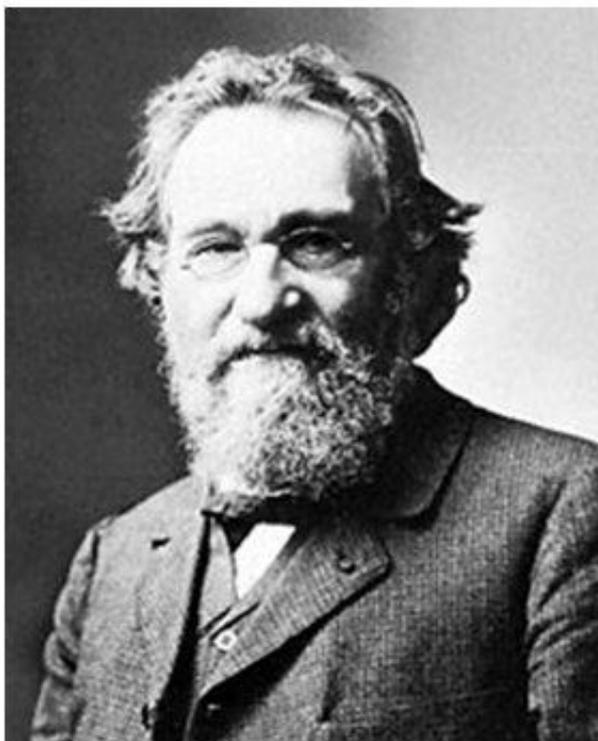


**Препараты на основе
живых культур микроорганизмов.
(Пробиотики,
а также пребиотики и синбиотики)**

ВОЗ, 2001:

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма – хозяина

Пробиотики – это лекарственные препараты, БАДы и пищевые продукты, содержащие живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения положительное влияние на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина посредством стабилизации и оптимизации функции его нормальной микрофлоры и обменных процессов



"Многочисленные разнообразные ассоциации микроорганизмов, населяющие пищеварительный тракт человека, в значительной степени определяют духовное и физическое здоровье человека".

Илья Ильич Мечников - отец учения о дисбактериозе, пробиотиках и ортобиозе

СИМБИОЗ

Первостепенное значение для создания пробиотиков имеют микроорганизмы-симбионты.

Симбиоз: Совместное проживание организмов разных видов (в одной и той же экологической нише).

Основные формы симбиоза:

- Мутуализм – взаимовыгодный симбиоз
- Паразитизм – симбиоз, при котором один из организмов получает выгоду в ущерб другому партнёру
- Комменсализм - симбиоз, при котором один из организмов получает выгоду без ущерба другому партнёру.
- Нейтрализм – совместно проживающие организмы никак не влияют друг на друга.

Симбиоз человека с микроорганизмами.

Бактерии кожи и слизистых человека

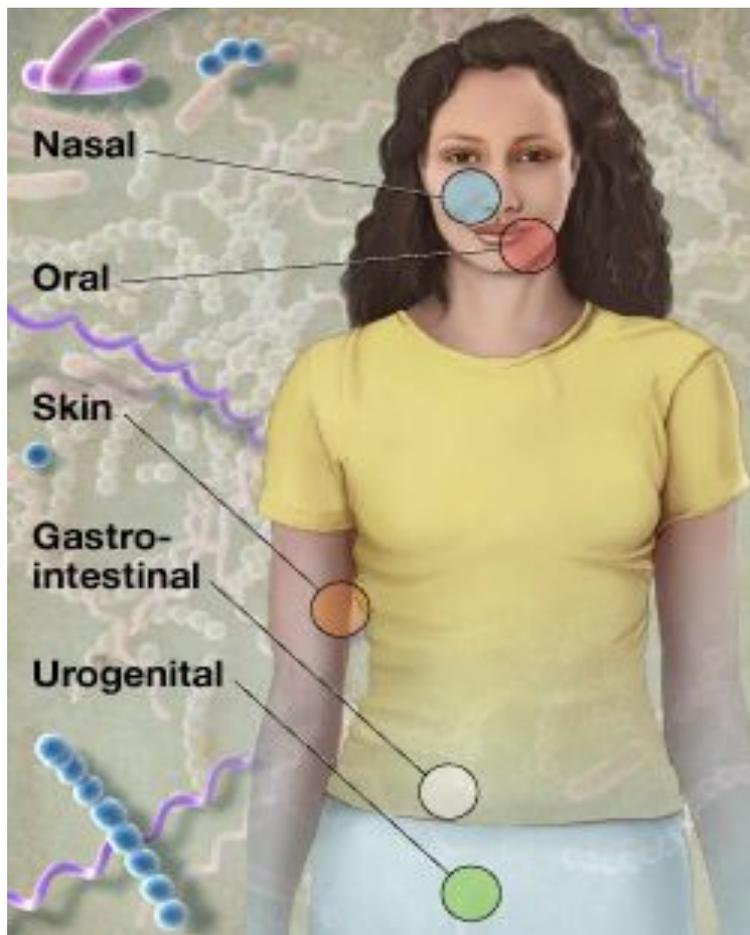
БАКТЕРИЯ	Кожа	Конъюнк- тива глаз	Нос	Глотка	Рот	Толстый кишечник	Vagina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	++	+	++	++	++	+	++
<i>Staphylococcus aureus</i> *	+	+/-	+	+	+	++	+
<i>Streptococcus mitis</i>				+	++	+/-	+
<i>Streptococcus salivarius</i>				++	++		
<i>Streptococcus mutans</i> *				+	++		
<i>Enterococcus faecalis</i> *				+/-	+	++	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *		+/-	+/-	+	+		+/-
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	+/-	+/-		+	+	+/-	+/-
<i>Neisseria sp.</i>		+	+	++	+		+
<i>Neisseria meningitidis</i> *			+	++	+		+
<i>Enterobacteriaceae</i> *(<i>E. coli</i>)		+/-	+/-	+/-	+	++	+
<i>Proteus sp.</i>		+/-	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *				+/-	+/-	+	
<i>Haemophilus influenzae</i> *		+/-	+	+	+		
<i>Bacteroides sp.</i> *						++	+/-
<i>Bifidobacterium bifidum</i>						++	
<i>Lactobacillus sp.</i>				+	++	++	++
<i>Clostridium sp.</i> *					+/-	++	
<i>Clostridium tetani</i>						+/-	
<i>Corynebacteria</i>	++	+	++	+	+	+	+
<i>Mycobacteria</i>	+		+/-	+/-		+	
<i>Actinomycetes</i>				+	+		
<i>Spirochetes</i>				+	++	++	
<i>Mycoplasmas</i>				+	+	+	+

Частоты встречаемости: ++ = около 100 %; + = часто (около 25%); +/- = редко (менее 5%)

* = потенциальные патогены (условно-патогенные)

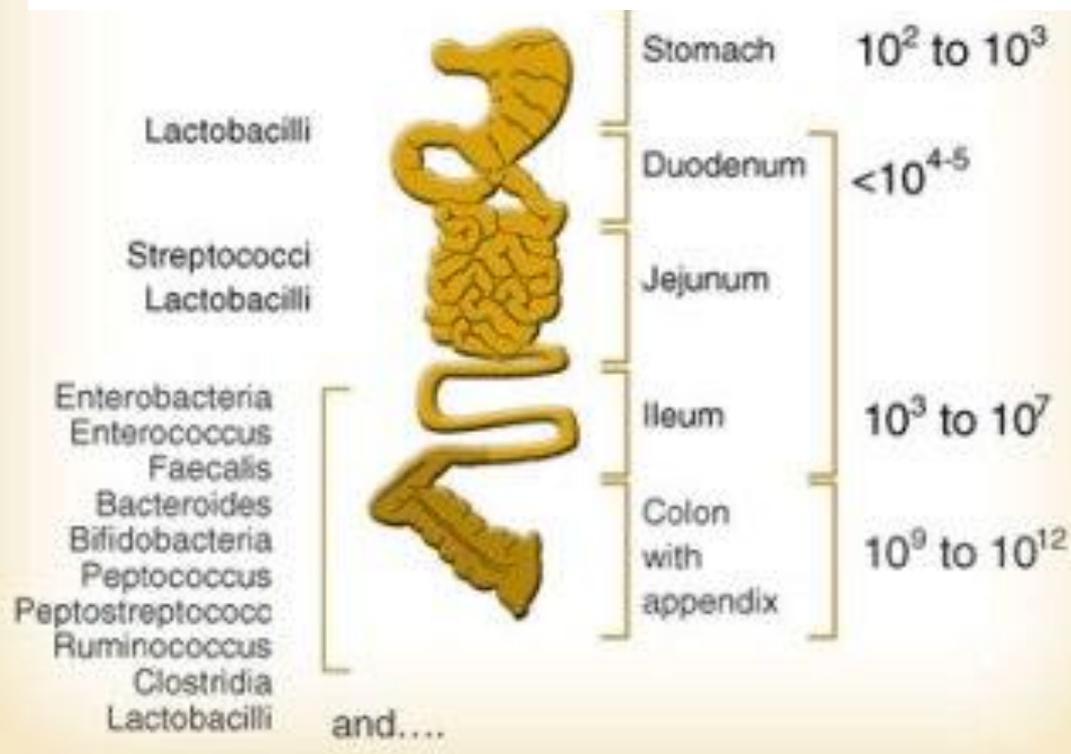
Симбиоз человека с микроорганизмами.

Бактерии желудочно-кишечного тракта



~ 10^{15} клеток,

~1000 видов



В настоящее время известно не более 10% микроорганизмов, обитающих в ЖКТ.

Роль симбионтной микрофлоры ЖКТ в жизнедеятельности организма человека

1. Обеспечение колонизационной резистентности.
2. Антигенная стимуляция иммунной системы.
3. Обеспечение макроорганизма питательными и биологически активными веществами, в том числе, важными для трофики кишечника.
4. Участие в процессе пищеварения.
5. Участие в электролитном обмене.
6. Регуляция метаболизма желчных кислот и холестерина.
7. Участие в обезвреживании экзогенных и эндогенных вредных субстратов (биосорбция и биотрансформация токсических веществ).
8. Стимуляция перистальтики кишечника и эвакуации кишечного содержимого.

Основные группы микроорганизмов-симбионтов ЖКТ

1. Мутуалистические микроорганизмы

В основном представлены бифидобактериями и молочнокислыми бактериями (МКБ) – лактобациллами и энтерококками.

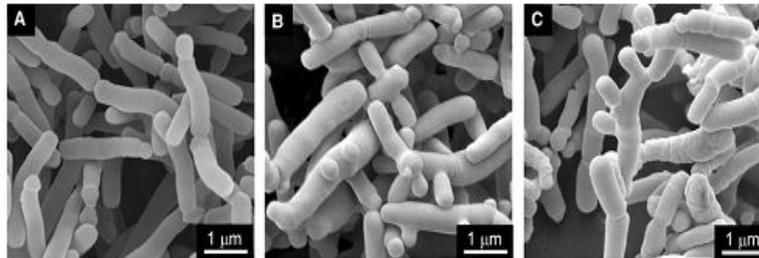
2. Условно-патогенные (оппортунистические) и гнилостные микроорганизмы.

В основном представлены бактероидами, энтеробактериями, клостридиями, эубактериями, пептококками, пептострептококками, стептококками, стафилококками, дрожжами рода *Candida* и другими микроорганизмами.

Бифидобактерии

- Грамположительные, не образующие спор изогнутые палочки переменной формы (с бифуркациями в виде Y и V).
- Строго анаэробные (редкие штаммы проявляют толерантность к кислороду)
- Сбраживают углеводы, в основном, с образованием молочной и уксусной кислот в молярном соотношении примерно 2:3 и без CO_2 .
- Содержат уникальный фермент – фруктозо-6-фосфат фосфокетотазу (Ф6ФФК), обеспечивающий свойственный только бифидобактериям путь катаболизма гексоз – фруктозо-6-фосфатный шунт.

Бифидобактерии – симбионты человека и животных. Составляют 95% общей популяции бактерий кишечника здорового грудного ребёнка и 3-30% популяции бактерий кишечника здорового взрослого человека.



Виды и источники бактерий рода *Bifidobacterium*

Виды	Источник	Ссылка
<i>B. adolescentis</i>	Infant and adult faeces, appendix, dental caries and vagina	Reuter (1963)
<i>B. angulatum</i>	Adult faeces	Scardovi and Crociani (1974)
<i>B. animalis</i>	Rat, chicken, rabbit and calf faeces	Scardovi and Trovarelli (1974)
<i>B. asteroides</i>	Honeybees	Scardovi and Trovarelli (1969)
<i>B. bifidum</i>	Infant and adult faeces and vagina	Orla-Jensen (1924)
<i>B. boum</i>	Rumen and piglet faeces	Scardovi <i>et al.</i> (1979)
<i>B. breve</i>	Infant faeces and vagina	Reuter (1963)
<i>B. catenulatum</i>	Infant and adult faeces and vagina	Scardovi and Crociani (1974)
<i>B. choerinum</i>	Piglet faeces	Scardovi <i>et al.</i> (1979)
<i>B. coryneforme</i>	Honeybees	Biavati <i>et al.</i> (1982)
<i>B. cuniculi</i>	Rabbit faeces	Scardovi <i>et al.</i> (1979)
<i>B. denticolens</i>	Human dental caries	Crociani <i>et al.</i> (1996)
<i>B. dentium</i>	Human dental caries, oral cavity and adult faeces	Scardovi and Crociani (1974)
<i>B. gallicum</i>	Adult faeces	Lauer (1990)
<i>B. gallinarium</i>	Chicken faeces	Watabe <i>et al.</i> (1983)
<i>B. infantis</i>	Infant faeces and vagina	Reuter (1963)
<i>B. inopinatum</i>	Human dental caries	Crociani <i>et al.</i> (1996)
<i>B. lactis</i>	Fermented milk	Meile <i>et al.</i> (1997)
<i>B. longum</i>	Infant and adult faeces and vagina	Reuter (1963)
<i>B. magnum</i>	Rabbit faeces	Scardovi and Zani (1974)
<i>B. merycicum</i>	Rumen	Biavati and Mattarelli (1991)
<i>B. minimum</i>	Sewage	Biavati <i>et al.</i> (1982)
<i>B. pseudocatenulatum</i>	Infant faeces	Scardovi <i>et al.</i> (1979)
<i>B. pseudolongum</i> ssp.	Piglet, rat, Chicken, calf faeces and rumen	Mitsuoka (1969); Yaeshima <i>et al.</i> (1992)
<i>pseudolongum</i> ssp. <i>globosum</i>	Piglet, calf, rat, rabbit, lamb faeces and rumen	Biavati <i>et al.</i> (1982)
<i>B. psychraerophilum</i>	Hg caecum	Simpson <i>et al.</i> (2004)
<i>B. pullorum</i>	Chicken faeces	Trovarelli <i>et al.</i> (1974)
<i>B. ruminantium</i>	Rumen	Biavati and Mattarelli (1991)
<i>B. saeculare</i>	Rabbit faeces	Biavati <i>et al.</i> (1991)
<i>B. scardovii</i>	Adult faeces	Hoyles <i>et al.</i> (2002)
<i>B. subtile</i>	Sewage	Biavati <i>et al.</i> (1982)
<i>B. suis</i>	Piglet faeces	Matteuzzi <i>et al.</i> (1971)
<i>B. thermacidophilum</i>	Anaerobic digester	Dong <i>et al.</i> (2000)
<i>B. thermophilum</i>	Piglet, chicken and calf faeces and rumen	Mitsuoka (1969)
<i>B. thermacidophilum</i> ssp. <i>porcinum</i>	Piglet faeces	Zhu <i>et al.</i> (2003)

Adapted from Biavati *et al.* (2000).

Устойчивости к антибиотикам у бифидобактерий

- **Природная устойчивость к аминогликозидам*** :

гентамицину,
канамицину,
неомицину,
стрептомицину;
спектиномицину

налидиксовой кислоте,
полимиксину В,
метронидазолу

* обусловлена с тем, что транспорт этих антибиотиков через цитоплазматическую мембрану связан с системами переноса электронов, которые у анаэробов отсутствуют (Bryan et al., 1979)

- **Приобретенная устойчивость к макролидам и линкозамидам:**

эритромицину,
спиромицину,
олеандомицину,
азитромицину,
klarитромицин,
линкомицину,

тетрациклину

ванкомицину,

фусидовой кислоте,

триметроприму,

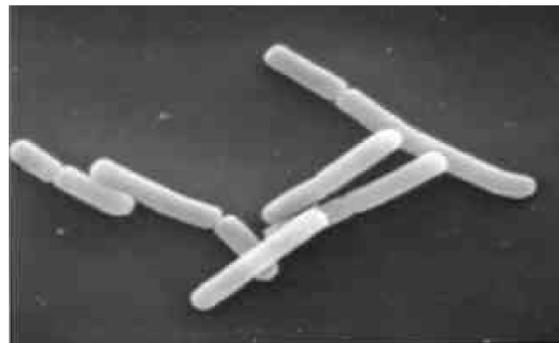
норфлоксацину,

Молочнокислые бактерии, МКБ:

Важнейшие семейства: Lactobacillaceae; Streptococcaceae; Pediococcus; Enterococcaceae; Leuconostocaceae; Carnobacteriaceae.

- Грамположительные, не образующие спор кокковидные или палочковидные бактерии
- Анаэробные (обычно аэротолерантные)
- Каталазонегативные
- Продуцируют молочную кислоту как конечный продукт ферментации

Молочнокислые бактерии в природе встречаются на поверхности растений (например, на листьях, фруктах, овощах, зёрнах), в молоке, наружных и внутренних эпителиальных покровах человека, животных, птиц, рыб (например, в кишечнике, влагалище, на коже, во рту и носу человека).



ФЕРМЕНТАЦИЯ

Ферментация (брожение) - древнейший биотехнологический метод, используемый человеком для получения пищевых продуктов.

Ферментация – это метаболический процесс, в котором углеводы (и родственные им соединения) окисляются с высвобождением энергии в отсутствие внешнего акцептора электронов. При этом конечными акцепторами электронов являются органические соединения, образующиеся при расщеплении углеводов.

Сегодня термин «ферментация» часто используют для обозначения процесса получения целевого продукта, при котором исходное сырьё подвергается воздействию микроорганизмов или их ферментов.

Ауксотрофность штаммов МКБ

Потребность в факторах роста штамма дикого типа *Lactobacillus casei*

Исключённая добавка	Рост	Исключённая добавка	Рост
Amino acids		Vitamins	
Alanine	+	Thiamine	+
Arginine	-	Riboflavine	-
Aspartic acid	-	Pyridoxal	-
Cystine	±	Biotin	+
Glutamic acid	-	Pantothenic acid	-
Glycine	+	Nicotinic acid	-
Histidine	+	Folic acid	±
Isoleucine	-	<i>p</i> -Aminobenzoic acid	+
Leucine	-		
Lysine	-	Purines and pyrimidines	
Methionine	-	Adenine	±
Phenylalanine	±	Cytosine	+
Proline	+	Guanine	+
Serine	-	Thymine	+
Threonine	-	Uracil	±
Tryptophan	-	Xanthine	±
Tyrosine	-		
Valine	-		

+ : выраженная стимуляция роста; ± : слабая стимуляция; - : нет стимуляции роста.

Полезные свойства МКБ

- Консервирующее действие продуцируемых органических кислот, перекиси и бактериоцинов
- Улучшение вкуса, аромата, консистенции продуктов
- Повышение содержания полезных веществ в продуктах и их усвоения
- Положительное влияние на жизнедеятельность и здоровье организма человека и животных

Применение МКБ

МОЛОЧНАЯ И ПИЩЕВАЯ ПРОМЫШЛЕННОСТЬ

- Сыроделие и маслоделие (*Lactococcus lactis*)
- Йогурты (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*)
- Кисломолочные продукты (*Lactobacillus bulgaricus*,
Lactobacillus acidophilus, *Enterococcus lactis* и др.)
- Ферментированные колбасы и сосиски (*Lactobacillus plantarum*)
- Хлебопечение (*Lactobacillus plantarum* и др.)
- Квашеные овощи (*Lactobacillus plantarum* и др.)
- Соусы и напитки
- Консерванты (*Lactococcus lactis*)

С использованием МКБ в мире производят продукцию на десятки миллиардов долларов

МЕДИЦИНА И ДИЕТОЛОГИЯ

- Микробные препараты и пробиотики (*Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei* и др.; *Enterococcus faecium*)
- Ферменты и белки

СЕЛЬСКОЕ ХОЗЯЙСТВО И ВЕТЕРИНАРИЯ

- Силосование кормов (*L. plantarum* и др.; *Enterococcus sp.*, *Pediococcus sp.* и др.)
- Микробные препараты (*Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei* и др.; *Enterococcus faecium*).

Условно-патогенные микроорганизмы

Представители
семейства
Enterobacteriaceae

Escherichia
Salmonella
Citrobacter
Hafnia
Morganella
Providencia
Serratia
Enterobacter
Klebsiella
Proteus

А также представители
родов

Bacteroides
Eubacteria
Streptococcus
Staphylococcus
Clostridium

Дрожжи рода
Candida

Вызывают при
избыточном
размножении
и у ослабленных лиц:

- Заболевания ЖКТ,
- заболевания моче-половой системы,
- пневмонию,
- менингит,
- септицемию.

Гнилостные микроорганизмы

Гниение – анаэробное разложение белка с разрушением аминокислот
Процесс гниения вызывают бактерии, у которых имеются ферменты, вызывающие деградацию аминокислот

Бактерии
рода:

Продукты гниения:

Аммиак

Углекислый газ

Сероводород

Меркаптаны

Метан

Амины

Индол

Фенол

Скатола

Продукты метаболизма гнилостных бактерий оказывают токсическое воздействие на организм человека.

Так, амины, фенолы, крезолы, индол, скатола, вторичные желчные кислоты — подавляют кроветворение и деятельность сердечно-сосудистой системы, а также являются канцерогенами.

Аммиак является гепато- и нейро-токсичным ядом.

Clostridium
Bacteroides
Proteus
Escherichia
Streptococcus

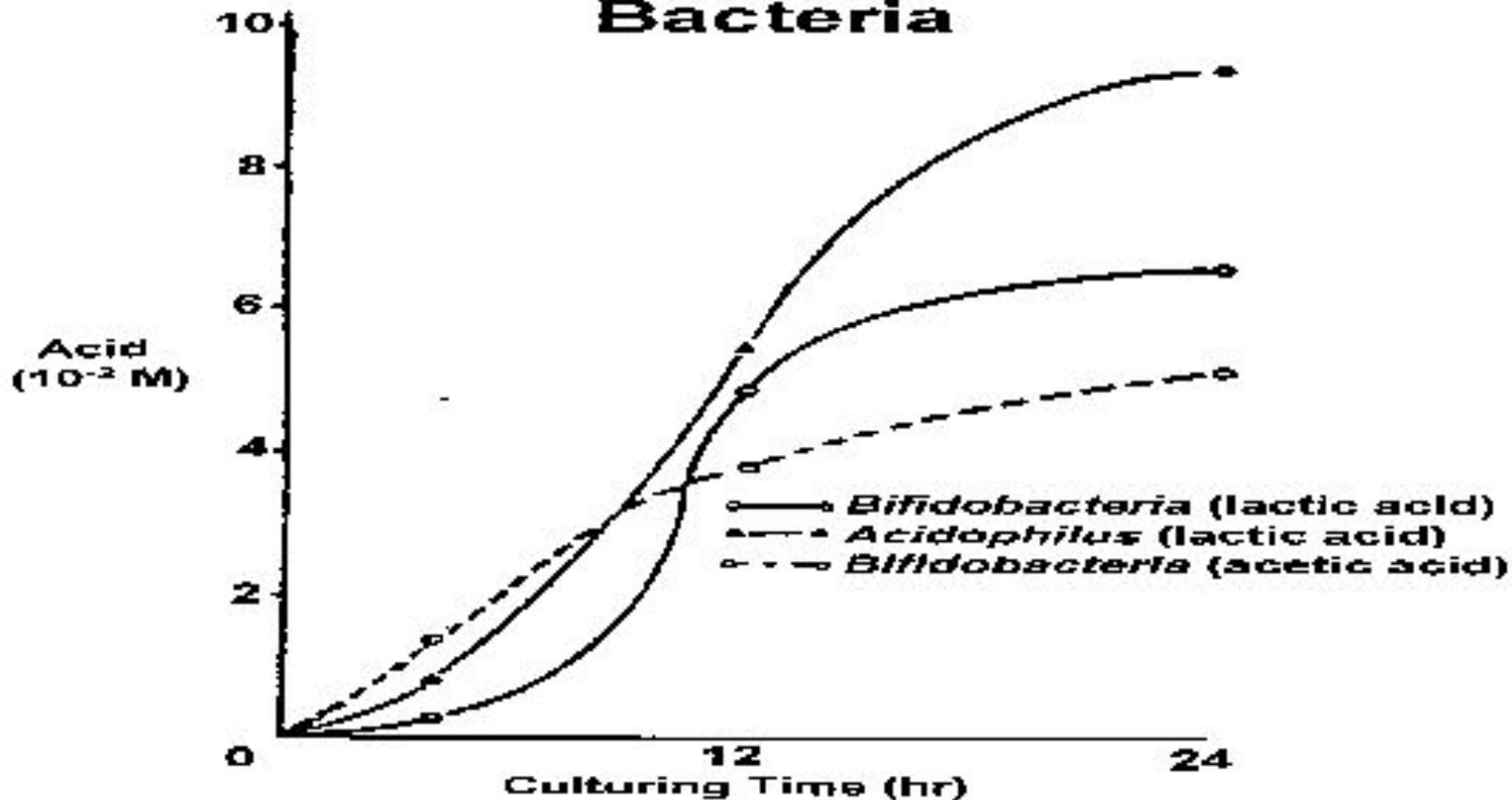
Бифидобактерии и МКБ регулируют численность условно-патогенных и гнилостных микроорганизмов

Этот эффект достигается благодаря тому, что бифидобактерии и МКБ:

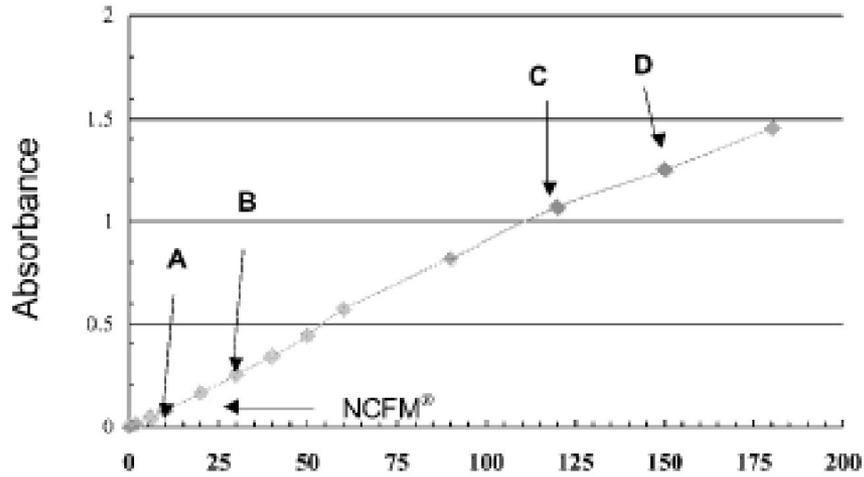
- Продуцируют органические кислоты
- Продуцируют перекись водорода
- Продуцируют антибиотико-подобные вещества (бактериоцины)
- Изменяют окислительно-восстановительный потенциал среды
- Образуют биоплёнку на поверхности слизистой кишечника
- Конкурируют за питательные вещества и за адгезивные рецепторы (осуществляют конкурентное вытеснение)

Продукция молочной и уксусной кислот бифидобактериями и лактобациллами

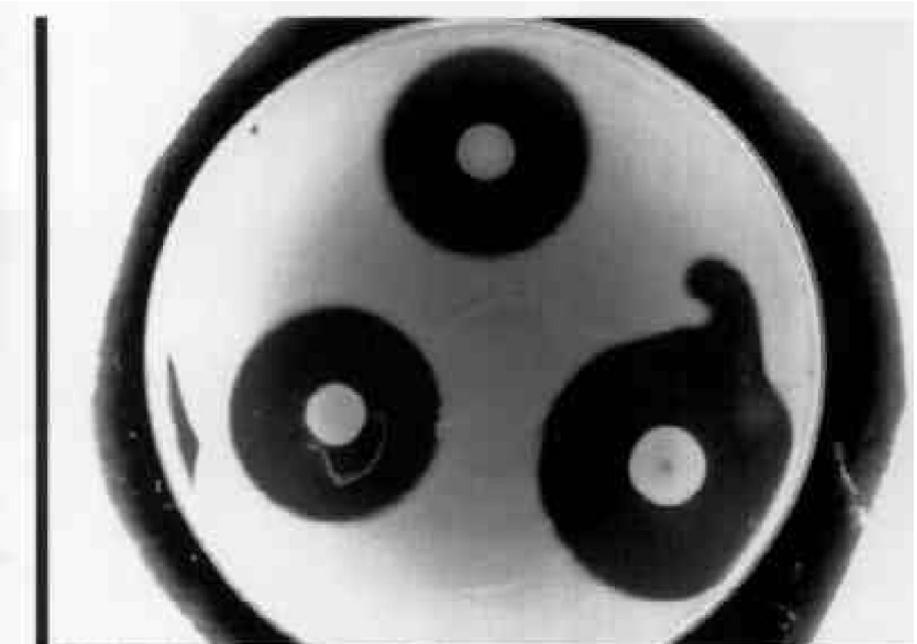
Amount of Lactic and Acetic Acid Produced by Various Bacteria



ПРОДУКЦИЯ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА И БАКТЕРИОЦИНОВ



Продукция перекиси водорода отобранными штаммами разных видов *Lactobacillus* Стрелки показывают накопление перекиси: A, *L. amylovorus*, *L. gallinarum*, *L. acidophilus* and *L. crispatus*; B, *L. gasseri*; C, *L. johnsonii*; D, *L. delbrueckii*. (Girgis and Klaenhammer, 2000).



Зоны подавления роста *Enterococcus faecalis* бактериоцином, продуцируемых *Lactobacillus acidophilus*. (Barefoot and Klaenhammer, 1983).

Дисбиоз (дисбактериоз)

Дисбиоз (дисбактериоз) - изменение численного и видового состава микрофлоры кишечника, обычно сопровождающееся уменьшением численности бифидобактерий и МКБ и возрастанием численности условно-патогенных и гнилостных микроорганизмов, и расширением места их обитания.

Последствия дисбактериоза:

- воспалительные заболевания ЖКТ, желчного пузыря и печени
- хроническая интоксикация
- снижение иммунитета
- аллергические реакции

Изменение показателей бактериального исследования копрокультуры при различных фазах дисбактериоза

№	Микроорганизмы	Норма	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
1	Патогенные микробы семейства кишечных	0	0	0	0	0
2	Общее количество кишечной палочки	10^7-10^8	10^8-10^9	10^9	10^9-10^{10}	$>10^{10}$
3	Гемолизирующая кишечная палочка	до 10%	10-15%	15-20%	20-30%	>30%
4	Другие условно-патогенные энтеробактерии	10^4-10^5	10^5-10^6	10^6-10^7	10^7-10^8	$>10^9$
5	Энтерококки	10^6-10^8	10^6-10^7	10^5-10^6	10^4-10^5	$<10^3$
6	Стафилококки	$0-10^4$	$0-10^4$	$0-10^5$	10^5-10^6	$>10^6$
7	Микробы рода протей	$0-10^3$	$0-10^3$	$0-10^5$	10^5-10^6	$>10^6$
8	Грибы рода кандиды	$0-10^4$	$0-10^4$	$0-10^4$	10^4-10^5	$>10^5$
9	Клостридии	$0-10^5$	$0-10^5$	$0-10^5$	10^5-10^6	$>10^6$
10	Лактобациллы	10^6-10^8	10^6-10^7	10^5-10^6	10^4-10^5	$<10^4$
11	Бифидобактерии	$>10^8$	10^7-10^8	10^5-10^6	10^3-10^4	$<10^3$

Клинические проявления дисбактериоза кишечника

1. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта.

- Снижение или отсутствие аппетита.
- Тошнота.
- Рвота.
- Металлический привкус во рту.
- Боль в животе (тупая или схваткообразная) самостоятельная и при пальпации.
- Отрыжка.
- Аэрофагия.
- Метеоризм.
- Урчание, вздутие живота.
- Чувство неполного опорожнения кишечника.
- Императивные позывы на дефекацию.
- Запор.
- Понос.
- Чередование запора и поноса.
- Каловые массы:
 - в виде пробкообразного стула (кашицеобразный или жидкий кал с твердой первой порцией его, иногда с примесью слизи,
 - овечий кал (при запоре) с примесью слизи, гнилостный или кислый запах каловых масс.

2. Гиповитаминоз.

- Заеды.
- Сухость кожи и слизистых.

3. Аллергический синдром.

- Зуд кожи и слизистых.
- Аллергические высыпания на коже.

4. Общие симптомы.

- Утомляемость.
- Слабость.
- Головные боли.
- Нарушение сна.

Причины дисбиоза (дисбактериоза)

Поступление в ЖКТ веществ с антибактериальной активностью

- Антибиотики
- Консерванты
- Гербициды и пестициды

Несбалансированное питание

- Дефицит белков, углеводов
- Дефицит витаминов
- Дефицит микроэлементов

Изменение гормонального статуса

- Возрастные изменения
- Беременность
- Стрессы

Нарушение переваривания и всасывания пищи.

- Заболевания, сопровождающиеся этой патологией, создают условия, неблагоприятные для существования кишечных микроорганизмов.
- В свою очередь, дисбактериоз усугубляет нарушение переваривания и всасывания пищи. Возникает порочный круг.

Диарея, связанная с применением антибиотиков

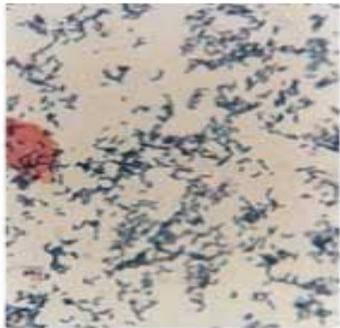
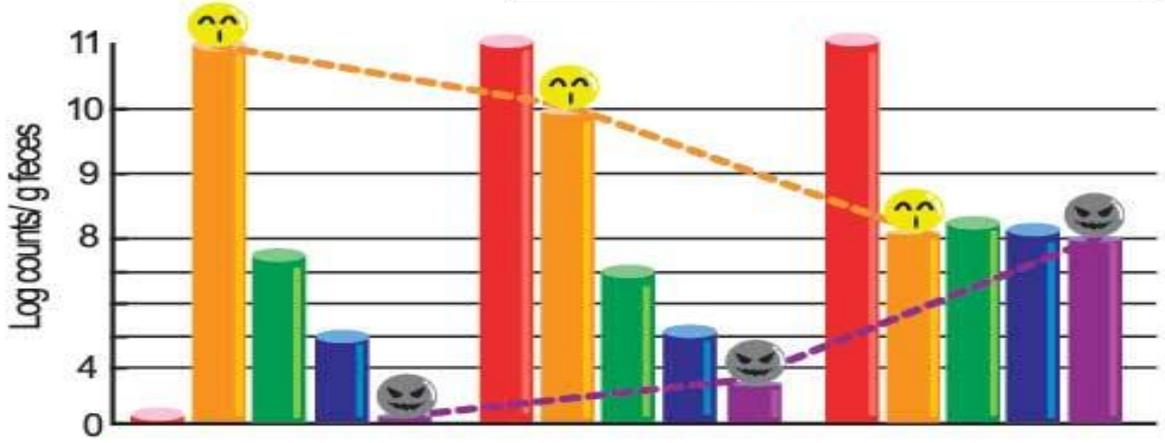
Частота возникновения антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) у детей при приёме различных антибактериальных препаратов

Препарат	Частота
Amoxicillin + clavulanate	23%
Erythromycin	16%
Aminopenicillins	11%
Cephalosporins	9%
Other macrolides	8%
Trimethoprim/sulfamethoxazole	6%
Penicillins G I V	3%

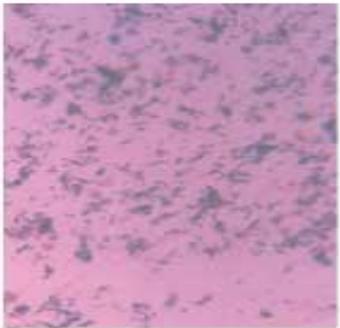
Возрастные изменения микрофлоры ЖКТ

С возрастом заметно снижается численность бифидобактерий, и растёт количество клостридий.

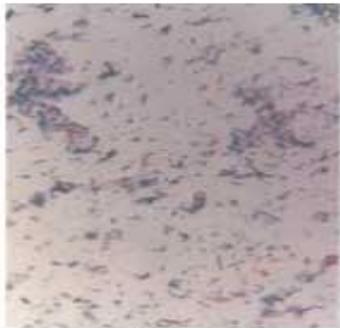
- Bacteroides, Eubacterium (noxiousbacteria)
- Bifidobacterium (beneficial bacteria)
- E.coli, Sterptococcus (noxiousbacteria)
- Lactobacillus acidophilus (beneficial bacteria)
- C. perfringenus (noxiousbacteria)



Фeces 50-дневного ребёнка



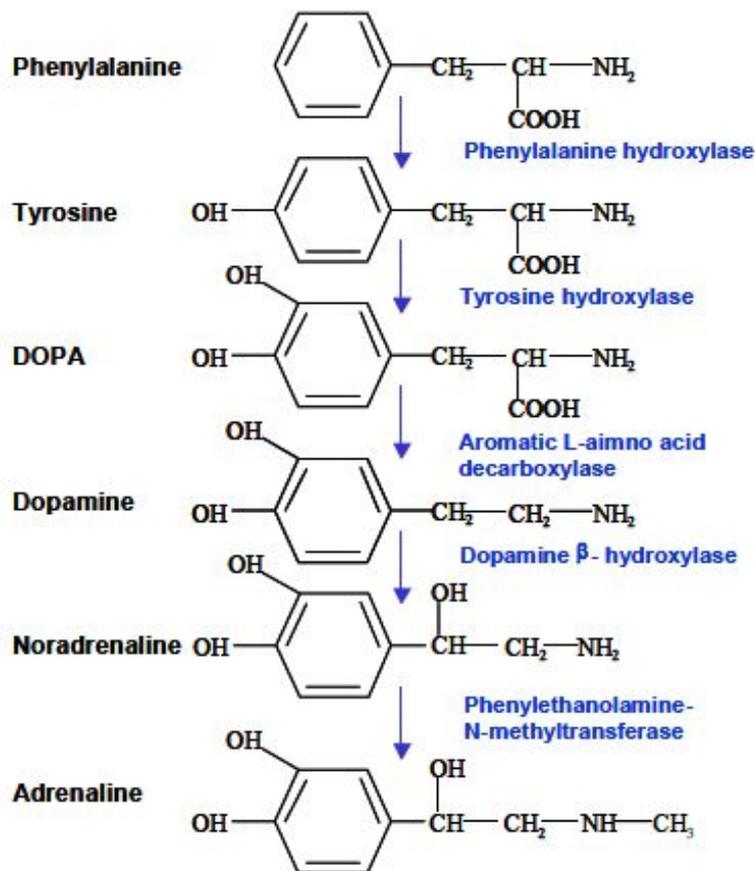
Фeces 33-летней женщины



Фeces 66-летнего мужчины

Образующиеся при стрессах катехоламины индуцируют рост и вирулентность патогенных и условно-патогенных бактерий

Схема синтеза катехоламинов



Species	Growth ^a	Virulence
<i>Aeromonas hydrophila</i>	+	
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	+	
<i>Bordetella bronchiseptica</i> , <i>B. pertussis</i>	+	+
<i>Borrelia burgdorferi</i>		+
<i>Campylobacter jejuni</i>	+	+
<i>Citrobacter freundii</i>	+	
<i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>E. sakazaki</i>	+	
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. cloacae</i>	+	
<i>Escherichia coli</i> (commensal and pathogenic)	+	+
<i>Hafnia alvei</i>	+	
<i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i>	+	
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	
<i>Morganella morgani</i>	+	
<i>Proteus mirabilis</i>	+	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+
<i>Salmonella enterica</i>	+	+
<i>Shigella sonnei</i> , <i>S. flexneri</i>	+	
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i>	+	+
<i>Streptococcus dysgalactica</i>	+	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>V. mimicus</i> , <i>V. vulnificus</i>	+	+
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	+	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	

Нормализация симбионтной микрофлоры пробиотиками

Содержащие живые микроорганизмы препараты пробиотиков предназначены для профилактики и лечения дисбактериозов.

Микроорганизмы, которые чаще всего используются для получения пробиотиков (в рамках – симбионты):

Лактобациллы:

L. acidophilus
L. casei
L. fermentum
L. gasseri
L. johnsonii
L. lactis
L. paracasei
L. plantarum
L. reuteri
L. rhamnosus
L. salivarius

Бифидобактерии

B. bifidum
B. breve
B. lactis
B. longum

Энтерококки

E. faecium
E. faecalis

Бациллы

B. cereus IP
B. coagulans
B. subtilis
B. licheniformis

Стрептококки

S. thermophilus

Дрожжи

Sacharomyces
boulandii
S.cerevisiae

Требования к пробиотическим штаммам

I. Безопасность

- Симбионты должны быть выделены из организма здорового человека
- Должны быть фено- и генотипически классифицируемыми
- Не должны обладать патогенностью и токсигенностью
- Должны быть иммунологически безопасными
- Не должны угнетать собственные мутуалистические бактерии
- Не должны содержать мобилизуемые гены резистентности к антибиотикам

Требования к пробиотическим штаммам

II. Биологическая активность

- Должны обладать способностью к выживанию и размножению в условиях кишечного микроокружения (например: быть резистентными к низким значениям pH и органическим кислотам, к высокому содержанию желчи, солей натрия)
- Должны обладать широким спектром антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов
- Должны быть способны к колонизации кишечника
- Должны быть способны к адгезии к кишечному эпителию

Требования к пробиотическим штаммам

III. Технологичность в производстве и при хранении

- Должны быть способны к эффективному росту (высокая скорость роста и достижение высокого титра) в питательных средах при культивировании в ферментерах.
- Должны сохранять жизнеспособность при процедурах, связанных с лиофилизацией (замораживание и высушивание).
- Должны сохранять жизнеспособность и быстро восстанавливать метаболическую активность после хранения в высушенном состоянии.

IV. Должны быть депонированы в Национальной или Международной коллекции

Основные этапы получения препаратов пробиотиков.

1. Проверка штаммов на стерильность и соответствие паспортным характеристикам.
2. Приготовление посевного материала.
3. Ферментация - культивирование в ферментёре в условиях, оптимальных для роста бактерий.
4. Отделение клеточной массы от культуральной жидкости.
5. Высушивание (лиофилизация) в присутствии криопротекторов и ксеропротекторов.
6. Получение лекарственной формы препарата:
(лиофильно высушенный препарат в ампулах, флаконах, пакетах, желатиновых капсулах, таблетках или свечах).

В редких случаях используют и жидкие препараты пробиотиков, т.е. непосредственно полученную ферментацией культуральную жидкость.

Питательные среды, крио- и ксеропротекторы

Компоненты питательных сред для пробиотических бактерий должны быть абсолютно безвредными для человека.

Питательные среды для бифидобактерий и молочнокислых бактерий, которые являются полиауксотрофами, т.е. нуждаются для роста в большом числе готовых аминокислот, витаминов, пиримидинов и пуринов, которые они сами не синтезируют, должны быть обогащены соответствующими веществами.

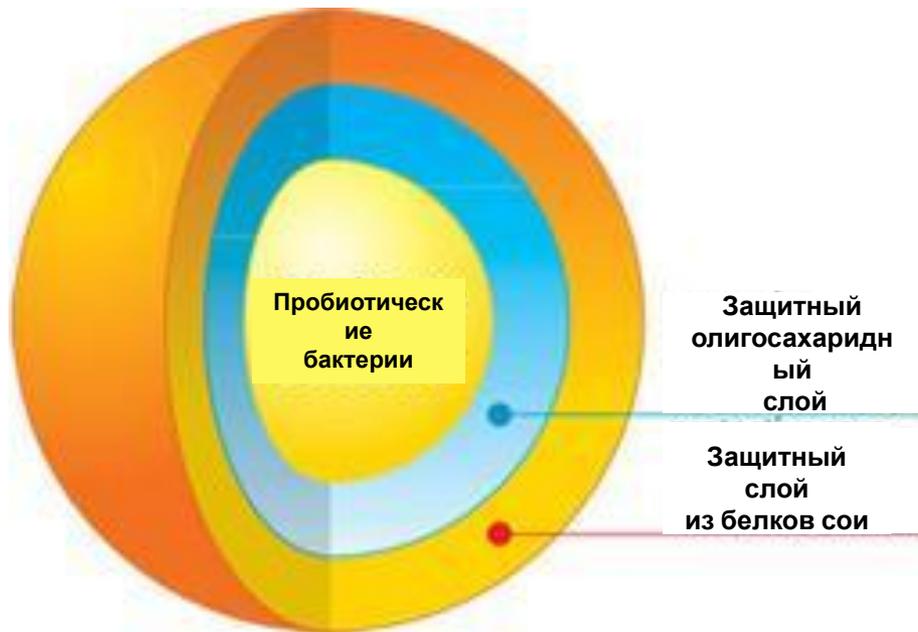
Обычно питательные среды содержат:

- Ферментативные гидролизаты казеина
- Дрожжевой экстракт
- Глюкоза или лактоза
- Микроэлементы (высокоочищенные соли магния, кальция, марганца, железа, цинка, кобальта).

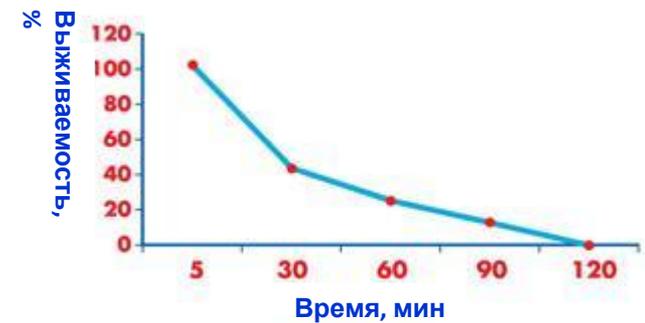
В качестве криопротекторов и ксеропротекторов используют белок-содержащие субстраты (обезжиренное молоко, желатин и др.) и углеводы (лактозу, сахарозу и др.)

Сохранение биологических свойств пробиотиков

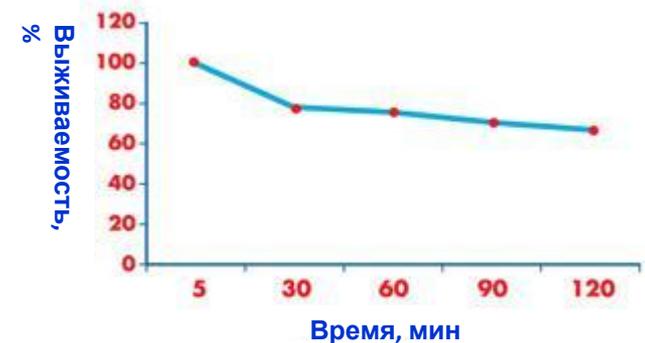
ПОЛУЧАЮТ КАК ПСУЛЫ И ТАБЛЕТКИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ВЫЖИВАНИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ В ЖЕЛУДКЕ И ДУОДЕНУМ



Выживание бактерий без защитного слоя

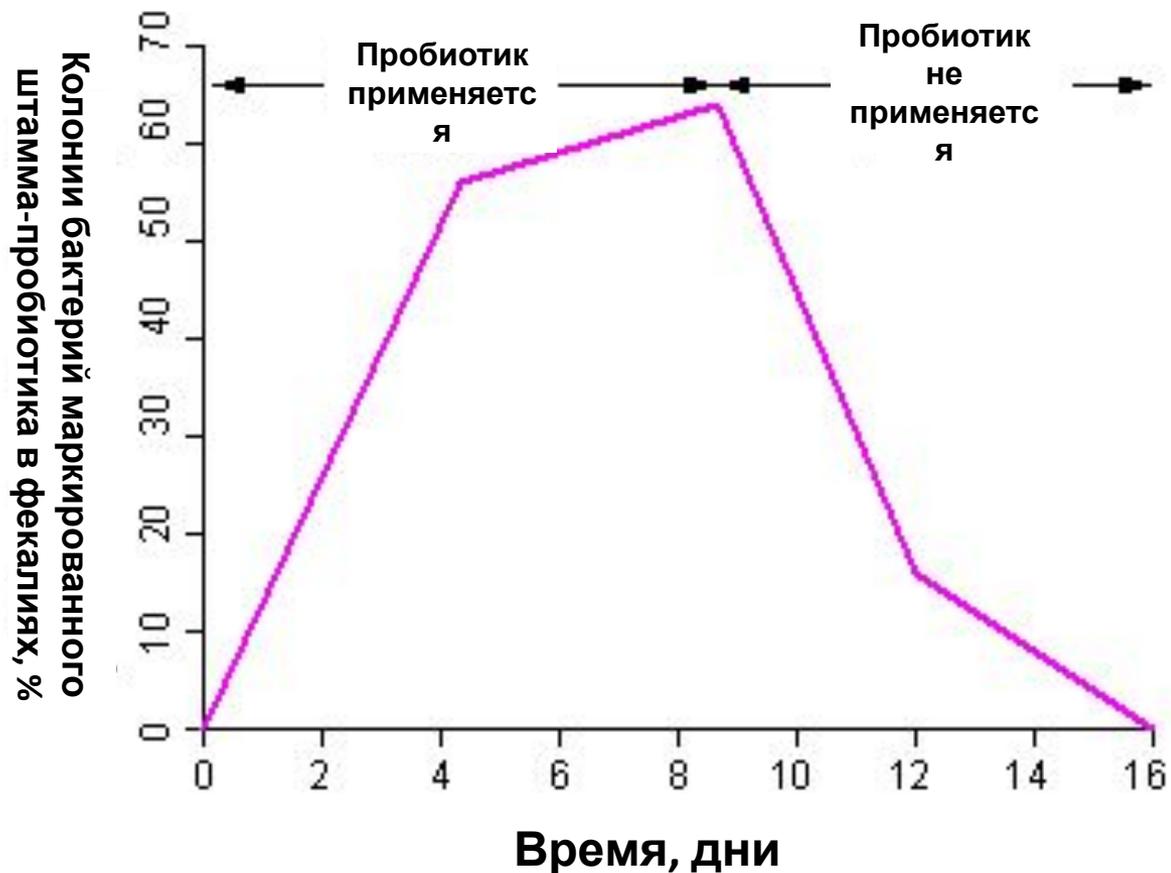


Выживание бактерий с защитным слоем



Препараты пробиотиков хранят в холодильнике при $T 4-6^{\circ} C$

Судьба пробиотических штаммов в ЖКТ



Даже наиболее эффективные штаммы-пробиотики действуют только во время курса лечения и присутствуют в кале лишь в течение 3–7 дней после его окончания. Поэтому для достижения устойчивого терапевтического эффекта необходим длительный или повторный их прием. Усиление эффекта достигается сочетанием пробиотиков с пребиотиками

В большинстве случаев бактерии штамма-пробиотика лишь временно находятся в ЖКТ

Пребиотики

Пребиотики - это вещества которые стимулируют рост и жизнедеятельность полезной микрофлоры ЖКТ.

К пребиотикам относятся углеводы (инулин, лактулоза, фрукто-, галакто-олигосахариды и др.) которые обладают одновременно двумя важными свойствами:

1. Не перевариваются и не всасываются в верхних отделах пищеварительного тракта;
2. Селективно ферментируются микрофлорой толстой кишки, вызывая активный рост бифидобактерий и лактобацилл.

Пребиотиками являются препараты лактулозы: «Лактусан», «Дюфалак», «Ливолюк», «Нормазе», «Порталак», «Ромфалак».

К пребиотикам относят также препарат «Хилак форте», предложенный ~50 лет назад, который, согласно описанию, содержит продукты метаболизма симбионтных бактерий. В научной литературе данные, обосновывающие применение этого препарата, отсутствуют, но «ходят слухи, что он помогает при диарее у детей».

Пробиотики - биопрепараты

по составу делятся на:

- **МОНОКОМПОНЕНТНЫЕ**
- **ПОЛИКОМПОНЕНТНЫЕ**
- **КОМПЛЕКСНЫЕ (синбиотики)**

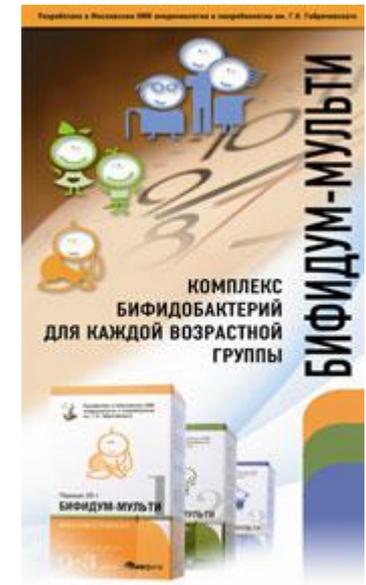
Монокомпонентные пробиотики

Содержат один вид пробиотического микроорганизма



Поликомпонентные пробиотики

Содержат два и более различных штаммов или видов микроорганизмов



Препарат «Линекс» согласно описанию, состоит из комплекса трех важнейших полезных бактерий - бифидобактерий, лактобактерий и энтерококка. Однако он попал в список бесполезных лекарств в связи с тем, что эти бактерии если и присутствуют в препарате, то в количестве, не способном вызвать заметный терапевтический эффект.

Комплексные пробиотики (синбиотики)

Содержат кроме пробиотических микроорганизмов компоненты, повышающие эффективность их действия. Это пребиотики (лактулёза, фрукто-олигосахариды, инулин), или содержащие их растительные экстракты, а также ферменты (лизоцим), адсорбенты и др.



Supplement Facts		
Serving Size 1 Capsule		
	Amount Per Capsule	% DV
Probiotic Blend	2 Billion Organisms	*
<i>B. breve</i> R0070	<i>B. longum</i> BB536 (Morinaga)	
<i>B. bifidum</i> R0071	<i>B. infantis</i> R0033	
Inulin-FOS (FructoOligoSaccharides)	210 mg	*
* Daily Value not established.		

Biopron® TRAVEL содержит дрожжи *Saccharomyces Boulardii*, *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus rhamnosus*, пребиотики фруктоолигосахариды и инулин

Fermenta Plus содержит пробиотик *Vaccillus coagulans* и пребиотики галактоолигосахариды, кукурузный крахмал и крахмал из тапиоки

Пробиотики в России

Препараты

Аципол
Ацилакт
Биоспорин
Биовестин
Бактисубтил
Бифидумбактерин
Бифиформ
Бификол
Колибактерин
Лактобактерин
Лайфпак Пробиотикс
Линекс
Нутрилин В
Тревис
Флонивин
Энтерол

БАДы

Ацидофилюс
Бебилайф
Вита Баланс 3000
Мальтидофилюс
Примадофилюс
Пробионик
Флорадофилус
Наринэ

Продукты

Активиа
Актимел
Ацидофилин
Ацидофильное молоко
Биойогурт
Биокефир
Бификефир
Иммунеле

Молочнокислые и другие продукты, содержащие пробиотики

Большой выбор таких продуктов. Но все ли они действительно эффективны?

На этикетке продукта должно быть указано название пробиотических бактерий и их численность в 1 г продукта к концу срока годности.



Пробиотики за рубежом



Применение пробиотиков

- Для профилактики дисбактериозов и ускорения формирования состава микрофлоры у детей, в том числе, недоношенных, а также у взрослых.
- При ОКИ (дизентерия, коли-инфекция, сальмонеллез, кампилобактериоз, стафилококковый энтероколит, ротавирусная инфекция), диареи невыясненной этиологии, а также вызванных *Clostridium difficile* и др. у детей и взрослых.
- При хронические воспалительные заболевания толстой и тонкой кишок (колиты, в том числе связанные с приемом антибиотиков, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, синдром мальабсорбции и т.д.).
- При гастритах, гастродуоденитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Применение пробиотиков

- В комплексном лечении больных нематодозами.
- При аллергических заболеваниях (бронхиальная астма, экзема, нейродермиты, атопические дерматиты).
- При дисбиозах вагины, включая, вагиниты, кольпиты, эндоцервициты различной этиологии.
- В предродовой подготовке беременных групп риска, связанного с инфекционными осложнениями, а также страдающих вагинозами.
- При сахарном диабете
- При гипертонической болезни
- При гиперхолестеринемии
- При гипероксалурии

Применение пробиотиков

Профилактика детских инфекций и диареи у новорожденных должна начинаться до того, как ребёнок появился на свет.



Грудное вскармливание - важнейшее условие здоровья новорожденного.

Грудное молоко содержит культуры
пробиотических бактерий и пребиотики.

Бактерии, обнаруженные в грудном молоке



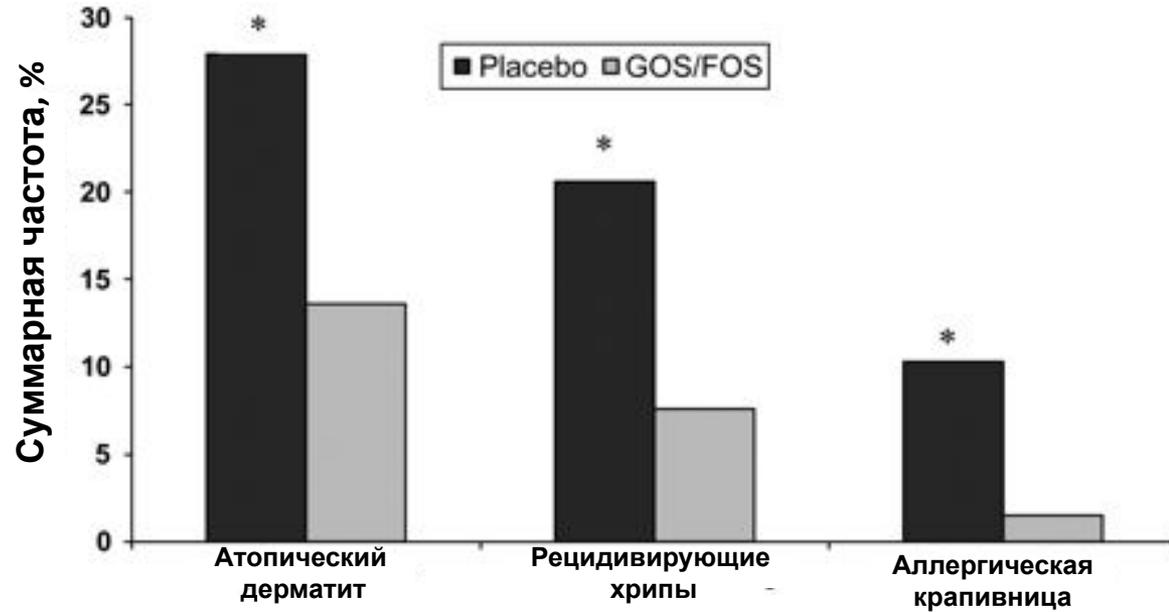
Род	Основные виды
<i>Staphylococcus spp.</i> <i>S. hominis</i> <i>S. capitis</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
<i>Streptococcus spp.</i> <i>S. mitis</i> <i>S. parasanguis</i> <i>S. peores</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>Lactobacillus spp.</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. salivarius</i> <i>L. reuteri</i>	<i>L. gasseri</i>
<i>Enterococcus sp.</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Bifidobacterium sp.</i>	<i>B. bifidum</i> <i>B. infantis</i>

Применение пребиотиков у новорожденных

У части детей самого раннего возраста применение пробиотиков может приводить к нежелательным эффектам. Поэтому для нормализации микрофлоры кишечника ряд авторов рекомендует назначать таким детям только пребиотики. Раннее применение пребиотиков снижает у новорожденных частоту аллергий, связанных с дисбиотическими нарушениями.



Ребёнок с атопическим дерматитом



Влияние применения галактоолигосахаридов (GOS) и фруктоолигосахаридов (FOS) в первые 6 месяцев жизни ребёнка на частоту аллергических заболеваний.

Микробные препараты на основе генно-инженерных и генетически модифицированных штаммов

Генно-инженерные штаммы – это штаммы, полученные с помощью методов генетической инженерии. Генетически модифицированные штаммы – это организмы, несущие чужеродные гены (ГМО).

- Методы генетики и генетической инженерии применяются для создания на основе МКБ и бифидобактерий штаммов, у которых усилены исходные полезные признаки (синтез перекиси, бактериоцинов, витаминов, аминокислот, гидролитических ферментов и пр.)
- За счёт введения чужеродных генов могут быть получены штаммы с новыми, необычными признаками, а также живые вакцины.

В совокупности эти методы позволят использовать пробиотики не только для нормализации симбионтной микрофлоры, но также для её **оптимизации и профилактики различных инфекций и онкологических заболеваний.**

Фрукты и овощи – источники углеводов, витаминов и микроэлементов для человека и его симбионтов

