doi: 10.17116/terarkh20158711139-144

© Коллектив авторов, 2015

Корректоры микробиоценоза кишечника и пути повышения их эффективности

Е.В. ЛИПОВА, А.Б. ЯКОВЛЕВ, А.А. АЙВАЗЯН

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

Enteric microbiocenotic modifiers and ways of enhancing their efficacy

E.V. LIPOVA, A.B. YAKOVLEV, A.A. AIVAZIAN

Central State Medical Academy, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

Проблема эффективного восстановления микробиоценоза кишечника — одна из центральных не только в гастроэнтерологии, но в ряде смежных специальностей. Особенно остро эта проблема возникает после лечения антибактериальными препаратами. Комбинированные корректоры микробиоценоза кишечника — наиболее эффективные среди всех симбиотических препаратов. Бион-3, кроме симбионтов, содержит витаминно-минеральный комплекс и выполняет функцию адаптогена.

Ключевые слова: *пробиотики, пребиотики, симбиотики, микробиоценоз кишечника.*

Efficient recovery of enteric microbiocenosis is one of the central problems not only in gastroenterology, but also in a number of related areas. This problem becomes particularly pressing after antibiotic treatment. The combined modifiers of enteric microbiocenosis are most effective among other symbiotic drugs. Bion-3 apart from symbionts contains a vitamin/mineral complex and acts as an adaptogen.

Keywords: probiotics, prebiotics, symbiotics, enteric microbiocenosis.

АтД — атопический дерматит
БАД — биологически активные добавки
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КМБК — корректоры микробиоценоза кишечника
КОЕ — колониеобразующие единицы

Считается, что многоклеточные организмы (в том числе человек) возникли в процессе эволюции одноклеточных, которые, используя чрезвычайно эффективный принцип сопротивления энтропии — объединение, в какой-то момент стали объединяться в многоклеточные организмы. Например, в природе и в организме человека и животных в последние десятилетия выявляются многочисленные консорциумы различных бактерий — биопленки, которые некоторые исследователи представляют эволюционным этапом перехода к многоклеточному организму. Недаром при исследовании внеземных космических тел ученые в первую очередь ищут бактерии как признак наличия жизни.

Найденные в эволюции принципы и механизмы не пропадают, а используются в том или ином виде в дальнейшем усложнении организмов и повышении сопротивляемости хаосу, энтропии [1].

Дальнейшее усложнение и специализация тех или иных групп клеток привела к появлению высших животных, в том числе человека. Естественный отбор обусловил отношения симбиоза между специализированными клетками организма человека и полезными бактериями **(табл. 1)**. В то же время установились отношения антагонизма с патогенными микробами. Возникли механизмы иммунитета. Роль такого симбиоза человека и бактерий можно представить на примере безмикробных животных — гнотобионтов. Они жизнеспособны лишь в искусственно созданной среде, лишенной многих внешних агрессивных факторов: физических, химических и биологических, т.е. лишены иммунитета — способности сохранять постоянство своего молекулярного состава, а, следовательно, подвержены энтропии, хаосу, смерти [3].

Более 100 лет назад И.И. Мечников постулировал, что молочнокислые бактерии могут заменять в кишечнике человека патогенные протеолитические микробы, способствуя здоровью и долголетию («мечниковская простокваша»). Можно считать это первым осознанным применением пробиотиков [4].

Термин «пробиотики» введен в 1965 г. Лилли и Стиллуэллом для обозначения жизнеспособных бактерий положительного действия для здоровья пациента. К таким бактериям относятся не только молочнокислые, но и другие непатогенные виды и штаммы: кишечная палочка, бифидобактерии и ряд других микробов. Многие виды и штаммы пробиотиков в течение тысячелетий использовались человечеством для ферментации пищевых продуктов (молоко, мясо, рыба, зерновые культуры, фрукты, корнеплоды др.) и их длительного сохранения [3, 4]. Наиболее часто в роли пробиотиков используются штаммы лактобактерий, бифидобактерий, дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae*, некоторые штаммы кишечной палочки.

Термин «пребиотики» употребляется для обозначения пищевых веществ (в основном некрахмальные поли- и олигосахариды), необходимых для питания и размножения пробиотиков.

Сведения об авторах:

Липова Елена Валериевна — д.м.н., проф., зав. каф. дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ. Тел. 8-916-370-1504.

Айвазян Александр Арамисович — д.м.н., проф. каф. дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Контактная информация:

Яковлев Алексей Борисович — к.м.н., доцент каф. дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ; e-mail: aby@rinet.ru

***Таблица 1*. Функции нормальной микрофлоры кишечника [2]**

Функция	Механизм реализации
Колонизационная резистентность	Межмикробный антагонизм, активация иммунной системы
Детоксикационная	Гидролиз продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, гистамина и др.
Синтетическая	Образование витаминов, гормонов, антибиотических и других веществ
Пищеварительная	Усиление физиологической активности ЖКТ

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Все средства, нормализующие кишечную флору, можно разделить на четыре группы: 1) пробиотики (живые микроорганизмы): жидкие (на молочной сыворотке), сухие (лиофилизированные); 2) пребиотики — субстраты для поддержания жизнедеятельности нормальных микроорганизмов; 3) синбиотики — пробиотик, содержащий пребиотический субстрат (комбинация пре- и пробиотика); 4) симбиотики — сочетание различных пробиотических культур.

История применения пробиотиков в хозяйственной жизни цивилизации насчитывает многие тысячелетия, а формирование научного подхода к этой проблеме началось лишь со второй половины XX столетия.

История применения антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний не столь продолжительна, как история пробиотических методик, и целиком связана с историей медико-биологической науки. Первые в мире успешные опыты по применению антибиотиков связаны с развитием российской дерматологии: во второй половине XIX века проф. А.Г. Полотебнов в Санкт-Петербурге успешно лечил пиодермии аппликациями плесени. Но ни тогда, ни после изобретения инъекционных форм антибиотиков проблема ятрогенного дисбиоза кишечника не вставала так остро, как после внедрения в практику в 1952 г. пероральных форм антибиотиков (кислотоустойчивый пенициллин оспен, компания «Биохеми») и появления ксенобиотических (полностью синтетических, не встречающихся в природе) антибактериальных препаратов (сульфаниламиды, фторхинолоны). С этого момента становится понятным, насколько податливы и уязвимы микробиоценозы кишечника, кожи, влагалища и даже полости рта человека [5, 6].

В чем же парадигма использования природных или полусинтетических антибиотиков? В том, что человек, не рассчитывая в полной мере на защитные силы своего организма, начинает использовать для борьбы с инфекциями «оружие» других бактерий или грибов: из 3500 известных наименований антибиотиков и других антибактериальных веществ около 1500 принадлежат актиномицетам («лучистые» бактерии, родственники микобактерий), около 800 — грибам [7].

Особенно остро встал вопрос о защите микробиома кишечника человека с введением в практику пероральных тетрациклинов — антибиотиков наиболее широкого спектра действия. Появляются рекомендации сочетанного применения противогрибковых препаратов (нистатина или леворина) для профилактики чрезмерного роста грибов *Candida*, который обычно начинался в результате дисбалансом микробиома, вызванного антибиотиками [8, 9].

Однако одним только назначением противогрибкового препарата коррекция микробиома не исчерпывается. И вот уже появляются рекомендации по восстановлению количества и качества кишечной микрофлоры после антибиотикотерапии; появляются препараты коли-бактерин и бифидумбактерин, содержащие симбионтные штаммы кишечной палочки или бифидобактерий, которые по замыслу исследователей должны восстанавливать кишечный микробиоценоз [2].

На пути применения микробиологических препаратов для коррекции биоценоза сразу возник целый ряд иных проблем. Самой первой проблемой стала доставка бактерий в кишечнике, которые погибали уже в желудке под воздействием соляной кислоты. Эта задача решена с изобретением кишечно-растворимых капсул.

Но в дальнейшем оказалось, что и сама доставка бифидобактерий в кишечник не всегда приводит к желаемым результатам. Бактерии либо не приживаются (подобно тому, как не укореняются по каким-то причинам в земле молодые саженцы), либо не выдерживают конкуренции с уже создавшими биопленку условно патогенными бактериями (*Clostridium defficile*) или грибами *Candida* [10, 11]. В отдельных случаях даже стали появляться сообщения о развитии холецистопанкреатитов у пациентов (чаще у детей), принимавших бактериальные биокорректоры [12].

Стало ясно, что практически невозможно достичь полноценной коррекции биоценоза путем «простого заселения» кишечника бактериями одного или двух видов. Выяснилось, что для создания полноценной колонизации необходимо учитывать межбактериальные взаимодействия. Так, появились многокомпонентные корректоры кишечной микрофлоры, содержащие иногда до 9 видов бактерий — симбиотики [13].

Однако проблема выживаемости бактерий в кишечнике не была решена и увеличением количества симбионтов. Ведь для полноценного выживания колония бактерий должна перейти из планктонного состояния в состояние биопленки [7]. Именно биопленка обеспечивает весь сложный комплекс межбактериальных взаимодействий. Между тем за время приема антибиотика изменялись не только количественный и качественный состав микробиома, но и условия существования бактерий: увеличивалось или уменьшалось количество слизи, изменялось кислотно-щелочное равновесие, в очень широком диапазоне варьировала активность кишечных ферментов.

Важно было не только осуществить замещение недостающей микрофлоры, но и простимулировать развитие имеющихся бактерий, но подавленных длительным приемом антибиотика [9]. Ведь общее количество симбионтов кишечника и мочеполовой системы человека насчитывает около 600 видов! Средняя биомасса этих симбионтов в норме составляет более 4 кг (для человека массой 80 кг). Известен также уровень «заселенности» микроорганизмами отдельных органов и систем человека [14]: более 60% микрофлоры заселяет различные отделы ЖКТ, примерно 15% приходится на ротоглотку, на урогенитальный тракт — 11% (из них на вагинальный отдел 9%), 14% — на кожные покровы.

Было бы странным ожидать создания препарата, способного заместить хотя бы 6-ю часть этих видов бактерий! Один только род *Bifidobacterium* в настоящее время насчитывает более 30 видов. Им принадлежит ведущая роль в нормальном биоценозе кишечника, определяющая процессы всасывания белков, гидролиз жиров, синтез витаминов группы В, лизоцима, интерферонов и цитокинов.

Обнадеживающие результаты, казалось, получены за счет простого увеличения количества микробных тел в 1 г симбиотического препарата: принято, что лекарством может считаться только пробиотик, содержащий не менее 10^9 КОЕ/г (колониеобразующие единицы в 1 г) каждого вида бактерий. Существуют даже препараты, содержащие до $42 \cdot 10^9$ КОЕ/г. Препараты, содержащие менее 10^9 КОЕ/г, считаются биологически активными добавками (БАД).

Но и на этом пути появились трудности: стала снижаться переносимость препарата вплоть до появления упомянутых выше сообщений о тяжелых холецистопанкреатитах. Пробиотики были исследованы также для определения эффекта при атопическом дерматите (АтД) и экземе, псориазе, ревматоидном артрите

и циррозе печени, общем ожирении, атеросклерозе и др. [15]. В ряде работ [14, 16] показана эффективность пробиотиков при бактериальном вагинозе, причем не только при местном (вагинальном), но и при пероральном применении. Однако результаты на этом этапе оказались противоречивыми, доказательств их эффективности на основе результатов рандомизированных клинических исследований при перечисленных заболеваниях на тот момент не получено.

Решение проблемы выживания бактерий в кишечнике и одновременного улучшения переносимости пришло после создания симбиотиков, содержащих пребиотические компоненты — вещества, способствующие размножению кишечных симбионтов и стимулирующие образование этими симбионтами биопленок. К этим веществам относятся различные белковые компоненты, пшеничные отруби, гидролизаты культур бактерий, инактивированные культуры дрожжевых грибов (например, *Saccharomyces cerevisiae*). Развитие пребиотиков шло параллельно с пробиотическими препаратами, но эффективность «чистых» пребиотиков как стимуляторов восстановления кишечной флоры оставалась невысокой, на уровне БАД. В настоящем прорывом явилось соединение пребиотика с симбиотическим пробиотиком. Так, корректоры микробиоценоза кишечника (КМБК) прошли большой путь от однокомпонентных пробиотиков, не защищенных от действия желудочного сока до многокомпонентных препаратов пробиотик—симбиотик—пребиотик [17].

Исследования пробиотиков свидетельствуют о наличии у них многих положительных эффектов (для здоровья человека). При этом конкретный эффект может быть приписан как определенному штамму (штаммам), так и нескольким видам или группе бактерий, формирующим в кишечнике целую экосистему и сбалансированно взаимодействующим между собой. Функциональная активность определяется также веществом-носителем — «пребиотиком».

Штамм пробиотика классифицируется классом, видом и альфанумерологическим названием в соответствии с номенклатурой микроорганизмов, например, *Lactobacillus casei* DN 114 001 или *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Некоторые пробиотики используются для профилактики диареи или как часть лечения дисбиозов, вызванных применением антибиотиков. В исследованиях выявлены различные эффекты пробиотиков при многих желудочно-кишечных и некишечных заболеваниях, включая воспалительные болезни кишечника, синдром раздраженного кишечника, инфекции влагалища и расстройства иммунитета [18, 19]. В основном доказательства эффективности пробиотиков связаны с использованием их для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунитета [14, 20].

В качестве механизмов действия пробиотиков на функционирование кишечника Всемирная организация гастроэнтерологов (WGEO, 2008) постулирует следующее [9, 20]:

— переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами;

— изменение локальной pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов;

— производство бактериоцинов для подавления патогенов;

— устранение супероксидных радикалов;

— стимуляция продукции муцинов;

— усиление барьерной функции кишечника;

— конкуренция с патогенами за адгезию;

— модификация патогенных токсинов.

К иммунологическим эффектам пробиотиков относятся активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства IgA; модулирование состава цитокинов; вызов гиперреакции на пищевые аллергены.

В настоящее время количество публикаций, посвященных проблемам медицинского применения эубиотиков, нарастает лавинообразно. Так, с 2001 по 2005 г. проведено в 4 раза больше исследований по сравнению с предыдущими 1996—2000 гг. Однако нужно отметить поспешную коммерческую рекламную направленность многих публикаций, не всегда обоснованных однозначными результатами рандомизированных контролируемых исследований. Тем не менее в общем вырисовываются определенные проблемы, обусловливающие необходимость исследования и разрешения [13]:

— микробиом каждого человека уникален, что определяется уникальностью генотипа и вертикальной его передачей в родах;

— отсюда вытекает необходимость применения «родных» пробиотиков для каждого пациента, поскольку степень «приживляемости» и эффективности пробиотика во многом определяется этим фактором;

— количество различных видов и штаммов пробиотиков чрезвычайно велико и продолжает пополняться. Выясняется, что различные штаммы одного вида обладают разной эффективностью, а это обусловливает необходимость их изучения по строгим критериям.

Перспективные описания пробиотических КМБК должны содержать следующую информацию [21]: указания класса и вида (и штамма) в соответствии с современной номенклатурой; направленность штамма; количество жизнеспособных бактерий в каждом штамме к концу периода реализации; рекомендуемые условия хранения; безопасность в рамках рекомендуемого использования; рекомендуемую дозу, основанную на произведении физиологического эффекта.

В подтверждение изложенного можно привести количественные данные рода *Lactobacillus,* в который входит более 120 видов составляющих нормальную флору ЖКТ от полости рта до толстой кишки. Они же являются превалирующим типом нормальной биоты вульвы и влагалища. Основными видами в этом биотопе служат *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. cellobiosum*. Лактобактерии выделяют молочную кислоту, поддерживая кислую среду влагалища (pH 3,8—4,5), а также синтезируют перекись водорода, препятствуя размножению патогенных микроорганизмов и избыточному размножению условно-патогенной биоты [21].

Суммируя все изложенное, мы приходим к пониманию того, что современные пробиотические препараты всем комплексом описанных выше свойств обязаны органичному соединению свойств всех 4 предыдущих классов в одном препарате — это свойство пробиотика, пребиотика, симбиотика и синбиотика. Помимо всего прочего соединение всех этих положительных свойств в одном препарате позволяет не увеличивать до бесконечности количество микробных тел в 1 г препарата: обеспечив оптимальное количество КОЕ в 1 г в пределах 10^7—10^8, мы тем самым создаем некую минимальную концентрацию, позволяющую бактериям в дальнейшем создавать колонию и биопленку [3]. БАД, таким образом, становится не менее эффективной, чем лекарственный препарат, лишенный комбинированных свойств, но с содержанием микробных тел более 10^9 КОЕ/г. При этом безопасность такого БАД гораздо выше за счет снижения первичной бактериальной нагрузки, возникающей в момент начала приема препарата.

Казалось бы, практически можно на этом подвести определенную черту на пути совершенствования КМБК, если бы не еще одна существенная деталь, влияющая на эффективность коррекции биоценоза. Эта деталь касается обмена витаминов, который нарушается в результате применения антибактериальных препаратов.

Механизм нарушения обмена витаминов различается в зависимости от конкретного антибактериального вещества: натуральные и полусинтетические антибиотики склонны нарушать обмен витаминов по типу синдрома мальабсорбции; сульфаниламиды (полностью синтетические соединения — ксенобиотики) сами обладают свойством нарушать обмен витаминов, прежде всего фолиевой кислоты, за счет чего и обеспечивается их антибактериальное действие; фторхинолоны нарушают синтез белка, за счет чего снижают ферментативную активность слизистой оболочки кишечника, вызывая, таким образом, некоторое подобие синдрома мальабсорбции [17].

«Многочисленные клинические симптомы, наблюдаемые при дисбактериозах кишечника, обусловлены формированием дисметаболических состояний, в том числе нарушением электролитного обмена, блокадой и извращением иммунологических реакций, нарушением мембранного транспорта, процессов окис-

лительного фосфорилирования и конкурентного поглощения витаминов» [3].

Введение в комбинированный препарат — корректор биоценоза — комплекса витаминов (и микроэлементов) явилось, таким образом, еще одной ступенью, повышающей эффективность коррекции. По сути комбинированный КМБК в сочетании с комплексом витаминов представляет собой адаптоген, позволяющий проводить последовательные и длительные курсы терапии антибактериальными препаратами без ущерба для кишечного биоценоза.

Таким адаптогеном является препарат Бион 3. Препарат содержит пробиотические культуры бактерий *Lactobacilius gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, *Bifidobacterium longum* SP 07/3 в количестве 10^7 КОЕ/г каждого вида [21, 22]. В **табл. 2** представлено содержание витаминов и микроэлементов в этом препарате.

В дерматологической практике КМБК могут назначаться как по общетерапевтическим показаниям, так и с целью опосредованной коррекции нарушений микробиоценоза кожи [23].

Одним из показаний к назначению КМБК в общетерапевтической практике является антибиотикотерапия (в процессе лечения антибиотиками или сразу после его завершения).

Бион 3 отличается удобством применения: прием препарата 1 раз в сутки достаточен для достижения терапевтического эффекта. Более частое назначение не приводит к более быстрому достижению эффекта. Более важной целью является достижение стойкого клинико-лабораторного эффекта с помощью длительного приема препарата в течение 1—3 мес [22].

В качестве непрямого корректора микробиоценоза кожи Бион-3 может применяться при следующих нозологиях [14, 24]: вульгарные акне, рецидивирующий фурункулез, хроническая язвенно-вегетирующая пиодермия, рецидивирующий отрубевидный лишай, гепетиформный дерматит Дюринга, АтД (подострое и хроническое течение), кандидозные поражения кожи, ее придатков и слизистых оболочек, хейлиты различной этиологии [15]. При бактериальном вагинозе одновременное применение пробиотиков во время лечения антибиотиками способствует нормализации микроэкологического статуса макроорганизма и повышает эффективность стандартной терапии этого состояния, прежде всего за счет снижения риска последующих рецидивов [14, 16].

Абсолютных противопоказаний препарат не имеет [22]. Частота возникновения повышенной индивидуальной чувствительности в целом не превышает таковую для комбинированных витаминных препаратов или витаминно-минеральных комплексов, не содержащих бактериальный компонент. Как отмечено ранее, Бион 3 можно назначать даже при подостром течении АтД [25]. Относительным противопоказанием служит острый экзематозный процесс с мокнутием; однако, если пациент с таким процессом одновременно получает лечение антибиотиками, то Бион 3 необходимо назначить ежедневно по 1 таблетке, через 2 часа после приема антибиотиков (предполагается, что за это время острый процесс также будет купирован), поскольку без корректора биоценоза кишечника сложно рассчитывать на стойкий терапевтический эффект при АтД [25]. В наших клинических наблюдениях мы неоднократно регистрировали случаи, когда при тяжелом течении АтД достигнутый терапевтический эффект сводился к нулю в течение 2 нед после выписки пациента из стационара, если ему не назначался КМБК. Назначение пациенту с АтД соответствующего препарата обеспечивало более стойкий противорецидивный эффект, иногда до 2 лет, считая от последнего лечения в стационаре.

Комбинированные КМБК типа Биона 3, безусловно, показаны при всех формах псориаза как средства, снижающего токсическое влияние условно-патогенной микрофлоры кишечника, прежде всего стафилококков, продуцирующих эндотоксины. В ряде работ показано, что уровень этих биологически активных соединений в крови может свидетельствовать даже о тяжести течения дерматоза [26].

Таблица 2. **Витамины и минеральные вещества, содержащиеся в препарате Бион 3, и доля этого количества в покрытии дневной потребности организма**

Вещество	Содержание в таблетке	Дневная потребность, %
Витамин A	0,8 мг	80
Витамин E	10 мг	100
Витамин C	60 мг	85
Витамин B_1	1,4 мг	93
Витамин B_2	1,6	89
Витамин B_6	2 мг	100
Витамин B_{12}	1 мкг	33
Витамин D_3	200 МЕ	100
Биотин	150 мкг	300
Фолиевая кислота	200 мкг	100
Никотинамид	18 мг	90
Пантотеновая кислота	6 мг	120
Минеральные вещества:		
кальций (фосфат)	90 мг	9
железо	5 мг	36
магний	45 мг	10
йод	100 мкг	70
марганец	1,2 мг	60
хром	25 мкг	50
молибден	25 мкг	55
селен	30 мкг	40
цинк	5 мкг	33

Другие вещества: хлорид калия (У 508), микрокристаллическая целлюлоза (Е 460), инулин, глюкоза, диглицерид стеариновой кислоты (Е 471), поливинилпирролидон (Е 1201), поливинилполипирролидон (Е 1202), магния стеарат (Е 470), краситель оксид железа (Е172), кроскармеллоза (Е 468), диоксид кремния (Е 551), кукурузный крахмал (7,2 мг), декстрин (Е 1400), гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 464), гидроксипропилцеллюлоза (Е 463)

Таким образом, комбинированные витаминно-бактериальные КМБК, к которым относится и Бион-3, являются адаптогенами, обладающими целым комплексом положительных свойств. Представляется особенно важным их назначение в процессе или сразу после завершения антибиотикотерапии. Именно КМБК способны обеспечить более стойкий терапевтический эффект по сравнению с «чистыми» пробиотиками. В дерматологической практике эти препараты становятся существенной частью терапевтических программ целого ряда распространенных заболеваний кожи, преимущественно инфекционных, или протекающих с частым вторичным инфицированием. Витаминно-минеральный комплекс этих препаратов обеспечивает интенсификацию репаративных процессов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грин Н., Стаут У., Тейлор Д. Биология. М.: МИР; 1990.
2. Современная микробиология. Прокариоты: в 2-х т. Пер. с англ. Под ред. Й. Ленглера, Г. Древса, Г. Шлегеля. М.: МИР; 2005.
3. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В., Воробьев А.А.. *Микроэкологические изменения кишечника и их коррекция с помощью лечебно-профилактических препаратов*. URL: http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1344
4. McGuire MK, McGuire MA. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Advances in nutrition*. 2015;6(1):112-123. doi: 10.3945/an.114.007435.
5. Богомолова Н. *Микроорганизмы вышли из тени*. Газета «Поликлиника №1 на Сивцевом Вражке». 2015;16:1-5.
6. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):17788-17795.
   doi: 10.3748/wjg.v20.i47.17788.
7. Nami Y, Haghshenas B, Abdullah N, Barzegari A. et al. Probiotics or antibiotics: future challenges in medicine. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 2):137-146.
   doi: 10.1099/jmm.0.078923-0.
8. Recine N, Palma E, Domenici L, Giorgini M, Imperiale L. et al. Restoring vaginal microbiota: biological control of bacterial vaginosis. A prospective case-control study using Lactobacillus rhamnosus BMX 54 as adjuvant treatment against bacterial vaginosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jul 5. Online resource: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Recine+N%2C+Palma+E%2C+Domenici+L%2C+Giorgini+M%2C+Imperiale+L.+et+al.+Restor-ing+vaginal+microbiota%3A+biological+control+of+bacterial+vaginosis.+A+pro-spective+case-control+study+using+Lactobacillus+rhamnosus+BMX+54+as+adjuvant+treatment+against+bacterial+vaginosis
9. Shoaib A, Dachang W, Xin Y. Determining the role of a probiotic in the restoration of intestinal microbial balance by molecular and cultural techniques. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1526-1637. doi: 10.4238/2015.
10. Esposito S, Umbrello G, Castellazzi L, Principi N. Treatment of Clostridium difficile infection in pediatric patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(6):747-755.
    doi: 10.1586/17474124.2015.1039988.
11. Na JY, Park JM, Lee KS, Kang JO. et al. Clinical Characteristics of Symptomatic Clostridium difficile Infection in Children: Conditions as Infection Risks and Whether Probiotics Is Effective. *Pediatr gastroenterol, hepatol nutrit.* 2014;17(4):232-238.
    doi: 10.5223/pghn.2014.17.4.232.
12. Sawas T, Al Halabi S, Hernaez R, Carey WD, Cho WK. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice. *J Am Gastroenterol Assoc.* 2015;pii :S1542-3565(15)00762-4.
    doi: 10.1016/j.cgh.2015.05.027.
13. Téllez G, Lauková A, Latorre JD, Hernandez-Velasco X. et al. Food-producing animals and their health in relation to human health. *Microbial Ecol Health Dis.* 2015;(26):258-276.
    doi: 10.3402/mehd.v26.25876.
14. Ливзан М.А. Бактериальный вагиноз: место пероральной пробиотической терапии. *Лечащий врач.* 2009;2:52-55.
15. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Academ Dermatol*. 2014;71(4):814-821. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.050.
16. Липова Е.В. *Дискуссионные вопросы бактериального вагиноза: взгляд дерматовенеролога*. Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2015;1(102):30-34.
17. Pérez C. Probiotics for the treating acute diarrhea and preventing antibiotic-associated diarrhea in children. *Nutrición hospitalaria*. 2015;31:Suppl. 1:64-67. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8709.
18. Goldstein EJ, Tyrrell KL, Citron DM. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:S98-107.
    doi: 10.1093/cid/civ072.
19. Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A. et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) — a pilot study. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):604-608.
20. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2015;13(2):128-134.
    doi: 10.1016/j.tmaid.2015.03.001.
21. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой, С.М. Ивановой. М.: БИНОМ; 2010.
22. Бион 3. Инструкция к применению. URL: http://instrukciya-otzyvy.ru/962-bion-3-po-primeneniyu-analogi-tabletki-vitaminov-zhevatelnye-kid-aktiveyt-sostav.html.
23. Drago L, De Vecchi E, Toscano M, Vassena C et al. Treatment of atopic dermatitis eczema with a high concentration of Lactobacillus salivarius LS01 associated with an innovative gelling complex: a pilot study on adults. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S47-51.
    doi: 10.1097/MCG.0000000000000249.
24. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Beneficial Microbes.* 2014;5(2):99-107.
    doi: 10.3920/BM2013.0040.
25. Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, Haugen M, Myhre R. et al. Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):165-171.e1-8.
    doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.032.
26. Снарская Е.С. Лактофильтрум в терапии атопического дерматита. *Современные проблемы дерматовенерологии.* 2011;2(15):19-22.

Поступила 03.08.2015