БИФИДОБАКТЕРИИ И ЛАКТОБАЦИЛЛЫ КАК ОПТИМАЛЬНАЯ ОСНОВА СОВРЕМЕННЫХ ПРОБИОТИКОВ

Д.С. Янковский, Г.С. Дымент
Компания «ОД Пролисок», г. Киев

Резюме. *Основной группой микроорганизмов, используемых в составе современных пробиотических препаратов и продуктов, являются молочнокислые бактерии родов Bifidobacterium и Lactobacillus. Это обусловлено постоянным присутствием данных таксонов прокариот в составе нормобиоценозов человека и накоплением огромного количества данных, свидетельствующих о ключевой физиологической роли бифидобактерий и лактобацилл в функционировании микроэкологической системы здоровых людей. На основе живых клеток бифидобактерий создан огромный ассортимент препаратов, предлагаемых для коррекции дисбиотических нарушений, лечения острых и хронических кишечных инфекций, аллергий, иммунодефицитов и др. Данные, касающиеся пробиотической активности лактобацилл, неуклонно расширяются. Известна высокая иммуномодулирующая активность лактобациллярных пробиотиков, что обусловливает их эффективность при лечении инфекционных заболеваний различной этиологии, гастроэнтерологических, онкологических и других патологий. Разработанный арсенал бакпрепаратов, объединенных под названием «Мультипробиотики группы «Симбитер», отличается от других бактериотерапевтических средств мультикомпонентным составом и широким набором пробиотических свойств. Их базовая микрофлора представлена сахаролитическими бактериями родов: Bifidobacterim, Lactobacillus, Lactococcus и Propionibacterium. Эти микроорганизмы соединены в мультикомпонентный многофункциональный симбиоз с использованием принципиально новой микробиологической технологии, специально разработанной для конструирования мультипробиотиков с широким спектром биотерапевтических активностей. Благодаря рациональному подбору штаммов, установлению оптимальных концентрационных соотношений между ними и использованию эффективных биологических стимуляторов из родов Propionibacterium и Acetobacter, физиологические активности каждого компонента суммируются, обеспечивая концентрирование в препарате высокого пробиотического потенциала. Симбитер обладает высокой антагонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе наиболее распространенных в современных условиях полиантибиотикорезистентных нозокомиальных штаммов.*

Ключевые слова: *нормобиоценоз, бифидобактерии, лактобациллы, бактериотерапевтические препараты, мультипробиотики группы «Симбитер».*

Основной группой микроорганизмов, используемых в составе современных пробиотических препаратов и продуктов, являются молочнокислые бактерии родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Это обусловлено постоянным присутствием данных таксонов прокариот в составе нормобиоценозов человека и накоплением огромного количества данных, свидетельствующих о ключевой физиологической роли бифидобактерий и лактобацилл в функционировании микроэкологической системы здоровых людей.

Граммположительные, аспорогенные, сахаролитические бактерии, относящиеся к родам *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, составляют физиологическую основу первичного толстокишечного нормобиоценоза, формирующегося у здорового новорожденного еще в неонатальном периоде, и нормофлору взрослых людей всех возрастов. В процессе старения организма наблюдается лишь некоторое снижение концентрации и биологической активности сахаролитической флоры, что обусловлено возрастными метаболическими, гормональными и иммунными изменениями. В кишечном биоценозе здоровых детей грудного возраста, находящихся на естественном вскармливании, бифидобактерии и лактобациллы составляют до 99% всей микробной популяции, а в кишечнике здоровых взрослых — до 95% [3,5,23,28,46,47].

Наиболее важными физиологическими функциями бифидобактерий и лактобацилл в организме хозяина является участие в обменных процессах и реализации колонизационной резистентности. Обменная функция лактофлоры осуществляется за счет многообразной биосинтетической активности, участия в пищеварении, метаболизме желчных кислот, холестерина, гормонов, ксенобиотиков, канцерогенов и др. [4,34,46,47].

Участие индигенной лактофлоры в противоинфекционной защите организма человека реализуется как прямым воздействием на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы путем синтеза антимикробных компонентов (органических кислот, антибиотиков, бактериоцинов, лизоцима, перекиси водорода), конкуренции за питательные ингредиенты и сайты адгезии, так и косвенно — посредством стимуляции иммунной системы [1,4,21,23,25,34].

В результате закисления среды кишечника улучшается всасывание железа, кальция, витамина D, тормозятся гнилостные процессы, инактивируются многие вредные ферменты, предотвращается всасывание аммиака и других токсических метаболитов [3,4,21,23,25,33,46,47].

Кроме того, органические кислоты, синтезируемые бифидобактериями и лактобациллами, являются ценным энергетическим субстратом для колоноцитов, улучшающим их трофику.

Общепризнано, что ключевым физиологическим компонентом толстокишечного биоценоза здорового человека любого возраста являются лактобактерии рода *Bifidobacterium*. Это облигатно-анаэробные, граммположительные, неподвижные, аспорогенные, сахаролитические бактерии. Активно ферментируют углеводы с образованием уксусной и молочной кислоты, преимущественно в соотношении 3:2. Отдельные штаммы могут накапливать в среде культивирования также небольшие количества муравьиной и янтарной кислоты. Бифидобактерии не

синтезируют каталазу, углекислый газ, сероводород, не восстанавливают нитраты в нитриты, не разжижают желатин. Известна способность бифидобактерий синтезировать отдельные аминокислоты и витамины, полисахариды и другие биологически активные метаболиты [3,5,38, 48,49,51]. Однако следует учитывать, что эти свойства имеют внутривидовые различия и значительно варьируют у штаммов одного вида. Большинство бифидобактерий сами нуждаются в различных витаминах, аминокислотах и других факторах роста. Так, при культивировании в искусственных средах бифидобактерии нуждаются в биотине, пантотеновой кислоте, цистеине, рибофлавине, пуриновых и пиримидиновых основаниях, пептидах, аминосахарах, коферменте А, олигосахаридах, ненасыщенных жирных кислотах и др. [2].

Являясь важным физиологическим компонентом нормофлоры толстой кишки, бифидобактерии улучшают процессы гидролиза и абсорбции липидов, протеинов, углеводов, участвуют в минеральном обмене, препятствуют адгезии и колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами [3,5,46].

Из 24 видов, составляющих согласно современной классификации род *Bifidobacterium*, 5 видов чаще других выделяются из кишечника здоровых людей и считаются наиболее физиологическими для организма человека: *B. bifidum, B. longum, B. infantis, B. breve и B. adolescentis* [3,5]. Наиболее часто в составе пробиотиков встречаются представители видов *B. bifidum и B. longum*, что, очевидно, обусловлено их широким распространением в биотопах человека.

На основе живых клеток бифидобактерий создан огромный ассортимент препаратов, предлагаемых для коррекции дисбиотических нарушений, лечения острых и хронических кишечных инфекций, аллергий, иммунодефицитов и др. [3,5,6,35].

При отборе бифидобактерий в состав бактериотерапевтических препаратов особое внимание уделяется их антагонистической активности, кислотообразующей способности, спектру ферментируемых углеводов, синтезу витаминов и полисахаридов, адгезивным и иммуномодулирующим свойствам. Данные виды биологической активности значительно отличаются не только у различных видов бифидобактерий, но и имеют заметные внутривидовые колебания.

Строгий анаэробиоз и высокая требовательность к составу питательной среды преобладающего числа штаммов бифидобактерий затрудняют выделение многих физиологически ценных биовариантов, их культивирование в искусственных условиях и создание на основе живой биомассы высокоэффективных пробиотиков.

Природная полиауксотрофность бифидофлоры, биосинтетическая недостаточность и потребность в строго анаэробных условиях роста активизировала работы в направлении разработки методов поддержания жизнеспособности бифидных изолятов in vitro. Данные работы преимущественно основаны на разработке новых сред культивирования, обогащенных ростстимулирующими компонентами и селекции кислородрезистентных мутантов бифидобактерий [2].

Для стимуляции роста бифидобактерий широко используют экстракты дрожжей, гидролизаты белка, кукурузный, соевый и морковный экстракты, аминосахара, минеральные компоненты [2].

На наш взгляд, данные методы не являются достаточно эффективными, поскольку введение в биотопы человека накопленной в богатых средах биомассы может затруднять адаптацию бифидобактерий в макроорганизме и приводить к утрате важных видов пробиотической активности. Использование аэробных мутантов бифидофлоры вызывает еще больше вопросов, поскольку ставит под сомнение адекватное поведение генетически измененных культур в организме человека.

Предлагается также активизация бифидобактерий путем введения в среды культивирования β-галактозидазы, что способствует трансгликозилированию лактозы и накоплению в среде олигосахаров, обладающих бифидогенными свойствами [2,44]. Проблематичность широкого применения данного метода связана с трудностью обеспечения достаточной микробиологической чистоты используемого фермента.

Наиболее интересными и перспективными являются работы по интенсификации роста бифидобактерий в экзогенных условиях путем совместного культивирования их с микроорганизмами других видов, способных их стимулировать за счет защиты от кислорода и синтеза ростовых компонентов [34,44]. Наиболее часто бифидобактерии выращивают с другими группами лактофлоры (*Lactobacillus acidophilus, Lactococcus lactis, Streptococcus salivarius ssp. thermophilus* и др.). В таких культурах регистрируется временное увеличение активности бифидобактерий. Однако из-за сходной требовательности компонентов комплексного препарата к составу среды, активизирующий эффект быстро трансформируется в индифферентное развитие отдельных штаммов ассоциации, в последующем переходящее в ингибирование бифидобактерий, менее конкурентоспособных по сравнению с другими группами лактофлоры.

Известно много работ по использованию в качестве стимулятора бифидобактерий дрожжей. Но в современных условиях, в связи с широким распространением микозов, применение дрожжей в составе пробиотиков стало проблематичным.

Работами авторов показана возможность эффективной стимуляции роста и биологической активности бифидофлоры путем использования особых рас пропионовокислых и уксуснокислых бактерий [41,46].

Полученные нами штаммы пропионовокислых бактерий не только стимулируют рост и активность бифидофлоры, но и рационально дополняют комплексную культуру новыми пробиотически ценными свойствами [46].

Абсолютно безопасные для здоровья человека облигатно аэробные бактерии рода *Acetobacter*, отличающиеся уникальной биосинтетической потенцией, оказались особо мощными биостимуляторами бифидобактерий. Ранее целесообразность применения в качестве биологических стимуляторов бифидофлоры ацетобактерий была подтверждена нами при разработке бифидосодержащего бакпрепарата «Симбилакт» и кисломолочного продукта «Бифивит» [46]. В последние годы с их использованием разработан широкий ассортимент пробиотиков нового поколения (мультипробиотиков группы «Симбитер»), высокая эффективность которых убедительно доказана клинически [7,9,10,16,17,21-23,25,28, 29,31,32,42,45,46].

Физиологически ценным компонентом биоценозов человека являются лактобациллы. *Lactobacillus* представляют собой большой род молочнокислых бактерий, включающий около 50 видов палочковидных микробов, как с гомоферментативным, так и с гетероферментативным типом углеводного метаболизма.

Эти облигатно или факультативно анаэробные молочнокислые бактерии широко распространены в организме человека. Лактобациллы обнаруживаются во всех биотопах пищеварительного тракта, начиная с ротовой полости и завершая прямой кишкой, являются доминирующей флорой влагалищного биотопа. В толстой кишке концентрация лактобацилл достигает 10^{10} КОЕ/г [4,15, 19, 24, 46,47].

Спектр физиологических функций лактобациллярных популяций, колонизирующих биотопы человека, удивительно широк. За счет синтеза молочной кислоты, перекиси водорода, лизоцима, антибиотикоподобных компонентов, лактоцинов, молочнокислые бациллы подавляют жизнедеятельность многих патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Кроме того, они активно конкурируют с потенциально патогенной флорой за питательные вещества и сайты адгезии на эпителии, а также стимулируют иммунную систему хозяина [4,14, 15,18,19,46,47].

В кооперации с бифидобактериями лактобациллы участвуют в пищеварительной, биосинтетической, детоксицирующей и других функциях нормофлоры человека. Вносят значительный вклад в метаболизм белков, жиров, углеводов, нуклеопротеидов, желчных кислот, холестерина, гормонов, оксалатов. Способны деградировать отдельные токсины, канцерогены, аллергены. Препятствуют всасыванию токсичных продуктов метаболизма, в первую очередь аммиака и отдельных аминов, предупреждают избыточное развитие гнилостных процессов в кишечнике, инактивируют вредные, в том числе канцерогенные, ферменты [14,15,19,24,38,52].

Из биотопов человека наиболее часто выделяется 6 видов лактобацилл: *L. acidophilus, L. casei, L. plantarum, L. fermentum, L. brevis и L. salivarius* [19,46,47]. Все эти микроорганизмы имеют как межвидовые, так и внутривидовые различия по большинству свойств. Поэтому общая концентрация клеток *Lactobacillus* в определенном биотопе не является надежным показателем высокого физиологического потенциала данной популяции. Важное значение имеют ее биологические свойства, в частности, антагонизм по отношению к потенциальным патогенам и ферментативная активность [18].

Исследования последних лет показали, что при ферментации углеводов лактобациллы способны синтезировать помимо молочной кислоты, являющейся главным продуктом брожения, еще ряд дополнительных соединений: пируват, ацетат, ацетоуксусную и пропионовую кислоту, манитол, 2,3-бутандиол и др. [4]. Чрезвычайно широким является спектр синтезируемых лактобациллами бактериоцинов: лактоцин, плантацин, плантарицин, курвацин, ацидоцин, амиловорин, баварицин, казеицин, сакацин и др. [8]. Большинство лактоцинов отличаются широким спектром действия и ингибируют рост многих видов условно-патогенных граммположительных микроорганизмов, в частности *Listeria monocytogenes, Clostridium botulinum, Clostridium sporogenes, Staphylococcus aureus, Enerococcus faecalis, Bacillus spp.* и др. [8]. Этим можно объяснить высокие колонизационные свойства лактобацилл и их важную регулирующую функцию в поддержании физиологического микробного баланса в биоценозах.

Первым видом лактобацилл, используемым в составе бактериотерапевтических препаратов, явилась болгарская палочка (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*). Еще в начале прошлого века И.И. Мечников на основе болгарской палочки разработал первый бактериотерапевтический препарат «Лактобациллин», который предлагал для подавления гнилостных процессов в кишечнике и продления жизни.

Позже было установлено, что болгарская палочка при пероральном приеме препаратов не способна достигать в активном состоянии толстой кишки и в ней функционировать. Однако препараты, содержащие данный вид лактобацилл, до сих пор применяются в бактериотерапии. В частности, указывается на возможность с помощью этих препаратов улучшать усваивание лактозы больными с α-галактозидазной недостаточностью. Предполагается, что при разрушении клеток болгарской палочки в тонкой кишке высвобождается большое количество β-галактозидазы, которая может выполнять функцию кишечного фермента [24]. Кроме того, установлено, что фрагменты клеточной стенки *L. delbrueckii ssp. bulgaricus* являются активными иммуностимуляторами. На основе этих компонентов созданы специальные препараты, используемые в онкологии [24]. Вместе с тем, следует учитывать, что углеводный метаболизм болгарской палочки направлен исключительно на синтез молочной кислоты в форме D-изомера, который не метаболизируется лактатдегидрогеназой человека и может вызывать ацидозы, особенно у новорожденных и детей раннего возраста.

В последние десятилетия в составе пробиотиков, в основном, используются виды лактобацилл, в норме колонизирующие биотопы человека. При этом лидером по частоте применения являются лактобациллы вида *Lactobacillus acidophilus*, что обусловлено частым выделением ацидофильной палочки из организма здоровых людей и установлением многими исследованиями высокой антагонистической активности отдельных штаммов данного вида по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам [11,12,14,18,19,43]. Преобладающее число современных лактобациллярных пробиотиков содержит штаммы ацидофильной палочки [20,24,28,30,36,37,46].

При обосновании состава пробиотиков следует учитывать, что антагонизм ацидофильных лактобацилл, как и других микроорганизмов, является штаммовым признаком и активные антагонисты встречаются достаточно редко. При определении антимикробной активности не всегда учитывается высокая кислотообразующая способность *L. acidophilus* в углеводсодержащих средах. Накапливаемая в высокой концентрации молочная кислота может препятствовать росту кислотолабильных потенциальных патогенов в искусственных средах, но не в биотопах человека, в которых особенности развития микрофлоры резко отличаются от жизнедеятельности в экзогенных условиях. Поэтому не все результаты, получаемые в экспериментах in vitro, можно однозначно экстраполировать на поведение пробиотической микрофлоры в экосистемах человека.

Большое значение имеет способность отдельных штаммов лактобацилл синтезировать, кроме кислот, другие антимикробные компоненты, в частности антибиотики, бактериоцины, перекись водорода, лизоцим и другие. Кроме того, важным ингибирующим фактором является активный рост лактобацилл с накоплением высокого уровня популяций клеток, конкуренция за лимитируемые питательные вещества и места адгезии на эпителии. Все эти факторы должны учитываться при подборе лактобацилл в состав пробиотиков.

Кроме *L. acidophilus* в составе современных бактериотерапевтических препаратов используются лактобациллы видов *L. casei, L. plantarum, L. fermentum*. Эти микроорга-

Таблица 1

Биологические свойства видов лактобацилл, используемых в составе мультипробиотиков группы «Симбитер»

Показатель	**L.delbrueckii ssp.bulgaricus**	**L.acidophilus**	**L.gasseri**	**L.casei**	**L.plantarum**	**L.helveticus**	**L.fermentum**	**L.salivarius**	**L.brevis**
G+C, mol%	50	36	34	46	45	39	53	35	45
Ферментация :									
Амигдалин	—	+	+	+	+	—	—	—	—
Арабиноза	—	—	—	±	±	—	±	—	+
Целлобиоза	—	+	+	+	+	—	±	—	—
Фруктоза	+	+	+	+	+	±	+	+	+
Галактоза	—	+	+	+	+	+	+	+	±
Глюкоза (кислота)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Глюкоза (газ)	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Глюконат	—	—	—	+	+	—	+	—	+
Лактоза	+	+	±	+	+	+	+	+	±
Мальтоза	—	+	±	+	+	±	+	+	+
Маннит	—	—	—	+	+	—	—	+	±
Манноза	—	+	+	+	+	±	+	—	—
Мелецитоза	—	—	—	±	±	—	—	—	—
Мелибиоза	—	±	±	—	+	—	+	+	+
Рафиноза	—	±	±	—	+	—	+	+	±
Рамноза	—	—	—	±	—	—	—	±	—
Рибоза	—	—	—	+	+	—	+	—	+
Салицин	—	+	+	+	+	—	—	±	—
Сорбит	—	—	—	+	+	—	—	—	—
Сахароза	—	—	+	+	+	—	+	+	±
Трегалоза	—	±	±	+	+	—	±	+	—
Ксилоза	—	—	—	—	±	—	±	—	±
Эскулин	—	+	+	+	+	—	—	±	±
Изомер лактата	D	DL	DL	L(+)	DL	DL	DL	L(+)	DL
Тип брожения	Гликолиз	Гликолиз	Гликолиз	Гликолиз или пентозофосфатный		Гликолиз	Пентозофосфатн.	Гликолиз	Пентозофос.
Каталаза, пероксидаза, цитохромы	Отсутствуют у всех видов								
Отношение к O_2	Облигатные и факультативные анаэробы								
Выживание клеток в желудочном соке, %	34,5±2,23	56,9±6,56	49,8±5,09	78,7±3,22	73,4±7,02	39,8±4,22	66,5±4,98	49,9±5,71	51,5±2,14
Резистентность клеток к 0,4% фенола, %	37,8±4,92	93,3±3,17	48,6±5,12	90,8±6,12	89,9±5,35	40,4±3,98	91,6±6,04	51,7±4,87	62,8±7,15
Резистентность клеток к 30% желчи, %	51,5±7,10	95,0±2,89	61,3±4,69	96,3±2,19	94,8±4,55	59,6±3,75	90,7±4,80	49,3±3,06	53,8±6,47
Продукты брожения	лактат	лактат	лактат	лактат ацетат	лактат ацетат	лактат	лактат ацетат этанол CO_2	лактат	лактат ацетат, этанол, CO_2
NH3 из аргинина	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Рост при t, °C:									
15	—	—	—	+	+	+	+	—	+
45	+	+	+	—	—	+	±	+	—
Размер клеток, мкм	0,5-0,8 : 2-9	0,6-0,9 : 1,5-6,0	0,6-0,8: 3,0-5,0	0,7-1,1: 2,0-4,0	0,9-1,2: 3,0-8,0	0,5-0,7: 4,0-7,0	0,5-0,9: 1,5-3,5	0,6-0,9: 1,5-5,0	0,7-1: 2,0-4,0
Показатель	L.delbrueckii ssp.bulgaricus	L.acidophilus	L.gasseri	L.casei	L.plantarum	L.helveticus	L.fermentum	L.salivarius	L.brevis
Синтез лизоцима	—	±	—	±	±	—	+	—	—
Группа	Термобактерии			Стрептобактерии		Термобактерии	β-бактерии	Термобактерии	β-бакт.
Свертывание молока, ч	3-6	3-6	16-24	48-72	48-72	4-6	Более 72	6-8	Более 72
Синтез экзополисахаридов, %	0,9-1,6	0,4-1,8	0-0,4	0-1,2	0-1,0	0,4-1,3	0-0,8	0,2-1,4	0-0,5
Инднкс адгезивности	1,87±0,53	2,91±0,86	0,98±0,17	4,12±1,03	3,89±0,77	1,99±0,43	4,05±1,16	2,88±0,56	2.68±0,75

Таблица 2

Биологические свойства отдельных видов бифидобактерий, используемых в составе мультипробиотиков группы «Симбитер»

Показатель	B.bifidum	B.longum	B.infantis	B.breve	B.adolescentis
G+C, mol%	58	58	58	58	58
Ферментация углеводов:					
Инулин	—	—	—	±	±
Арабиноза	—	+	—	—	+
Целлобиоза	—	—	—	±	+
Фруктоза	+	+	+	+	+
Галактоза	—	+	+	+	+
Глюкоза	+	+	+	+	+
Глюконат	—	—	—	—	+
Лактоза	+	+	+	+	+
Мальтоза	—	+	+	+	+
Маннит	—	—	—	±	±
Манноза	—	±	±	+	±
Мелецитоза	—	+	—	±	+
Мелибиоза	±	+	+	+	+
Рафиноза	—	+	+	+	+
Рамноза	—	+	—	—	—
Рибоза	—	+	+	+	+
Салицин	—	—	—	+	+
Сорбит	—	—	—	±	±
Сахароза	—	+	+	+	+
Трегалоза	—	—	—	±	±
Ксилоза	—	±	±	—	+
Крахмал	—	—	—	—	+
Изомер лактата	L(+)	L(+)	L(+)	L(+)	L(+)
Тип брожения	Фруктозо-6-фосфатный шунт (фосфокетолазный путь)				
Каталаза, пероксидаза, цитохромы	Отсутствуют у всех видов				
Отношение к O_2	Облигатные анаэробы				
Защита от O_2 и его производных:					
Супероксиддисмутаза	±	±	±	±	±
Mn^{2+}	±	±	±	±	±
Продукты брожения: лактат ацетат	 0,59±0,041 1,23±0,245	 0,37±0,008 0,66±0,119	 0,41±0,012 0,79±0,096	 0,26±0,017 0,60±0,078	 0,64±0,123 1,09±0,213
Пределы pH	5,5-8,0	5,5-8,0	5,5-8,0	5,5-8,0	5,5-8,0
Рост при t, °C:					
20 (min)	+	+	+	+	+
45–50 (max)	+	+	+	+	+
Морфология клеток	Аморфоподобные гантелевидные палочки	Удлиненные тонкие палочки	Не имеют характерной формы	Тонкие короткие палочки	Более крупные клетки
Уреазная активность	±	—	+	—	—
Группа	B	B	B	B	B
Свертывание молока, ч	96 и более	96 и более	96 и более	96 и более	96 и более
Индекс адгезивности	4,38±1,16	5,07±0,98	3,92±1,05	3,56±1,20	3,44±0,47

низмы также часто выделяются из различных биотопов здоровых людей, прежде всего кишечника, ротовой полости и урогенитального тракта [46].

Лактобациллы видов *L. casei и L. plantarum* относят к группе стрептобактерий, что связано с расположением их клеток в виде длинных цепочек. Одной из особенностей данных видов лактобацилл является высокая резистентность к желчи и хлористому натрию, что способствует успешному преодолению агрессивных проксимальных участков пищеварительного тракта и достижению в жизнедеятельном состоянии толстой кишки. Стрептобактерии обладают высокой ферментативной активностью, сбраживают широкий спектр углеводов с образованием в качестве главного продукта физиологически активного L+-изомера молочной кислоты (табл.1). Отдельные штаммы синтезируют антибиотикоподобные субстанции, активные относительно многих потенциально патогенных микробов, а также перекись водорода и другие ингибиторы. Установлено, что лактобациллы видов *L. casei и L. plantarum* обладают наиболее высокими адгезивными свойствами, в то время как бактерии вида *L. acidophilus* обычно низкоадгезивны или полностью лишены этого свойства [19].

Лактобациллы вида *L. fermentum* представляют собой гетероферментативные организмы, синтезирующие при ферментации углеводов, помимо молочной кислоты, ацетат, ароматические соединения и другие продукты. Являются частыми обитателями влагалищного биотопа здоровых женщин репродуктивного возраста. Многие влагалищные лактобациллы данного вида синтезируют перекись водорода и лизоцим, являющиеся одними из факторов, способствующих реализации колонизационных свойств данной группы лактофлоры.

Как правило, индигенные лактобациллы, колонизирующие биотопы человека, отличаются от других видов лактобацилл, в частности болгарской палочки, высокой резистентностью к лизоциму и пищеварительным сокам [19].

Данные, касающиеся пробиотической активности лактобацилл, неуклонно расширяются. Известна высокая иммуномодулирующая активность лактобациллярных пробиотиков, что обусловливает их эффективность при лечении инфекционных заболеваний различной этиологии, гастроэнтерологических, онкологических и других патологий [13–15,24,40].

В таблицах 1 и 2 приведены биологические свойства лактобацилл и бифидобактерий, используемых в составе мультипробиотиков группы «Симбитер».

Идея И.И. Мечникова использовать антагонистически активные штаммы лактобацилл (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*) для подавления гнилостной микрофлоры в толстой кишке получила свое дальнейшее развитие в разработке ряда пробиотиков на основе самых различных видов микроорганизмов, в том числе условно-патогенных. После приема таких пробиотиков рекомендуется долечивание лакто- и бифидосодержащими препаратами.

Это привело к распространению полипрагмазии в пробиотикотерапии, одновременному назначению одному больному по нескольку бактерийных препаратов, не акцентируя внимание на непредсказуемости стратегии поведения в организме больного введенного комплекса различных штаммов и их взаимодействии не только с организмом пациента, но и между собой. Данный подход и в настоящее время некоторыми практикующими педиатрами рассматривается как практически безальтернативный.

Современный уровень знаний в области микробной экологии человека позволяет утверждать, что в нормофизиологических условиях все компоненты биоценоза, в том числе и условно-патогенные, играют важную роль в функционировании микроэкосистемы. Однако хорошо известно, что роль этих компонентов неоднозначна. Основная функция принадлежит доминирующей в микробной экосистеме здорового человека анаэробной сахаролитической флоре. Поэтому мы склонны полагать, что дальнейшее расширение ассортимента пробиотиков на основе факультативной или транзиторной микрофлоры не является обоснованным.

Несмотря на то, что введение в организм человека отдельных видов условно-патогенной флоры может сопровождаться кратковременным положительным эффектом за счет формирования закономерного иммунного ответа на вторжение чужеродного микробного агента, дальнейшие последствия для здоровья человека непредсказуемы и часто могут быть тяжелыми, особенно если учесть высокую резистентность данных микроорганизмов, в частности энтерококков, эшерихий, дрожжей и аэробных бацилл, к большинству современных антибиотиков и способность легко передавать это свойство, причем зачастую в комплексе со многими другими агрессивными свойствами, близко- и далекородственным вредным микробам, обитающим в пищеварительном тракте больного [27,46,47].

Нет также оснований отрицать, что многие условно-патогенные микроорганизмы обладают рядом полезных для здоровья человека свойств. В частности, они могут подавлять рост некоторых болезнетворных микробов, синтезировать витамины, ферменты, незаменимые аминокислоты, что позволило промышленно использовать их в качестве продуцентов антибиотиков и других биологических соединений. Однако опасность искусственной колонизации организма человека живыми клетками потенциальных патогенов значительно выше той пользы, которую можно из этого извлечь. Основной и наиболее важной задачей пробиотикотерапии является возвращение больному человеку его собственных здоровых биоценозов, а, соответственно, и созданных Природой дружественных отношений с внешним микробным миром.

В ранее опубликованных статьях мы уже неоднократно обращались к вопросу об опасности широкого применения условно-патогенных пробиотиков в медицине, прежде всего в педиатрии и неонатологии [21,23,25,27,46].

Накопленные за последние годы научные данные свидетельствуют, что только на основе более глубокого изучения сформированной эволюционно, вследствие многовековой адаптации жизни человека в мире микробов, естественной микробной экосистемы, предусматривающей поддержание дружественных взаимовыгодных отношений человека с собственной микрофлорой и внешним микромиром и рационального использования этих закономерностей на практике, возможно создание эффективных и безопасных микробных препаратов. Дальнейшее же расширение использования препаратов, содержащих условно-патогенные, в том числе нетипичные для нормофлоры микроорганизмы, будет способствовать только углублению конфликта между человеком и микрофлорой, дальнейшему развитию неблагоприятных микробиологических нарушений, как в организме человека, так и во внешней среде, появлению новых возбудителей инфекций, росту бактерионосителей и пациентов, страдающих различными «болезнями цивилизации». Ошибочность данной стратегии с учетом современного уровня знаний становится все более очевидной.

Распространенным аргументом разработчиков условно-патогенных пробиотиков и сторонников их применения является утверждение о том, что среди всех предста-

вителей микробиоты человека встречаются патогенные варианты. При этом в качестве довода приводятся немногочисленные (но сенсационные) публикации, касающиеся выявления отдельных видов лактобацилл в крови иммуноослабленных пациентов с инфекционным эндокардитом [50,53].

Учитывая сложный характер взаимоотношений микрофлоры человека с хозяином, особенно в патофизиологических условиях, можно согласиться с тезисом о потенциальной патогенности относительно человека (в определенных клинических ситуациях) любого компонента пристеночной микробиоты. Но при этом следует особо подчеркнуть, что потенциал возможной патогенности у различных видов аутофлоры резко различается. В частности, возможность проявления агрессии относительно хозяина лактобациллами или бифидобактериями (имеющими статус GRAS и длительную историю безопасного применения) ничтожно мала по сравнению с эшерихиями, энтерококками, бактероидами и другими группами признанной дисбиозной флоры.

При этом мы считаем необходимым более подробно остановиться на анализе информации, касающейся потенциальной патогенности лактобацилл, поскольку эти данные все чаще используются в спекулятивных целях при рекламе условно-патогенных пробиотиков.

Отдельные высказывания о том, что лактобациллы являются «пробуждающимися» возбудителями ряда заболеваний [50], не достаточно обоснованны. Основным доводом авторов посвященных этому вопросу публикаций [50,53] является обнаружение лактобацилл, преимущественно вида *L. rhamnosus*, в небольшом количестве случаев в крови пожилых и иммуноослабленных пациентов с эндокардитом, развившимся, в частности, после манипуляций с зубами. При этом особый акцент ставится на способность лактобацилл, выделенных из очага поражения, вызывать агрегацию тромбоцитов за счет связывания отдельных белков, в том числе фибронектина и фибриногена.

Однако способность связываться с клетками человека (энтероцитами, эритроцитами, тромбоцитами и др.), то есть проявление адгезивных свойств, принято рассматривать в качестве одного из наиболее важных физиологических свойств аутофлоры человека, поскольку позволяет ей надолго сохраняться в составе микробиоценозов.

Связывание фибронектина или других белков крови и тканей человека присуще многим другим микроорганизмам. Более того, есть все основания утверждать, что это общебиологическое свойство клеток любых микробных видов, обитающих в биотопах человека.

Иммобилизацию определенных белков тканей могут осуществлять различные по химической природе компоненты, которые находятся в составе поверхностных структур клеток практически всех микроорганизмов. И поэтому патогенные свойства, обусловленные связыванием различных компонентов крови, могут, очевидно, проявлять представители большинства видов микрофлоры, независимо от уровня их вирулентности, если они по каким-то причинам попадают во внутреннюю среду организма.

Таким образом, главным этиологическим фактором развития болезни является не способность лактобацилл (или других видов индигенной или транзиторной микрофлоры) связывать различные белки крови и вызывать за счет этого агрегацию тромбоцитов или другие патологические изменения в организме, а бактериемия. То есть основного внимания заслуживают факторы, которые вынуждают индигенную физиологическую микрофлору мигрировать за пределы наиболее благоприятных для их жизнедеятельности, естественных экониш и преодолевать сопротивление защитных механизмов макроорганизма-хозяина.

Появление в крови и длительное сохранение жизнеспособности клеток любых видов микроорганизмов, даже наиболее «дружелюбных», представляет значительную опасность для здоровья человека, поскольку патогенность микроорганизма во многих случаях обусловлена не столько его биологией, сколько состоянием иммунной системы хозяина, определяющей характер своих взаимоотношений с микроорганизмом. Вместе с тем следует признать, что уровень природной патогенности каждого вида микроорганизма играет значительную роль в тяжести развивающейся болезни и ее прогнозе. Трудно возразить, что проникновение в кровь таких микроорганизмов, как лактобациллы или бифидобактерии, являющихся наиболее физиологичными для организма человека, несоизмеримо менее опасно, чем микробов с более высоким природным патогенным потенциалом (энтеробактерии, энтерококки, стафилококки, грибы и др.).

Молочнокислые бактерии родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* (помимо того, что отличаются низкой природной патогенностью) не способны активно размножаться в крови и тканях человека, а в случае попадания в данные биологические системы быстро элиминируют. Следует также учитывать, что лактобациллы могут мигрировать за пределы экосистем обитания исключительно в экстремальных условиях и в ассоциации с другими микробами, присутствующими в эконише. За счет симбионтов других таксономических групп, особенно аэробных, возможно выживание лактобацилл определенный период времени в неблагоприятной для них внутренней среде организма человека. О низкой конкурентоспособности лактобацилл свидетельствует тот факт, что при их изоляции из мест поражения они плохо растут или вообще не растут совместно со многими кровяными культурами [50].

Известно, что даже в нормофизиологических условиях наблюдается миграция небольшого количества живых клеток пристеночной микрофлоры, ее метаболитов и структурных компонентов в кровь. Физиологическая бактериемия носит транзиторный характер и не сопровождается патологическими изменениями, поскольку иммунная система организма адаптирована к этому процессу и быстро санирует кровь и стерильные органы. При нарушении естественного приэпителиального барьера нестерильных полостей и ослаблении иммунитета возникает высокий риск заражения крови и внутренних органов инфекционными агентами с возможным развитием сепсиса и септикопиемии.

Обсуждая проблему потенциальной патогенности лактобацилл, следует особо подчеркнуть, что лактобациллярная бактериемия может иметь место только при глубоких нарушениях микроэкологического гомеостаза, сопровождающегося снижением барьерных функций приэпителиальных биопленок и, как следствие, массивной транслокацией пристеночной микрофлоры в кровь. Причиной этого явления могут также служить хирургические вмешательства в органах, заселенных микрофлорой (ротоглотка, желудочно-кишечный тракт, урогенитальная система). То есть выявление живых клеток лактобацилл в крови и тканях свидетельствует о глубоком микроэкологическом стрессе, следствием которого является принудительная миграция данных микроорганизмов в биологические системы, условия в которых не являются благоприятными для их жизнедеятельности.

В условиях здоровой микробной экосистемы процесс патологической транслокации любой группы инди-

генной микрофлоры не может быть реализован. Причем в поддержании целостности экологического барьера значительная роль принадлежит молочнокислым бактериям, прежде всего бифидобактериям и лактобациллам. Предостережения относительно использования лактобациллярных пробиотиков у людей с ослабленным иммунитетом с целью предупреждения транслокации лактобацилл во внутреннюю среду организма [50,53] являются недостаточно обоснованными по следующим причинам:

Во-первых, до настоящего времени не описано ни единого случая лактобациллярной бактериемии, ассоциированной с приемом пробиотиков, хотя пробиотические препараты и специальные кисломолочные продукты, содержащие лактобациллы, лидируют относительно их применения в медицине, в том числе педиатрии и неонатологии.

Во-вторых, для того чтобы бактериальные клетки, вводимые per os с пробиотиком, могли преодолеть все защитные барьеры на пути к внутренней среде макроорганизма, они должны обладать широким арсеналом факторов агрессии, позволяющим им не только разрушить механические барьеры (биопленка, эпителий), но и противостоять иммунной системе и конкуренции индигенных микробиоценозов. В отличие от признанных условно-патогенных микробов, лактобациллы лишены подобного набора биологических свойств.

В-третьих, физиологическая роль пробиотика заключается не в увеличении популяционного уровня содержащейся в его составе микрофлоры в пристеночном индигенном биоценозе, что может привести к патологическому дисбалансу микроорганизмов, влекущему за собой непредсказуемые отрицательные процессы. Ключевая пробиотическая функция микробного препарата заключается в нормализации индивидуального естественного состава индигенной флоры за счет санации полости биотопа, формирования в нем биологических и физико-химических условий, оптимизирующих состав и функциональную активность физиологической пристеночной микрофлоры и укрепления за счет этого экологического барьера, препятствующего патологической миграции микрофлоры в кровь и стерильные органы.

Таким образом, при любом заболевании, ассоциированном с микроэкологическими нарушениями, в том числе бактериемии различной этиологии, комплекс лечебных мероприятий должен обязательно включать восстановление нормобиоценоза с помощью пробиотиков на основе физиологической микрофлоры, прежде всего бифидобактерий и лактобацилл. Оптимизация за счет этого состава и функций индигенной микрофлоры сделает невозможной патологическую транслокацию любых видов аутофлоры во внутреннюю среду организма.

Вместе с тем, считаем уместным отметить необходимость более серьезного отношения к изучению биологических свойств любого штамма, используемого в составе пробиотиков, даже из наиболее физиологических видов. Следует учитывать, что микрофлора эволюционирует намного быстрее, чем макроорганизмы, и вероятность приобретения отдельными штаммами новых активностей, небезопасных для здоровья человека, достаточно высока, особенно среди аэробов. Характерно, что, в связи с опубликованными случаями лактобациллярных бактериемий, вид *Lactobacillus rhamnosus*, достаточно широко используемый в составе многих зарубежных пробиотиков, отнесен к микроорганизмам «второй группы риска», то есть потенциально опасным для здоровья человека. Наша концепция лактобациллярного состава пробиотиков основана на преимущественном использовании анаэробных вариантов лактобацилл, которые эволюционируют значительно медленнее по сравнению с аэробами, являются наиболее физиологическими симбионтами человека и не способны выживать во внутренней среде организма. Данная концепция реализована при создании новой генерации средств бактериотерапии, пробиотическую основу которых составляют анаэробные штаммы лактобацилл, бифидобактерий и пропионовокислых бактерий.

Разработанный арсенал бакпрепаратов, объединенных под названием «Мультипробиотики группы «Симбитер», отличается от других бактериотерапевтических средств мультикомпонентным составом и широким набором пробиотических свойств. Их базовая микрофлора представлена сахаролитическими бактериями родов: *Bifidobacterim, Lactobacillus, Lactococcus* и *Propionibacterium*. Эти микроорганизмы соединены в мультикомпонентный многофункциональный симбиоз с использованием принципиально новой микробиологической технологии, специально разработанной для конструирования мультипробиотиков с широким спектром биотерапевтических активностей. Благодаря рациональному подбору штаммов, установлению оптимальных концентрационных соотношений между ними и использованию эффективных биологических стимуляторов из родов *Propionibacterium и Acetobacter*, физиологические активности каждого компонента суммируются, обеспечивая концентрирование в препарате высокого пробиотического потенциала.

Симбитер обладает высокой антагонистической активностью по отношению к широкому спектру патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе наиболее распространенных в современных условиях полиантибиотикорезистентных нозокомиальных штаммов.

За счет синтеза микрофлорой Симбитера низкомолекулярных жирных кислот (молочная, уксусная, пропионовая и др.) улучшается регенерация эпителиальной ткани и метаболические процессы в ней, всасывание витаминов A и D, солей железа и кальция, подавляются гнилостные процессы, инактивируются вредные ферменты, предупреждается всасывание токсичных метаболитов, снижается популяционный уровень кислотолабильной условно-патогенной флоры и активизируются индигенные сахаролитические бактерии.

«Симбитерные» бактерии способны длительно сохраняться в биотопах человека в жизнедеятельной форме, осуществляя при этом многочисленные, важные для макроорганизма метаболические реакции и предохраняя слизистую оболочку от колонизации потенциальными патогенами.

Симбитер продуцирует широкий набор ферментов, участвующих в обмене белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот и других компонентов пищи, что улучшает расщепление и усвоение пищевых ингредиентов, предупреждает аллергические реакции и интоксикацию организма. Способность к синтезу витаминов группы B, в частности B_1, B_2, B_3, PP, B_6, B_{12}, улучшает обменные процессы, препятствует развитию B_{12}-зависимой анемии и других патологических состояний, связанных с гипо- и авитаминозами.

Внеклеточные полисахариды, синтезируемые симбитерными бактериями, способствуют селективной пролиферации индигенной флоры, уплотнению защитной биоп-

ленки на эпителии, а также являются активными иммуностимуляторами.

В отличие от других пробиотиков, Симбитер изготавливается в наиболее активной «живой» форме, поэтому проявляет свое действие сразу после введения его в организм.

Симбитер может назначаться непосредственно в период антибактериальной терапии. Это связано с природной антибиотикорезистентностью входящих в состав мультипробиотика штаммов.

Высокая клиническая эффективность мультипробиотиков группы «Симбитер» подтверждена в лечении больных гастроэнтерологического, гинекологического, онкологического профиля, детей с острыми кишечными инфекциями, аллергиями, заболеваниями центральной нервной системы, новорожденных с сепсисом, некротизирующим язвенным колитом и др.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин, О.А. Кондракова // Рос. хим. журн. – 1994. – №38(6). – С.66–78.
2. Бифидобактерии и использование их в молочной промышленности / Л.В. Красникова, И.В. Салахова, В.И. Шаробайко, Т.М. Эрвольдер – АгроНИИТЭИмясомолпром (Обзорная инф.). – М., 1992. – 30 с.
3. Бифидофлора человека, ее нормализующие и защитные функции / Г.И. Гончарова, Л.П. Семенова, А.М. Лянная и др. // Антибиотики и мед. биотехнол. – 1987. – Т.XXX11. – №3. – С. 179–183.
4. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1999. – №6. – С.102–105.
5. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации // Сб. тр. МНИИЭМ им. Габричевского «Бифидобактерии и их использование в клинике, медицине, промышленности и сельском хозяйстве». – М., 1986. – С.10–17.
6. Дифференцированное применение биологических бактерийных препаратов (пробиотиков) при острых кишечных инфекциях вирусно-бактериальной природы в современных условиях: Пос. для врачей / Н.М. Грачева, Р.М. Чупринина, Т.В. Мацулевич и др. – М., 1999. – 34с.
7. Досвід застосування пробіотика «Симбітер» при корекці? біоценозу у дітей з церебральним паралічем / В.Ю. Мартинюк, В.Г. Козачук, О.А. Майструк, Н.В. Науменко // Соціальна педіатрія. – К., 2001. – Вип. 1. – С.395–398.
8. Егоров Н.С., Баранова И.П. Бактериоцины. Образование, свойства, применение // Антибиотики и химиотер. – 1999. – 44. – №6. – С.33–40.
9. Застосування мультипробіотика (Симбітер концентрований) у лікуванні хворих на хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту: Метод. реком. / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Д.С. Янковський та ін. – К., 2003. – 12 с.
10. Застосування пробіотика Симбітер для профілактики та корекції мікробіоценозу у новонароджених: Метод. реком / Е.Е. Шунько, В.А. Тіщенко, Л.Г. Ролдухіна. – К., 2001. –20 с.
11. К механизму антагонистической активности лактобацилл / М.В. Тюрин, Б.А. Шендеров, Н.Г. Рахимова и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1989. – №2. – С.3–8.
12. Королева Н.С., Рожкова И.В., Оленева И.В. Подбор заквасок для детских ацидофильных смесей // Молоч. пром. – 1980. – №3. – С.31–32.
13. Коррекция пробиотиками микроэкологических и иммунных нарушений при гастродуоденальной патологии у детей / Е.А. Лыкова, В.М. Бондаренко, Ю.А. Изачик и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1996. – №2. – С.88–91.
14. Костюк О.П., Чернишова Л.І, Волоха А.П. Сучасні уявлення про вплив лактобактерій на імунну систему організму людини // Фізіол. ж. – 1997. – Т.43, №3–4. – С.106–115.
15. Костюк О.П., Чернышова Л.И., Волоха А.П. Физиологические и терапевтические свойства лактобактерий // Педиатрия. – 1998. – №5. – С.71–76.
16. Кравченко О.В., Гуцуляк Р.В., Янковський Д.С. Застосування пробіотика «Симбітер» в комплексному лікуванні бактеральних вагінозів // ПАГ. –2002. – №5. – С.100–102
17. Крамарев С.А., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Эффективность мультипробиотика «Симбитер» и кисломолочного продукта «Симбивит» при кишечных инфекциях у детей // Здоровье женщины. – 2003. – №3(15). – С.129–132.
18. Куваева И.Б., Кузнецова Г.Г. Антагонистическая активность микробных популяций защитной флоры и ее связь с характеристикой микробиоценоза и факторами питания // Вопросы питания. – 1993. – №3. – С.46–50.
19. Лактофлора и колонизационная резистентность / А.А. Ленцнер, Х.П. Ленцнер, М.Э. Микельсаар и др. // Антибиотики и мед. биотехнол. – 1987. – Т.XXX11, №3. – С.173–177.
20. Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника при антибактериальной терапии и перспективы лечения антибиотикорезистентными пробиотиками // Антибиотики и химиотер. – 2001. – 46. – №3. – С.21–25.
21. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько и др. // Здоровье женщины. – 2004. – №1(17). – С.134–139.
22. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию / Б.М. Венцковский, В.А. Товстановская, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2002. – №3(11). – С.86–91.
23. Микроэкологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, В.Е. Мартынюк и др. // Здоровье женщины. – 2002. – №4(12). – С.79–92.
24. Мосієнко В.С., Мосієнко М.Д., Рябуха В.М. Молочнокислі бактерії, їх властивості та використання в медичній практиці // Укр. хіміотер. журн. – 2002. – №11(13). – С.16–23.
25. Нарушения микробной экологии человека, их причины, следствия и способы восстановления физиологической нормы / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев // Здоровье женщины. – 2004. – №2(18).
26. Настоящее и будущее пробиотиков как биокорректоров микроэкологических нарушений / Д.С. Янковский, В.В. Бережной, Е.Е. Шунько и др. // Совр. педиатрия. – 2004. – №1(2). – С.111 –118.
27. О целесообразности использования условно-патогенных микроорганизмов в составе пробиотиков / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев и др. // Здоровье женщины. – 2004. – № 3(19). – С. 191–202.
28. Применение мультикомпонентных пробиотиков в профилактике и лечении микроэкологических нарушений у детей: Метод. реком. / В.Д. Отт, В.П. Мисник, Г.Б. Коваленко. – К., 2001. – 26 с.
29. Применение мультипробиотика «Симбитер концентрированный» в лечении больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Н.В. Харченко, В.В. Черненко, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2003. – №2(14). – С.1–7.
30. Применение нового бактериального препарата «Ацилакт» в комплексном лечении парадонтита / М.М. Пожарицкая, Л.В. Морозова, Г.М. Мельничук, С.С. Мельничук // Стоматология. – 1994. – №2. – С.17–20.
31. Применение пробиотиков в комплексной терапии и профилактике воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии: Метод. реком / Б.М. Венцковский, В.А. Товстановская, Р.В. Гуцуляк. – К., 2001. – 28с.
32. Пробиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // Здоровье женщины. – 2003. – №1(13) – С.95–97.
33. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В.М. Бондаренко, Р.П. Чупринина, Ж.И. Аладышева, Т.В. Мацулевич // Экспериментальная и клинич. гастроэнтерология. – 2004. – №3. – С. 83–87.
34. Пробиотики и функциональное питание / Б.А. Шендеров, М.А. Маквелова, Е.Б. Степанчук, Н.Э. Скиба // Антибиотики и химиотер. – 1997. – Т.42, №7. – С.30–34.
35. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования / В.А. Алешкин, А.М. Амерханова, В.В. Поспелова, Л.В. Пожалостина // Молочная пром. – 2003. – №3. – С.59–61.
36. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов / В.В. Смирнов, Н.К.

Коваленко, В.С. Подгорский, И.Б. Сорокулова // Мікробіол. журн. – 2002. – Т.64, №4. – С.62–80.
37. Рокасуева Л.А., Гребенюк В.Н., Изачик Ю.А. Коррекция нарушений биоценоза кишечника ацилактом у детей, больных атопическим дерматитом // Вестн. дерматол. и венерол. – 1995. – №5. – С.60.
38. Румянцев В.Г. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т.9, №3. – С.61–63.
39. Семенихина В.Ф., Рожкова И.В., Сундукова М.Б. Кисломолочные продукты нового поколения // Молочная пром. – 1999. – №7. – С.29–30.
40. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия хеликобактерассоциированных заболеваний у детей / Е.А. Лыкова, В.М. Бондаренко, С.В. Сидоренко и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1999. – №2. – С.76–81.
41. Способ выращивания бифидобактерий: А.с. 1604847 СССР, С 12 N 1/20, А 23 С 9/12. / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент (СССР). – №4628407/30-13; Заявл. 29.12.1988; Опубл. 07.11.1990, Бюл.№41.
42. Сучасна клініка та лікування гострих кишкових інфекцій у дітей: Метод. реком. / С.О. Крамарев, Н.Г. Літвиненко, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. – К., 2001.–23 с.
43. Устойчивость к антибиотикам штаммов лактобацилл / Е.В. Козлова, И.В. Пивоваренко, И.В. Малиновская и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т.37, №6. – С.12–15.
44. Хамагаева И.С. Теоретическое обоснование и разработка технологии кисломолочных продуктов на основе использования β-галактозидазы и бифидобактерий: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук. - М., 1989. - 34 с.
45. Шунько Е.Е., Янковский Д.С., Дымент Г.С. Новый взгляд на формирование эндомикроэкологического статуса у новорожденных детей // Журн. практ. лікаря. – 2003. – №1. – С.54–61.
46. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. – К.:, Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
47. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека // Здоровье женщины. – 2003. – №4(16). – С.145–158.
48. Bartram H.P., Scheppach W., Gerbach S. et al. Does yogurt enriched with Bifidobacterium longum affect colonie microbiology and fecal metabolites in health subjects // Amer. J. Clin. Nutr. – 1994. – Vol.59, №2. – P.428–432.
49. Gavini F., Pourcher A.M., Bonaka D. Le genre Bifidobacterium. Classification, identification, aspects critiques // Med Mal. Infect. – 1990. – Vol.20. – P.53 –62.
50. Harty D.W.S., Oakey H.J., Patrikakis M. et al. Pathogenic potential of lactobacilli // International J. of food Microbiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 179–189.
51. Kagermeier-Callaway A.S. International commitee on Systematic Bacteriology. Subcommitee in the taxonomy of Bifidobacterium, Lactobacillus and related organisms. Minutes of the meetings, 4 and 6 Juli 1994, Praque, Czech. Republic // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2000. – Vol.50(3). – P.1391–1392.
52. Roffe C. Biotherapy for Antibiotic–associated and other Diarrheas // J. of Infection. – 1996. – Vol.32. – P.1–10.
53. Vandenplas Y. Bacteria and yeasts in the treatment of acute and chronic infections // Clin. Microbiol. Infect. – 1999. – Vol.5. – P. 299–307.

БІФІДОБАКТЕРІЇ І ЛАКТОБАЦИЛИ ЯК ОПТИМАЛЬНА ОСНОВА СУЧАСНИХ ПРОБІОТИКІВ

Д.С. Янковський, Г.С. Димент

Резюме. Основною групою мікроорганізмів, що використовуються у складі сучасних пробіотичних препаратів і продуктів, є молочнокислі бактерії родів Bifidobacterium і Lactobacillus. Це зумовлене постійною присутністю даних таксонів прокаріот у складі нормобіоценозів людини та накопиченням величезної кількості даних щодо ключової фізіологічної ролі біфідобактерій і лактобацил у функціонуванні мікроекологічної системи здорових людей. На основі живих клітин біфідобактерій створено величезний асортимент препаратів, що пропонуються для корекції дисбіотичних порушень, лікування гострих і хронічних кишкових інфекцій, алергій, імунодефіцитів тощо. Дані щодо пробіотичної активності лактобацил невпинно збільшуються. Відомо про високу імуномодулювальну активність лактобацилярних пробіотиків, що зумовлює їх ефективність при лікуванні інфекційних захворювань різної етіології, гастроентерологічних, онкологічних та інших патологій.

Розроблений арсенал бакпрепаратів, об'єднаних під назвою «Мультипробіотики групи «Сімбітер», відрізняється від інших бактеріотерапевтичних засобів мультикомпонентним складом та широким набором пробіотичних властивостей. Їх базова мікрофлора представлена цукролітичними бактеріями родів Bifidobacterim Lactobacillus, Lactococcus та Propionibacterium. Ці мікроорганізми з'єднані у мультикомпонентний багатофункціональний симбіоз із застосуванням принципово нової мікробіологічної технології, спеціально розробленої для конструювання мультипробіотиків з широким спектром біотерапевтичних активностей. Завдяки раціональному добору штамів, встановленню оптимальних концентраційних співвідношень між ними і використанню ефективних біологічних стимуляторів з родів Propionibacterium і Acetobacter, фізіологічні активності кожного компонента підсумовуються, забезпечуючи концентрування в препараті високого пробіотичного потенціалу. Симбітер має високу антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі найбільш розповсюджених у сучасних умовах поліантибіотикорезистентних штамів.

Ключові слова: нормобіоценоз, біфідобактерії, лактобацили, бактеріотерапевтичні препарати, мультипробіотики групи «Симбітер».