

наступні два десятиріччя вчені вищезгаданого інституту розпочали дослідження з вивчення впливу фтору як допоміжного фактора у поширенні низки соматичних захворювань (переважно стоматологічних і серцево-судинних).

Результати досліджень медико-географів Полтави та інших регіонів України були оприлюднені на Республіканських медико-географічних конференціях, які теж проводились у Полтаві (1972 р. і 1977 р.). Матеріали конференції знайшли також широке висвітлення у друкованих академічних виданнях.

У 1991 році на базі Полтавського медичного стоматологічного інституту було створено Центр з медико-географічних досліджень в Україні. Центр очолює ректор Полтавського медичного стоматологічного інституту проф. Дельва В.О., секретарем було призначено Ковгана М.І.

Певні досягнення Микола Ілліч має у діяльності з профілактики туберкульозу. 13 років він працював головним епідеміологом Полтавського облздороввідділу. 2009 року у Всеукраїнському конкурсі "Служіння заради здоров'я" на з'їзді санітарних лікарів він отримав диплом "Кращий епідеміолог санітарно-епідеміологічної служби України".

Нині Микола Ілліч Ковган — пенсіонер, але на громадських засадах продовжує діяльність на посаді секретаря Наукового товариства гігієністів та епідеміологів. На волонтерських засадах керує організованим ним факультетом громадського університету "Основи здорового способу життя" для осіб літнього віку. Цим самим сприяє просвітницькій роботі серед населення з гігієнічних та екологічних питань.

Свій ювілей Микола Ілліч зустрічає сповненим енергії, бажання і надалі спрямовувати свої зусилля на підтримку санітарно-епідеміологічного та екологічного благополуччя Полтавщини.

Зичимо Миколі Іллічу міцного здоров'я, довголіття, успіхів у його діяльності.

**Полтавське обласне відділення Наукового товариства гігієністів України, редакція журналу "Довкілля та здоров'я".**

## PROBIOTIC PREPARATIONS, THEIR QUALITY AND SAFETY: CURRENT STATE (part II)

Shentsova M.A., Surmasheva E.V.

## ПРОБІОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЇХНІ ЯКІСТЬ ТА БЕЗПЕКА: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (повідомлення 2)



**ШЕНЦОВА М.А., СУРМАШЕВА Е.В.**

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

УДК 579.873.13+579.862.1615.331

**Ключові слова:** молочнокислі бактерії, пробіотичні препарати, контроль якості, стандартизовані еталонні зразки.

а спільному засіданні експертної ради FAO та Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) з оцінки лікувальних та дієтологічних властивостей пробіотиків у харчових продуктах 2001 року було прийняте рішення про необхідність створення єдиної системи оцінки пробіотичних властивостей лікарських засобів і продуктів функціонального харчування [1]. Так було створено Наставну оцінку якості пробіотиків, яка містить необхідні критерії, мінімальні вимоги і рекомендаційні методології для обґрунтування статусу пробіотиків та їхніх лікувальних властивостей.

Згідно з даними рекомендацій поетапна оцінка якості пробіотичних препаратів проводиться за стандартною схемою за умови, якщо біопрепарат або продукт харчування відпо-

**ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ИХ КАЧЕСТВО И БЕЗОПАСНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (сообщение 2)**

**Шенцова М.А., Сурмашева Е.В.**

Представлена единая система оценки пробиотических препаратов. Принята поэтапная оценка препаратов *in vitro* и *in vivo* на лабораторных животных и в клинических испытаниях. Приведены данные о возможности побочных реакций, которые могут вызывать пробиотические препараты. Освоение новых технологий производства пробиотических препаратов должно регламентироваться соответствующими международными правилами на этапах лабораторных (GLP), клинических испытаний (GCP) и на этапе производства (GMP).

Биологические объекты не могут быть охарактеризованы только химическими, физико-химическими или физическими величинами. Определить основные свойства медицинского иммунобиологического препарата, его специфическую активность и микробиологические показатели возможно лишь путем сравнения с подобными за такими же показателями стандартизованными образцами сравнения. Обсуждены требования, предъявляемые к стандартным эталонным образцам — эталонным тест-штаммам микроорганизмов, которые должны обеспечивать стабильную специфическую активность.

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

© Шенцова М.А., Сурмашева Е.В. СТАТТЯ, 2014.

відає вимогам, вказаним у Настанові, він може називатися пробіотиком (рис. 1) [1].

Для реалізації цих вимог на початковому етапі відбору перспективного пробіотичного штаму його характеристики вивчаються *in vitro*. Рекомендується проводити ідентифікацію та видуову приналежність бактерій найсучаснішими методами з використанням мікробіологічних та генетичних методів ідентифікації мікроорганізмів, враховуючи фенотипічні і серологічні ознаки [2-4].

Досліди *in vitro* необхідні для підтвердження пробіотичних ефектів, отримання інформації про механізми дії та підтвердження безпеки пробіотичних мікроорганізмів. У Настанові рекомендовано проводити цілієві дослідження *in vitro* з наступною валідацією та повторними корелюючими експериментами *in vivo* (на лабораторних тваринах).

Оскільки сучасні тести не дають повної картини про функціональну дію пробіотичних бактерій на організм людини і є недостатніми для оцінки якості пробіотиків, експертна рада FAO/WHO рекомендує проводити підтвердження ефективності та безпеки їхньої біологічної дії на здорових добровольцях за різноманітних клінічних умов під час клінічних досліджень [1, 3, 4].

Стандартні методи клінічної оцінки передбачають аналіз безпеки та ефективності, практичне порівняння зі стандартною терапією, а також пролонговані спостереження після проведення пробіотикотерапії (постмаркетингові дослідження). На першому етапі вивчають безпеку пробіотичного препарату. Наступний етап випробувань проводять у вигляді рандомізованого, подвійного сліпого плацебо, дію якого контролюють у ході експерименту та порівнюють з дією пробіотика. Досліджуються також побічні дії. Третій етап клінічних досліджень передбачає порівняння зі стандартною терапією. Харчові продукти з пробіотичними властивостями цей етап клінічних випробувань не проходять.

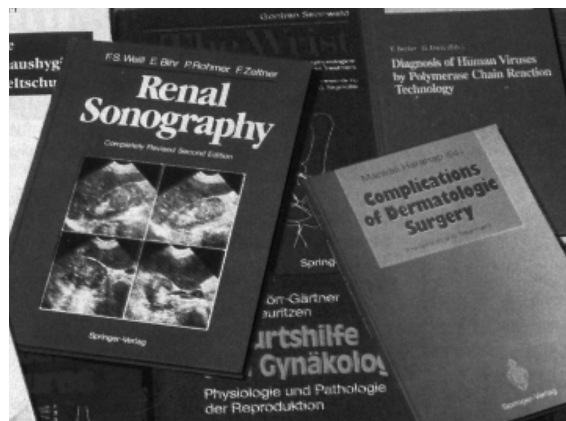
Тільки позитивні результати комплексної клінічної оцінки з підтвердженими пробіотичними властивостями та клінічною ефективністю у плацебо-кон-

трольованих дослідженнях дозволяють використовувати нові біопродукти в якості пробіотиків для терапії патологічних станів ШКТ.

Нині сфера використання пробіотиків постійно розширюється і вже давно не обмежується лікуванням лише при дисбактеріозах. Однак значна кількість бактеріальних препаратів на основі живих мікроорганізмів виявляється малоєфективною та не забезпечує колонізацію слизової оболонки ШКТ життєздатними бактеріями. Встановлено, що лише 10% від загальної кількості пробіотичних мікроорганізмів, які вводять до організму людини, приживаються у кишечнику та здатні виконувати свої фізіологічні функції. Однією з причин цього факту може бути швидка елімінація штамів, які проникають в агресивне середовище, через високу толерантність імунної системи до власної мікрофлори.

Разом з тим позитивний ефект пробіотиків може мати тільки транзитний характер навіть у разі тривалого вживання. З літературних джерел відомі докази низького, а іноді й нульового ефекту використання пробіотиків під час деяких дисбіотичних станів різного походження [5].

Важливим фактором, який визначає позитивний або побічний ефекти, строки приживлення або елімінації пробіотичних мікроорганізмів, є стан колонізаційної резистентності реципієнта. Остання, у свою чергу, пов'язана з біологічними властивостями пробіотичних молочнокислих бактерій та індигенних представників кишкової мікрофлори, які визначають антагоністичний, синергійний або індиферентний характер взаємовідносин між ними і, як наслідок, їхні конкурентоздатність або сумісність [6].



## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Так, відсутність позитивного ефекту під час прийому пробіотичних препаратів може бути зумовленою такими причинами:

□ бактерії у складі традиційного ліофільно-висушеного пробіотичного препарату містять малу кількість корисних метаболітів — летких кислот та ферментів, які формують нормальне кишкове середовище;

□ до 90% бактерій гинуть у ШКТ під дією кислого середовища шлунка та агресивних травних ферментів. Частина бактерій, що вижила, має суттєво знижені колонізаційну та антагоністичну активності;

□ від моменту потрапляння бактерій до ШКТ людини до початку створення ними сануючого ефекту минає тривалий час. За 5-10 годин, які необхідні молочнокислим бактеріям для активації, може відбутися виведення їх із кишечника разом з його вмістом. Крім того, для отримання активної 3-ї генерації бактерій необхідні ще 12-18 годин. Тобто пробіотики виявляють невисоку сануючу ефективність, що пов'язано з відстроченим ефектом їхньої активності.

Однією з причин неефективності пробіотиків також може бути чужерідність бактерій для організму людини, якій вони призначаються [7].

Оптимальний позитивний ефект пробіотичного препарату буде проявлятися за умови його мікробіологічної відповідності загальному стану та складу біоценозу хазяїна, з урахуванням його клінічних проявів.

У зв'язку з тим, що більшість з відомих пробіотичних штамів мікроорганізмів входить до складу нормальної мікрофлори організму людини або присутня у харчових продуктах, які споживають вже декілька поколінь людей по усьому світу, ВООЗ та Управлінням з кон-

тролю над харчовими продуктами та лікарськими препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) було прийнято вважати пробіотики загалом безпечними та присвоєно їм "GRAS статус" (Generally Regarded As Safe), який дозволяє використовувати препарати без обмеження у харчовій та фармацевтичній промисловості [8].

За даними багаторічних клінічних досліджень лікувальних та профілактичних ефектів пробіотиків, доведено, що вони практично не мають побічної дії навіть у разі тривалого прийому хворими з явищами дисфункції ШКТ [9]. Пробиотичні препарати характеризуються доброю переносимістю та цілком безпечні для використання людиною [10].

Вченими доведено, що пробіотичні штами не чинять токсичної дії на макроорганізм. Досі не зареєстровано випадків інфекційних ускладнень, тому пробіотичні препарати не мають протипоказань.

Нині проводиться багато досліджень, які теоретично обґрунтовують можливість прояву побічних реакцій у результаті прийому пробіотиків. Досліджено, що пробіотики теоретично можуть викликати чотири типи патологічних реакцій, які виникають на тлі тяжких основних захворювань та вираженої імуносупресії: систематичні інфекції, негативний вплив на метаболізм, надмірну стимуляцію імунної системи у чутливих осіб та перенесення генів резистентності [10, 11]. Випадки кореляції між систематичними інфекціями та прийомом пробіотиків поодинокі та описані у пацієнтів з тривалими хронічними захворюваннями [12].

Незважаючи на те, що безпека споживання пробіотичних препаратів, біодобавок та про-

дуктів харчування є загальноприйнятою, у літературних джерелах з'являються дані про здатність деяких представників молочнокислих бактерій [13-15] та біфідобактерій [16] за певних умов проявляти властивості опортуністичних патогенів. Крім того, тривале вживання великих доз пробіотичних препаратів може сприяти розвитку дисбіотичних змін серед аеробних та мікроаерофільних представників кишечної нормофлори [17].

У рідкісних випадках, в основному в осіб з вторинними імунodefіцитами, лактобацили індигенної мікрофлори здатні викликати локальні та генералізовані інфекції [17-20]. Досліджено, що представники роду *Lactobacillus* можуть бути причиною гнійно-запальних процесів, ендокардитів, септицемій, пневмоній, менінгітів, уроінфекцій. В якості етіологічних факторів зареєстровано *L. casei* sp. *Rhannosus*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. salivarius*, ізольовані за різних патологічних станів, часто локальних [18-20].

Ставлення вчених до фактів виділення лактобацил у випадках різних патологій неоднозначне. Так, за даними R.N. Husni [21], відомо, що з 45 випадків виділення молочнокислих лактобацил із крові, бактеріємія лактобацилярної етіології розвивалася лише у пацієнтів з дуже тяжкими, часто фатальними захворюваннями. В якості збудників септичних ендокардитів найчастіше виявляють *L. casei* sp. *Rhannosus* або *L. plantarum*, збудників пневмоній — *L. brevis*, *L. lactis*, *L. fermentum* [19, 20]. З літературних джерел відомо про розвиток D-лактоацидозу у хворих з кишечними анастомозами та вкороченим тонким кишечником [18].

У наукових статтях зустрічаються повідомлення про здатність молочнокислих бактерій, виділених з продуктів харчування, до продукції гістаміну. Так, деякі гістамінпродукуючі штами *L. buchneri*, які контамінували швейцарський сир, були причиною харчового отруєння [58, 59]. Виразу гістидиндекарбоксилазну активність мають й інші молочнокислі бактерії (*L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *Propionobacte-*

*rium*, *E. faecium*, *S. mitis*, *Leuconostoc* spp.) [18, 20].

Незважаючи на те, що деякі штами молочнокислих ентерококів мають пробіотичні властивості, дослідники FAO та WHO не рекомендують розглядати їх в якості пробіотиків, оскільки досліджено випадки їхньої участі у спричиненнях нозокоміальних інфекцій [11, 22].

З літературних джерел відомо, що ентерококи, у тому числі й пробіотичний штам *Enterococcus faecium*, часто викликають внутрішньолікарняні інфекції. Причиною цього, ймовірно, є постійно зростаюча резистентність ентерококів до ванкомицину, пеніцилін-ампіциліну, аміноглікозидів і глікопептидів протягом останніх років [23].

Однак нещодавно вченими було доведено, що у складі геному пробіотичного штаму *Enterococcus faecium* SF68, який використовується як компонент у пробіотичних препаратах іноземного виробництва, не присутні відомі для патогенних клінічних ізолятів ентерококів гени вірулентності: *gelE* (*gelatinize*), *sprE* (*serine protease*), *esp* (*extracellular surface protein*), *fsrB* (*virulence factor regulator*), *asa1* (*aggregation substance*) тощо [24]. Також отримано позитивні результати досліджень, проведених у подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях препаратів-пробиотиків, у дослідях на лабораторних тваринах та молекулярно-біологічних дослідженнях, що дозволяє вважати штам *E. faecium* SF68 безпечним для здоров'я людини [24-26].

Біопрепарати з високою ефективністю і безпекою мають бути стандартними, стабільними, відповідати вимогам нормативної документації протягом усього терміну придатності, тому важливе значення має контроль якості готової пробіотичної продукції [26, 27].

Нині фармацевтичні продукти, що містять пробіотичні бактерії, зустрічаються у вільному продажу і у значній кількості країн віднесені до категорії продуктів харчування та біологічно активних добавок. У зв'язку з цим виробники не завжди дотримуються встановлених регуляторних умов контролю якості та ефективності

**PROBIOTIC PREPARATIONS, THEIR QUALITY AND SAFETY: CURRENT STATE (part II)**

**Shentsova M.A., Surmasheva E.V.**

*A unified system of the evaluation of probiotic preparations is presented in the part II of the article. Staged assessment of the preparations in vitro and in vivo experiments on the laboratory animals and in clinical trials were adopted. Data on the possibility of the adverse reactions which can cause probiotic preparations are presented. Development of new technologies for the production of probiotic preparations should be regulated by the relevant international rules both at the stages of laboratory (GLP),*

*clinical trials (GCP), and at the stage of production (GMP). Biological objects can't be characterized only by chemical, physical-chemical or physical quantities. To define the main characteristics of medical immunobiological drug, its specific activity and microbiological indicators is possible only by means of the comparison with the same indicators standardized by the samples for comparison. The requirements to the standard reference samples — reference test-strains of microorganisms were discussed, they should ensure a stable specific activity.*

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

комерційних пробіотичних препаратів.

Освоєння нових технологій виробництва пробіотичних препаратів підприємствами та модифікація вже існуючих вихідних технологій часто призводять до невідповідності показників пробіотичних препаратів вимогам якості, які регламентуються відповідними міжнародними правилами на етапах лабораторних досліджень (GLP), клінічних випробувань (GCP) та на етапі виробництва (GMP) [28].

Досвід роботи контролюючих організацій демонструє, що покращання якості комерційних препаратів сприяє наявності стандартних зразків різних рівнів: міжнародних, національних, державних, галузевих та робочих стандартних зразків підприємств-виробників, використання яких здатне забезпечити стандартизацію та порівняльне вивчення контрольованих параметрів препаратів, що випускаються.

Біологічні об'єкти не можуть бути охарактеризованими лише хімічними, фізико-хімічними або фізичними величинами. У таких випадках визначити основні властивості медичного імунобіологічного препарату, його специфічну активність та мікробіологічні показники можна лише шляхом порівняння з подібними за такими саме показниками стандартизованими зразками порівняння [29].

Розробка та використання стандартизованих еталонних зразків є одним з важливих елементів системи забезпечення якості. Використання у практичній діяльності еталонних зразків дозволяє отримувати точні, достовірні та відтворювані порівняльні результати під час перевірки та стандарти-

зації показників якості МІБП.

Існують певні вимоги до стандартних зразків, які можуть бути використаними під час контролю якості імунобіологічних препаратів:

□ склад біологічного еталонного матеріалу має бути, за можливості, ідентичним або близьким до складу тих проб, які планується досліджувати шляхом порівняння з ним;

□ відібраний вихідний матеріал має характеризуватися стабільністю та специфічною активністю, достатньою для тих досліджень та тестів, в яких пропонується його використовувати;

□ ступінь очищення еталонних матеріалів має бути таким, щоб у ньому були відсутні речовини та домішки, спроможні завадити проведенню тестів, за допомогою яких досліджуваний матеріал пропонується вивчати та порівнювати з еталонним;

□ отриманий еталонний стандарт має складатися частково або цілком з однієї серії матеріалу або, за можливості, бути отриманим шляхом з'єднання пулу з декількох серій вихідного ідентичного матеріалу, але при цьому необхідно забезпечити його однорідність;

□ отриманий еталонний матеріал після проходження валідаційних тестів має утримуватися за таких умов, які забезпечують зберігання його специфічної активності без змін фізичних та фізіологічних властивостей. Тобто його необхідно зберігати в оптимальних умовах, за яких він не буде контамінованим та на його активність не впливатимуть вологість, кисень, освітлення або рівень температури повітря.

Метою використання стандартних еталонних зразків є

кількісне визначення та достовірне позначення показника специфічної активності МІБП або вмісту у них певних діючих речовин біологічного або іншого походження під час проведення мікробіологічних досліджень, а також визначення метрологічних характеристик [30-32].

З метрологічної точки зору стандартні еталонні зразки МІБП є засобом вимірювання у вигляді визначеної кількості або властивостей речовини природного чи штучного походження, призначеного для відтворення розмірів величин, які характеризують імунобіологічні властивості цієї речовини. Основними параметрами стандартизованих зразків пробіотичних препаратів є атестовані характеристики, такі як специфічна активність, титр або концентрація бактерій, активного або іншого компонента. Для еталонних зразків оцінюють також однорідність, стабільність, термін придатності тощо.

Сфера застосування еталонних зразків дуже різноманітна і передбачає використання

□ під час виробництва та контролю якості фармацевтичної, косметичної продукції та харчових добавок;

□ у науково-дослідній роботі та навчальному процесі;

□ в якості референтного матеріалу під час проведення арбітражних досліджень, моніторингу ефективності роботи лабораторій, валідації методів та забезпечення можливостей для порівняння методів, у разі оцінки компетентності персоналу, внутрішнього дослідження знань персоналу і навчання;

□ для контролю достовірності отриманих результатів у випадку використання бакте-

## ЛІТЕРАТУРА

ріальних систем ідентифікації різних видів мікроорганізмів тощо.

ВООЗ надає важливе значення розробці, затвердженню та використанню міжнародних стандартних зразків. Згідно зі статтею 2 Статуту ВООЗ впровадження у практичне використання стандартних зразків є центральною функцією Всесвітньої організації охорони здоров'я. Забезпечення міжнародними біологічними стандартними зразками є надзвичайно важливим вкладом у високі стандарти ефективності, якості, чистоти та безпеки медичних біологічних лікарських засобів, які широко використовуються для профілактики та лікування захворювань людини. Їх застосування підтримує впровадження та вдосконалення багатьох біологічних та імунобіологічних методів, що використовуються для стандартизації та контролю якості імунобіологічних препаратів.

Міжнародні стандартні зразки широко використовують для розробки, оцінки, стандартизації та контролю якості імунобіологічних препаратів в умовах виробництва, а також у біологічних дослідженнях в академічних та науково-дослідних організаціях. Вони відіграють надзвичайно важливу роль у полегшенні переходу від наукових лабораторій у клінічну практику та розробку безпечних і ефективних біологічних препаратів.

У лабораторній справі контролюючих організацій нашої країни фактично відсутні робочі стандартні зразки виробничих штамів, які могли б слугувати еталонним референс-матеріалом. Тому виникає потреба у створенні відповідних стандартизованих матеріалів під час випробувань імунобіологічних препаратів у контрольних лабораторіях.

1. 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.

2. Бельмер С.В. Антибиотик-ассоциированный дисбактериоз кишечника / С.В. Бельмер // Рос. мед. журн. — 2004. — № 12. — С. 14-18.

3. Промышленная технология лекарств. — в 2-х т. — Т. 1. — Харьков: НФАУ; МТК-книга, 2002. — 557 с.

4. Промышленная технология лекарств. — в 2-х т. — Т. 2. — Харьков: НФАУ; МТК-книга, 2002. — 714 с.

5. Глушанова Н.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro* / Н.А. Глушанова, Б.А. Шендеров // Журн. микробиол. — 2005. — № 2. — С. 56-61.

6. Коршунов В.М. Рациональные подходы к коррекции микрофлоры кишечника / В.М. Коршунов, В.В. Смеянов, Б.А. Ефимов // Вестник РАМН. — 1996. — № 2. — С. 60-65.

7. Андреева И.В. Потенциальные возможности применения пробиотиков в клинической практике / И.В. Андреева // Клиническая микробиология антимикробной химиотерапии. — 2006. — Т. 6, № 2. — С. 151-172.

8. Marteau P. Probiotics and health: new facts and ideas / P. Marteau, P. Seksik, R. Jian // Curr Opin Biotechnol. — 2002. — Vol. 13. — P. 486-489.

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

10. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food / Joint FAO/WHO Working Group. — London, Ontario, Canada, 2002.

11. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria / G. Reid. — Cordoba (Argentina), 2001. — P. 1-34.

12. Hoesl C.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology / C.E. Hoesl, J.E. Altwein // Eur Urol. — 2005. — Vol. 47. — P. 288-296.

13. Itoch K. Control of bacterial populations of mouse intestine

flora / K. Itoch // J. Germfree Life Gnotobiol. — 1992. — Vol. 22 (1). — P. 34-37.

14. Saarela M. Gut bacteria and health foods — the European perspective / M. Saarela, L. Lahteenmaki, R. Crittenden // Int. J. Food Microbiol. — 2002. — Vol. 78. — P. 99-117.

15. Wright A. Demonstration of safety of probiotics — a review / A. Wright, L. Morelli // Ibid. — 1998. — № 44. — P. 93-106.

16. Case of sepsis caused by *Bifidobacterium longum* / G.Y. Ha, C.H. Yang, H. Kim, Y. Chong // J. Clinical. Microbiol. — 1999. — Vol. 37 (4). — P. 1227-1228.

17. Белобородова Н.В. Дискуссия о бактериемии и сепсисе / Н.В. Белобородова // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 8. — С. 20-28.

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

19. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б.А. Шендеров. — в 3-х т. — Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. — Москва: Грантъ, 2001. — 288 с.

20. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 50-58.

21. *Lactobacillus bacteremia* and endocarditis: review 45 cases / R.N. Husni, S.M. Gordon, J.A. Washington, D.L. Longworth // Clin Infect Dis. — 1997. — Vol. 25, № 5. — P. 1048-1055.

22. Eaton T.J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates / T.J. Eaton, M.J. Gasson // Appl Environ Microbiol. — 2003. — Vol. 67. — P. 1628-35.

23. Leclercq R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci / R. Leclercq // Clinical Microbiology and Infection. — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 224-231.

24. Суворов А.Н. Энтерококки как пробиотики выбора / А.Н. Суворов, С.М. Захаренко, Г.Г. Алехина // Клинич. питание. — 2003. — № 1. — С. 26-29.

25. Wunderlich P.F. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing *Enterococcus* SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and in the

treatment of acute diarrhea / P.F. Wunderlich, L. Braun, V.D. Apuzzo // J. Int. Med. Res. — 1989. — Vol. 17. — P. 333-338.

26. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В.М. Бондаренко, Р.П. Чуприна, Ж.И. Аладышева, Т.В. Мацулевич // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 83-87.

27. Доклинические испытания новых споровых пробиотиков / И.Г. Осипова, И.Б. Сорокулова, Е.А. Васильева, Е.В. Буданова // Вестн. РАМН. — 2005. — № 12. — С. 36-40.

28. Фадейкина О.В. Отраслевые стандартные образцы мутности в системе обеспечения качества производства МИБП / О.В. Фадейкина, В.Г. Петухов, Р.А. Волкова // Биопрепараты. — 2010. — № 3 (39). — С. 13-17.

29. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) / И.В. Борисевич, В.Г. Петухов, Р.А. Волкова и др. // Биопрепараты. — 2010. — № 4 (40). — С. 4-11.

30. Дзагуров С.Г. Термины и определения, относящиеся к стандартным образцам биологических препаратов, используемых в медицине / С.Г. Дзагуров, Б.Д. Быченко // Стандарты, штаммы и методы контроля бактериальных и вирусных препаратов. — Москва, 1982. — С. 1-6.

31. Петухов В.Г. Отраслевые стандартные образцы. Основные положения, порядок разработки, изготовления, аттестации, утверждения и регистрации: метод. рек. / В.Г. Петухов. — Москва, 2003. — 4 с.

32. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. — Geneva, 2004. — WHO Technical Report Series 932, Annex 2. — P. 73-131, 137.

#### REFERENCES

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

2. Belmer S.V. Ros. med. zhurn. 2004; 12 : 14-18. (in Russian)

3. Promyshlennaia tehnologiia lekarstv [Industrial Technology of Drugs]. Vol. 1. Kharkov: NFAU; MTK-kniga; 2002 : 557 p. (in Russian)

4. Promyshlennaia tehnologiia lekarstv [Industrial Technology of Drugs]. Vol. 2. Kharkov: NFAU; MTK-kniga; 2002 : 714 p. (in Russian)

5. Glushanova N.A., Shenderov B.A. Zhurn. mikrobiol. 2005; 2 : 56-61. (in Russian)

6. Korshunov V.M., Smeianov V.V., Yefimov B.A. Vestn. RAMN. 1996; 2 : 60-65. (in Russian)

7. Andreieva I.V. Klinicheskaia mikrobiologiia antimikrobnoi himioterapii. 2006; 6; 2: 151-172. (in Russian)

8. Marteau P., Seksik P., Jian R. Curr Opin Biotechnol. 2002; 13: 486-489.

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

10. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization) Working Group. London, Ontario, Canada; 2002.

11. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba; Argentina; 2001 : 1-34.

12. Hoesl C.E., Altwein J.E. Eur Urol. 2005; 47: 288-296.

13. Itoch K. J. Germfree Life Gnotobiol. 1992; 22 (1): 34-37.

14. Saarela M., Lahteenmaki L., Crittenden R. Int. J. Food Microbiol. 2002; 78 : 99-117.

15. Wright A., Morelli L. Ibid. 1998; 44 : 93-106.

16. Ha G.Y., Yang C.H., Kim H., Chong Y. J. Clinical Microbiol. 1999; 37 (4): 1227-1228.

17. Beloborodova N.V. Antibiotiki i khimioterapiia. 2002; 8 : 20-28. (in Russian)

18. Doronin A.F., Shenderov B.A. Funkcionalnoie pitaniie [Functional Nutrition]. Moscow: Grant; 2002 : 296 p. (in Russian)

19. Shenderov B.A. Medicinskaia mikrobaia ekologiia i funktsionalnoie pitanie. Vol. 3: Probiotiki i funktsionalnoie pitanie [Medical Microbial Ecology and Functional Nutrition. Vol. 3: Probiotics and Functional State]. Moscow: Grant; 2001 : 288 p. (in Russian)

20. Glushanova N.A. Biulleten sibirskoi meditsiny. 2003; 4 : 50-58. (in Russian)

21. Husni R.N., Gordon S.M., Washington J.A., Longworth D.L. Clin. Infect. Dis. 1997; 25; 5: 1048-1055.

22. Eaton T.J., Gasson M.J. Appl. Environ Microbiol. 2003; 67: 1628-35.

23. Leclercq R. Clinical Microbiology and Infection. 2009 ; 15; 3 : 224-231.

24. Suvorov A.N., Zaharenko S.M., Alekhina G.G. Klinicheskoe pitanie. 2003; 1 : 26-29. (in Russian)

25. Wunderlich P.F., Braun L., Apuzzo V.D. J. Int. Med. Res. 1989; 17 : 333-338.

26. Bondarenko V.M., Chuprina R.P., Aladysheva Zh.I., Maculevich T.V. Eksp. i klin. gastroenterol. 2004; 3 : 83-87. (in Russian)

27. Osipova, I.G., Sorokulova I.B., Vasileva, E.A., Budanova, E.V. Vestn. RAMN. 2005; 12 : 36-40. (in Russian)

28. Fadeikina O.V., Petuhov V.G., Volkova R.A. Biopreparaty. 2010; 3 (39) : 13-17. (in Russian)

29. Borisevich I.V., Petuhov V.G., Volkova R.A., Ustinnikova O.B., Fadeikina O.V., Malkova V.I. Biopreparaty, 2010; 4 (40) : 4-11. (in Russian)

30. Dzagurov S.G., Bychenko B.D. In: Standarty, shtammy i metody kontroliia bakteriinykh i virusnykh preparatov [Standards, Strains, and Methods for the Control of Bacterial and Viral Preparations]. Moscow; 1982 : 1-6. (in Russian)

31. Petukhov V.G. Otrasleye standartnye obraztsy. Osnovnye polozheniia, poriadok razrabotki, izgotovleniia, attestacii, utverzheniia i registracii. Metodicheskie rekomendacii [Branch Standard Samples. Main Issues, Order of the Development, Production, Attestation, Adoption, and Registration. Methodical Recommendations]. Moscow; 2003: 4 p. (in Russian)

32. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. Geneva; 2004; WHO Technical Report Series 932, Annex 2: 73-131, 137.

Надійшла до редакції 20.06.2013.