Ссылка для цитирования: И.П. Погорельский, И.В. Дармов, И.Ю. Чичерин, А.С. Ердякова, И.А. Лундовских. **Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro** // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. - № 9. – С. 96-101.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРОБИОТИКОВ В СОСТАВЕ КОММЕРЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ IN VITRO

Погорельский И.П.[1], Дармов И.В.[1], Чичерин И.Ю.[2], Ердякова А.С.[1], Лундовских И.А.[1]

[1] Вятский государственный университет, кафедра микробиологии,
[2] ООО «МедСтар»

Погорельский И.П.
610000, г. Киров, ул. Московская, 36
Тел.: (8332) 32-16-50
E-mail: biologia@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro, имитирующих пищеварение в желудке и кишечнике человека.

Материалы и методы. В экспериментах использовали пробиотические микроорганизмы в составе отечественных и зарубежных коммерческих препаратов. Изучение выживаемости микроорганизмов пробиотиков проводили на модели in vitro, имитирующей условия пищеварения в организме человека.

Результаты. Установлено значительное снижение числа жизнеспособных микроорганизмов, входящих в состав 20 из 23 изученных пробиотических препаратов, при их инкубации в модельных средах. Хорошей выживаемостью в условиях in vitro обладают микроорганизмы пробиотических препаратов Бактисубтил, Споробактерин и Биоспорин.

Заключение. При выборе пробиотиков для коррекции микробиоценоза кишечника необходим индивидуальный подход, учитывающий взаимоотношения микроорганизмов пробиотиков с индигенной микрофлорой, а также возможность использования современных пребиотиков в ходе сочетанной терапии дисбактериоза.

Ключевые слова: индигенные и пробиотические микроорганизмы; пребиотики; модельные среды; выживаемость микроорганизмов пробиотиков.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF SURVIVAL OF PROBIOTIC MICROORGANISMS FROM COMMERCIAL PREPARATIONS UNDER THE CONDITIONS IN VITRO

I.V. Darmov[1], I.Yu. Chicherin[2], A.S. Erdyakova[1], I.P. Pogorelsky[1], I.A. Lundovskikh[1]

[1] Vyatka State University, [2] LLC «MedStar»

RESUME

Purpose of the study. Assessment of survival of probiotic microorganisms from commercial preparations under the conditions in vitro simulates digestion in human stomach and intestine.

Materials and methods. Probiotic microorganisms from domestic and foreign commercial preparations were used in experiments. Study of survival of probiotic microorganisms was carried out on the model in vitro simulates the conditions of digestion in the human body.

Results. A significant reduction in the number of viable probiotic microorganisms in the 20 of 23 studied commercial preparations during their incubation in the model media is established. Probiotic microorganisms in the preparations Bactisubtil, Sporobacterin and Biosporin possess a good survival under the conditions in vitro.

Conclusion. The selection of probiotics for the correction of intestinal microbiocenosis requires an individual approach that takes into account the character of relations of probiotic microorganisms and indigenous microorganisms of patient as well as the possibility of using advanced prebiotics in the combine treatment of dysbacteriosis.

Key words: indigenous and probiotic microorganisms, prebiotics, model media, survival of probiotic microorganisms.

ВВЕДЕНИЕ

Внимание терапевтов, педиатров, врачей общей практики, других специалистов привлек проходивший в рамках Российского национального конгресса «Человек и лекарство» гастроэнтерологический симпозиум «Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы» [1]. Интерес участников и гостей симпозиума к обсуждаемой тематике связан с тем, что многочисленные проявления болезней, расстройства в функционировании тех или иных органов и систем часто напрямую связаны с нарушениями микробиоценоза кишечника [1-3].

Увеличение частоты и тяжести острых инфекционных заболеваний, латентное течение воспалительных процессов и переход их в хроническое состояние многими специалистами связываются с нарушениями качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, что побуждает к поиску новых и эффективных приемов их коррекции [1].

В настоящее время в клиническую практику внедряют новые подходы к нормализации микрофлоры кишечника, связанные, в частности, со стимуляцией собственной индигенной микрофлоры больного [2; 4]. Результаты клинико-лабораторного исследования дали основание рекомендовать сочетанный курсовой прием пребиотиков с пробиотиками для достижения максимального эффекта лечения и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника.

В то же время при целенаправленном изучении выживаемости бифидобактерий и лактобактерий в условиях in vitro, имитирующих пищеварение в желудке и кишечнике человека [5], было установлено значительное снижение числа этих пробиотических микроорганизмов при их инкубации в модельных средах. В этой связи представлялось целесообразным расширить круг исследуемых пробиотических препаратов в плане изучения выживаемости входящих в их состав пробиотических микроорганизмов в модельных средах in vitro.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro, имитирующих пищеварение в желудке и кишечнике человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах исследовали 23 коммерческих пробиотических препарата, характеристика которых и видовой состав микроорганизмов представлены в таблице 1. Срок годности препаратов не превышал сроков, указанных на упаковках (от 34 до 100 %).

Табл. 1

Выращивание пробиотических микроорганизмов проводили на плотных питательных средах рекомендованного состава [6; 7]. При выращивании пробиотических микроорганизмов в микроаэрофильных условиях использовали систему для анаэробного культивирования Anaerobic system Mark III – LE003 (Hi Media Laboratories Pvt. Ltd, Мумбаи, Индия) с пакетами газогенераторными Hi Anaero Gas Pacet.

Выживаемость микроорганизмов пробиотиков проводили в условиях in vitro, имитирующих условия пищеварения в организме человека. В качестве основы была выбрана модель, описание которой приведено в методических рекомендациях «Оценка безопасности наноматериалов» [8]. Модельные среды готовили на основе цитратно-фосфатного буферного раствора и ферментных препаратов ацидин-пепсина, регистрационный номер ЛС-001355 (производство РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Беларусь), панзинорм форте 20000, регистрационный номер П№014602/01 (производство ООО «КРКА-РУС», г.Истра Московской области, Россия).

Количество живых микроорганизмов в препаратах пробиотиков и в суспензиях после взаимодействия с ферментными препаратами и инкубации модельных сред и суспензий бактерий определяли высевом соответствующих десятикратных серийных разведений исследуемых препаратов и суспензий на

плотные питательные среды в чашках Петри и подсчета выросших колоний по истечении времени инкубирования. Статистическую обработку результатов исследований проводили согласно рекомендациям, изложенным в руководстве И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суть экспериментов состояла в инкубировании микроорганизмов изучаемых препаратов пробиотиков последовательно в кислой модельной среде с ацидин-пепсином (pH 2,3) и щелочной модельной среде с панзинорм форте 20000 (pH 7,2) в течение среднего времени пребывания смешанной пищи соответственно в желудке и кишечнике с последующим определением числа выживших микроорганизмов в сравнении с их исходным количеством.

Содержание жизнеспособных пробиотических микроорганизмов в одной дозе препарата (КОЕ·мл$^{-1}$) определяли в начале эксперимента (0 ч), через 4 ч инкубации в кислой модельной среде с ацидин-пепсином (0,5 мг·мл$^{-1}$) и через 12 ч инкубации в щелочной модельной среде с панзинорм форте 20000 (2,5 мг·мл$^{-1}$). Результаты определений представлены в таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных следует, что практически все пробиотические микроорганизмы, за исключением входящих в состав препаратов Бактисубтил и Споробактерин, претерпевают отрицательное воздействие факторов модельных сред, имитирующих факторы в желудочно-кишечном тракте человека: снижение численности бактерий происходит как в течение 4-часового пребывания в кислой модельной среде с ацидин-пепсином, так и в щелочной модельной среде с ферментным препаратом панзинорм форте 20000.

В то же время бактерии *B. cereus* IP 5832 препарата Бактисубтил и *B. subtilis* 534 препарата Споробактерин превосходно переносят градиент кислотности / щелочности модельных сред и не снижают своей численности, что подтверждено высевом соответствующих суспензий на плотные питательные среды и подсчетом выросших колоний.

Ввиду того, что среди исследованных препаратов у семи (Аципол, Бактисубтил, Бифиформ, Бифолак, Линекс, Наринэ, Примадофилус Бифидус) лекарственная форма – капсулы, представлялось актуальным оценить кислотоустойчивость капсул пробиотических препаратов в сравнительных исследованиях с использованием одинаковых модельных сред.

Так, пребывание капсул с пробиотическими микроорганизмами в кислой модельной среде с ацидин-пепсином (pH 2,3) позволило четко разделить их на 2 группы. Капсулы четырех пробиотических препаратов (Аципол, Бактисубтил, Линекс и Наринэ), находясь в кислой модельной среде с ацидин-пепсином, начали разрушаться на 15-17 минуте и полностью разрушились с выходом содержимого в модельную среду к 32-34 минуте.

Капсулы трех других препаратов – Бифиформ, Бифолак и Примадофилус Бифидус оказались устойчивыми в кислой модельной среде и, таким образом, их можно отнести к «кишечнорастворимым оболочкам». Распад капсул и выход содержимого в щелочную модельную среду произошел при смене модельных сред в случае пробиотика Бифолак на 10 минуте (капсула разломилась пополам, а затем разрушилась), а в случае пробиотиков Бифиформ и Примадофилус Бифидус к 8 часу.

Как продолжение экспериментов с инкапсулированными формами пробиотических препаратов было изучение выживаемости микроорганизмов, находящихся внутри капсул. Выживаемость микроорганизмов оценивали по отработанной методике. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

Табл. 2

Представленные в таблице 2 результаты можно интерпретировать следующим образом. Капсулы препаратов Аципол, Линекс и Наринэ, разрушающиеся в кислой модельной среде с ацидин-пепсином, не защищают пробиотические микроорганизмы от инактивации: количество жизнеспособных бактерий снизилось на 4 порядка.

Бактерии *B. cereus* IP 5832 препарата Бактисубтил, судя по полученным результатам, не нуждаются в защите капсулы, которая довольно быстро разру-

шается в кислой модельной среде с ацидин-пепсином: число жизнеспособных бактерий *B. cereus* IP 5832 не снизилось к концу срока эксперимента.

Пробиотические микроорганизмы препаратов Бифиформ, Бифолак и Примадофилус Бифидус, заключенные в кислотоустойчивые («кишечнорастворимые») капсулы оказались надежно защищенными от кислой модельной среды с ацидин-пепсином, и лишь после разрушения капсулы в щелочной среде с ферментным препаратом панзинорм форте 20000 их численность примерно в 10 раз снизилась по сравнению с исходными значениями.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Оценивая результаты лечения дисбактериоза кишечника и эффективность пробиотикотерапии, клиницисты опираются на клинико-бактериологические исследования, в частности, на объективное ощущение больным уменьшение метеоризма, отчетливую тенденцию к закреплению стула, что положительным образом сказывается при диареях, на уменьшение или полное прекращение выделений из кишечника условно-патогенных микроорганизмов [4].

С привлечением биохимического метода исследований индигенной микрофлоры кишечника у выздоравливающих пациентов отмечается выраженная динамика повышения метаболической активности облигатной микрофлоры [1; 4]. В тоже время, с расширением спектра показаний для назначения пробиотиков стала появляться информация о том, что их положительный эффект даже при длительном применении носит транзиторный характер, а порой и полностью отсутствует [4; 10].

Одной из главных причин снижения или отсутствия пробиотического эффекта называется чужеродность для пациента микроорганизмов, входящих в состав пробиотических препаратов, а также высокая видовая, индивидуальная и анатомическая специфичность аутохтонной микрофлоры пациента[4; 10].

Безусловно, пробиотики создают положительный эффект при дисбактериозе кишечника, но «… не всегда и не такой, как предполагалось» [10]. Выра-

щенные искусственно и введенные в состав пробиотических препаратов, микроорганизмы становятся чужеродными и они отторгаются вследствие биологической несовместимости с индигенной микрофлорой пациента [10; 11].

Именно на эту сторону проблемы было обращено внимание в работе [5], посвященной изучению выживаемости бифидобактерий и лактобактерий в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека. Даже генетики, изучающие молекулярно-генетические характеристики и пробиотический потенциал лактобактерий, указывают на необходимость сохранения свойств выживания пробиотических микроорганизмов в неблагоприятных условиях микроэкологического окружения, в том числе с использованием дополнительных средств защиты в виде кислотоустойчивых капсул или сорбентов [12].

Несмотря на то, что пробиотические микроорганизмы в составе препаратов при энтеральном поступлении хорошо переносятся пациентами, описаны случаи их выделения из других биотопов организма людей. В частности, отмечено выделение бацилл *B. subtilis* из мочи во время лечения пробиотическим препаратом Биоспорин, в состав которого они входят [13].

Таким образом, кишечно-бактериологические исследования являются основой формирования представления об уникальности индивидуального микробного консорциума у людей и разработки концепции создания индивидуальных пробиотиков на основе аутоштаммов и аутоассоциаций симбиотических микроорганизмов [1; 4; 10].

Естественно, что индивидуальный подход к созданию и применению в лечебной практике пробиотических препаратов предполагает проведение специальных исследований по изучению выживаемости таких специализированных пробиотических микроорганизмов как в условиях in vitro, так и in vivo. В этой связи, выполненные нами исследования по оценке выживаемости пробиотических микроорганизмов в составе 23 отечественных и зарубежных препаратов представляют несомненный интерес.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что практически все пробиотические микроорганизмы чувствительны как к кислой, так и щелочной

модельным средам с соответствующими ферментными препаратами. Исключение составляют бактерии *B. cereus* IP 5832 и *B. subtilis* 534, в меньшей степени *B. subtilis* 3 и *B. licheniformis* 31, входящие в состав пробиотических препаратов Бактисубтил, Споробактерин жидкий и Биоспорин соответственно, которые проявили явную устойчивость к отрицательному воздействию модельных сред, имитирующих условия, складывающиеся в желудочно-кишечном тракте человека.

Для защиты бактерий *B. cereus* IP 5832 и *B. subtilis* 534 в принципе нет необходимости их введения в виде лиофилизированных препаратов в защитные капсулы. В случае необходимости при разработке индивидуальных пробиотиков на основе аутоштаммов микроорганизмов целесообразно для повышения эффективности пробиотикотерапии использовать кислотоустойчивые капсулы из тех же материалов, из которых изготовлены капсулы пробиотических препаратов Бифиформ, Бифолак и Примадофилус Бифидус.

Еще одним аспектом, на который следует обратить внимание, исходя из полученных в настоящих исследованиях результатов, является антибиотикотерапия, часто используемая при лечении основного заболевания. Выраженные изменения микробиоценоза кишечника могут быть объяснены прямым воздействием на микрофлору ранее применявшимися антибактериальными препаратами [10].

По данным Б.А.Шендерова [14], концентрация антибиотиков в фекалиях после орального введения терапевтических доз лекарственных препаратов может в значительной мере превысить их минимальную подавляющую концентрацию для большинства микроорганизмов, в том числе пробиотических. Из этого следует, что пробиотические микроорганизмы в составе препарата, принятого пациентом с лечебной или профилактической целью на фоне антибиотикотерапии, будут испытывать мощное селективное давление со стороны антибактериальных препаратов, поступивших в содержимое кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антибактериальные препараты, кислая и щелочная среды и пищеварительные секреты в кишечнике, а также и другие факторы в значительной мере снизят количество жизнеспособных пробиотических микроорганизмов, уменьшат вероятность их проникновения внутрь биопленки кишечника и закрепления в ней.

Транзиторность пробиотических микроорганизмов в данном случае будет нивелировать их пробиотический потенциал, что негативно скажется на эффективности заместительной терапии вплоть до ее отсутствия.

Осознание данного обстоятельства способствовало появлению в арсенале средств, используемых для коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника, пребиотических препаратов [10], а их применение в клинической практике стало важнейшим направлением современной профилактической и лечебной медицины [15].

Высокой пребиотической эффективностью обладает созданный в России препарат Стимбифид, содержащий фруктоолигосахариды, фруктополисахариды и премикс витаминно-минеральный «Immunity». Указанный эффект был продемонстрирован в экспериментах in vitro и на людях разных возрастных категорий – младенцах и детях раннего возраста, на взрослых людях и людях преклонного возраста, о чем свидетельствуют результаты клинико-лабораторного исследования пребиотика Стимбифид [16, 17].

Целесообразность использования пребиотиков в постоянном режиме, а также в сочетании с пробиотиками, подтверждено клинико-лабораторными исследованиями [1; 4; 10], что позволяет достичь максимального эффекта при лечении и профилактике микроэкологических нарушений кишечника.

Таблица 1 – Выживаемость пробиотических микроорганизмов в модельных средах и условиях, имитирующих процесс пищеварения у человека

Порядковый номер	Название препарата, серия	Фирма (предприятие) и страна изготовитель	Видовой состав микроорганизмов и их содержание	Содержание бактерий в пробе на … час эксперимента, КОЕ·мл$^{-1}$ ($\bar{X}\pm I_{95}$)		
				0	4	12
1	Ацилакт, 040211	ЗАО «Фирма «Витафарма», Россия	*L.acidophilus* 100 аш; *L.acidophilus NK$_1$, L.acidophilus К$_3$Ш$_{24}$;* в 1 таблетке $1\cdot10^7$ бактерий	$(1,2\pm0,4)\cdot10^7$	$(2,0\pm0,3)\cdot10^5$	$(1,8\pm0,5)\cdot10^3$
2	Аципол, 08	ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО», Россия	*Lactobacillus sp.*, в 1 капсуле $1\cdot10^7$ бактерий	$(1,0\pm0,2)\cdot10^7$	$(4,2\pm0,4)\cdot10^4$	$(1,2\pm0,3)\cdot10^3$
3	Бактисубтил, 0492	ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	*B.cereus* IP 5832; в 1 капсуле 35 мг субстанции	$(1,3\pm0,4)\cdot10^8$	$(1,8\pm0,3)\cdot10^8$	$(1,6\pm0,4)\cdot10^8$
4	Биоспорин, 149-0805	Филиал ФГУ 48 ЦНИИ МО РФ - ЦВТП БЗ, Россия	*B.subtilis* 3, *B.lichenifornus* 31; в 1 дозе $1\cdot10^9$ бактерий	$(1,1\pm0,3)\cdot10^9$	$(1,0\pm0,2)\cdot10^8$	$(1,4\pm0,3)\cdot10^7$
5	Бифидумбактерин, 315-6	ФГУП «НПО «Микроген»; Россия	*B.bifidum* № 1 или № 791; в 1 дозе $1\cdot10^7$ бактерий	$(1,8\pm0,4)\cdot10^7$	$(1,0\pm0,3)\cdot10^4$	$(2,6\pm0,3)\cdot10^2$
6	Бифидумбактерин форте, 16-40311	ЗАО «Партнер», Россия	*B.bifidum* № 1; в 1 пакете $5\cdot10^7$ бактерий	$(5,0\pm0,4)\cdot10^7$	$(9,0\pm0,5)\cdot10^4$	$(1,5\pm0,4)\cdot10^3$
7	Бифилиз (ВИГЭЛ), 50	ООО «Фирма «Фермент», Россия	*B.bifidum* № 1; в 1 дозе $1\cdot10^7$ бактерий	$(1,2\pm0,3)\cdot10^7$	$(1,6\pm0,4)\cdot10^5$	$(1,6\pm0,5)\cdot10^5$
8	Бификол, 15/4	ФГУП «НПО «Микроген», Рос-	*B.bifidum* № 1, *E.coli* М-17; в 1 дозе $1\cdot10^7$ бактерий	$(1,1\pm0,2)\cdot10^7$	$(1,4\pm0,3)\cdot10^5$	$(1,6\pm0,2)\cdot10^3$

Порядковый номер	Название препарата, серия	Фирма (предприятие) и страна изготовитель	Видовой состав микроорганизмов и их содержание	Содержание бактерий в пробе на … час эксперимента, КОЕ·мл$^{-1}$ ($\bar{X}\pm I_{95}$)		
				0	4	12
		сия				
9	Бифистим лакто, 1201	ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия	*B.adolescens, B.bifidum, B. longum*; в 1 г порошка $1\cdot10^8$ бактерий	$(1,4\pm0,3)\cdot10^8$	$(1,6\pm0,4)\cdot10^6$	$(1,8\pm0,3)\cdot10^3$
10	Бифиформ, 226106	«Ферросан А/С», Дания	*B.longum, E. faecium*; в 1 капсуле $1\cdot10^7$ бактерий	$(1,0\pm0,1)\cdot10^7$	$(3,0\pm0,2)\cdot10^4$	$(1,5\pm0,2)\cdot10^3$
11	Бифиформ (комплекс) № 30, 227377	«Ферросан А/С», Дания	*Bifidobacterium BB*^{TM} $1\cdot10^9$ КОЕ, *L.rhamnosus* GG $1\cdot10^9$ КОЕ; *L. acidophilus* LA-5 $2\cdot10^8$ КОЕ в 1 таблетке	$(2,2\pm0,3)\cdot10^8$	$(2,5\pm0,5)\cdot10^5$	$(6,5\pm0,5)\cdot10^4$
12	Бифолак, 7950125	«Бифодан А/С DK-3390», Дания	*L.rhamnosus, L. longum* без указания количественного содержания в капсуле	$(1,4\pm0,3)\cdot10^7$	$(1,8\pm0,6)\cdot10^5$	$(4,6\pm0,7)\cdot10^4$
13	Колибактерин, 813-20311	ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия	*E.coli* М-17; в 1 дозе $10\cdot10^9$ бактерий	$(1,0\pm0,7)\cdot10^9$	$(2,0\pm0,4)\cdot10^4$	$(1,0\pm0,3)\cdot10^2$
14	Лактобактерин, 15/6	ФГУП «НПО «Микроген», Россия	*L.plantarum 8P-A3* (возможны *L.plantarum* 38, *L.fermentum* 90T-C4, *L.fermentum* 39); в 1 дозе $2\cdot10^9$ бактерий	$(2,1\pm0,4)\cdot10^9$	$(3,5\pm0,5)\cdot10^5$	$(2,1\pm0,5)\cdot10^3$
15	Линекс, BF 9149	Лек g.g., Словения	*L.acidophilus, B.infantis, E. faecium;* в 1 капсуле 280 мг. В 1 г порошка Либенин по 300 мг каждого из микроорганизмов	$(1,9\pm0,3)\cdot10^7$	$(6,0\pm0,6)\cdot10^5$	$(4,0\pm0,3)\cdot10^3$
16	Наринэ, СДС.	ООО «НАРЭКС»,	*L.acidophilus n.v. Ep 317/402;* в 1	$(1,5\pm0,4)\cdot10^7$	$(3,6\pm0,4)\cdot10^5$	$(3,8\pm0,5)\cdot10^3$

Порядковый номер	Название препарата, серия	Фирма (предприятие) и страна изготовитель	Видовой состав микроорганизмов и их содержание	Содержание бактерий в пробе на … час эксперимента, КОЕ·мл$^{-1}$ ($\bar{X}\pm I_{95}$)		
				0	4	12
	500051	республика Армения	капсуле 100 мг лиофилизированной культуры			
17	Нормобакт (пробиотик + пребиотик), 298492	Chr. Hansen A/S, Дания, Медана Фарма А.О., Польша	*L.acidophilus (La-5), Bifidobacterium (BB-12);* в 1 саше $4\cdot10^9$ бактерий + фруктозоолигосахариды	$(3,6\pm0,6)\cdot10^9$	$(4,2\pm0,6)\cdot10^7$	$(3,1\pm0,7)\cdot10^4$
18	Биокомплекс «Нормофлорин-Б$_1$», 0411	ООО «НПП Бифилюкс+», Россия	*B.bifidum, B.longum;* в 1 мл $1\cdot10^{10}$ бактерий	$(1,0\pm0,2)\cdot10^7$	$(1,5\pm0,4)\cdot10^4$	$(1,7\pm0,5)\cdot10^3$
19	Биокомплекс «Нормофлорин-Д», 0407	ООО «НПП Бифилюкс+», Россия	*L.casei* $1\cdot10^9$, *B.longum, B. bifidum;* $1\cdot10^8$ бактерий в 1 мл	$(1,2\pm0,3)\cdot10^8$	$(1,6\pm0,5)\cdot10^5$	$(1,5\pm0,3)\cdot10^4$
20	Биокомплекс «Нормофлорин-Л», 0410	ООО «НПП Бифилюкс+», Россия	*L.acidophilus*; в 1 мл $1\cdot10^9$ бактерий	$(1,4\pm0,4)\cdot10^7$	$(1,5\pm0,3)\cdot10^6$	$(1,4\pm0,5)\cdot10^4$
21	Примадофилус Бифидус, 77.99.23.2 У 2809.4.09	Нейчерс Вэй Продактс, Инк., США	*B.breve, B.longum, L.rhamnosus, L.acidophilus;* в 1 капсуле $3,9\cdot10^9$ бактерий	$(2,0\pm0,4)\cdot10^8$	$(1,5\pm0,2)\cdot10^4$	$(2,0\pm0,4)\cdot10^3$
22	Пробифор, 2-10211	ЗАО «Партнер», Россия	*B.bifidum № 1;* $5\cdot10^8$ бактерий в порошке 1 пакета	$(1,5\pm0,3)\cdot10^7$	$(1,4\pm0,3)\cdot10^4$	$(1,8\pm0,4)\cdot10^3$
23	Споробактерин жидкий, суспензия для приема внутрь,	ООО «Бакорен», Россия	*B.subtilis 534;* в 1 мл $1\cdot10^9$ КОЕ	$(1,6\pm0,3)\cdot10^8$	$(1,7\pm0,4)\cdot10^8$	$(1,8\pm0,3)\cdot10^8$

Порядковый номер	Название препарата, серия	Фирма (предприятие) и страна изготовитель	Видовой состав микроорганизмов и их содержание	Содержание бактерий в пробе на … час эксперимента, КОЕ·мл$^{-1}$ ($\bar{X} \pm I_{95}$)		
				0	4	12
	311110					

Таблица 2 – Выживаемость пробиотических микроорганизмов в капсулах, экспонируемых в модельных средах и условиях, имитирующих процесс пищеварения у человека

Порядковый номер	Название препарата	Видовой состав микроорганизмов	Содержание бактерий в пробе на … час эксперимента, КОЕ·мл$^{-1}$ ($\bar{X}\pm I_{95}$)		
			0	4	12
1	Ацилпол	*Lactobacillus sp.*	$(1,1\pm0,2)\cdot10^{7}$	$(4,4\pm0,5)\cdot10^{4}$	$(1,3\pm0,4)\cdot10^{3}$
2	Бактисубтил	*B.cereus* IP 5832	$(2,1\pm0,3)\cdot10^{8}$	$(2,2\pm0,4)\cdot10^{8}$	$(2,0\pm0,5)\cdot10^{8}$
3	Линекс	*L.acidophilus, B.infantis, E. faecium*	$(1,8\pm0,4)\cdot10^{7}$	$(4,0\pm0,3)\cdot10^{5}$	$(1,8\pm0,4)\cdot10^{3}$
4	Наринэ	*L.acidophilus n.v. Ep 317/402*	$(1,8\pm0,3)\cdot10^{7}$	$(3,5\pm0,5)\cdot10^{5}$	$(2,4\pm0,4)\cdot10^{3}$
5	Бифиформ	*B.longum, E. faecium*	$(1,2\pm0,2)\cdot10^{7}$	$(1,3\pm0,3)\cdot10^{7}$	$(2,3\pm0,5)\cdot10^{6}$
6	Бифолак	*L.rhamnosus, L. longum*	$(1,5\pm0,3)\cdot10^{7}$	$(1,5\pm0,4)\cdot10^{7}$	$(5,0\pm0,4)\cdot10^{6}$
7	Примадофилус Бифидус	*B.breve, B.longum, L.rhamnosus, L.acidophilus*	$(3,2\pm0,4)\cdot10^{9}$	$(3,3\pm0,5)\cdot10^{9}$	$(2,5\pm0,4)\cdot10^{8}$

ЛИТЕРАТУРА

1. Токарева Н. Коррекция и профилактика дисбактериоза // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 77-84.

2. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М., Шендеров Б.А. Дисбактериозы – актуальная проблема медицины // Вестн. РАМН. – 1997. – № 3. – С. 4-7.

3. Бондаренко В.М., Петровская В.Г. Ранние этапы развития инфекционного процесса и двойственная роль нормальной микрофлоры // Вестн. РАМН. – 1997. – № 3. – С. 7-10.

4. Грачева Н.М., Ардатская М.Д., Аваков А.А., Соловьева А.И. Сравнительная оценка клинико-лабораторной эффективности современных про- и пребиотических препаратов в коррекции дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта: отчет о клинико-лабораторном исследовании. – М.: Московский НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, 2010.

5. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях in vitro, имитирующих процесс пищеварения у человека // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 6-11.

6. Иванов В.П., Бойцов А.Г., Коваленко А.Д. и соавт. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо. – СПб.: Центр госсанэпиднадзора, 2002. – 31 с.

7. Лихачева А.Ю., Бондаренко В.М., Соколова К.Я. Современное состояние вопроса таксономии бактерий рода Lactobacillus // Журн. микробиол. – 1992. – № 9-10. – С. 74-78.

8. Методические рекомендации «Оценка безопасности наноматериалов». Утв. Приказом Роспотребнадзора от 12.10.2007 г. № 280. – М.: Роспотребнадзор, 2007.

9. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л.: Медгиз, 1962. – 280 с.

10. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Чичерин И.Ю. Фруктоолиго- и фруктополисахариды в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника у больных бронхолегочной патологией, получающих антибактериальную терапию // Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 79-87.

11. Реймерс Н.Ф. Экология (теории, законы, правила, принципы и гипотезы). – М.: Журнал «Россия Молодая», 1994. – 367 с.

12. Ботина С.Г., Ивашкина Н.Ю., Маев И.В. Молекулярно-генетические характеристики и пробиотический потенциал бактерий рода Lactobacillus // Молекул. медицина. – 2011. – № 2. – С. 53-57.

13. Грачева Н.М., Гаврилов А.Ф., Соловьева А.И. и соавт. Эффективность нового бактериального препарата биоспорина при лечении острых кишечных инфекций // Журн. микробиол. – 1996. – № 1. – С. 75-77.

14. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Том 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: Изд-во ГРАНТЪ, 1998. –288 с.

15. Захаренко С.М., Фоминых Ю.А., Мехтиев С.Н. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 14-20.

16. Грачева Н.М., Малышев Н.А., Чичерин И.Ю. и соавт. Фруктоолигосахариды и фруктополисахариды в комплексном лечении больных желудочно-кишечными заболеваниями с явлениями дисбактериоза кишечника // Инфекционные болезни. – 2010. – т. 8. - №1. – с. 107-111.

17. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Зверков И.В., Чичерин И.Ю. Дисбактериоз кишечника (понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции). Современные возможности пребиотической терапии: учебно-методическое пособие для врачей и курсантов циклов усовершенствования врачей. - М.: ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, 2010. – 50с.