

Н.И. Урсова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского,
Российская Федерация

Терапевтический потенциал современных пробиотиков

Контактная информация:

Урсова Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник педиатрического отделения МОНИКИ

Адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 5, тел.: (495) 681-25-98, e-mail: ursovan@mail.ru

Статья поступила: 05.11.2012 г., принята к печати: 24.04.2013 г.

В дискуссионной статье приведен краткий обзор клинических исследований, при которых применение пробиотиков продемонстрировало лучшие результаты. Обсуждаются вопросы о способности пробиотиков оказывать протективное действие на кишечный барьер, антагонистическое — на условно-патогенные микроорганизмы и стимулирующее — на иммунитет. Рассматриваются наиболее изученные производственные виды и штаммы, входящие в состав пробиотических препаратов. Представлены различия между моноштаммовыми и мультивидовыми пробиотиками. Обосновывается целесообразность применения комбинированных препаратов с сочетанными аддитивными или синергическими штаммоспецифическими эффектами.

Ключевые слова: пробиотики, кишечный микробиоценоз, бифидобактерии, лактобациллы, моноштаммовые, мультштаммовые, мультивидовые препараты.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (2): 46–56)

46

Как известно, ключевые механизмы, участвующие в нарушениях микрофлоры, как правило, являются селективными мишенями для разных биологических методов воздействия. Одним из практических подходов восстановления регуляторных систем является использование микроорганизмов, известных под названием пробиотики [1–9]. Этот термин происходит от греческих слов *про* и *биотос*, что означает «для жизни». **Эксперты Всемирной организации здравоохранения предложили следующую дефиницию: пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при употреблении в необходимом количестве оказывают благоприятное воздействие на здоровье организма хозяина** [10]. По данным завершившихся исследований, пробиотический эффект может оказывать не только жизнеспособная, но и убитая бактериальная клетка (например, при облучении), а также нежизнеспособные структурные компоненты бактерий (короткие ДНК-последовательности, пептидогликан, липотейхоевая кислота) [11–16]. Становится

очевидным, что существует основание к расширению современного определения «пробиотик».

Основоположителем концепции пробиотиков стал И.И. Мечников, удостоенный за серию работ Нобелевской премии в области медицины в 1908 г. [17]. С тех пор изучено достаточное количество микроорганизмов (табл. 1), для которых нашлось бы применение в повседневной медицинской практике в составе фармакологических препаратов и продуктов функционального питания [15, 18], однако, лишь немногие из них на современном этапе официально признаются таковыми. Основными критериями при этом являются фенотипическая, генетическая характеристики и сведения о наличии пробиотического эффекта, установленного в двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Наиболее четкие доказательства получены в отношении *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Strepto (Enterococcus)*

N.I. Ursova

Moscow Regional Clinical Research Institute, Russian Federation

Therapeutic Potential of Modern Probiotics

The discussion article adduces a short review of clinical studies where the use of probiotics showed the best results. The issues of whether probiotics are capable of having protective effect on the intestinal barrier, antagonist — on opportunistic microbes and stimulatory — on the immunity — are discussed. The best studied production species and strains forming part of probiotic drugs are observed. The differences between monostrain and multispecies probiotics are given. Reasonability of using combined drugs with combinational additive or synergetic strain-specific effects is explained.

Key words: probiotics, intestinal microbiocenosis, bifidus bacteria, lactobacilli, monostrain, multistrain, multispecies drugs.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (2): 46–56)



Таблица 1. Изученные пробиотические микроорганизмы

Лактобактерии	Бифидобактерии	Другие	Грибы
<i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. brevis</i> <i>L. cellobiosus</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> (GG) <i>L. salivarius</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. farciminis</i>	<i>B. bifidum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. thermophilum</i> <i>B. adolescents</i> <i>B. lactis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. thermophilum</i> <i>B. adolescents</i> <i>B. lactis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. breve</i>	<i>S. thermophilus</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Bacillus clausii</i> <i>Bacillus oligonitrophilis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>

faecium SF68, *Streptococcus thermophilus*, *Saccharomyces boulardii*.

Целесообразно подчеркнуть, что Всемирная организация здравоохранения, Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA), Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (FAO), другие крупные общества и экспертные группы заключают, что в целом **пробиотики могут считаться абсолютно безопасными, иметь статус GRAS (generally recognized as safe) и без ограничений использоваться в пищевой и фармацевтической промышленности** [10, 19].

Перечисленные выше микроорганизмы входят в состав представленных на фармацевтическом рынке многочисленных препаратов, которые имеют разные формы выпуска: таблетки, жидкие суспензии, желатиновые капсулы, ректальные и вагинальные свечи, мази и кремы. Развернуто производство биологических форм препаратов в комплексировании с интерфероном, иммуноглобулинами, витаминами. Одним из перспективных современных направлений является создание пробиотиков нового поколения — поливалентных или комбинированных с иммобилизованными бактериями различных таксономических групп при обязательном условии, что штаммы пробиотиков должны быть биологически совместимыми и оказывать синергический эффект [20].

Наши знания и интерес к проблеме клинического использования пробиотиков постоянно растут. Накопленная убедительная информация показывает, что пробиотики, поступающие в кишечник, изменяют не только состав, но и функцию его микрофлоры [5–9, 21–36]. На сегодняшний день установлено, что существуют три

направления клинических и моделирующих исследований, которые могут способствовать изучению биологических эффектов пробиотиков. При этом следует отметить, что серьезное значение имеет не только укрепление научной базы, но и по-прежнему высокой остается потребность в хорошо спланированных и организованных исследованиях специфических факторов, имеющих решающее значение в пробиотикотерапии. В табл. 2 систематизированы основные направления работы и ключевые вопросы о роли пробиотических микроорганизмов в развитии антимикробного эффекта, усилении барьерной функции эпителия и модулировании иммунного ответа [15].

Усиление пробиотиками барьерной функции эпителия. Имеются данные о том, что *S. thermophilus* и *L. acidophilus* тормозили адгезию и инвазию энтероинвазивной *Escherichia coli* в клетках кишечного эпителия человека. На эпителиальных клетках, контактировавших с этими пробиотическими бактериями, наблюдали увеличение фосфорилирования актинина и окклюдина в области плотных клеточных соединений [37]. В культуре клеток Caco-2 наблюдалось усиление или ослабление плотных клеточных контактов в ответ на введение бесклеточных супернатантов, различающихся по содержанию секретруемых компонентов. Установлено, что супернатант *E. coli* Q157: H7 существенно увеличивал проницаемость клеток Caco-2, а секретруемые компоненты *B. lactis* значительно уменьшали ее [38]. *Lactobacillus rhamnosus* GG предотвращала цитокин-индуцированный апоптоз на модели клеток кишечного эпителия путем ингибирования активации проапоптотической p38/мутаген-активирующей протеинкиназы [19].

Таблица 2. Наиболее четкие доказательства биологических эффектов пробиотических микроорганизмов

Антимикробный эффект	Усиление барьерной функции эпителия	Модулирование иммунного ответа хозяина
< pH просвета кишки Стимуляция секреции дефенсинов Секреция антимикробных пептидов Ингибирование инвазии патогенов Блокада бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам Образование оксида азота	Фосфорилирование белка плотных клеточных контактов Увеличение продукции слизи Увеличение гликозилирования компонентов мембран эпителиальных клеток Увеличение продукции sIgA	Стимуляция продукции антител Стимуляция активности NK-клеток Модулирование функциональной активности дендритных клеток Модулирование регуляторов экспрессии генов <i>NF-kB</i> и <i>AP-1</i> Изменение продукции цитокинов Индукция регуляторных Т клеток Индукция PPAR γ Модуляция апоптоза Ингибирование активности протеосом



Как упоминалось ранее, эпителий кишечника покрыт вязкоэластичным прозрачным гелем, адгезированным к слизистой оболочке. Ультраструктура слизи представлена мукогликопротеиновыми полимерами. Слизь рассматривается одним из основных факторов, контролирующих кишечный микробиоценоз. Последними исследованиями было установлено, что *L. rhamnosus* (GG) и *Lactobacillus plantarum* увеличивали *in vitro* экспрессию генов муцина (*MUC2*, *MUC3*) в колоноцитах HT-29, способных подавлять адгезию патогенных бактерий [39].

Было показано, что процесс адгезии лактобацилл и бифидобактерий к кишечному эпителию реализуется за счет фимбриоподобных структур и некоторых компонентов клеточной стенки (липотейхоевая кислота, белки и фосфолипиды наружной мембраны) [34, 36]. В настоящее время существуют объективные доказательства того, что у *L. rhamnosus* (GG) имеется специфическая особенность взаимодействия с энтероцитом: это касается муцин-связывающих пилий — характерных волосковых структур (*pili structure*), с помощью которых LGG может прочно и избирательно прикрепляться к слизистой оболочке кишечника [40]. Кроме того, при изучении штаммоспецифических возможностей пробиотиков в результате сравнения нуклеотидных геномов LGG и *L. rhamnosus* LC705 было обнаружено, что только у LGG один из геномных «островов» кодирует синтез трех LPXTG-подобных муцин-связывающих пилий адгезии и пилий-ассоциированной сортазы [18]. Эти данные демонстрируют хорошие адгезивные свойства штамма LGG к энтероцитам, которые обеспечивают крайне высокую способность пробиотика к транзитной колонизации кишечника и, следовательно, адекватную стимуляцию иммунной функции желудочно-кишечного тракта.

Антимикробные эффекты пробиотиков. Антисептические свойства пробиотиков связаны с продукцией антимикробных факторов: органических кислот, бактериоцинов и ингибиторных протеинов. Необходимо отметить, что органические кислоты представляют собой «слабые кислоты», более 90% их молекул в просвете кишки находится в анионной диссоциированной форме. Эти естественные метаболиты важны для регуляции адсорбции и метаболизма в толстой кишке. При некоторых физиологических и патологических состояниях они первоначально быстро проникают через мембрану условно-патогенных (патогенных) бактерий, которые колонизируют слизистую оболочку кишечника, изменяют внутриклеточную pH, снижают энергетический потенциал, аккумулируют токсические анионы, приводят к ультраструктурным дефектам бактериальной клетки, что в конечном итоге подавляет ее жизненные функции [41, 42]. Имеются доказательства, что ингибирующий эффект органических кислот напрямую зависит от показателя pH, при этом существуют данные о том, что при низких значениях более сильная антимикробная активность наблюдается у молочной и пропионовой кислоты, при $pH > 4,5$ — у уксусной кислоты [32, 35]. Известным фактом является потенциальная деятельность в отношении основных условно-патогенных микроорганизмов таких субстанций, как перекись водорода, диацетил и бактериоцины. При этом отмечено, что высокомолекулярные бактериоцины угнетают близкородственные виды бактерий, которые обитают в том же биотопе, а микроцины (низкомолекулярные метаболиты) имеют более широкий спектр антимикробной активности и, следовательно, более существенное бактериостатическое действие [35, 41–46].

В настоящее время активно изучается участие оксида азота (NO) в развитии физиологических и патологических состояний. Во многих экспериментальных исследованиях показано, что NO относится к ключевым сигнальным молекулам желудочно-кишечного тракта, его синтезируют не только клетки организма человека, но и некоторые бактерии-комменсалы (*E. coli*, *Lactobacillus*) [47, 48]. Цитотоксическое действие NO усиливается при ассоциации с кислой средой (бифидобактерии снижают pH до 5,0, лактобациллы — до 4,0). Именно в этих условиях образуются нитриты — высокотоксичные эндогенные метаболиты, нарушающие нормальное функционирование многих условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, причем доказана способность ряда представителей нормальной микрофлоры находиться в резистентном состоянии к этим соединениям [49]. Особенность этих нитритов заключается также в том, что они потенцируют одновременный антибактериальный эффект перекиси водорода и молочной кислоты, которые образуются сахаролитическими бактериями [48].

Пробиотические механизмы иммуномодуляции.

Особое место занимают исследования, изучающие возможности пробиотиков оказывать влияние на иммунологическое восстановление организма с помощью таких физиологических процессов, как повышение функциональной способности фагоцитирующих клеток и цитостатической активности макрофагов, стимуляция ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и воздействие на иммунокомпетентные Т и В клетки [25–31, 34].

На сегодняшний день обсуждаются три пути физиологического иммунного ответа. Первый проявляется в том, что адгезия пробиотической бактерии к эпителиальным клеткам кишечного биотопа вызывает выделение цитокинов, улавливаемых дендритными клетками. При этом эпителиоциты кишечника играют решающую роль в обработке сигналов, которые действуют на общие сигнальные пути. Пассажа пробиотиков в просвете кишечника может быть достаточно для реализации межклеточных коммуникаций [50]. Второй путь также связан с механизмами клеточного воздействия и состоит в том, что М клетки в фолликул-ассоциированном эпителии на поверхности пейеровых бляшек обеспечивают доставку пробиотических бактерий в субэпителиальную область для последующего контакта с иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками). Там они распознаются рецепторами (TLR, CLR, NLR), что приводит к секреции ими цитокинов и экспрессии коstimуляторных молекул для Т клеток [11]. Третий путь — связь микроорганизмов с выдвинутыми в просвет кишки отростками дендритных клеток, расположенными на собственной пластинке слизистой оболочки [11].

Особый интерес вызывает диалектика сложных отношений между состоянием кишечной микрофлоры и продукцией секреторных иммуноглобулинов. Объединенные данные показали, что **стимуляция иммуноглобулинов (Ig) сопровождается усилением экспрессии рецепторов адгезии и бактерицидной активности, благодаря чему формируется специфическая защита.** Предполагается, что секреторные иммуноглобулины выполняют важную роль в осуществлении местной иммунологической реакции. Например, IgA₁-антитела за счет тяжелых цепей, имеющих химическое сродство с мукозой, обеспечивают формирование монослоя иммуноглобулинов на поверхности слизистой оболочки. Другие Ig субкласса A₂, не имея родства со слизистой оболочкой, мигрируют в просвет кишечника и создают первую линию





иммунной защиты организма от инфекции. Следует отметить, что процесс специфической адгезии условно-патогенных и патогенных микроорганизмов к слизистой оболочке может блокироваться среди прочих факторов присутствием IgA и лизоцима, которые в свою очередь способствуют адгезии к рецепторам бифидобактерий и лактобацилл [39]. Детальное изучение роли IgA в предотвращении колонизации слизистой оболочки посторонними бактериями установило, что 99% бифидобактерий и лактобацилл не покрыты секреторными иммуноглобулинами. Напротив, поверхности энтеробактерий, стафилококков, других условно-патогенных и сапрофитных микроорганизмов полностью выстланы IgA. Имеющаяся в распоряжении информация позволяет предположить, что в основе этого явления лежит феномен иммунологической толерантности к нормофлоре. Немаловажным преимуществом микрофлоры в развитии иммунного ответа следует считать в некотором роде ее универсальный иммуномодулирующий эффект, включающий как иммуностимуляцию, так и иммуносупрессию [51, 52].

Согласно результатам последних экспериментальных исследований, пробиотики можно отнести к анти-эндотоксиновым средствам. Убедительно показано, что бифидобактерии обладают эндотоксинсвязывающей способностью, снижают эндотоксинзависимую индукцию и высвобождение интерлейкина (IL) 8 [39]. Есть точка зрения, что бактериальные липополисахариды и пептидогликаны, входящие в состав различных штаммов нормофлоры, оказывают иммунорегулирующее действие. Параллельно удалось установить, что ключевое значение антиэндотоксинового иммунитета заключается не в абсолютной защите организма от эндотоксина, а в ограничении его концентрации и биологической активности до уровня, необходимого для реализации физиологического функционирования иммунной системы [53].

Наиболее изученные производственные виды и штаммы, входящие в состав пробиотиков. Стало очевидным, что патогенетически обоснованным следует рассматривать назначение пробиотических препаратов при разных состояниях и заболеваниях, при этом диапазон их применения четко определен: острая фаза заболевания, периоды восстановления и профилактики. Целью такого терапевтического вмешательства является *доказанная способность* пробиотиков оказывать протективное действие на кишечный барьер, антагонистическое — на условно-патогенные микроорганизмы и стимулирующее — на иммунитет [54–56].

Следует напомнить, что термин «доказательная медицина» (evidence based medicine) был предложен группой канадских ученых из университета Макмастера (Торонто) в 1990 г. и предполагает подход к медицинской практике, при котором решения о применении лечебно-профилактических и диагностических мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности. В этой связи отдельно подчеркнем, что наибольшей доказательностью обладает систематический обзор, метаанализ и рандомизированные сравнительные клинические исследования в отличие от других вариантов исследований (нерандомизированные сравнительные исследования, проспективные сравнительные исследования-наблюдения, ретроспективные сравнительные исследования-наблюдения, несравнительные исследования, мнение экспертов). Исследования *in vitro* и на животных моделях, бесспорно, тоже важны для определения клинической стратегии, но они не достаточны для

утверждения полезности пробиотика для здоровья человека. В табл. 3 приводятся обобщения клинических исследований, при которых применение пробиотиков доказало лучшие результаты [57–74].

Рекомендательный перечень основных пробиотиков включает в себя препараты, содержащие представителей только одного вида бактерий (моноштаммовые), ассоциацию штаммов одного (мультиштаммовые) или нескольких видов микроорганизмов (мультивидовые), а также самоэлиминирующиеся антагонисты и комбинированные пробиотики или синбиотики. Согласно многочисленным научным свидетельствам, положительный эффект на здоровье человека может быть приписан только конкретному тестируемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе пробиотиков [3, 75].

В научной литературе последних лет существует сложившееся общее мнение о целесообразности применения пробиотиков в клинической практике, однако, по данным недавних метаанализов, препараты на основе лактобацилл и бифидобактерий не всегда оказывают позитивное действие на бактериальную экологию и метаболизм в толстой кишке. Под влиянием соляной кислоты, желудочного сока, желчных кислот, пищеварительных ферментов изменяется выживаемость экзогенных пробиотиков. Изучение этих вопросов показало, что для разных штаммов микроорганизмов степень выживания оценивается на уровне 20–40% [3]. Для лучшего понимания этих событий имеет существенное значение информация последних лет о наличии резистентности пробиотиков в кислотно-щелочной среде. В опытах *in vitro* было обнаружено снижение на 3–5 порядков числа жизнеспособных бифидобактерий и лактобацилл сначала в кислой, а затем в щелочной модельных средах, имитирующих процесс пищеварения у человека [76]. В последующем эти данные были подтверждены в экспериментах *in vitro*, в которых вместо модельных сред использовали желудочный сок и дуоденальное содержимое человека. Выполненные исследования показали, что численность пробиотических микроорганизмов снижается до сотен микробных клеток [77]. В прямых опытах на экспериментальных животных с использованием маркированных пробиотиков были подтверждены результаты предыдущих исследований [78]. Конечный вывод этих объединенных данных сформулирован следующим образом: для того чтобы сохранить пробиотический потенциал, который может быть нивелирован множеством факторов (антибиотики, кислая, щелочная среда, пищеварительные секреты желудочно-кишечного тракта и др.), необходимо использовать дополнительные средства защиты пробиотиков, например кислотоустойчивые капсулы или сорбенты [77, 79].

Принципиально важным, с практической точки зрения, остается вопрос об оптимальной разовой и курсовой дозах принимаемого пробиотика. С расширением спектра используемых препаратов накопилось множество свидетельств о том, что пробиотики в больших дозах и при длительных курсах терапии могут стать причиной возникновения побочных эффектов [80–84]. Впервые получены доказательства, что при энтеральном введении экспериментальным животным больших доз пробиотических микроорганизмов возникают патологические состояния, приводящие даже к гибели животного [80]. Есть отдельные публикации, свидетельствующие о том, что превосходящая суточная доза в 5, 10, 100 раз сертифицированных проби-



Таблица 3. Показания, основанные на доказательствах, для применения пробиотиков в гастроэнтерологии

Показания	Штамм пробиотика	Рекомендуемая доза
Лечение острой кишечной инфекции (ОКИ) у детей	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. reuteri</i> ATTC 55730 <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> <i>S. cerevisiae</i> (boulardii)	10^{10} – 10^{11} 2 раза/сут 10^{10} – 10^{11} 2 раза/сут 10^9 3 раза/сут 200 мг 3 раза/сут
Лечение ОКИ у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF 68	10^8 3 раза/сут
Профилактика антибактериальной ассоциированной диареи (AAD) у детей	<i>S. cerevisiae</i> (boulardii) <i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i>	250 мг 2 раза/сут 10^{10} 1–2 раза/сут 10^7 + 10^6
Профилактика AAD у взрослых	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF 68 <i>S. cerevisiae</i> (boulardii) <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> Lbc80r <i>Bacillus clausii</i>	10^8 2 раза/сут 1 г в день 10^{10} – 10^{11} 2 раза/сут 10^{10} 2 раза/сут 5×10^{10} 2 раза/сут 2×10^9 3 раза/сут
Профилактика внутрибольничной диареи у детей	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i> <i>B. lactis</i> BB12 <i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10^{10} – 10^{11} 2 раза/сут 10^8 + 10^7 10^9 2 раза/сут 10^9 2 раза/сут
Профилактика диареи, вызванной <i>C. difficile</i> , у взрослых	<i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>B. bifidum</i> <i>S. cerevisiae</i> (boulardii)	10^{10} 2 раза/сут 2×10^{10} 1 раз/сут 2×10^{10} 1 раз/сут
Адьювантная терапия при эрадикации <i>H. pylori</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. casei</i> DN-114 001 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i> <i>S. cerevisiae</i> (boulardii) <i>Bacillus clausii</i>	6×10^9 2 раза/сут 10^{10} 2 раза/сут 1 г в день 2×10^9 3 раза/сут
Уменьшение некоторых симптомов при синдроме раздраженного кишечника	<i>L. rhamnosus</i> GG <i>B. infantis</i> 35624 VSL#3 mixture <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> BB99, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> <i>B. animalis</i> DN-173 010 в ферментированном молоке с <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	6×10^9 2 раза/сут 10^8 в день $4,5 \times 10^{11}$ 2 раза/сут 10^{10} в день 10^{10} 2 раза/сут
Поддержание ремиссии при язвенном колите	<i>E. coli</i> Nissle 1917	5×10^{11} 2 раза/сут
Профилактика и поддержание ремиссии при поштите	VSL#3 смесь 8 штаммов (1 <i>S. thermophilus</i> , 4 <i>Lactobacillus</i> , 3 <i>Bifidobacterium</i>)	$4,5 \times 10^{11}$ 2 раза/сут
Профилактика некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных	<i>B. infantis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	$0,35 \times 10^9$ каждого штамма 2 раза/сут 10^9 каждого штамма 2 раза/сут

отических препаратов сопровождается прогрессирующим увеличением числа погибших лимфоцитов [81]. Во врачебной практике подтверждается способность различных пробиотиков при использовании в завышенных дозах вызывать цитокиновый дисбаланс, который проявляется лихорадкой, артритом, гепатитами, усилением имеющихся или манифестацией скрытых аутоиммунных нарушений [85–87]. Приведенные доказательства заставляют задуматься над оптимизацией длительности пробиотикотерапии и возможности ее индивидуализации.

Следующим важным этапом изучения позитивного воздействия пробиотиков стали исследования по сравнению функциональных возможностей моноштаммовых, мультиштаммовых и мультивидовых препаратов. Обсуждается вопрос об оптимальной пробиотической культуре, которая, по мнению экспертов, должна быть смешанной. Смешанные штаммы пробиотиков дополняют действия друг друга на организм человека, то есть прояв-

ляют синергические свойства. Основой для такой постановки вопроса послужили многие исследования, показывающие, что микробиоценоз кишечника — это сложная ассоциация бактерий, поэтому топическая аппликация с адгезией будет более успешной у многоштаммового (мультивидового) пробиотика [88–90]. Вместе с тем следует иметь в виду известную особенность современных заболеваний, какой является многофакторность их развития. В этой ситуации становится очевидным, что **в качестве препаратов выбора должны предлагаться рационально комбинированные пробиотики, имеющие широкий спектр физиологических эффектов** [8, 87]. Именно такие пробиотики обеспечивают принципиально новую возможность предотвращать или снижать риск развития многофакторных заболеваний, поскольку пробиотические свойства являются штаммоспецифическими [86].

В качестве практической иллюстрации к сказанному можно привести результаты исследования G. Zoppi и соавт.



[91], которые изучали эффективность и воздействие на кишечный микробиоценоз шести коммерческих пробиотических препаратов. Под наблюдением находилось более 50 детей с инфекцией верхних дыхательных путей, получающих в качестве средства этиотропной терапии цефтриаксон. Дополнительно были назначены пробиотики в виде лиофилизированных препаратов в пакетиках или капсулах. Использовались три моноштаммовых пробиотика: *S. boulardii*, *E. faecium* SF68 и *L. rhamnosus* GG. Среди мультиштаммовых (мультивидовых) пробиотиков исследовались: мультиштаммовый препарат, содержащий три разных штамма лактобацилл: *L. rhamnosus* GG + *L. acidophilus* + *Lactobacillus bifidus*; мультивидовой препарат, содержащий два штамма двух видов молочнокислых бактерий: *Bifidobacterium bifidum* + *L. acidophilus* и мультивидовой пробиотик под названием VSL#3, включающий бактерии в высокой концентрации, принадлежащие к девяти разным штаммам: *S. thermophilus*, *E. faecium*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *Lactobacillus delbrueckii* подвид *bulgaricus*. В соответствии с полученными данными, назначение *S. boulardii* не приводило к восстановлению кишечного микробиоценоза. Лечение с использованием *E. faecium* SF68 не устраняло, а усугубляло существование дисбактериоза за счет увеличения количества анаэробных кокков. И только *L. rhamnosus* GG продемонстрировали высокую активность в отношении основных условно-патогенных микроорганизмов. Как оказалось, в группах применения *S. boulardii* и *L. rhamnosus* GG отмечалось повышение потенциального риска развития бактериальной резистентности к β -лактамам антибиотикам: в частности, число образцов с положительными результатами на наличие β -лактамазы составило 83%. Все изучаемые пробиотики приводили к снижению фекальной pH и только для мультивидовых этот результат был статистически значимым. Последний факт должен расцениваться как положительный, поскольку кислая среда подавляет рост патогенных микроорганизмов и уменьшает активность протеолитических бактерий. Доказательством успеха мультивидовых пробиотиков в лечении антибиотико-ассоциированного дисбактериоза являются данные, свидетельствующие о существенном снижении риска развития гастроинтестинальных симптомов, нормализации баланса аэробных/анаэробных популяций микроорганизмов и отсутствии антибиотикорезистентности фекальной микрофлоры. Отсюда следует, что многштаммовые (мультивидовые) пробиотики являются наиболее перспективными, так как демонстрируют более высокую эффективность в профилактике антибиотико-ассоциированного дисбактериоза у детей, чем традиционные моноштаммовые препараты. Другие клинические исследования показывают, что назначение мультивидового пробиотика VSL#3 больным с язвенным колитом и илеитом позволяет снизить потребность в антибактериальных средствах и предупредить развитие бактериальных осложнений, что недоступно моноштаммовому пробиотику [12, 13, 89, 92, 93].

Можно рассмотреть другой пример экспериментального исследования антиинфекционной направленности пробиотиков. По дизайну лабораторные мыши были рандомизированы на получение сухого снятого молока, разведенного питьевой водой (контрольная группа), и ферментированного молока на основе *L. acidophilus*, либо *L. casei*, либо комбинации обоих штаммов в течение 8 дней. Затем всех животных инфицировали *Salmonella*

typhimurium, после чего в различные интервалы времени у них микробиологически определяли количество жизнеспособных патогенных бактерий в печени и селезенке, проводили анализ сывороточных концентраций антител к *S. typhimurium*; за выживаемостью мышей наблюдали 21 день. Оказалось, что молоко, ферментированное моноштаммовым пробиотиком, не увеличивало резистентность к исследуемому патогену, хотя исходные показатели выживаемости животных были выше, чем в контрольной группе. Ферментированный молочный продукт, обогащенный штаммом *L. casei*, вызывал достоверное уменьшение количества сальмонелл в печени и селезенке на 10-й день после заражения и приводил к более выраженной продукции специфических антител, чем в контрольной группе. В то же время самый низкий титр антител был отмечен у животных, получавших питание с *L. acidophilus*. В ходе исследования зарегистрированы статистически значимые различия между сравниваемыми группами в пользу мультиштаммового пробиотика. Полученные результаты интересны тем, что комбинация *L. acidophilus* и *L. casei*, активируя факторы иммунной защиты, способствует эффективной элиминации возбудителя и создает условия, препятствующие распространению в организме мышей острой кишечной инфекции и преждевременной смерти подопытных животных. Так, период санации печени и селезенки составил 7 дней, в эти же сроки определялись высокие значения сывороточных антител к *S. typhimurium*, а к окончанию эксперимента констатировалось выживание и выздоровление всех лабораторных животных [94]. Аналогичные результаты были получены в других экспериментальных исследованиях, в соответствии с которыми наиболее перспективными пробиотиками, продемонстрировавшими свою антагонистическую активность в отношении энтеропатогенной кишечной палочки (*E. coli* O157: H7) и сальмонелл (*Salmonella enteritidis*, *S. typhimurium*), являются мультиштаммовые пробиотические препараты [95–97].

На основании детального обзора клинических и экспериментальных исследований с анализом пробиотических свойств мультиштаммовых (мультивидовых) препаратов (табл. 4) удалось установить, что последние будут обладать максимально высокими показателями выживаемости, ибо выживаемость принятых внутрь пробиотиков неодинакова для разных родов, видов и штаммов бактерий [88–87]. Штаммы пробиотиков могут вызывать локальное снижение кислотности кишечного содержимого, создавая благоприятную обстановку для формирования колонизационного потенциала, в частности ацидофильных бактерий. Определенные виды пробиотических штаммов обладают свойствами утилизировать субстраты с образованием органических кислот, оказывающих благоприятное воздействие на слизистую оболочку кишки. Например, лактобациллы продуцируют лактат, который метаболизируется пропионобактериями в пропионовую кислоту [98].

Испытания *in vitro* подтверждают, что некоторые штаммы (*S. thermophilus*) пробиотиков создают анаэробные условия, которые позволяют строгим анаэробным бактериям, таким как бифидобактерии, размножаться на поверхности слизистой оболочки и оставаться жизнеспособными при прохождении через желудочно-кишечный тракт [99].

Кроме того, считается доказанным, что широкий спектр физиологических эффектов пробиотиков связан с их способностью прикрепляться к слизи и эпителию



Таблица 4. Различия между моноштаммовыми и мультивидовыми пробиотиками

Моноштаммовый пробиотик	Мультивидовой пробиотик
Успешная колонизация	
Выживаемость зависит от свойств определенного штамма Штамм должен самостоятельно преодолеть все стрессовые барьеры желудочно-кишечного тракта	Разные штаммы с личностными особенностями имеют больше шансов на колонизацию: • понижение антагонистической активности эндогенной микрофлоры против чувствительных штаммов • создание оптимального pH • создание анаэробной ниши • повышение адгезии бактерий
Влияние пробиотиков на организм	
Пробиотический эффект ограничен свойствами штамма	Пробиотический эффект усилен вследствие сочетания свойств штамма: • аддитивный эффект специфических свойств штамма (колонизация различных ниш) • синергические эффекты различных штаммов (общий пробиотический эффект может быть более выражен, чем сумма отдельных стимулирующих эффектов) Положительные взаимоотношения между штаммами, увеличивающими их биологическую активность: • симбиоз между разными штаммами, например, благодаря обмену метаболитами

слизистой оболочки кишечника. Интересные и достаточно неожиданные результаты были получены при изучении этих свойств *in vitro*. Установлено, что *L. rhamnosus* GG или *L. delbrueckii* подвида *bulgaricus* увеличивали адгезию *Bifidobacterium animalis* BB12 более чем в два раза. Аналогичная ситуация определена для *Propionibacterium freudenreichii* P6, адгезия которой повышалась более чем в 3 раза в присутствии *L. rhamnosus* GG и почти вдвое — при наличии *B. animalis* BB12 [100, 101]. Приведенные примеры свидетельствуют о том, что стимуляция адгезии одного штамма другим оптимизирует процесс колонизации мультивидовых пробиотиков. Более того, до настоящего времени пропионобактерии, представляющие часть нормальной микрофлоры человека, из-за низкой адгезивности никогда не использовались в качестве пробиотического препарата. Вышеизложенные данные позволяют критически пересмотреть качество, функциональную активность, синергические эффекты микроорганизмов, входящих в фиксированную комбинацию мультиштаммовых (мультивидовых) пробиотиков. Это также касается многообещающих видов пробиотических бактерий, в том числе пропионобактерий.

Убедительным подтверждением уже стали результаты клинического исследования глютен-гидролизующих штаммов пробиотиков (*L. acidophilus* 311, *L. acidophilus* 180, *L. casei* 925a, *L. casei* 4628, *B. longum* 17x и *Propionibacterium avidum* 1) у 25 больных целиакией. Продемонстрирована высокая эффективность подобной комбинации штаммов в сравнении с терапией коммерческими пробиотиками в эквивалентной дозе. Было показано, что мультивидовая пробиотикотерапия сопровождается достоверным сокращением продолжительности клинических симптомов заболевания, восстановлением гастроинтестинальной физиологии и кишечного микробиоценоза [102]. Клинической работе предшествовал экспериментальный период, в течение которого была доказана высокая скорость ферментативного протеолиза глютена пшеницы с протеазами испытываемых штаммов *in vitro* [103].

Безусловно, важным, с практической точки зрения, является вопрос о способности пробиотических бактерий к размножению в конкретных местах. При выборе «кандидатов» в пробиотики необходимо учитывать их функциональное место, поскольку именно в определенной экологической нише кишечные комменсалы

максимально проявляют свою метаболическую активность, то есть оказывают благоприятное воздействие на состояние здоровья человека. Объединенные данные показывают, что представители рода *Lactobacillus*, обеспечивающие экологический барьер защиты организма человека, имеют широкое распространение в биотопах желудочно-кишечного тракта, но доминируют в проксимальном отделе тонкой кишки, тогда как бифидобактерии преобладают в толстой кишке [104–106]. Закономерно, что при выборе пробиотика приоритет должен отдаваться мультиштаммовым или мультивидовым препаратам.

С учетом недостатка данных о точных механизмах эффективности пробиотических препаратов постоянно уточняются сведения о функциональной активности штаммов, которая может быть стимулирована возможными симбиотическими взаимоотношениями. Известно, что *L. acidophilus* и представители рода *Bifidobacterium* медленно растут в молоке, поскольку они не расщепляют белок из-за практически полного отсутствия бактериальных протеаз. Добавление типичных йогуртовых штаммов, особенно *L. delbrueckii* подвида *bulgaricus*, представляет собой наиболее физиологичный путь повышения количества исходных видов бактериальных клеток. Данный потенциальный эффект частично объясняется кооперативным взаимодействием с обменом продуктами бактериального метаболизма: аминокислотами, свободными пептидами, формиатом и CO₂ [107]. Были опубликованы экспериментальные данные, касающиеся выраженного увеличения уровня *B. animalis* в присутствии *L. acidophilus*, которая гидролизует казеины молока, используя внеклеточные протеазы, образуя при этом аминокислоты и пептиды, стимулирующие к размножению популяцию *B. animalis* [108]. Согласно другому исследованию, аналогичная ситуация доказана в отношении тех же видов бактерий, только с другой стороны: рост *L. acidophilus* усиливался штаммом *B. animalis*, возможно, за счет такого метаболита, как ацетат [109].

Приведенные доводы позволяют предположить, что симбиотические взаимоотношения в большинстве случаев возникают не на уровне видов, а скорее на уровне штаммов. Сегодня хорошо известно, что штаммы, принадлежащие к родам *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, демонстрируют симбиотические взаимоотношения друг с другом, что, безусловно,





имеет существенное значение в определении структуры сообществ в микрофлоре и метаболической активности бактерий кишечника, которая, по возможности, должна быть доброкачественной.

Целесообразно подчеркнуть, что к современным тенденциям пробиотикотерапии должно относиться применение комбинированных препаратов с сочетанными аддитивными или синергическими штаммоспецифическими эффектами. Очевидна необходимость дальнейших исследований, связанных с созданием индивидуальных пробиотиков на основе аутоштаммов и аутоассоциаций симбиотических микроорганизмов [110]. На сегодняшний день документально подтверждено значение микробных экзометаболитов, которые активно участвуют в восстановлении кишечной микрофлоры человека. Именно эти данные дают мощный импульс к развитию биотехнологий нового класса стандартизованных пробиотических препаратов [111].

В качестве практической иллюстрации к сказанному можно привести инновационный ряд пробиотических комплексов РиоФлора, имеющих полноценное научное досье, обосновывающее дифференцированное управление микробными клетками индигенной микрофлоры. На сегодняшний день таких пробиотиков два: это одновременно мультивидовые и мультиштаммовые препараты, которые способны восполнить конкретные функции кишечной микрофлоры в разных клинических ситуациях. Из важных характеристик этих пробиотиков следует отметить целенаправленную селекцию штаммов и наличие специального матрикса, который имитирует биопленку

кишечника, благодаря чему обеспечивается сохранение числа жизнеспособных микроорганизмов при прохождении желудочно-кишечного тракта, а следовательно, и их пробиотического потенциала. В Российской Федерации представлены 2 пробиотических комплекса, разработанных для взрослых и детей старше 3 лет.

РиоФлора Баланс Нео — пробиотик, имеющий фиксированную комбинацию из 8 жизнеспособных бактерий следующих производственных штаммов: *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *L. acidophilus* W37, *L. acidophilus* W55, *Lactobacillus paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. rhamnosus* W71, *Lactobacillus salivarius* W24.

Каждая кишечнорастворимая капсула содержит не менее 5×10^8 КОЕ/капс. микроорганизмов, которые оказывают широкий спектр физиологических эффектов.

РиоФлора Иммуно Нео содержит комбинацию 9 штаммов: *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *B. longum* W108, *L. acidophilus* W22, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W21, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19, *S. thermophilus* W69.

Каждая кишечнорастворимая капсула содержит 5×10^8 КОЕ/капс. микроорганизмов, которые оказывают иммуномодулирующее действие. В настоящее время в крупных исследовательских центрах России начались клинические исследования с целью получения собственного опыта по использованию рассматриваемых препаратов в курации пациентов с разнообразной природой заболевания и остротой течения процесса, что позволит унифицировать для врачей различных специальностей подходы к лечению, основанные на современных научных фактах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание. М.: Грантъ. 2001; 3: 286.
2. Szajewska H., Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 33: 17–25.
3. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73: 399–405.
4. Бондаренко В.М. *Фарматека.* 2012; 13: 89–99.
5. Gorbach S.L. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95 (Suppl. 1): 2–4.
6. Hunter J.O., Madden J.A. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effect of probiotics. *Br J Nutr.* 2002; 88 (Suppl. 1): 67–72.
7. Marteau P.R., de Vrese M., Cellier C.J., Schrezenmeier J. Protection from gastrointestinal diseases with use of probiotics. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73 (Suppl. 2): 430–36.
8. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000; 130 (Suppl. 2S): 396–402.
9. Mercenier A., Pavan S., Pot B. Probiotics as biotherapeutic agent: present knowledge and future prospects. *Curr Pharm Des.* 2003; 9: 175–91.
10. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: Joint FAO/WHO Working Group meeting. London, Ontario, Canada, 30 April — 1 May. 2002.
11. Shida K., Nanno M. Probiotics and immunology: separating the wheat from the chaff. *Trends Immunol.* 2008; 29: 565–73.
12. Chapman T.M., Plosker G.L., Figgitt D.P. VSL#3 probiotic mixture: a review of its use in chronic inflammatory bowel diseases. *Drugs.* 2006; 66 (10): 1371–87.
13. Rachmilevitz D., Katakura K., Karmeli F. et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effect of probiotics murine experimental colitis. *Gastroenterol.* 2004; 126 (2): 520–28.

14. Bergonzelli G.E., Blum S., Brussow H. et al. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? *Digestion.* 2005; 72: 57–68.
15. Penner R., Fedorak R.N., Madsen K.L. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 596–603.
16. Ghadimi D., Folster-Holst R. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology.* 2008; 213: 677–92.
17. Metchnikoff E. The prolongation of life. Optimistic studies. London, United Kingdom: William Heinemann. 1907.
18. Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of powder milk with live lactic acid bacteria. *Cordoba, Argentina.* 2001. P. 1–34.
19. FAO/WHO. The food and agriculture organization of the United Nations and the World Health Organization Joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2001 (10–1).
20. Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C. Monostrain, multistain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol.* 2004; 96: 219–33.
21. Salminen S., Isolauri E., Onela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy.* 1995; 41 (Suppl. 1): 5–15.
22. Van der Waaij D. Colonization resistance of the Digestive Tract. *Japan.* 1999. P. 76–81.
23. Постникова Е.А., Пикина А.П., Кафарская Л.И., Ефимов Б.А. *Журн. микробиол.* 2004; 1: 67–69.
24. Fons M., Gomez A., Karjalainen T. Mechanisms of colonization and colonization resistance of the digestive tract. *Microbial Ecol Health Dis Sup.* 2000; 2: 240–6.



25. Bry L., Falk P.G., Midtvedt T., Gordon J.I. A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. *Science*. 1996; 273 (5280): 1380–3.
26. Hooper L.V., Xu J., Falk P.G., Midtvedt T., Gordon J.I. A molecular sensor that allows a gut commensal to control its nutrient foundation in a competitive ecosystem. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1999; 96 (17): 9833–8.
27. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3 (4): 331–41.
28. Kelly D., Conway S., Aminov R. Commensal gut bacteria: mechanisms of immune modulation. *Trends Immunol*. 2005; 26 (6): 326–33.
29. Mayer L., Shao L. Therapeutic potential of oral tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4 (6): 407–19.
30. Hawrylowicz C.M., O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2005; 5 (4): 271–83.
31. Kapsenberg M.L. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3 (12): 984–93.
32. Holzapfel W.H., Haberer P., Geisen R. et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 365–73.
33. Lee Y.K., Lim C.Y., Teng W.L. et al. Quantitative approach in the study of adhesion of lactic acid bacteria to intestinal cells and their competition with enterobacteria. *Appl Envir Microbiol*. 2000; 66 (9): 3692–97.
34. O'Sullivan D.J. Screening of intestinal microflora for effective probiotic bacteria. *J Ag Food Chem*. 2001; 49: 1751–60.
35. Schell M.A., Karmirantzou M., Snel B. et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflect its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc Natl Sci. USA*. 2002; 99 (22): 14422–27.
36. Tannock G.W. Molecular assessment of intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 410–14.
37. Resta-Lenert S., Barrett K. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli*. *Gut*. 2003; 52: 988–997.
38. Putaala H., Salusjarvi T. Effect of four probiotic strains and *Echerichia coli* O157: H7 on tight junction integrity and cyclooxygenase expression. *Res Microbiol*. 2008. Doi:10.1016/j.resmic.2008.08.002.
39. Gill H.S. Probiotic to enhance anti-infective defenses in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003; 17: 755–73.
40. Oksaharju A., Kankainen M., Kekkonen R.A. et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* downregulates FCER1 and HRH4 expression in human mast cell. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 750–9.
41. Alakomi H.L., Skytta E., Saarela M. et al. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Applied Environ Microbiol*. 2000; 66: 2001–5.
42. Pan X., Chen F., Wu T. et al. The acid, bile tolerance and antimicrobial property of *Lactobacillus acidophilus* NIT. *Food Control*. 2008. Doi:10.1016/j.foodcont.2008.08.019.
43. Salminen S., Salminen E. Lactulose lactic acid bacteria intestinal microecology and mucosal protection. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 222: 45–8.
44. Lanning D.K., Rhee K.J., Knight K.L. Intestinal bacteria and development of the B-lymphocyte repertoire. *Trends Immunol*. 2005; 26 (8): 419–25.
45. Cotter P.D., Hill C., Ross R.P. Developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3: 777–88.
46. Strompfova V., Laukova A. In vitro study on bacteriocin production of Enterococci associated with chickens. *Anaerobe*. 2007; 13: 228–37.
47. Chavez A.M., Menconi M.J., Hodin R.A. et al. Cytokine-induced intestinal epithelial hyperpermeability: role of nitric oxide. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2246–51.
48. Sobko T., Reinders C.L., Janssen E.A. et al. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2005; 13: 163–69.
49. Lundberg J.O., Weitzberg E., Cole J.A. et al. Nitrate, bacteria and human health. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2: 593–602.
50. Lu L., Walker A. Pathologic and physiologic interactions of bacteria with the gastrointestinal epithelium. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73: 1124–30.
51. Lebeer S., Vanderleydes G., De Keersmaecker S.C. Genes and molecules of *Lactobacillus* supporting probiotic action. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008; 72: 728–64.
52. Perdigon G., Fuller R., Raya R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system. *Curr Issues Intest Microbiol*. 2001; 2 (1): 27–42.
53. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндотоксинальный иммунитет в регуляции численности микрофлоры кишечника. М.: Медицина. 2007. 216 с.
54. Vinderola G., Matar C., Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005; 12 (9): 1075–84.
55. Isolauri E., Juntunen M., Rautanen T. et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics*. 1991; 88: 90–7.
56. Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Probiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 299–313.
57. Isolauri E., Kirjavainen P.V., Salminen S. Probiotics: role in the treatment of intestinal infection and inflammation. *Gut*. 2002; 50 (3): 154–59.
58. Walker W.A., Goulet O., Morelli L. et al. Progress in the science of probiotics: from cellular microbiology and applied immunology to clinical nutrition. *Eur J Nutr*. 2006; 45: 1–18.
59. Бондаренко В.М. Фарматека. 2010; 2: 26–32.
60. Allen S.J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L.F. Probiotics for treating infectious diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 2: CD003048.
61. Lee M.C., Lin L.H., Hung K.L., Wu H.Y. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr. Taiwan*. 2001; 42: 301–5.
62. Sazawal S., Hiremath G., Dhinra U. et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6: 474–82.
63. Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2007; 335 (7610): 80.
64. Nista E.C., Candelli M., Cremonini F. et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 1181–8.
65. Beausoleil M., Fortier N., Guenette S. et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21: 732–6.
66. Plummer S., Weaver M.A., Harris J.C. et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *Clostridium difficile* diarrhea. *Int Microbiol*. 2004; 7: 59–62.
67. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 155–68.
68. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication *Helicobacter pylori* in children: prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39: 692–8.
69. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P. et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128: 541–51.
70. Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A., Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 177–84.



71. Kim H. J., Vazquez Roque M. I., Camilleri M. et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17: 687–96.
72. Kajander K., Hatakka K., Poussa T., Farkkila M., Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22: 387–94.
73. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on the health related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26: 475–86.
74. Kruis W., Frick P., Pokrotnieks J. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004; 53: 1617–23.
75. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation — a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005; 5: 125–30.
76. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А. Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2011; 3: 6–11.
77. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Ердякова А. С., Погорельский И. П., Лундовских И. А. Кишечная микрофлора. 2012; 1: 11–15.
78. Deshpande G., Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2007; 369: 1614–20.
79. Ботина С. Г., Ивашкина Н. Ю., Маев И. В. Молекулярная медицина. 2011; 2: 53–57.
80. Kankainen M., Paulin L., Tynkynen S. et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pill containing a human mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2009; 106 (40): 17193–98.
81. Дармов И. В., Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Лундовских И. А., Дурнев Е. А. Журн. инфектол. 2012; 4 (1): 68–74.
82. World Gastroenterology Organization practice guideline: Probiotics and prebiotics. *Arab J Gastroenterology.* 2009; 10 (1): 33–42.
83. Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Богачева Н. В. и др. Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. 2012; 1: 24–29.
84. Ердякова А. С., Чичерин И. Ю., Лундовских И. А., Погорельский И. П. Кишечная микрофлора. Сборник научных статей. 2012; 1: 21–23.
85. Marteau P., Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics — an overview on pharmacokinetics, mechanisms of action and side effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17 (5): 725–40.
86. Доронин А. Ф., Шендеров Б. А. Функциональное питание. М.: Грантъ. 2002. 296 с.
87. Чичерин И. Ю., Дармов И. В., Погорельский И. П. и др. Кишечная микрофлора. 2012; 1: 35–40.
88. Famularo G., Di Simone C., Matteuzzi D., Pirovano F. Traditional and high potency probiotic preparations for oral bacteriotherapy. *Biodrugs.* 1999; 12: 544–70.
89. Sanders M. E., Huis in't Veld J. Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999; 76: 293–315.
90. Dunne C., Murphy L., Flynn S., O'Mahony L., O'Halloran. et al. Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999; 76: 279–92.
91. Zoppi G., Cinquetti M., Benini A., Bonamini E., Minelli E. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Therap Res.* 2001; 62: 418–35.
92. Shibolet O., Karmeli F., Eliakim R. et al. Variable response to probiotics in two models of experimental colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 399–406.
93. Ullisse S., Gionchetti P., D'Alo S. et al. Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis; effects of probiotic treatment. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2691–9.
94. Perdigon G., Nader de Macias Ms E., Alvarez S. et al. Prevention of gastrointestinal infection using immunobiological methods with milk fermented with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Res.* 1990; 57: 255–64.
95. Lema M., William L., Rao D. R. Reduction of faecal shedding of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7 in lambs by feeding microbial feed supplement. *Small Rumin Res.* 2001; 39: 31–9.
96. van Es M., Timmerman H. M. Onderzoek naar multispecies probiotica voor niet-humane toepassingen. *BTS-project 98186.* 2002.
97. Gill H. S., Shu Q., Lin H., Rutherford K. J., Cross M. L. Protection against translocating *Salmonella typhimurium* infection in mice by feeding the immuno-enhancing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* strain HN001. *Med Microbiol Immunol.* 2001; 190: 97–104.
98. Frolich-Wyder M. T., Bachmann H. P., Casey M. G. Interactions between propionibacteria and starter/nonstarter lactic acid bacteria in Swiss-type cheese. *Lait.* 2002; 82: 1–15.
99. Shankar P., Davies F. Associated bacterial growth in yogurt starters, initial observation on stimulatory factors. *J Soc Dairy Technol.* 1976; 30: 31–2.
100. Ouwehand A. C., Isolauri E., Kirjavainen P. V. et al. The mucus binding of *B. lactis* Bb12 is enhanced in the presence of LGG and *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*. *Lett Appl Microbiol.* 2000; 30: 10–3.
101. Ouwehand A. C., Suomalainen T., Tolkkio S., Salminen S. In vitro adhesion of propionoc acid bacteria to human intestinal mucus. *Lait.* 2002; 82: 123–30.
102. Юлдашева Д. Х., Камилова А. Т. Вопросы детской диетологии. 2012; 10 (2): 50–52.
103. Юлдашева Д. Х., Камилова А. Т. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. 2010. С. 163–4.
104. Walter J. Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract: implication for fundamental and biomedical research. *Appl Envir Microbiol.* 2008; 74 (16): 4985–96.
105. Broad A., Jones D. E., Kirby J. A. Toll-like receptor (TLR) response tolerance: a key physiological «damage limitation» effect and an important potential opportunity for therapy. *Curr Med Chem.* 2006; 13 (21): 2487–502.
106. Vinderola G., Matar C., Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12 (9): 1075–84.
107. Driessen F. M., Kingma F., Stadhouders J. Evidence that *Lactobacillus bulgaricus* in yoghurt is stimulated by carbon dioxide produced by *Streptococcus thermophilus*. *Neth Milk Dairy J.* 1982; 36: 135–44.
108. Gomes A. M., Malcata F. X., Klaver F. A. Growth enhancement of *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus acidophilus* Ki by milk hydrolyzates. *J Dairy Sci.* 1998; 81: 2817–25.
109. Kailasapathy K., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp.* *Immunol Cell Biol.* 2000; 78: 80–8.
110. Токарева Н. Гастроэнтерология. 2011; 3: 77–84.
111. Чичерин И. Ю., Погорельский И. П., Дармов И. В. и др. Практическая медицина. 2012; 3: 47–55.

