

Дехтяренко Н. В., Шинкаренко Л. М., Дуган О. М.

КРИТЕРІЇ ВІДБОРУ ПРОБІОТИЧНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

На основі узагальнення широкого кола статей, в яких розглянуто проблеми створення пробіотичних препаратів, у роботі проаналізовано критерії відбору продуцентів пробіотиків на етапі досліджень штамів in vitro і схеми оцінки ефективності та безпечності пробіотичних штамів і продуктів.

Обґрунтування підходів до відбору пробіотичних штамів для створення пробіотичних препаратів починається з опису функцій та стану мікробіоценозів, нормалізувати які покликані пробіотики. Беззаперечно першість у порушенні питання залежності здоров'я людини від стану кишкової мікрофлори віддається російському вченому І. І. Мечнікову. Саме він вважав, що однією з головних причин передчасного старіння є хронічне отруєння макроорганізму різними продуктами гnilісного розпаду, які утворюються в процесі життєдіяльності гnilісних бактерій у кишечнику. Тому вчений пропонував уживання кисляку - кисломолочного продукту на основі *Lactobacillus bulgaricus*, яка сприяє розвитку в кишечнику саме цих мікроорганізмів [1-5].

Фундаментальні дослідження складу та функцій мікрофлори організму людини проводились у кінці 80-х рр. ХХ ст. вченими колишнього СРСР. За здатністю до приживлення вона поділена на резидентну (індигенна, аутохтонна) і транзитну (пасажна, аллохтонна). Саме резидентна мікрофлора, локалізована на слизових оболонках, забезпечує індивідуальні особливості мікрофлори організму, які відображаються в її стабільності. Результатом цих робіт є встановлення залежності кількісного і якісного складу лактофлори від фізіологічного стану організму-господаря. Подальшою метою розробок став пошук конкретних критеріїв оцінки лактофлори різних мікробіотопів людини в аспекті стану колонізаційної резистентності. Так, на думку Б. А. Шендєрова, мікрофлору слід розглядати як інтегральну частину організму-господаря, як своєрідний метаболічний екстракорпоральний орган, що має важливе значення в фізіології людини і тварин [6].

Спектр функцій нормофлори організму надзвичайно широкий і узагальнений сьогодні багатьма авторами [2; 7-14]. Це:

- активна участь у формуванні колонізаційної резистентності господаря як за рахунок прямого біохімічного впливу на умовно-патогенну мікрофлору і активної конкуренції за поживні субстрати і місця адгезії, так і опосередковано, шляхом активізації імунної системи;

- біосинтетична діяльність: синтез вітамінів, ферментів, антибіотиків, гормоноподібних субстанцій, незамінних амінокислот, низькомолекулярних жирних кислот, пептидів, сигнальних молекул, у тому числі нейротрансмітерів, тощо;

- участь в обміні речовин: метаболізм ліпідів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, мінеральних речовин, жовчних кислот, холестерину та інших компонентів;

- детоксикація різних екзогенних та ендогенних субстратів та метаболітів і прискорення виведення їх із організму, антимуутагенна і антиалергенна роль;

- підтримка фізико-хімічних параметрів у приепітеліальній зоні: окисно-відновного потенціалу, локальних концентрацій протонів, кислотності середовища, газового складу кишечника та інших порожнин організму, реологічних характеристик глікокаліксу, а також, іонного гомеостазу організму і участь у водно-сольовому обміні;

- трофічна і енергетична функції: теплове забезпечення організму;

- функція сховища мікробних плазмід і хромосомних генів.

З кожним роком стрімко зростає кількість чинників, що негативно впливають на склад і активність аутофлори людини. Це - погіршення екологічного стану довкілля, неадекватне харчування, зростання кількості стресових ситуацій, гіподинамія, порушення біоритмів, нерациональна медикаментозна терапія (антибактеріальна та протипухлинна), збільшення кількості населення з «вродженими» дисбіозами, пов'язаними з первинними неонатальними порушеннями під час

становлення нормофлори [1; 13; 15; 16]. Водночас, Б. А. Шендеров вказує на те, що й до сьогодні не відомо, до якої межі симбіотична система мікрофлора - макроорганізм може відхилитися від стану рівноваги без втрати своєї стійкості і здатності повертатись у вихідне положення [6].

Відомо, що представники роду *Lactobacillus* домінують у складі нормофлори товстої і тонкої кишок, шлунка, ротоглотки, жіночого уrogenітального тракту [9; 17].

На прикладі вагінальних лактобацил зазначено, що їх колонізуюча здатність залежить від видових характеристик, окремих елементів внутрішньородового антагонізму, адгезії, стійкості до антибактеріальних факторів і здатності продукувати лізоцим [18]. Встановлено, що лише фекалії форми молочнокислих паличок здатні приживлюватись у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) людини і тварин [3].

Сучасні високоефективні біотерапевтичні препарати - пробіотики [13] перебирають на себе функції нормофлори, названі вище. Коротко розглянемо термінологію пробіотичних продуктів.

Термін «пробіотики» вперше ввели в наукову літературу в 1965 р. Lilley і Stillwell для позначення сполук мікробного походження, які, на відміну від антибіотиків, не пригнічували, а стимулювали ріст мікроорганізмів [19]. У 1971 р. Sperti застосував цей термін до тканинних екстрактів, які стимулювали мікробний ріст. Parkeг був першим, хто дав пробіотикам визначення найбільш близьке до сучасного - «це організми або речовини, які забезпечують мікробний баланс кишечника» (1974 р.). У 1989 р. Fuller удосконалив це визначення, віднісши до пробіотиків «живі мікробні харчові добавки, що позитивно впливають на організм тварин за рахунок корекції кишечного мікробного балансу». У 1992 р. Havenaar et. al. розширив це поняття, вказавши, що пробіотики - це «живі моно- або змішані культури мікроорганізмів, які при застосуванні тваринами або людиною позитивно впливають на організм, покращуючи властивості індигенної мікрофлори». Ще більші узагальнення терміна наводять Salminen («живі мікробні культури або ферментовані молочні продукти, що позитивно впливають на здоров'я і харчування господаря») і Schaafsma («оральні пробіотики - це живі мікроорганізми, які після прийому в певній кількості чинять вплив на здоров'я додатково до базового харчування») [20].

Таким чином, більшість визначень терміна «пробіотик» сьогодні вказують, що це живі, спеціально підібрані штами мікроорганізмів, які позитивно діють на організм [2; 16]. Синонімом до терміна пробіотик є термін «еубіотик».

У зв'язку з пропозицією відносити до пробіотиків тільки препарати, що містять живі мікроорганізми, інші харчові домішки, які селективно стимулюють ріст і розмноження представників нормофлори, прийнято позначати «пребіотиками», а комбіновані препарати (пробіотик із пребіотиком) - «симбіотиками».

Термін продукти «функціонального харчування» введено в наукову літературу в 1989 р. в Японії. Під ним розуміють такі продукти природного походження, які при щоденному застосуванні певною мірою регуляторно впливають на організм у цілому або на певні системи і органи та їх функцію [21]. Перелік компонентів функціонального харчування постійно доповнюється. Першочергову роль у ньому відведено штамам живих лакто- і біфідобактерій. Б. А. Шендеров [2] наголошує на подібності між продуктами функціонального харчування і симбіотиками за їх кінцевим ефектом на макроорганізм.

Сьогодні нагромаджено величезний обсяг фактичного матеріалу щодо проблем створення та застосування пробіотиків. Широкий спектр позитивної оздоровчої дії на макроорганізм пробіотичних препаратів обумовлює здебільшого різноспрямоване вивчення їхніх біологічних властивостей. Усебічне дослідження властивостей мікробних культур, перспективних для створення пробіотичних препаратів спрямовано на стабілізацію технологічного процесу, посилення пробіотичних властивостей за рахунок біологічно активних речовин, що синтезуються спеціально підібраними штамами лактобактерій, розширення асортименту продукції [22; 23]. Практично в кожній статті, присвяченій дослідженню потенційних пробіотичних продуцентів, автори наводять перелік критеріїв їх відбору, який формується виходячи з фармакокінетики і фармакодинаміки пробіотичних препаратів у організмі людини чи тварин, складу (моно-, поліпрепарат) та призначення пробіотику (для лікування ШКТ, вагінальні тощо). Нижче наведені узагальнені нами літературні дані щодо оцінки потенціалу пробіотичних штамів переважно *in vitro* (критерії відбору пробіотичних культур):

1. Активне вибіркоче пригнічення росту патогенних культур мікроорганізмів [16; 24-29].

Штами в складі комплексних біопрепаратів повинні випробуватись на симбіотичність з визначенням характеру бактеріоцинопоередкованих конкурентних взаємодій між ними *in vitro* та *in vivo* [1] і характеризуватись взаємодоповнючим спектром антагоністичної дії щодо широкого ряду патогенних мікроорганізмів [16; 30].

Вирізняється ще одна ознака, пов'язана з анта-

гоністичним потенціалом молочнокислих бактерій (МКБ) - це вплив штамів лактобактерій на фактори вірулентності та персистенції бактеріальної флори, а саме: каталазу, антилізоцимну та антикомплементарну активність ентеробактерій. Визначення цих характеристик дає змогу розкрити особливості міжбактеріальних взаємодій і розшифрувати механізми формування мікробіоценозів організму людини [31; 32].

2. Цитоадгезивні властивості та колонізуюча здатність [1; 16; 25; 26; 28; 33-35].

3. Висока стійкість до несприятливих умов зовнішнього середовища [24; 35]. Вважається, що дані щодо стійкості штамів МКБ до жовчі, фенолу, шлункового соку, протеолітичних ферментів, лізоциму, хлориду натрію та спроможність розвиватись в умовах високих значень рН опосередковано свідчать про здатність штамів приживлюватись у кишечнику [16; 22; 26; 28; 33; 34; 36-39].

4. Висока синтетична активність, зокрема продукція антимікробних речовин [24; 30; 33; 34; 35], холестеринемічна активність [40; 41].

Наявність ферментативної активності, пов'язаної зі здатністю пробіотичних мікроорганізмів активно засвоювати широкий спектр нутрієнтів (для оральних пробіотиків), які присутні в травному тракті внаслідок біохімічних процесів травлення їжі в організмі людини і тварин [16].

В огляді, присвяченому проблематиці неоднозначності ролі нормофлори [8], автори застерігають, що у розробці нових препаратів-еубіотиків необхідно враховувати наявність у селекціонованих штамів небажаних властивостей: підвищеної метаболічної активності, здатності синтезувати проміжні біополімери.

5. Нешкідливість для макроорганізму і ауто-мікрофлори в цілому [16; 24]. Нечисленні відомості щодо негативних впливів МКБ на організм людини пов'язані, насамперед, з їх карієсогенною дією [42; 43], септемією, здатністю викликати ревматоїдні васкулярні хвороби та інфекційні ендокардити [44].

Нешкідливість потенційного продуценту включає: генетичну віддаленість від патогенних бактерій [30], відсутність жодного фактора патогенності (вірулентності, токсичності, токсигенності) [30; 33; 35; 38], відсутність вираженої здатності до транслокації з кишечника у внутрішні органи [8], неінвазивність [27; 35].

6. Стимуляція (модуляція) специфічних та неспецифічних механізмів резистентності макроорганізму [1; 16; 25; 30; 33; 45-48], антимутагенність, антиканцерогенність [34; 35].

7. Антибіотикостійкість [1; 16; 29; 49]. Стій-

кість до вагінальних сперміцидів, мікробіцидів - для вагінальних форм пробіотиків.

8. Генетична стабільність [33; 38].

9. Технологічність [16; 26] - висока швидкість росту, використання для життєдіяльності дешевих нехарчових субстратів, стійкість до забруднення сторонньою мікрофлорою; збереження властивостей під час виробництва і в готовому препараті [50].

10. Походження продуценту пробіотику. Деякі автори [9; 15] наголошують на необхідності заселення біотопів людини виключно мікроорганізмами-представниками облигатної мікрофлори. Ще більш бажано, щоб продуцент був виділений з нормальної флори жителів тієї території, де буде застосовуватись препарат [38]. Перспективною є також розробка методів корекції мікрофлори кишечника за допомогою аутоштамів індигенних мікроорганізмів [1].

Таким чином, наведена сукупність критеріїв відбору пробіотичних продуцентів має бути певним чином систематизована для проведення поетапної роботи з обраним штамом і встановлення можливості його промислового використання. Сьогодні створено міжнародні рекомендації для оцінки пробіотичних властивостей харчових продуктів і біопрепаратів, що їх об'єднують вищезазначені критерії. У межах Європейського Союзу процеси створення пробіотиків і продуктів функціонального харчування для потреб людини, які розробляються після 1997 року, регулюються директивами European Novel Food Regulation (258/97/ЕЕС). Пробиотичні препарати для тварин проходять дослідження згідно з вимогами SCAN (Scientific Committee on Animal Nutrition) [51].

З 2002 року базовими є рекомендації, розроблені робочою групою Продовольчої і сільськогосподарської організації ООН (FAO) та Всесвітньою організацією охорони здоров'я (WHO), у вигляді єдиної системи оцінки пробіотиків і пробіотичних властивостей продуктів функціонального харчування [52]. Етапи оцінки подані на рис. 1.

Згідно з цією схемою перше місце серед критеріїв відбору посідає чітка ідентифікація пробіотичного продуценту. Потім проводиться характеристика його функціональних властивостей і безпечності в тестах *in vitro*, які підтверджуються в доклінічних дослідженнях на тваринах. Далі штам/пробиотик тестується стандартними клінічними методами: етап 1 (оцінка безпечності), етап 2 (оцінка ефективності), етап 3 (порівняльний аналіз). Останній блок схеми містить рекомендації до маркування пробіотичних продуктів.

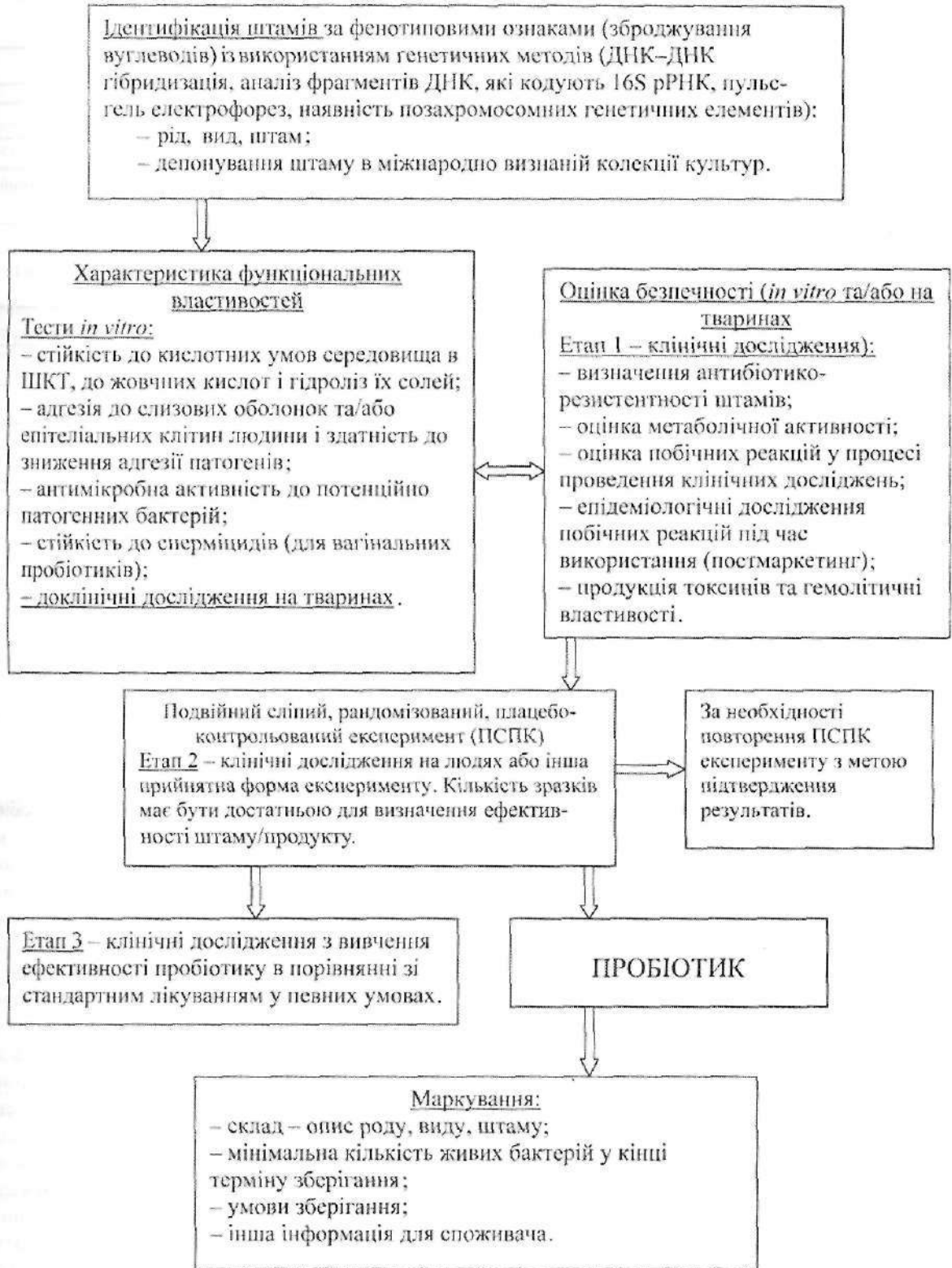


Рис. 1. Етапи оцінки пробіотичних штамів/продуктів згідно з FAO/WHO guidelines for evaluation of probiotics in food.

Подібний підхід до аналізу пробіотичних штамів/продуктів запропонований Salminen et.al. [53]. Він об'єднує три типи положень, поданих на рис. 2.

Походження/Ідентифікація/Характеристика.	
Головні положення	Безпечність властивостей штаму і роду.
Безпечність	Активність і життєздатність у складі продукту, адгезивність, інвазивний потенціал.
	Стійкість до низького рН, шлункового соку, жовчних кислот, панкреатичного соку, колонізація/виживання <i>in vivo</i> .
Функціональні та фізіологічні положення	Адгезія до кишкового епітелію/тканин/вірулентність та/або
	Адгезія до патогенів Антимікробна активність та/або
	Стимуляція/пригнічення імунної відповіді та/або
	Селективна стимуляція корисних бактерій і пригнічення шкідливих бактерій та/або
	Клінічні дослідження на волонтерах/пацієнтах.

Рис. 2. Підхід до оцінки безпеки пробіотичного штаму, запропонований Salminen et al.

Перші головні положення вказують на необхідність першочергового дослідження притаманних обраному штаму і роду властивостей. Другі обумовлюють безпеку і стабільність штаму. Треті - взаємодію між штамом і організмом господаря, що має досліджуватись *in vitro* або на тваринах з обов'язковим проведенням наприкінці клінічних досліджень.

У наведеній схемі вказано на необхідність вивчення стимуляції або пригнічення імунної відповіді, що відсутня в FAO/WHO guidelines for evaluation of probiotics in food.

Доповнення до положень, висунутих Salminen et.al, наведено в доповіді Ezendam J. [38], де розширено спектр досліджень імуномодулюючих властивостей пробіотиків для виявлення їх ефективності і безпеки (рис. 3). На актуальність цього кроку вказує також Clancy R. [54], пропонуючи ввести термін «імунобіотики» щодо пробіотичних бактерій, позитивний вплив яких на здоров'я реалізується через стимуляцію імунних механізмів слизових оболонок, на відміну від тих пробіотичних штамів, які спричиняють лише локальні ефекти.

Оцінка імуномодулюючої активності пробіотичного штаму повинна проводитись *in vitro*, на тваринах, у клініці. Аналіз *in vitro* полягає у визначенні цитокінового профілю штаму. Активність штаму має визначатись на моноцитах, макрофагах або поліморфонуклеарних лейкоцитах периферичної крові людини (PMN) з попереднім встановленням здатності штаму до індукції протизапальних цитокінів макрофагами, ТГ цитокінів моноцитами периферичної крові, а також до індукції розвитку і активації дендритних клітин.

Під час проведення доклінічних досліджень штам/пробіотик необхідно перевіряти на декількох експериментальних моделях захворювань (алергічні, аутоімунні тощо) з метою встановлення його ефективності і можливих небажаних ефектів. Клінічні дослідження мають проводитись згідно з вимогами FAO/WHO (рис. 1) у три етапи. Наприкінці всі дані щодо властивостей пробіотичного штаму або пробіотичного продукту повинні бути оцінені незалежними експертами. Автори також наголошують на необхідності проведення спостереження за станом здоров'я постійних споживачів пробіотичного препарату.

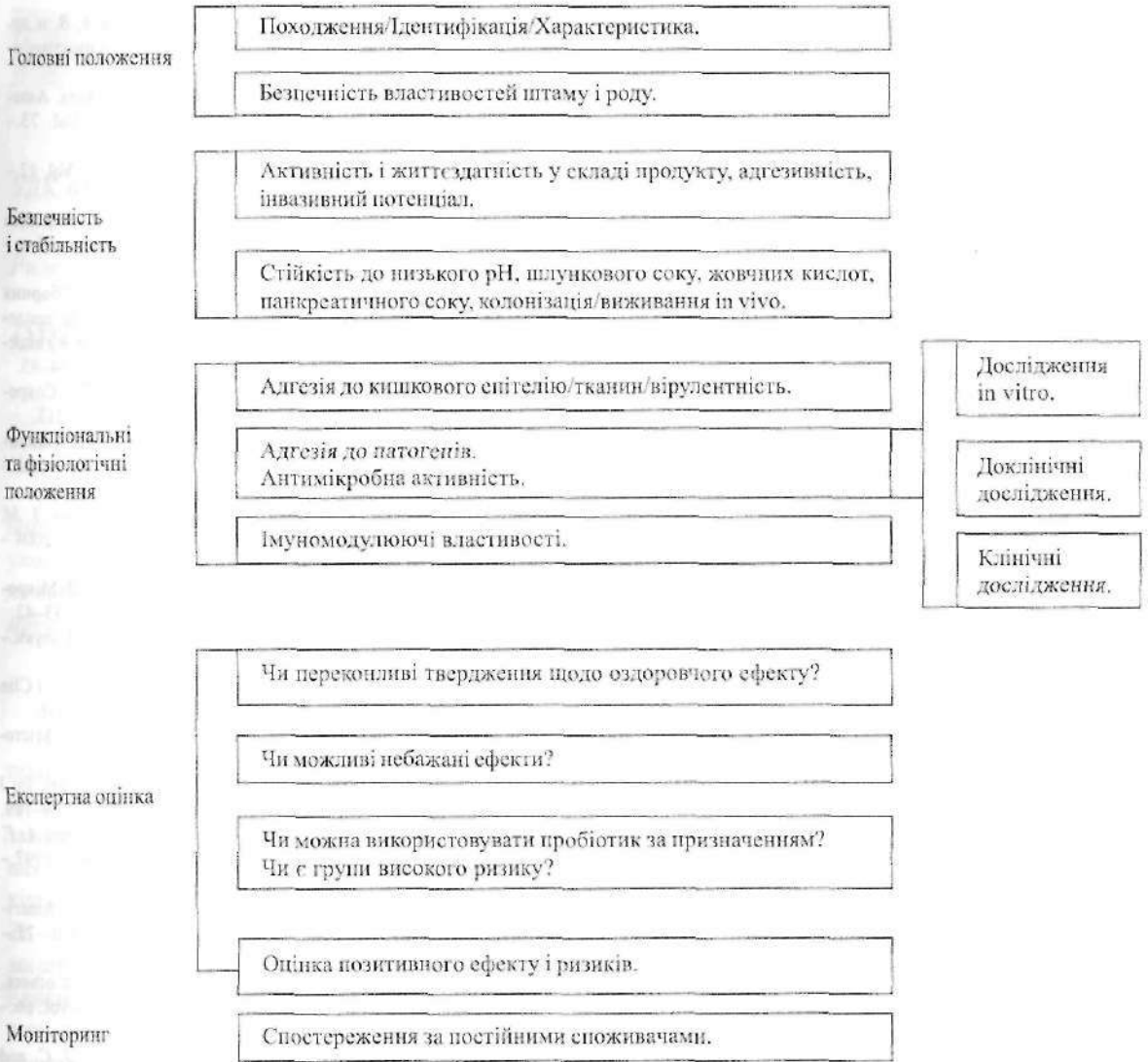


Рис. 3. Схема виявлення ефективності і безпеки пробіотиків адаптована Ezendam J. et al. згідно з Salminen et al.

Отже, критерії відбору штамів МКБ - претендентів для створення пробіотичних препаратів сьогодні описані в багатьох експериментально-аналітичних вітчизняних та іноземних працях. Водночас системний поетапний план оцінки пробіотичного продуценту перебуває в стані розробки та постійного вдосконалення і регламентується переважно закордонними директивами ЄС, FAO/WHO.

На наш погляд, указані директиви мають враховувати на етапі *in vitro* залежність критеріїв

відбору від чинників: а) технологічних (склад живильного середовища, температура, рН, тривалість культивування); б) зовнішнього середовища (лікарські засоби, а саме, антибіотики, цитостатики, сезонні зміни біологічних показників пробіотичного штаму); і в) макроорганізму (стан мікробіоценозу, рецепторна активність клітин, швидкість потоку внутрішньо-порожнинного вмісту і антибіотичних секретів кишечника).

1. Коршунов В. М. Журнал мікробіології, епідеміології та імунобіології.- 1995.- № 3.- С. 48-55.
2. тендеров Б. А. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1998.- № 1.- С. 61-65.
3. Актуальные вопросы акушерства: Сб. науч. тр. / Ереван, мед. ин-т/Отв. ред. К. Б. Лкунц.- Ер.: Айастан, 1987.- 113с.
4. Ковалев И. Е., Шипулина Н. В. Химико-фармацевтический журнал.- 1996.- №30 (11).- С. 3-11.
5. Sullivan A., Nord C. E. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.- 2002.- Vol. 50.- P. 625-627.
6. Шендеров Б. А. Вестник Рос. АМН.- 1996.- № 2.- С. 8-11.
7. Воробьев А. А., Лыкова Е. А. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1996.- № 6.- С. 102-105.
8. Бондаренко В. М., Петровская В. Г. Вестник РАМН. 1997.- № 3.- С. 7-Ю.

9. Янковский Д. С. Здоровье женщины.- 2003.- № 4 (16).- С. 145-158.
10. Бабин В. Н., Минушкин О. Н., Дубинин А. В. и др. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1998.- № 6.- С. 76-82.
11. Лещнер А. А., Лещнер Х. П., Микельсаар М. Э. и др. Антибиотики и медицинская биотехнология.- 1987.- № 3.- С. 173-179.
12. Гончарова Г. И., Семенова Л. П., Ленная А. М. Антибиотики и медицинская биотехнология.- 1987.- № 3.- С. 179-183.
13. Шендеров Б. А. Антибиотики и медицинская биотехнология.- 1987.- № 3.- С. 164-170.
14. Kruisselbrink A., Heijne Den Bak-Glashouwer M.-J., Havenith C. E. G. and others. Clinical and experimental immunology- 2001.- Vol. 126.- P. 2-8.
15. Бережной В. В., Крамарев С. А., Шуныко Е. Е. и др. Здоровье женщины.- 2004.- № 1 (17).- С. 134-139.
16. Смирнов В. В., Коваленко Н. К., Подгорский В. С. и др. Мікробіологічний журнал.- 2002.- Т. 64.- № 4.- С. 62-80.
17. Кафарская Л. И., Коршунов О. В., Ефимов Б. А. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2002.- № 6.- С. 91-99.
18. Черкасов С. В., Забирова Т. М., Сгибнев А. В. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2003.- № 4.- С. 61-64.
19. Lilly D. M., Stillwell R. H. Science.- 1965.- Vol. 147.- P. 747-748.
20. Schrezenmeir J., de Vrese M. Am J Clin Nutr.- 2001.- Vol. 73.- P. 361-364.
21. Stanton C, Gardiner G., Meehan H. and others. Am J Clin Nutr.- 2001.- Vol. 73.- P. 476-483.
22. Рогов И. А., Ганина В. И., Данилова М. М. и др. Биотехнология.- 2003.- № 4.- С. 45-51.
23. Бардых И. Д., Кругликов В. Д., Мазрухо Б. Л. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2001.- № 2.- С. 68-71.
24. Смирнов В. В., Рева О. Н., Вьюницкая В. А. Микробиология.- 1995.- Т. 64, № 5.- С. 661-667.
25. Due L. H., Hong H. A., Bar bosa T. M. and others. Applied and Environmental Microbiology.- 2004.- Vol. 70.- № 4.- P. 2161-2171.
26. Ганина В. И., Лысенко А. М., Гуреева Ю. В. и др. Биотехнология.- 1999.- № 2.- С. 15-21.
27. Donohue D. C, Salminen S. Asia Pacific J Clin Nutr.- 1996.- Vol. 5.- P. 25-28.
28. Jacobsen C. N., Nielsen V. R., Hayford A. E. and others. Applied and Environmental Microbiology.- 1999.- Vol. 65.- № 11.- P. 4949-4956.
29. Пикина А. /7., Смянов В. В., Ефимов Б. А. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 1999.- № 6.- С. 34-38.
30. Смирнов В. В., Резник С. Р., Сорочулова І. В. Лікарська справа.- 1994.- № 5-6.- С. 133-138.
31. Вальшев А. В., Елагина Н. Н., Кириллов В. А. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2000.- № 4.- С. 77-79.
32. Черкасов С. В., Забирова Т. М., Сгибнев А. В. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2001.- № 4.- С. 114-116.
33. Dunne C, O'Mahony L., Murphy L. and others. American Journal of clinical nutrition.- 2001.- Vol. 73.- № 2.- P. 386-392.
34. Percival M. Clinical nutrition insights.- 1997.- Vol. 12.- P. 1-4.
35. Микроеккологія влагалища. Корекція мікрофлори при вагінальних дисбактеріозах: Учебное пособие.- М.: ВУНМЦМЗ РФ, 1999.- 80 с.
36. Лещнер Х. П., Вьялотс М. Э., Левкое Л. А. Сборник тезисов докладов IV республиканского съезда эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов Эстонской ССР.- Таллин.- 1982.- С. 94-95.
37. Янковский Д. С., Бережной В. В., Дымент Г. С. Современная педиатрия.- 2005.- № 1 (6).- С. 208-213.
38. Egendam J., Opperhuizen A., van Loveren H. Immunomodulation by probiotics: efficacy and safety evaluation. RIVM report 340320003/2005.
39. Мартиросян А. О., Миджоян У. Л., Чаарян Л. М. и др. Прикладная биохимия и микробиология.- 2004.- Т. 40.- № 2.- С. 210-213.
40. Коваленко Н. К., Касумова С. А., Мучник П. В. Мікробіологічний журнал.- 2004.- Т. 66, № 3.- С. 33-42.
41. Кігель Н. Ф., Науменко О. В. Вісник аграрної науки.- 2002.- № 8.- С. 59-62.
42. Byun R., Nadkarni M. A., Chhour K. L. and others. J Clin Microbiol.- 2004.- Vol. 42.- № 7.- P. 3128-3136.
43. Smith S. J., Aweh A. J., Coker A. O. and others. Microbios.- 2001.- Vol. 105.- № 411.- P. 77-85.
44. Harty D. W, Oakey H. J., Patrikakis M. and others. Int J Food Microbiol.- 1994.- Vol. 24.- № 1-2.- P. 179-189.
45. Залашко М. В., Анисимова Н. И., Боорткевич А. Г. Прикладная биохимия и микробиология.- 1997.- Т. 33.- № 3.- С. 305-309.
46. Isolauri E., Sbtas Y., Kankaanpdd P. and others. American journal of clinical nutrition.- 2003.- Vol. 73.- P. 444-450.
47. Schiffrin E. J., Brassart /λ, Servin A. L. and others. American journal of clinical nutrition.- 1994.- Vol. 66.- P. 515-520.
48. Perdigon G, Maldonado Galdeano C, Valdez J. C. and others. Eur J Clin Nutr.- 2002.- Vol. 56.- № 4.- P. 21-26.
49. Borriello S. P., Hammes W. P., Holzapfel W. and others. CID.- 2003.- Vol. 36.- № 15.- P. 775-780.
50. Tuomola E., Crittenden R., Playne M. and others. Am J Clin Nutr.- 2001.- Vol. 73.- P. 393-398.
51. Von Wright A. Current pharmaceutical design.- 2005.- Vol. 11.- P. 17-23.
52. Guidelines for evaluation of probiotics in food. Report of joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario, Canada. April 30 and May 1, 2002.
53. Salminen S., von Wright A., Morelli L. and others. Int J Food Microbiol.- 1998.- Vol. 44.- P. 93-102.
54. Clancy R. FEMS immunology and medical microbiology.- 2003.- Vol. 38.- P. 9-12.

N. Dekhtyarenko, L. Shynkarenko, O. Dugan

THE CRITERIONS OF SELECTION OF PROBIOTICS STRAINS MICROORGANISMS

The criterions of selection the producers of probiotics at a stage of investigations the strains in vitro both scheme of an estimation of efficiency and safety of the strains and products are analysed, based on summarizing of the broad spectrum of the articles, in which are viewed the problems of creation the probiotics drugs.