



## Пробиотики: качество имеет значение

Paolo Pellegrino, MD и Marcos Perez III., MD

**Пробиотики в целом являются безопасным вариантом лечения и были положительно оценены организацией Кокран для нескольких состояний. Они, однако, должны иметь надлежащее качество состава и обладать способностью сохраняться в кишечнике, чтобы быть эффективными и безопасными.**

Пробиотики являются бактериями, оказывающими благотворное влияние на состояние здоровья. Их эффективность и безопасность были положительно оценены организацией Кокран по нескольким показателям, например, при острой инфекционной диарее [1]. Тем не менее, организация Кокран также отметила, что отдельные препараты могут отличаться и «необходимы дополнительные исследования, чтобы определить использование конкретных режимов пробиотиков». Как подчеркивается в двух недавних обзорных статьях [2, 3], эффективность и безопасность пробиотиков зависят не только от биологических свойств конкретных видов бактерий и их штаммов, но и от качества состава препаратов и их способности сохраняться в кишечнике.

Фармацевтические препараты, лицензированные как лекарства, подлежат строгому контролю качества; это касается не только малых молекул и антител, но и пробиотиков. Однако к препаратам, отнесенным к категории пищевых добавок или функциональных продуктов, обычно применяются менее строгие правила. Недавний обзор [2], основанный на 38 оценках 31 продаваемого препарата-пробиотика, показал, что в 37% оценок (14/38) включенный продукт содержал микроорганизмы, отличные от перечисленных на этикетке, при этом в 18% оценок (7/38) были обнаружены загрязняющие примеси. Кроме того, только 29 средств указали ожидаемое количество бактерий на этикетке, из которых 48% (14/29) содержали другое количество бактерий по сравнению с соответствующими этикетками. В целом, только 29% лекарственных препаратов (9/31) неизменно соответствовали всем трем критериям во всех исследованиях (табл. 1). Наиболее часто тестируемым препаратом стало средство *Bacillus*

*clausii* (Энтерожермина®/Enterogermina®), которое последовательно удовлетворяло всем трем критериям в пяти отдельных исследованиях.

Основная проблема перорально вводимых пробиотиков заключается в том, что они должны пережить прохождение через агрессивную (очень кислую) среду желудка, чтобы попасть в кишечник в количестве, достаточном для того, чтобы стать биологически активными. Это иллюстрируется экспериментальным исследованием, в котором выживаемость нескольких имеющихся на рынке препаратов-пробиотиков была проверена в трех различных смоделированных средах (две среды – желудочный сок, одна среда – кишечный сок) [4]. Среди 10 испытанных препаратов только три сохраняли исходное количество микроорганизмов в двух различных имитированных желудочных соках и только два – в имитируемом кишечном соке. Препарат Энтерожермина® (Enterogermina®) на основе культуры *B. clausii* был единственным средством, сохранившим свою биологическую активность во всех трех испытаниях (рис. 1), что можно объяснить его спорообразующими свойствами [4].

В недавнем систематическом обзоре оценивалась выживаемость перорально вводимых бактерий-пробиотиков во время прохождения через желудочно-кишечный тракт на основе клинических исследований с 17 исследованиями отдельных штаммов и 13 исследованиями препаратов с несколькими штаммами [3]. Когда вводимая доза превышала 1010 колониеобразующих единиц в день, пробиотик мог быть выделен из стула независимо от используемого штамма. Это не зависело от продолжительности лечения.

**Табл. 1. Соответствие заявленным на этикетке данным препаратов-пробиотиков, продаваемых во всём мире, с уделением особого внимания микробному составу, количеству живых клеток и наличию контаминирующих микроорганизмов. Воспроизведено с разрешения из [2].**

Препарат	Производитель	Страна	Соответствие (состав)	Соответствие (количество)	Загрязняющие примеси	Ссылка
Benegut	Abbott	Индия	Нет	Нет	Да	Kesavelu et al., 2020
Bifilac	Tablets India Ltd	Индия	Нет	Да	Да	Kesavelu et al., 2020
Bifilac GG	Tablets India Ltd	Индия	Да	Да	Нет	Kesavelu et al., 2020
Biogermin	Union Health S.r.l.	Италия	Да	Да	Нет	Celandroni et al., 2019
Codex	Zambon	Италия	Да	Да	Нет	De Vecchi et al., 2008
			Да	Да	Нет	Vecchione et al., 2018
Combiflora	Medopharm	Индия	Нет	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Cyfolac	Karnataka Antib & Pharm Ltd	Индия	Да	Да	Нет	Kesavelu et al., 2020
Darolac	Aristo Pharmaceuticals Pvt Ltd	Индия	Нет	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Ecogro	Akum Drugs & Pharma	Индия	Нет	Да	Да	Patrone et al., 2016
Econorm	Dr. Reddy's Laboratories Ltd	Индия	Да	N.D.	Нет	Kesavelu et al., 2020
Entero Plus	Glaxo India Ltd	Индия	Да	Да	Нет	Kesavelu et al., 2020
Enterogermina	Sanofi	Италия Индия	Да	Да	Нет	De Vecchi et al., 2008
			Да	Да	Нет	Vecchione et al., 2018
			Да	Да	Нет	Celandroni et al., 2019
			Да	Да	Нет	Patrone et al., 2016
			Да	Да	Нет	Kesavelu et al., 2020
Enterol capsules	Biodiphar	Бельгия	Да	Да	Нет	Vanhee et al., 2010
Enterol sachets	Biodiphar	Бельгия	Да	Да	Нет	Vanhee et al., 2010
Entromax	Mankind Pharma	Индия	Нет	Да	Нет	Patrone et al., 2016
GNorm	Nouveau Medicament	Индия	Да	N.D.	Нет Нет	Kesavelu et al., 2020
GutPro	Riata Life Sciences Pvt Ltd	Индия	Да	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Infloran	BERNA	Италия	Да	Нет	Нет	Fasoli et al., 2003
Lacidofil	Merck	Польша	Нет	Да	Нет	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Да	Да	Нет	Korona-Glowniak et al., 2019
Lakcid	Biomed	Польша	Да	Да	Нет	Zawistowska-Rojek et al., 2016
			Да	Да	Нет	Korona-Glowniak et al., 2019
Ospor	Matrix Pharma		Да	Нет	Нет	Patrone et al., 2016
Pre Pro Kid	Fourrts India Laboratories	Индия	Нет	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Pre Pro Kid L	Fourrts India Laboratories	Индия	Нет	Нет	Да	Kesavelu et al., 2020
Reflora Z	Sundyota Numandis	Индия	Нет	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Regutol	Alembic Pharmaceuticals Ltd	Индия	Нет	Да	Да	Kesavelu et al., 2020
Remune AI	Sundyota Numandis	Индия	Нет	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
SPORLAC	Sanzyme Ltd	Индия	Да	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Super Flora GG	Sundyota Numandis	Индия	Да	Нет	Нет	Kesavelu et al., 2020
Tufpro	Virchow Biotech Pvt. Ltd.	Индия	Нет	Нет	Да	Patrone et al., 2016

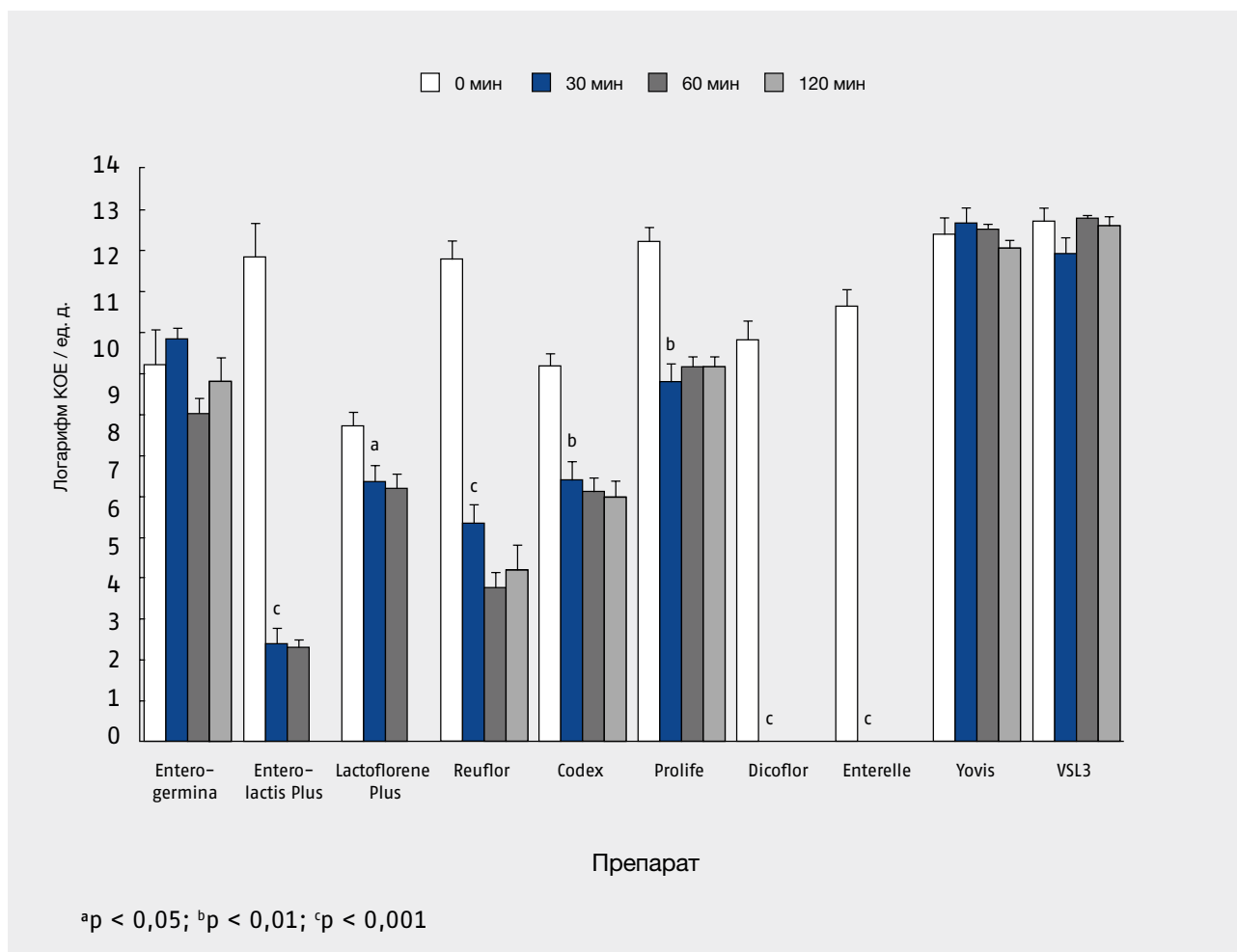


Рисунок 1. Жизнеспособность состава пробиотиков после инкубации в одном из двух смоделированных желудочных соков. Данные выражены в виде логарифма колониеобразующих единиц (КОЕ) каждого препарата. Воспроизведено с разрешения из [4].

Препарат Энтерожермина® (Enterogermina®) на основе культуры *B. clausii* – несмотря на то, что его изучали только после однократного введения и в более низкой дозе (6 миллиардов КОЕ [колониеобразующих единиц]) по сравнению с пробиотиками, вводимыми в дозах до 100 миллиардов КОЕ) – был одним из тех, у которых было обнаружено наибольшее количество [3]. Такой результат, по-видимому, подтверждает в клинических условиях результаты, полученные в доклинической модели [4], и предполагает, что споры обладают высокой устойчивостью к агрессивной среде во время прохождения через желудочно-кишечный тракт.

В заключение авторы пришли к выводу, что общие рекомендации регулирующих органов по дозировке пробиотиков недостаточно высоки, чтобы штамм мог выжить, сохраниться и быть эффективным в кишечнике. Кроме того, было отмечено, что устойчивость к условиям прохождения через желудочно-кишечный тракт является штаммоспецифичной, при этом спорообразующие бактерии относятся к числу бактерий с более высокой выживаемостью и устойчивостью. Интересно, что среди спорообразующих бактерий, включенных в

исследование, культура *B. clausii*, по-видимому, обладает лучшей устойчивостью к условиям прохождения через желудочно-кишечный тракт [3].

Мы пришли к выводу, что требуется большая строгость в контроле фармацевтического качества препаратов-пробиотиков, поступающих на рынок, и что такое же внимание следует уделить полному выяснению способности штамма попадать в кишечник, сохраняться и размножаться в нём. Последняя характеристика, по-видимому, зависит от штамма, и на нее оказывают незначительное влияние матрица или дозировки, особенно когда пробиотики вводят в дозах ниже 10 миллиардов КОЕ. Препарат Энтерожермина® (Enterogermina®), содержащий *B. clausii*, является одним из немногих средств, постоянно отвечающих требуемым критериям качества состава, выживаемости и устойчивости.

## Литература

1. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;11:CD003048.
2. Mazzantini D, Calvigioni M, Celandroni F, Lupetti A, Ghelardi E. Spotlight on the compositional quality of probiotic formulations marketed worldwide. *Frontiers in Microbiology* 2021;12.
3. Morelli L, Pellegrino P. A critical evaluation of the factors affecting the survival and persistence of beneficial bacteria in healthy adults. *Beneficial Microbes* 2021;12:321–31.
4. Vecchione A, Celandroni F, Mazzantini D, Senesi S, et al. Compositional quality and potential gastrointestinal behavior of probiotic products commercialized in Italy. *Frontiers in Medicine* 2018;5.

Конфликт интересов: Paolo Pellegrino, MD и Marcos Perez III., MD являются сотрудниками компании Sanofi.

Раскрытие информации: Написание медицинских текстов и их публикация финансируются компанией Sanofi.

## Информация о рукописи

Представлена на рассмотрение: 29.10.2021

Принята: 01.04.2022

Опубликована: 02.05.2022