника, но и других открытых полостей организма человека.

Ключевые слова: пробиотики; микробиоценоз; антагонистическое действие; нормальная микрофлора; коррекция микрофлоры; антибиотические вещества; человеческие биоактивные вещества

UDC 616.2:316-092.9:579.861.2**S. V. Kalinichenko, O. O. Korotkykh, I. Yu. Tishchenko****THE TOPICAL AREAS OF CREATION AND IMPROVEMENT OF PROBIOTICS (REVIEW)**

The article describes the topical areas of improvement of probiotics, such as: study of the physiology of promising industrial strains in order to select nutrient media for their cultivation; determination of sorption processes of probiotic bacteria as a general biological process; study of the role of metabolic products and biologically active substances of microbial cells to define the nature of the adhesins and the mechanism of antagonistic activity; development of technology for the manufacture of complex products based on consortia of bacteria with a wide spectrum of antagonistic activity; research and synergistic inhibitory effects of various species and strains of probiotic bacteria; improved methods of control of antagonistic activity of preparations containing viable microbial cells and the development of methods for the determination of living organisms and the development of drugs for the correction of the intestinal microflora is not only, but also other open cavities of the human body.

Key words: probiotics; microbiocenosis; antagonistic effect; normal microflora; correction of microflora; antibiotic substances; human bioactive substances

Адреса для листування:
61102, м. Харків, вул. Куликівська, 12.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.11.2015 р.