

Василь Копча

## Мікроекологія кишечника і безпека пробіотиків: роздуми і факти

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського"

*Проаналізовано сучасні відомості про роль мікробної флори кишечника у житті людини, а також позитивні й негативні властивості багатьох мікробних лікарських препаратів – пробіотиків, враховуючи механізм їх дії та антибіотикорезистентність. У зв'язку з цим значна частина препаратів, що містять представників індигенної флори кишечника людини, не тільки малоефективна, але й суперечить вимогам лікарської безпеки. Тому з-поміж аналізованих терапевтичних середників вигідно вирізняються біоентеросептики, штами мікроорганізмів яких володіють природною поліантибіотикорезистентністю.*

**Ключові слова:** пробіотики, антибіотикорезистентність, біоентеросептики.

Нині доведено, що біоценози людини населяють  $10^{14}$ – $10^{15}$  мікроорганізмів. Це на порядок вище загальної чисельності клітинного складу людського організму [1, 2]. При цьому площа зіткнення внутрішнього середовища макроорганізму з мікроорганізмами величезна і лише для тонкої кишки становить 180–220 м<sup>2</sup>. Але

і ці дані є відносними. Наші сьогоденні уявлення про мікробний світ, який населяє людину, базуються на знаннях про мікроорганізми, вирощені на штучних середовищах. Та виявилось, що більшість існуючих в природі мікроорганізмів на штучних середовищах не росте. Однак саме їм належить найбільша частка в кишечнику людини. На сьогодні їх налічують не менше 300 видів. Це так звані некультивовані мікроби. Більше того, з числа мікроорганізмів, що населяють нашу планету і контактують з людиною, науці відомі тільки 1 – 3 %, деякі автори наводять цифру 15 % [3]. І ще: виявилось, що в сукупному геномі "людина + мікроорганізми" частка людського геному складає не більше 1 % [4].

Ці факти не залишають сумніву в тому, що зародження і підтримка життя здійснюються спільною і злагодженою роботою геному людини і геномами всіх мікроорганізмів, що населяють людину. Всі мікроорганізми, як відомо, успішно живуть тільки в оточенні один одного і окремо, як і людина, не можуть існувати за межами цього оточення. Причому це не просто паралельне співіснування, а потреба у забезпеченні собі живлення й отриманні життєво необхідних засобів, створенні умов для розмноження, можливостей захисту і т. д. [5].

Таким чином, наявні відомості про мікробну флору кишечника дають підстави вважати, що маємо справу із системою, зіставною за значущістю з іншими системами організму. Підтвердженням є наступні відомості лише про деякі найважливіші фізіологічні функції кишкової мікрофлори.

1. Морфокінетична (трофічна): продукти метаболізму мікробів служать джерелом живлення епітеліоцитів і стимулюють моторику кишечника.
2. Захисна: забезпечення резистентності колонізації, формування біоплівки, що запобігає адгезії чужорідних мікробів, продукція лізоциму, органічних і вільних жовчних кислот, конкуренція за рецептори і харчові субстрати, збільшення швидкості оновлення клітин та ін.
3. Травна: участь у метаболізмі клітковини і незасвоєних нутрієнтів.
4. Синтетична: синтез холестерину, вітамінів та інших біологічно активних речовин.
5. Імуногенна: стимуляція синтезу імуноглобулінів та імуноком-

патентних клітин.

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

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

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

Нині пробіотикам відводять важливе місце не тільки в контролі мікробної резистентності [6], але й як стратегічним засобам альтернативної медицини, спрямованої на підтримку та відновлення здоров'я людини [7].

Використання пробіотиків може:

- впливати на протипатогенні захисні механізми;
- забезпечувати імуномодулювальну дію;
- поліпшувати бар'єрні функції;
- нормалізувати метаболічні процеси;
- змінювати моторику і функціональний стан кишечника.

Ретельне вивчення в експериментальних і клінічних умовах демонструвало певні ефекти пробіотиків, але ефективність і

відтворюваність лікувальної дії з використанням багатьох пробіотиків підтвержені ще недостатньо.

Так, з метою профілактики побічних явищ з боку травного каналу, спричинених антибіотикотерапією, пацієнтам досить часто призначають бактерійні пробіотики. Зараз поширена думка про те, що при прийомі всередину великих кількостей мікроорганізмів, наприклад *Lactobacillus* або *Bifidobacterium*, чи бактерійних спор (мікроорганізмів виду *Bacillus*) мікрофлора кишечника, порушена під дією антибіотиків, може відновитися [8].

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

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

На цих же механізмах, мабуть, заснований ефект біонесумісності резидентної і пробіотичної мікробіоти. Згідно з даними Н. А. Глушанової та А. І. Блінова (2005), з 24 штамів резидентних лактобацил тільки 6 виявилися біосумісними з пробіотичним штамом *L. acidophilus* 317/402 і ще 9 — з *L. plantarum* 8PA3. Не виявлено жодного резидентного штаму, одночасно біосумісного як з *L. acidophilus* 317/402, так і з *L. plantarum* 8PA3. Біоне-

сумісність пробіотичних і резидентних лактобацил проявлялася розвитком реакції двох типів: "резидентний штам проти пробіотика" і "пробіотик проти резидентного штаму" [9].

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

Проблема використання пробіотиків залежить як від їх клінічної ефективності, так і безпеки. Багато виробників пробіотичних продуктів декларують їх антибіотикорезистентність, закликаючи тим самим призначати пробіотик як частину "сервіс-терапії" при проведенні антибактерійної терапії. У той же час антибіотикорезистентність пробіотичного штаму може суперечити вимогам лікарської безпеки. Необхідно пам'ятати, що у деяких пацієнтів пробіотичний штам іноді стає збудником інфекції. Були випадки, коли пробіотичні лактобацили викликали бактеріємію у хворих з вираженими імунодефіцитними станами. Цим пацієнтам була необхідна антибіотикотерапія (імпінемом, піперацилін-тазобактамом, еритроміцином або кліндаміцином), проте смертність при сепсисі, спричиненому лактобацилами, досягла 39 % [10].

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

Одним з віддалених наслідків терапії, якому донедавна приділяли мало уваги, є розповсюдження генів антибіотикорезистентності серед патогенних мікроорганізмів.

Значна частина пробіотиків чутлива до більшості антибіотиків. Відомості літератури [11, 12] свідчать про те, що *Lactobacilli*, *Enterococci*, *Bacillus cereus* і *Bifidobacteria* не є резистентними до таких повсюдно використовуваних антибіотиків, як амоксицилін, доксициклін, фторхінолони і цефалоспорини. Це суттєвий недолік бактерійних препаратів, що дуже обмежує їх використання, адже їх поєднання з антибіотикотерапією, або застосування безпосередньо після неї неминуче супроводжується інактивацією штамів таких пробіотиків. Тому було запропоновано використовувати антибіотикорезистентні штами мікроорганізмів. Полірезистентні пробіотики можуть застосовуватися

одночасно з антибіотиками для профілактики виникнення побічних явищ з боку травного каналу, спричинених пероральними антибіотиками.

Проте такий підхід має ряд недоліків. Передусім у такому випадку існує ризик плазмідної передачі патогенам резистентності до антибіотиків [13]. Було продемонстроване перенесення плазмід із *Lactobacillus reuteri* на *Enterococcus faecium*, а також з *E. faecium* на *E. faecalis* у процесі приготування м'ясомолочної продукції [14]. Інфікування *E. faecium* становить серйозну небезпеку, тому що у багатьох штамів цієї бактерії є плазмід, які кодуєть резистентність до різноманітних антибіотиків, включаючи ванкоміцин [13]. Ці знахідки насторожують і вимагають контролю за культурами стартерів молочнокислих бактерій, використовуваних для виробництва продуктів харчування, на відсутність мобільних генетичних елементів, які включають гени антибіотикорезистентності.

Через небезпеку існування резистентності ентерококів до ванкоміцину, що може передаватися іншим мультирезистентним бактеріям, використання цього антибіотика рекомендується обмежити [15 – 17]. У Бельгії в 1994 р. був вилучений з продажу пробіотик, до складу якого входив ентерокок (*Enterococcus faecium* SF 68).

Зазначена "штучна" або набута резистентність може виникати в результаті дії двох різних механізмів: мутацій у конституціональних генах (генах "домашнього господарства" – *housekeeping genes*; у цьому випадку передача гена резистентності теоретично відбуватися не може); а також набуття екзогенних детермінант резистентності від інших мікроорганізмів шляхом згаданого вже горизонтального перенесення плазмід антибіотикорезистентності [18, 19]. У такому випадку можлива подальша передача гена резистентності від пробіотика до мікроорганізмів, патогенних для людини як безпосередньо, так і опосередковано через коменсальну мікрофлору. Таке явище отримало назву генетичного забруднення детермінантами резистентності [20].

Так, при вивченні 187 культур, виділених з різних йогуртів, що виробляються у 8 країнах Європейського Союзу, була знайдена стійкість до канаміцину у 79 % ізолятів, до ванкоміцину – у 65 %, до тетрацикліну – у 26 %, пеніциліну – у 23 %, еритроміци-

ну – у 16 % і хлорамфеніколу – в 11 %. При цьому велика частина культур (68,4 %) характеризувалася множинною медикаментозною стійкістю [21].

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

Вважають, що можливість розповсюдження генів резистентності достатньо висока тільки у разі перенесення мобільного генетичного елемента (плазмиди чи транспозона) і майже відсутня, якщо ген резистентності є хромосомним. Однак деякі хромосомні гени усе ж успішно переносяться *in vivo* [22, 23].

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

Що ж нині викликає турботу дослідників щодо "патогенізації" ентерококів і кишкових паличок? Це – наявність недавно виявлених у ряду збудників бактерійних інфекцій вже згаданих геномних "островів" патогенності. Доведено, що інтеграція, стабілізація та експресія генів вірулентності, які входять до складу островів патогенності, лежать в основі формування нових властивостей, у тому числі вірулентних, у споріднених непатогенних видів бактерій різних таксономічних груп [24].

Поряд з набутою існує ще й принципово інший тип бактерійної антибіотикорезистентності — істинна (природна або первинна) [25]. Істинна резистентність притаманна всім штамам конкретного роду або виду; вона обмежує спектр бактерійної активності певного антибіотика. Ця резистентність є хромосомно-опосередкованою і за жодних обставин не передається іншим бактеріям. Наприклад, значна частина грибів, передусім дріжджових, володіє природною поліантибіотикорезистентністю.

Крім цього, серйозною проблемою є якість пробіотиків. Так, за останніми даними, багато мікробних препаратів не відповідають заявленим властивостям і чистоті штамів та не мають науково-доказової бази [26, 27]. Зокрема, серед досліджених 55 використовуваних у країнах Євросоюзу пробіотиків 73 % не містили вказаних мікробних культур, а 47 % були забруднені іншими мікроорганізмами [28].

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

Наш досвід використання пробіотиків дає змогу стверджувати, що зазначеним вимогам практично повною мірою відповідають так звані біоентеросептики, мікроорганізми яких не належать до індигенної кишкової флори та елімінуються з кишечнику самостійно. Серед таких препаратів в Україні зареєстровані дріжджові гриби *Saccharomyces boulardii* ("Ентерол-250") та сапрофітні спороутворювальні анаероби ("Субалін", "Ентерожерміна"). Щоправда, окремі дослідники вважають, що пробіотична активність сапрофітних спороутворювальних анаеробів точно не встановлена [29].

До того ж, серед великої кількості бактерійних препаратів, у т. ч. й біоентеросептиків, тільки два пробіотики успішно пройш-

ли багатоцентрові, рандомізовані, плацебоконтрольовані випробування, а отже, є брендами. Це згаданий вже ентерол-250, до складу якого входять *Saccharomyces boulardii* виробництва Biocodex (Франція) і *Lactobacillus rhamnosus GG* [30]. Їх ефективність підтверджена ВООЗ, Європейським співтовариством педіатрів і гастроентерологів (ESPGHAN), Незалежним центром національних керівництв охороною здоров'я (NICE), Міжнародним об'єднанням кращих досягнень в медицині (MERC MANUAL). Та найпопулярнішим у світі на сьогодні є саме *S. boulardii* від Biocodex (ентерол-250). Це – єдиний пробіотик у світі з генетичною антибіотикорезистентністю, доведеною антидіарейною ефективністю, який протягом багатьох років з успіхом використовується у 102 країнах.

Важливою позитивною ознакою цього пробіотика є те, що використання ентеролу-250 можливе паралельно з антибактерійною терапією. Генетична відмінність дріжджів запобігає можливості переходу плазмід з фактором антибіотикорезистентності до збудників гострих кишкових інфекцій [11, 12]. Крім того, вони мають значний антагоністичний вплив на патогенну та умовно-патогенну флору, що базується на природних властивостях грибів [31 – 33]. Попавши в травний канал, сахароміцети починають посилено розмножуватися, оскільки температура 37 °С є оптимальною для їхнього росту. Кислота шлунка не діє на *S. boulardii*, вони не перетравлюються і при щоденному прийманні зберігають життєздатність в усіх відділах травної системи [34]. *S. boulardii* не проникають у системний кровообіг та мезентеріальні лімфатичні вузли. До того ж, дріжджові гриби не колонізують кишечник, і останній звільняється від них через 3 – 5 днів після припинення лікування [35 – 37].

*S. boulardii*, що вже протягом багатьох років широко використовуються в Західній Європі, очевидно, є відносно безпечними: протягом 18 років на фоні мільйонів призначених курсів лікування було відзначено тільки 7 добре задокументованих побічних ефектів [38].

Наш час називають "наступаючою епохою пробіотиків". І дійсно, бурхливий розвиток досліджень з розробки нових біопрепаратів і подальшого вивчення механізму їх лікувально-про-

філактичної дії дає підстави стверджувати, що тепер пробіотики значною мірою потіснять на ринку традиційні та небезпечні для організму препарати, передусім ті з них, які застосовуються з профілактичною метою. Разом з цим, на нашу думку, значна частина пробіотиків потребує суттєвого удосконалення, передусім з огляду на безпеку їх використання.

Насамкінець хотілося б навести слова відомого російського академіка В. Малєєва: "Луї Пастер колись сказав: "Панове, останнє слово буде за мікробами!" Поки що все так і виходить. Але за розумом людським має бути останнє слово, я думаю". І ми сподіваємося на це...

### Література

1. Tannock G.W. Analysis intestinal microflora: A renaissance / G. W. Tannock // *Antonie van Leeuwenhoek*. — 1999. — Vol. 76, N 1 — 4. — P. 265 — 278.
2. Probiotics: from myth to reality. Demonstration functionality in animal models disease and in human clinical trials / C. Dunne, L. Murphy, S. Flynn [et al.] // *Ibid.* — 1999. — Vol. 76, N 1 — 4. — P. 279 — 292.
3. Florent E. Angly. The Marine Viromes of Four Oceanic Regions / E. Florent Angly // *Plos. Biology*. — 2006. — Vol. 4, issue II. — P. 368.
4. Stevern R. G. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome / R. G. Stevern // *Science*. — 2006. — Vol. 312. — P. 1355 — 1359.
5. Богадельников И. В. Человек и микроорганизмы — за кем будущее? / И. В. Богадельников // *Новости медицины и фармации*. — 2008. — № 236. — С. 12 — 13.
6. Harbarth S. Antimicrobial Resistance Determinants and Future Control / S. Harbarth, M. H. Samore // *Emerg. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 11, N 6. — P. 794 — 801.
7. Шендеров Б. А. Современное состояние и перспективы развития концепции "Пробиотики, пребиотики и синбиотики" / Б. А. Шендеров. — <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=725>
8. Mazza P. Use *Bacillus subtilis* as an antidiarrhoeal microorganism / P. Mazza // *Bull. Clin. Farm.* — 1994. — Vol. 133. — P. 3 — 18.
9. Глушанова Н. А. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2005. — № 1-2. — С. 31.

10. Salminen M. K. Biotherapeutic lactobacillus are the cause of bacteraemia in immunodeficiency patients / M. K. Salminen // *Clin. Inf. Dis.* — 2006. — Vol. 42. — P. 35–44.
11. Bergogne-Bérézin E. Impact écologique de l'antibiothérapie / E. Bergogne-Bérézin // *Place des microorganismes de substitution dans le contrôle des diarrhées et colites associées aux antibiotiques.* — 1995. — Vol. 24. — P. 145–156.
12. Андрейчин М. А. Шигельоз / Андрейчин М. А., Козько В. М., Копча В. С. — Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. — 362 с.
13. Elmer G. W. Biotherapeutic agents and infection diseases / G. W. Elmer, L. W. McFarland, C. M. Surawicz. — New York: Human Press, 1999. — 316 p.
14. Gevers D. In vitro conjugal transfer tetracycline resistance from *Lactobacillus* isolates to other Gram-positive bacteria / D. Gevers, G. Huys, J. Swings // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2003. — Vol. 225, N 1. — P. 125–130.
15. Treatment of *Clostridium difficile* colitis: Summary of a round table held in Brussels on March, 3th, 1994 / M. Delmée, P. Melin, W. Peetermans [et al.] // *Acta. Clin. Belg.* — 1995. — Vol. 50. — P. 114–116.
16. Centers for Disease Control. CDC issues recommendation for preventing spread of vancomycin resistance // *Am. J. Health. Pharm.* — 1995. — Vol. 52. — P. 1272–1274.
17. Murray B. E. Editorial response: What can we do about vancomycin-resistant enterococci? / B. E. Murray // *Clin. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 20. — P. 1134–1136.
18. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci / P. Courvalin // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. 25–34.
19. Danielsen M. Susceptibility *Lactobacillus* spp. To antimicrobial agents / M. Danielsen, A. Wind // *Int. J. Food Microbiol.* — 2003. — Vol. 82. — P. 1–11.
20. Aarestrup F. Antimicrobial Resistance in Bacteria Animal Origin / F. Aarestrup, H. K. Wegener. — Washington DC: American Society for Microbiology, 2006. — P. 1–18.
21. Temmreman R. Identification and antibiotic susceptibility bacterial isolates from probiotic products / R. Temmreman // *Int. J. Food Microbiol.* — 2003. — Vol. 81, N 1. — P. 1–10.

22. Transfer vancomycin resistance transposon Tn1549 from *Clostridium symbiosum* to *Enterococcus* spp. in gut gnotobiotic mice / A. Launay, S. A. Ballard, P. D. R. Johnson [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2006. — Vol. 50. — P. 1054 — 1062.
23. Courvalin P. *Unite des Agents Antibacteriens* / P. Courvalin // *Digestive and Liver Disease.* — 2006. — Vol. 38, Suppl. 2. — P. 2615.
24. Бондаренко В. М. "Острова" патогенности бактерий / В. М. Бондаренко // *Журн. микробиол.* — 2001. — № 4. — С. 67 — 74.
25. Courvalin P. Minimizing potential resistance: Molecular view / P. Courvalin, P. Trieu-Cuot // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 138 — 146.
26. Marcobal A. Analysis of probiotics quality / A. Marcobal // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — Vol. 46. — P. 608 — 611.
27. Masco L. Microbial drugs that utilized in the developed countries / L. Masco // *Int. J. Food Microbiol.* — 2005. — Vol. 102. — P. 221 — 230.
28. Temmerman R. Innovation in Food Technology / R. Temmerman // *Ibid.* — 2002. — Vol. 88. — P. 72 — 73.
29. Андреева И. В. Доказательное обоснование применения пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ / И. В. Андреева // *Медицинский совет.* — 2007. — № 3. — С. 32 — 36.
30. Orange Book. — <http://www.fda.gov/cder/ob/>
31. Buts J.P. Les diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant / J. P. Buts // *Le pédiatre.* — 1995. — Vol. 31. — P. 1 — 7.
32. Rodrigues A. C. P. Effect of *Saccharomyces boulardii* against experimental oral infection with *Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri* in conventional and gnotobiotic mice / A. C. P. Rodrigues, R. M. Nardi, E. A. Bambirra // *J. Appl. Bacteriol.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 251 — 256.
33. Чернишова Л. І. Місце пробіотиків у лікуванні діарей / Чернишова Л. І., Самарін Д. В., Кухаренко В. С. // *Нове в діагностиці і терапії інфекційних хвороб : матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України (18 — 19 травня 2000 р., Львів).* — Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — С. 147 — 149.
34. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / C. Roffe // *J. Infect.* — 1996. — Vol. 32. — P. 1 — 10.
35. Prevention of  $\beta$ -lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo / L. V. McFarland, C. M. Surawicz,

- R. N. Greenberg [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90. — P. 439 — 448.
36. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats / R. S. Dias, E. A. Bambirra, M. E. Silva, J. R. Nicoli // Braz. J. of Med. and Biol. Research. — 1996. — Vol. 28. — P. 323 — 325.
37. McFarland L. V. Meta-analysis probiotics for prevention antibiotic associated diarrhea and treatment *Clostridium difficile* disease / L. V. McFarland // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, N 4. — P. 812 — 822.
38. Pletinck I. Fungemia with *Saccharomyces boulardii* in a 1-year-old girl with protracted diarrhoea / I. Pletinck, J. Legein, Y. Vandenplas // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition. — 1995. — Vol. 21. — P. 113 — 115.

## MICROECOLOGY OF INTESTINE AND SAFETY OF PROBIOTICS: REFLECTIONS AND FACTS

V. Kopcha

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

**Summary.** *Considerable part of probiotics can not be used parallel with antibacterial therapy, as bacterial cultures of these preparations perish under act of antibiotics. Providing of microorganisms of acquired antibiotic-resistant can be dangerous, as genes accountable for this feature can be passed to the pathogenic microbes in the organism of patient. Therefore probiotics cultures which own natural multi-antibiotic-resistant are the best. By the classic representative of such probiotics is bioenteroseptic enterol-250, that contains the yeast mushrooms of *Saccharomyces boulardii*.*

**Key words:** *probiotics, antibiotic-resistant, bioenteroseptic.*