

кого 100 лет / И.И. Даценко, А.Б. Денисюк, Б.А. Пластун и др. // Гигиена населенных мест. — К., 1999. — Вып. 36. — С. 9-16.

6. Зіменковський Б.С. Професори Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: 1784-2009 / Б.С. Зіменковський, М.Р. Гжегоцький, О.Д. Луцик. — Львів: Наутилус, 2009. — 472 с.

7. Лікарський збірник: До 80-ліття від дня народження Ірини Даценко / НТШ, УЛТ у Львові, НТШ Америки. — Львів — Чикаго, 2005. — 339 с.

8. Федоренко В.І. Основні напрямки і результати наукових досліджень кафедри загальної гігієни з екологією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького до 110-ї річниці заснування кафедри / В.І. Федоренко // Гігієна населених місць. — К., 2009. — Вип. 54. — С. 3-11.

REFERENCES

1. Serdiuk A.M., Kundiiiev Yu.I., Hzhehotskiy M.R. (eds.) Hihiiennichna nauka ta praktyka: suchasni realii : materialy XV zizdu hihiiennistiv Ukrainy [Hygienic Science and Practice: Modern State: Materials of the XV Congress of Hygienists]. Lviv : drukarnia LNMU im. Danyla Halytskoho ; 2012 : 10-13. (in Ukrainian)

2. Dacenko I.I., Doloshickii S.L., Plastunov B.A. Gigiena i sanitariia. 1987 ; 1 : 39-41. (in Russian)

3. Dacenko I.I., Plastunov B.A. Gigiena i sanitariia. 1987 ; 3 : 39-41. (in Russian)

4. Dacenko I.I., Doloshickii S.L., Plastunov B.A. Acta medica Leopoliensia. 1999 ; 2 : 98-102. (in Ukrainian)

5. Dacenko I.I., Denisiuk A.B., Plastunov B.A. et al. In : Gigiena naselennyh mest [Hygiene of Settlements]. Kiev ; 1999 ; 36 : 9-16. (in Russian)

6. Zimenkovskiy B.S., Hzhehotskiy M.R., Lutsyk O.D. Profesory Lvivskoho natsionalnoho medychnoho universytetu imeni Danyla Halytskoho: 1784-2009 [Professors of Lviv National Danylo Halytskii Medical University: 1784 — 2009]. Lviv : Nautilus ; 2009 : 472 p. (in Ukrainina)

7. Likarskiy zbirnyk: Do 80-littia vid dnia narodzhennia Iryny Datsenko [In Commemoration of the 80th Anniversary of Iryna Datsenko]. Lviv — Chykafo ; 2005 : 339 p. (in Ukrainian)

8. Fedorenko V.I. In : Hihiiena naselennykh mist [Hygiene of Settlements]. Kyiv ; 2009 ; 54 : 3-11. (in Ukrainian)

Надійшла до редакції 18.10.2013

PROBIOTIC PREPARATIONS, QUALITY AND SAFETY: CURRENT STATE (literary review)

Shentsova M.A., Surmasheva E.V.

ПРОБИОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЇХНЯ ЯКІСТЬ ТА БЕЗПЕКА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ



**ШЕНЦОВА М.О.,
СУРМАШЕВА О.В.**

ДУ "Інститут гігієни і медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України", м. Київ

УДК

579.873.13+579.

862.1615.331

процесі еволюції всі відкриті порожнини та шкірний покрив людини заселили мікробні популяції. Формування їхнього якісного та кількісного складу регулюється складним механізмом мікробних взаємодій та контролюється фізіологічними факторами макроорганізму у процесі його життя [1, 2].

З точки зору онтогенезу головним джерелом первинної мікрофлори, на основі якого формуються подальші біоценози окремих систем, є процес проходження плода через родові шляхи матері під час пологів [3-5].

Кількість бактерій загального біоценозу людини майже удвічі перевищує чисельність усіх клітин макроорганізму, а за своєю загальною масою в 1,5 рази перевищує масу найбільшого органу — печінки. Так, нормофлору людини складають близько 500 видів мікроорганізмів загальною кількістю 10^{15} , маса яких сягає 2,5-3 кг.

Відомо, що мікробіоценоз шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є центром мікроекологічної системи людини і однією з найважливіших захисних систем організму. Нормальна мікрофлора ШКТ людини являє собою мікроекосистему, для якої характерна наявність складної динамічної рівноваги між гомеостазом макроорганізму та численними мікробними асоціаціями, що його заселяють.

Нині відомо, що у кишечнику дорослої людини кількість мікроорганізмів становить 10^{13} , у порожнині рота — 10^{10} , на шкірі — 10^{12} . Молочнокислі бактерії зустрічаються протягом усього травного тракту людини, їхні популяції розподіляються як горизонтально — від просвіту кишкової стінки до різноманітних шарів слизової оболонки, так і вертикально — від ротової порожнини до ди-

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИХ КАЧЕСТВО И БЕЗОПАСНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (обзор литературы)

Шенцова М.А., Сурмашева Е.В.

В статье представлен краткий обзор свойств молочнокислых микроорганизмов нормофлоры человека и качественная характеристика бактериесодержащих пробиотических препаратов для профилактики и коррекции патологических состояний желудочно-кишечного тракта. Особое внимание уделено вопросам создания и конструирования пробиотиков с точки зрения их безопасности, функционального воздействия на организм человека и технологичности.

Ключевые слова: молочнокислые бактерии, пробиотические препараты, контроль качества, стандартизированные эталонные образцы.

© Шенцова М.О., Сурмашева О.В. СТАТТЯ, 2013.



стальних відділів товстої кишки. Переважна більшість зазначених бактерій міститься у товстій кишці і залишається присутньою у кишечнику протягом життя [7].

Виділяють чотири основні групи кишкової мікрофлори: облігатну (постійно присутню, резидентну), факультативну (супутню), транзиторну (аллохтонну) та патогенну. Облігатна мікрофлора є домінуючою (95-98%) і представлена анаеробами: бактероїдами (10^5 - 10^{12} мк/г фекалій), лактобацилами (10^5 - 10^7 мк/г) та біфідобактеріями (10^8 - 10^{10} мк/г). Серед аеробної мікрофлори переважають кишечна паличка (10^6 - 10^9 мк/г) та ентерокок (10^3 - 10^9 мк/г) [2, 8].

У наш час доведено, що мікрофлора травного тракту характеризується відносною стабільністю та рівновагою її складу, визначеною локалізацією заселення, здатністю швидко відновлювати склад під час нормалізації середовища існування. Мікроорганізми, що формують мікрофлору хазяїна, мають різноманітні взаємовідносини (нейтралізму, конкуренції, мутуалізму, синергізму, коменсалізму, паразитизму тощо). Нестача або надлишок того чи іншого субстрату або метаболіту, а також зміни навколишнього середовища слугують сигналом для адаптивних і незворотних змін у відповідній ланці мікроекологічної системи.

Перелік молочнокислих мікроорганізмів, що заселяють ШКТ людини, різноманітний і складається з представників 11 родів: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Camobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus*, *Oenococcus*, *Weissella* [9, 10].

Мікроорганізми нормофлори здійснюють численні метаболічні реакції і є інтегральною частиною організму, його екстракорпоральним органом, який має важливе значення у регулюванні біохімічних реакцій та фізіологічних функцій у природних умовах його існування [11]. Вивчено, що мікроорганізми ШКТ виконують різноманітні біологічні функції, які беруть участь у відновленні та підтримці здоров'я людини: колонізаційну, дезінтоксикаційну, перетравлювальну, бар'єрну, імуномодулюючу, метаболічну, синтетичну, морфокінетичну тощо (рис.) [12-14].

Останнім часом відзначається тенденція до значного росту кількості патологічних станів, які супроводжуються порушенням мікроекологічної рівноваги ки-

шечника, що потребує проведення відповідної фармакологічної корекції.

Дослідження механізмів позитивного ефекту бактерій нормофлори на організм людини, як і інтенсивність та масштабність використання бактерієвмісних фармакологічних препаратів і продуктів функціонального харчування, помітно активізувалися та збільшилися в останні десятиріччя.

Нині для лікування дисбіотичних станів макроорганізму часто використовують засоби замісної терапії — медичні імунологічні пробіотичні препарати. Більш ніж тридцятирічний досвід використання пробіотиків продемонстрував їхню безперечну здатність попереджувати або коректувати дисбіотичні зміни, однак механізми таких ефектів до кінця не вивчені [15-17].

Молочнокислі бактерії, що використовуються у складі пробіотиків, забезпечують стабілізацію мікрофлори організму людини, відновлюють її порушений баланс, а також цілісність епітеліальних клітинних утворень та стимулюють імунологічні функції слизової оболонки травного тракту. У разі потрапляння до організму людини пробіотичні штами бактерій проявляють антагоністичну дію, імуностимулюючу активність, адгезивні та детоксикаційні функції, мають здатність до продукування антибіотикоподібних речовин, високу антибіотикорезистентність, а також стимулюють протівірусну та протипухлинну активність. Рухаючись травним трактом, мікроорганізми зберігають свою життєздатність і забезпечують тимчасову корисну дію на мікрофлору, модифікуючи її склад та метаболічну активність.

До найбільш поширених пробіотичних мікроорганізмів належать біфідобактерії (*Bifidobacterium bifidum*, *B. adolescentis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*), лактобактерії (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*,

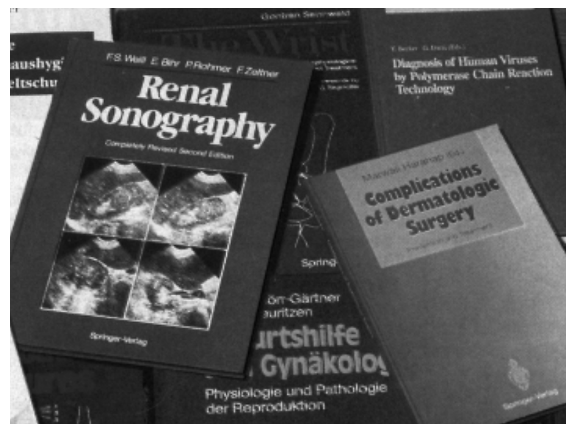
L. bulgaricus, *L. reuteri* тощо), грампозитивні коки (*Streptococcus thermophilus*, *S. diacetylactis*, *Enterococcus faecium*), а також деякі спороутворюючі бактерії (*Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *B. cereus*) [18, 19].

Термін "пробіотики" вперше було введено 1965 року вченими D.M. Lilly та R.H. Stilwell, які описували пробіотики як мікробні фактори, що продукуються одними мікроорганізмами для стимуляції росту інших [20].

Корисна дія пробіотичних мікроорганізмів відома ще з початку XX століття, коли І.І. Мечниковим 1903 року було створено простоквашу з живими ацидофільними бактеріями. Саме І.І. Мечников вперше запропонував підтримувати нормальну мікрофлору кишечника за допомогою мікроорганізмів та продуктів їхньої життєдіяльності. 1918 року вчений Nisse також використав препарат з кишкової палички для лікування діареї. А. Тисье вперше ізолював біфідобактерії і назвав їх *Bacillus bifidus communis*. Тисье стверджував, що біфідобактерії можуть замінити протеолітичні бактерії, які викликають діарею.

Загальноприйнято вважати, що пробіотики — це життєздатні мікроорганізми та продукти мікробного походження, які у разі природного способу введення виявляють позитивний профілактичний і лікувальний вплив на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму-хазяїна через стабілізацію і оптимізацію функцій нормальної ендогенної мікрофлори хазяїна та впливають на склад кишечного мікробіоценозу [15].

Згідно з визначенням робочої групи ВООЗ пробіотиками вважають живі мікроорганізми, які мають здатність покращувати загальний стан здоров'я організму-хазяїна [21]. Вони широко використовуються в якості харчових добавок, у молочних продуктах, а також в якості компонентів мікробного і немикробно-



ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

го походження лікарських препаратів.

У нашій країні перші пробіотики, що містили бактерії *E. coli*, почали використовувати з середини минулого сторіччя. Пізніше, у 1970-х роках було сконструйовано та введено у практику вітчизняні препарати на основі лактобактерій ("Лактобактерин", створений Тарасовою І.Б. 1970 р.) та біфідобактерій ("Біфідумбактерин", створений Гончаровою Г.І. та співавторами 1972 р.). Хоча перше покоління пробіотиків не змогло повною мірою вирішити проблему відновлення природної рівноваги біоценозу людини, використання цих препаратів довело перспективність продовження досліджень зі створення нових, більш ефективних пробіотиків.

У наш час пробіотичні препарати для орального, інтравісального та/або інтравісального способу використання, біологічно активні добавки та продукти функціонального харчування на основі живих молочнокислих бактерій широко використовуються у медичній практиці для корекції дисбіозів та стабілізації нормальної мікрофлори ШКТ людини.

Нині існує декілька класифікацій пробіотиків. Так, за однією з них, яка заснована на природі складових компонентів препарату, розрізняють такі групи пробіотиків:

□ препарати, що містять живі мікроорганізми та структурні компоненти;

□ препарати, які містять комплекс живих мікроорганізмів, їхніх структурних компонентів та

метаболітів у різноманітних сполученнях;

□ препарати на основі живих генноінженерних штамів мікроорганізмів;

□ продукти функціонального харчування, які здатні відновлювати мікробну екологію організму-хазяїна [22, 23].

Згідно з класифікацією, прийнятою 1996 року, препарати, що нормалізують кишечку мікрофлору, розподіляють на 4 покоління.

I покоління — класичні монокомпонентні препарати, які містять один штам мікроорганізмів.

II покоління — самоелімінуючі антагоністи.

III покоління — комбіновані препарати, що складаються з декількох штамів бактерій (полікомпонентні) або які містять добавки, що підсилюють їхню дію.

IV покоління — імобілізовані на сорбенті живі бактерії, представники нормофлори.

За існуючої класифікації Шендерова Б.А. препарати для корекції мікробіоценозу можна розподілити на 6 груп.

1. Препарати, що містять монокультури живих мікроорганізмів представників нормальної мікрофлори кишечника.

2. Препарати, що містять комплекс живих мікроорганізмів.

3. Препарати, що містять субстанції, які за орального введення стимулюють ріст і розмноження індигенної флори, насамперед біфідобактерій і лактобактерій.

4. Препарати, що містять монокультури або комплекс мікроорганізмів і субстанцій, що стимулюють їхнє приживлення, ріст і розмноження.

5. Препарати, що містять генно-інженерні штами мікроорганізмів з заданими характеристиками.

6. Препарати, які крім мікроорганізмів та продуктів, що стимулюють їхній ріст та розмноження, містять інші сполуки, що впливають на функції клітин органів і тканин людини [24].

Пробіотики також розподіляють за родовим складом бактерій на біфідовмісні, лактовмісні та колівмісні, пробіотики з родів бацил, аерококів та дріжджоподібних грибів сахароміцет. Молочнокислі ентерококи містять лише імпортовані препарати або вітчизняні біологічно активні добавки [5].

Серед широкого спектра пробіотиків найчастіше використовуються полікомпонентні препарати з декількома групами мікроорганізмів, які комплексно діють на мікрофлору та сприяють швидкому відновленню біоценозу.

Пробіотики на основі живих клітин бактерій досить широко впроваджені у гастроентерологічну практику, чому сприяли численні висновки про підвищення ефективності комплексної терапії хворих з патологією різних органів травної системи під час проведення нормалізації кишкової мікрофлори [25, 26].

Основною метою використання пробіотичних препаратів є

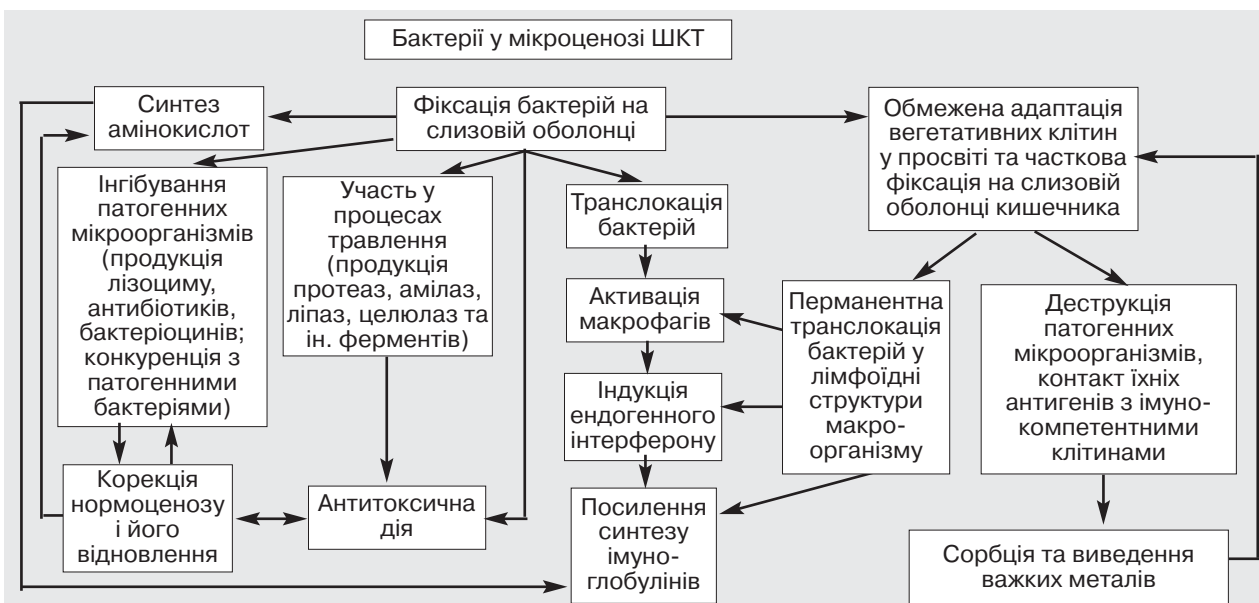
□ лікування захворювань, пов'язаних зі зміною мікрофлори ШКТ;

□ корекція дисбактеріозів кишечника та бактеріальних вагінозів у жінок;

□ регуляція обмінних процесів в організмі шляхом підвищення

Рисунок

Основні функції бактерій нормофлори людини



PROBIOTIC PREPARATIONS, QUALITY AND SAFETY: CURRENT STATE (literary review)
Shentsova M.A., Surmasheva E.V.
 A brief overview of the properties of lactic-acid microorganisms of human normoflora and qualitative characteristic of the probiotic preparations, containing bacteria, for the prevention and correction of pathological conditions of the gastrointestinal

tract is provided in the article.
 Special attention is paid to a creation and design of probiotics from the point of view of their safety, the functional impact on the human body and manufacturability.

Keywords: lactic-acid bacteria, probiotic preparations, quality control, standardized reference samples.

активності метаболізму кишкової флори та власних обмінних процесів пробіотичних бактерій у разі колонізації ними кишечника;

□ імуномодулююча дія та позитивний вплив на місцевий і системний імунітет, збільшення протинфекційного захисту [24].

Традиційно пробіотики використовуються для пригнічення патогенної, умовно-патогенної і відновлення нормальної мікрофлори кишечника під час гострих кишечних інфекцій і дисбактеріозів у дітей та дорослих. Але, як свідчать дослідження останніх років, дія пробіотиків не обмежується лише корекцією мікрофлори, їхня клінічна ефективність заснована також на імуномодулюючих функціях та участі в обміні речовин. Вивчені характеристики пробіотичних препаратів дозволяють розширити рекомендації з використання та конструювати препарати з заданими властивостями.

Нині у багатьох економічно розвинутих країнах світу масове використання і виробництво пробіотичних продуктів стали державною політикою у сфері охорони здоров'я та харчової промисловості.

Останніми десятиріччями з'явилася велика кількість біологічно активних добавок, лікарських засобів та продуктів харчування з пробіотичними властивостями, які містять молочнокислі бактерії. Однак автори цих розробок часто використовують термін "пробіотик", не маючи достатньої компетенції для оцінки пробіотичних властивостей [27, 28].

В Україні на сьогодні зареєстровано значну кількість пробіотичних препаратів. Однак численні дослідження доводять, що більшість з бактерієвмісних препаратів не є достатньо сучасними і не містять ефективних видів та штамів пробіотичних мікроорганізмів, для яких отримано доказові дані порівняльних досліджень.

Якість пробіотичних препаратів формується на усіх технологічних етапах їх виробництва, починаючи з підбору штамів та

сировини, поживних середовищ, що використовуються, умов культивування мікроорганізмів, умов заморожування та способу висушування і закінчуючи формою випуску готової продукції, умовами її зберігання та транспортування, а також достовірністю методів контролю.

Основними етапами отримання перспективних штамів пробіотичних мікроорганізмів є селекція з природних умов існування, збагачення (отримання накопичувальної культури), виділення чистих культур, диференціація та ідентифікація, перевірка на постійність ознак і властивостей, практичні випробування, колекціонування відібраних штамів.

Незважаючи на позитивний загальний досвід використання пробіотиків у клінічній практиці з'являється багато робіт, які вказують на низьку ефективність пробіотичної терапії. Тому приділяють увагу підбору перспективних пробіотичних штамів.

На кожному з етапів конструювання пробіотиків висувають принципові вимоги до виробничих штамів мікроорганізмів, які відповідають вимогам Управління з контролю над харчовими продуктами та лікарськими препаратами США при ООН (Food and Agriculture organization of the United Nations — FAO) та ВООЗ. Так, пробіотичні препарати мають володіти низкою певних характеристик.

З точки зору безпеки:

□ бути виділеними від здорових людей та ідентифікованими до виду за фенотипом і генотиповими ознаками;

□ мати клінічно доведену безпеку для здоров'я людини, у тому числі імунологічну безпеку;

□ мати досліджене фізіолого-біохімічне та генетичне маркування, генетичний паспорт та доведені характеристики генетичної стабільності для виключення можливості фальсифікації та періодичного контролю ідентичності властивостей вихідних та виробничих культур;

□ бути непатогенними, нетоксичними, неінвазивними, не

продукувати ендотоксини або інші токсичні метаболіти та не викликати побічних реакцій під час тривалого введення до макроорганізму [29-31];

□ не пригнічувати нормальний біоценоз кишечника людини та руйнувати інтестинальний глікопротеїн ШКТ.

З точки зору функціональної дії на організм людини:

□ володіти широким спектром вираженої антагоністичної активності щодо конкурентної, у тому числі патогенної та умовно-патогенної мікрофлори;

□ мати пробіотичний ефект та стабільну клінічну ефективність, доведену рандомізованими контрольованими дослідженнями;

□ не містити генів антибіотикостійкості та бути стійкими до найбільш поширених антибіотиків, які застосовуються під час антибіотикотерапії;

□ володіти колонізаційним потенціалом, тобто бути стійкими і зберігати життєздатність та активність у травному тракті до досягнення максимального позитивного ефекту за дії літичних ферментів слини, травних ферментів, низької кислотності шлункового соку, органічних та жовчних кислот жовчі, а також антимікробних токсинів та ферментів, що продукуються патогенною мікрофлорою [26, 27];

□ не спричиняти небажаних біохімічних ефектів у системах макроорганізму та бути спроможними ефективно продукувати біологічно активні речовини — вітаміни, амінокислоти, антиоксини тощо;

□ активно засвоювати широкий спектр нутрієнтів (для оральних пробіотиків), які присутні у травному тракті у результаті біохімічних процесів перетравування їжі в організмі людини;

□ мати адгезивну активність до клітин епітелію травного тракту людини та тварин або до епітелію інших біотопів, для яких призначений пробіотичний препарат;

□ сприяти росту здорової кишечної мікрофлори, покращувати бар'єрну функцію кишечника;

□ мати імуномодулюючі та

імуностимулюючі властивості, збільшувати продукцію IgA для більш повного захисту слизової оболонки кишечника, зменшувати продукцію прозапальних цитокінів імунної відповіді,

□ у разі введення у великих кількостях мати мінімальну здатність до транслокації з просвіту травного тракту у внутрішнє середовище макроорганізму.

З точки зору технологічності:

□ мати більш високу, порівняно з коменсальною мікрофлорою, питому швидкість росту, яка б дозволяла швидко засвоювати поживний субстрат, отже збільшувати продуктивність клітин пробіотичних штамів;

□ володіти високою швидкістю сквашування та утворення гомогенного згустку;

□ мати регульоване кислотоутворення [30-33].

Важливо також під час підбору перспективних штамів враховувати їхні технологічність у виробничих умовах і стабільність під час культивування з урахуванням збереження всіх властивостей у наступних технологічних циклах, а також під час зберігання у звичайних умовах між стадіями виробництва [34, 35].

Крім того, під час підбору виробничих штамів для полікомпонентних пробіотиків дуже важливо, щоб пробіотичні культури доповнювали одна одну за біологічною та специфічною активністю, демонструючи ефект синергізму у препараті під час лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека / Д.С. Янковский // Здоровье женщины. — 2003. — № 4 (16). — С. 145-158.
2. Ширококов В.П. Микробная экология людини з кольоровим атласом. Навчальний посібник. — видання 2-ге, перероб. і доп. / В.П. Ширококов, Д.С. Янковський, Г.С. Димент. — Київ: Червона Рута-Турс, 2011. — 312 с.
3. Акоев Ю.С. Новый взгляд на дисбиозы у новорожденных детей / Ю.С. Акоев, Т.Б. Сенцова, Г.В. Яцын // Рос. педиатр. журн. — 2000. — № 5. — С. 13-14.
4. Бережной В.В. Кишечный дисбактериоз у детей / В.В. Бережной, И.К. Ушич, И.Б. Орлюк // Перинатология та педіатрія. — 1999. — № 1. — С. 25-30.
5. Микробиология у детей и ее нарушения / П.Л. Щербаков, А.А. Нижевич, В.В. Логиновская и др. // Фарматека. — 2007. — № 14. — С. 28-34.

6. Пархоменко Л.К. Микробиология кишечника и ее коррекция в детском возрасте / Л.К. Пархоменко, Е.А. Репетева // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 3 (29). — С. 72-75.

7. Бондаренко В.М. Препараты-пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактики кишечных дисбактериозов / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 56-63.

8. Бондаренко В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

9. Пробиотичні властивості промислових штамів лактобацил і біфідобактерій / Н.К. Коваленко, О.П. Лівінська, О.А. Полтавська та ін. // Мікробіол. журн. — 2010. — Т. 72, № 1. — С. 9-17.

10. Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее нарушений у детей / Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин, Д.С. Янковский и др. // Современная педиатрия. — 2009. — № 4 (26). — С. 117-128.

11. Влияние пробиотиков и биотерапевтических препаратов на иммунную систему организма-хозяина / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, С.А. Агафонова, О.В. Коршунова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — № 3. — С. 80-86.

12. Симонова Е.В. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека / Е.В. Симонова, О.А. Пономарева // Сибирский мед. журн. — 2008. — № 8. — С. 20-25.

13. Мосієнко В.С. Молочно-кислі бактерії, їхні властивості та використання у медичній практиці / В.С. Мосієнко, М.Д. Мосієнко, В.М. Рябуха // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2002. — № 1 (13). — С. 14-23

14. Бабин В.Н. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин — микрофлора / В.Н. Бабин, О.Н. Минушкин, А.В. Дубинин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — № 6. — С. 76-82.

15. Современные представления о роли дисбактериоза и его эффективной коррекции в клинической практике (пособие для врачей). — Донецк, 2006. — 53 с.

16. Эффективность использования кислomолочной продукции, обогащенной бифидобактериями и *L. rhamnosus* GG

(ATCC53103, LGG®), у пациентов с ослабленной моторной функцией кишечника / В.И. Пилипенко, А.К. Шаховская, В.А. Исаков и др. // Вопросы питания. — 2011. — Т. 80, № 3. — С. 44-48.

17. Микробиологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич, А.А. Воробьев // Журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2003. — № 4 (20). — С. 66-76.

18. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, В.В. Поспелова. — Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 608 с.

19. Горелов А.В. Пробиотики: механизмы действия и эффективность при инфекциях желудочно-кишечного тракта / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 4. — С. 53-57.

20. Коваленко Н.К. Научное обоснование и практическое использование пробиотических препаратов / Н.К. Коваленко // Вісник фармакології та фармацевції. — 2007. — № 6. — С. 10-15.

21. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, В.Г. Макарова, Е.Р. Корвякова, С.М. Захаренко. — СПб.: Фолиант, 2006. — 256 с.

22. Асташкина А.П. Современные взгляды на биологическую роль бифидо- и лактобактерий / А.П. Асташкина // Вестник Воронежского гос. ун-та. Серия: химия, биология, фармацевция. — 2010. — № 1. — С. 133-139.

23. Бельмер С.В. Дисбактериоз кишечника и роль пробиотиков в его коррекции / С.В. Бельмер, А.В. Малоч // Лечащий врач. — 2006. — № 6. — С. 11-19.

24. Застосування пробіотиків у комплексній терапії та профілактиці захворювань органів травної системи: метод. рек. — Київ, 2009. — 24 с.

25. Ерпулева Ю. В. Еще раз к вопросу о пробиотиках / Ю.В. Ерпулева // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 80-87.

26. Доронин А.Ф. Функциональное питание / А.Ф. Доронин, Б.А. Шендеров. — Москва: Грантъ, 2002. — 296 с.

27. 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.

28. Лясковский Т.М. Оценка пробиотиков согласно рекомендациям международных организаций (FAO/WHO) / Т.М. Лясковский, В.С. Подгорский // Микробиол. журн. — 2005. — Т. 67, № 6. — С. 104-112.

29. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта / А.И. Хавкин. — Москва, 2006. — 416 с.

30. Нетребенко О.К. Пробиотики и пребиотики в питании грудных детей / О.К. Нетребенко // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 1. — С. 80-87.

31. Руководство по лечебному питанию детей. — Москва, 2000. — 384 с.

32. Sobotka L. Basics in Clinical Nutrition / L. Sobotka. — 3-rd Edition. — Praga: Galen, 2004. — 500 p.

33. Мікробіологічні аспекти пробіотичних препаратів / О.В. Крищенко, Т.В. Скляр, А.І. Вінніков та ін. // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Сер. Біологія. Екологія. — 2010. — Вип. 18, т. 2. — С. 19-24.

34. Промышленная технология лекарств. — Т. 1. — Харьков: НФАУ, МТК-книга, 2002. — 557 с.

35. Промышленная технология лекарств. — Т. 2. — Харьков: НФАУ, МТК-книга, 2002. — 714 с.

REFERENCES

1. Yankovsky D.S. Zdorovye zhenshchiny. 2003; 4(16): 145-158. (in Russian)

2. Shyrobokov V.P., Yankovski D.S., Dyment H.S. Mikrobna ekologiya liudyny z kolorovym atlasom. Navchalnyi posibnyk. [Human Microbial Ecology. Manual with Coloured Atlas]. Kyiv : Chervona Ruta-Turs ; 2011: 312 p. (in Ukrainian)

3 Akoev Yu.S., Sencova T.B., Yacyn G.V. Ros. pediater. zhurnal. 2000; 5 : 13-14. (in Russian)

4. Berezhnoi V.V., Ushych Y.K., Orliuk Y.B. Perynatolohiia ta pediatriia. 1999 ; 1 : 25-30. (in Ukrainian)

5. Shcherbakov P.L., Nizhevich A.A., Loginovska V.V., Shherbakova M.Yu., Kudriavceva L.V., Mitrohin S.D. et al. Farmateka. 2007 ; 14 : 28-34. (in Russian)

6. Parkhomenko L.K., Repeteva E.V. Suchasna hastroenterolohiia. 2006 ; 3 (29) : 72-75. (in Ukrainian)

7. Bondarenko V.M., Grachieva N.M. Farmateka. 2003 ; 7 : 56-63. (in Russian)

8. Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Disbakterioz kishechnika kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoianie problemy [Dysbacteriosis of Intestine as a Clinical-Laboratory Syndrome : Modern State of Problem]. Moscow : GEOTAR-Media ; 2007 : 304 p. (in Russian)

9. Kovalenko N.K., Livinska O.P., Poltavska O.A., Harmasheva I.L., Shynkarenko L.M., Oleshchenko L.T. Mikrobiol. zhurn. 2010 ; 1(72) : 9-17. (in Ukrainian)

10. Lukianova Ye.M., Antipkin Yu.G., Yankovsky D.S., Moiseienko R.A., Dyment G.S. Sovremennaia Pediatria. 2009; 4 (26) : 117-128 (in Russian)

11. Korshunov V.M., Volodin N.N., Agafonova S.A., Korshunova O.V. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2004 ; 3 : 80-86. (in Russian)

12. Simonova E.V., Ponomareva O.A. Sibirskii medicinskii zhurnal. 2008 ; 8 : 20-25. (in Russian)

13. Mosiienko V.S., Mosiienko M.D., Riabukha V.M. Ukrayinskyi khimioterapevtychnyi zhurnal. 2002 ; 1(13) : 14-23. (in Ukrainian)

14. Babin V.N., Minushkin O.N., Dubinin A.V. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. 1998 ; 6 : 76-82. (in Russian)

15. Sovremennyye predstavleniia o roli disbakterioza i ego effektivnoi korrektsii v klinicheskoi praktike (posobie dlia vrachej) [Modern Knowledge about Role of Dysbacteriosis and Its Effective Correction in Clinical Practice (Manual for Doctors). Donetsk ; 2006 : 53 p. (in Russian)

16. Pilipenko V. I., Shahovskaia A.K., Isakov V.A., Gutorova T.V., Zeigarnik M.V. Voprosy pitaniia. 2011 ; 3 (80) : 44-48. (in Russian)

17. Bondarenko V.M., Gracheva N.M., Maculevich T.V., Vorobev A.A. Zhurn. gastroenterol., gepatol. koloproktol. 2003 ; 4 (20) : 66-76. (in Russian)

18. Onishchenko G.G., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Pospelova V.V. Immunobiologicheskie preparaty i perspektivy ikh primeneniia v infektologii [Immunobiological Preparations and Perspectives of their Application in Infectology]. Moscow : GOU VUNMC MZ RF ; 2002 : 608 p. (in Russian)

19. Gorelov A.V., Usenko D.V. Epidemiologiia i infektsionnye bolezni. 2006 ; 4 : 53-57. (in Russian)

20. Kovalenko N.K. Visnyk farmakolohii ta farmatsii. 2007 ; 6 : 10-15. (in Ukrainian)

21. Lobzin Yu.V., Makarova V.G., Korviakova E.R., Zaharenko S.M. Disbakterioz kishechnika (klinika, diagnostika, lechenie): Rukovodstvo dlia vrachei [Dysbacteriosis of Intestine (Clinical Picture, Diagnostics, Treatment): Manual for Doctors]. Sankt-Peterburg : FOLIANT; 2006 : 256 p. (in Russian)

22. Astashkina A.P. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Serii: Khimiia, biolo-

giia, farmaciia. 2010 ; 1 : 133-139. (in Russian)

23. Belmer S.V., Malkoch A.V. Lechashchii vrach. 2006 ; 6 : 11-19. (in Russian)

24. Zastosuvannia probiotyktiv u kompleksnii terapii ta profilaktytsi zakhvoriuvan orhaniv travnoi systemy : metodychni rekomendatsii [Application of Probiotics in Complex Therapy and Prophylaxis of Gastrointestinal System: Methodical Recommendations]. Kyiv ; 2009 : 24 p. (in Ukrainian)

25. Erpuliova Yu. V. Lechashchii vrach. 2011 ; 6 : 80-87. (in Russian)

26. Doronin A.F., Shenderov B.A. Funktsionalnoe pitanie [Functional Nutritional]. Moscow : Grant ; 2002 : 296 p. (in Russian)

27. Smyrnov V.V., Kovalenko N.K., Podhorsky V.S., Sorokulova Y.B. Mikrobiol. zhurn. 2002 ; 4 (64) : 62-80. (in Ukrainian)

28. Liaskovsky T.M., Podhorsky V.S. Mikrobiol. zhurn. 2005 ; 6 (67) : 104-112. (in Ukrainian)

29. Khavkin A.I. Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta [Microflora of Gastrointestinal Tract]. Moscow ; 2006 : 416 p. (in Russian)

30. Netrebekno O.K. Pediatriia. 2007 ; 1 (86) : 80-87. (in Russian)

31. Ladodo K.S. (red.) Rukovodstvo po lechebnomu pitaniuu detei [Manual on Therapeutic Nutrition of the Children]. Moscow : Medicina ; 2000 : 384 p. (in Russian)

32. Sobotka L. Basics in Clinical Nutrition. Third Edition. Galen, Praga ; 2004 : 500 p.

33. Krysenko O.V., Skliar T.V., Vinnikov A.I., Slipetska A.V., Kundenko S.S. Visnyk Dnipropetrovskoho universytetu. Serii. Biologhiia. Ekologhiia. 2010 ; 18 (2) : 19-24. (in Russian)

34. Promyshlennaia tekhnologiya lekarstv. T. 1 [Chemical Technology of Medicines. Volume 1]. Kharkov : NFAU ; MTK-kniga ; 2002 : 557 p. (in Russian)

35. Promyshlennaia tekhnologiya lekarstv. T. 2 [Chemical Technology of Medicines. Volume 2]. Kharkov : NFAU ; MTK-kniga ; 2002 : 714 p. (in Russian)

Надійшла до редакції 20.06.2013