

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ
НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ РОЛЬ БИФИДО- И ЛАКТОБАКТЕРИЙ**

А. П. Асташкина

Томский политехнический университет

Поступила в редакцию 28.04.2010 г.

Аннотация. В настоящем сообщении рассмотрены основные данные о защитной роли отдельных представителей нормальной микрофлоры человека (лактобактерии, бифидобактерии). Описан ряд исследований по применению пробиотиков для профилактики различных состояний и дальнейшие потенциальные перспективы.

Ключевые слова: лактобактерии, бифидобактерии, пробиотики, биологическая роль, функциональное питание, биологическая активность.

Abstract. Information about the probiotics used for the correction of resident normal colon microflora and mechanism of their positive therapeutic actions are presented. Probiotics containing the Bifidobacterium, Lactobacillus are characterized. Live microbes are expected to confer beneficial physiologic, biochemical and immune effects to the host through the stabilization and the optimization of functions of normal microflora.

Keywords: lactobacillus, bifidobacterium, probiotics, biological feature, biological activity, functional feed.

ВВЕДЕНИЕ

Ухудшение экологической обстановки, стрессы, нарушение питания (дефицит растительной пищи, витаминов, синтетические заменители) привело к разработке и практической реализации концепции «пробиотики и функциональное питание», разработанной в последнее десятилетие XX века [1]. Список пробиотических микроорганизмов, которые могут оказывать полезное действие, достаточно обширен [1—5]. В настоящее время в России отмечается огромный интерес к использованию пробиотиков при самых различных состояниях. Ежегодно на рынок выпускаются новые пищевые добавки и продукты питания, содержащие пробиотические микроорганизмы. Однако доказательный базис для такого широкого применения данной группы лекарственных средств до последнего времени отсутствовал. Поэтому обзор публикаций по данной тематике является актуальным. Цель работы: осветить данные о биологической роли пробиотиков в жизнедеятельности человеческого организма на примере лакто- и бифидобактерий.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Основоположником концепции пробиотиков является И. И. Мечников, который еще в 1907 году выдвинул теорию долголетия. В основе этой те-

рии значительная роль отводилась нормальной микрофлоре организма человека. В своей книге «Этюды оптимизма» [6] И.И. Мечников обосновал лечебное применение молочнокислых бактерий для благоприятного воздействия на здоровье человека [7—8]. Термин «пробиотик» происходит от латинского *pro bio* — для жизни [8].

Впервые термин «пробиотик» был предложен Lilly D.M. и Stilwell R.H. в 1965 г. как антоним антибиотика для обозначения микробных метаболитов, обладающих способностью стимулировать рост каких либо микроорганизмов [9]. В 1971 г. Sperti A. этим же словом обозначал различные тканевые экстракты, оказывающие стимулирующее действие на микроорганизмы. Последующие достижения позволили внести изменения в первоначальное определение пробиотиков. В 1974 г. Parker R. использовал термин «пробиотики» для обозначения микробных препаратов, обладающих способностью регулировать микробную экологию кишечника [1]. Новым этапом осмысления работ по вопросам терминологии и применения пробиотиков явился Всемирный конгресс по гастроэнтерологии в Монреале, состоявшийся в 2005 году [10]. Сейчас под термином «пробиотик» понимают препарат на основе кишечных комменсалов, способных осуществлять биологический контроль в организме и обладающих регуляторными, триггерными (пусковыми) свойствами.

Основные пробиотики — это микроорганизмы: продуценты молочной кислоты (бифидобактерии и лактобактерии), относящиеся к наиболее типичным представителям нормальной микрофлоры кишечника человека [1, 11—15].

БИФИДОБАКТЕРИИ

Бифидобактерии составляют основу микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека. В настоящее время род *Bifidobacterium* включает 32 вида. Видовой состав бифидофлоры во многом определяется характером питания. Наиболее важное значение для желудочно-кишечного тракта человека играют *B.bifidum*, *B.infantis*, *B.breve*, *B.longum* и *B.adolescentis*. В настоящее время открыты новые разновидности — *B.lactis*, *B.inopinatum*, *B.denticolens* и другие [16—18]. Элиминация или значительное снижение их количества в желудочно-кишечном тракте ведут к глубоким нарушениям процессов пищеварения и всех видов обмена. На фоне дефицита бифидофлоры наиболее активно проявляются патогенные свойства стафилококка, протеев, грибов рода *Candida*.

Положительное влияние бифидофлоры на физиологические функции организма детей и взрослых связывают с продукцией ею молочной и уксусной кислот, создающих в кишечнике кислую реакцию, которая препятствует размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры [1, 14, 19]. Бифидобактерии способны выделять бактериоцины (бифидин и бифилонг), которые проявляют антимикробную активность в отношении многих видов энтеробактерий, вибрионов, стрептококков и стафилококков [20].

Имеются сведения [21—24], что бифидобактерии являются «поставщиком» ряда незаменимых аминокислот, в т.ч. триптофана, витаминов, установлена их антиканцерогенная и антимуtagenная активность, способность снижать уровень холестерина в крови. Продуцируемые бифидобактериями кислоты, бактериоцины препятствуют проникновению микробов в верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и способствуют формированию неспецифической резистентности [22, 25]. Выраженная протективная активность бифидобактерий обусловлена их высокой адгезивностью к слизистой толстого кишечника [26].

Следует отметить, что *B. infantis* и *B.adolescentis* снижают образование в кишечнике метаболитов (нитритов, нитрозаминов, крезола, индола, аммиака), обладающих канцерогенным потенциалом, а

также нормализуют обмен стероидных гормонов [26—28].

Бифидобактерии оказывают протективное действие на синтез иммуноглобулина А и торможение деградации секреторного IgA в кишечнике, усиливают фагоцитоз, нормализуют соотношение CD4/CD8, повышают образование интерлейкинов (IL-6 и IL-1b), повышают выработку g-интерферона [29—31].

ЛАКТОБАКТЕРИИ

Лактобациллы — бесспорные грам-положительные как факультативные, так и строго анаэробные палочковидные бактерии. На основании продукции углекислоты из глюкозы, потребности в тиамине, ферментации фруктозы до маннита и продукции фруктозодиффосфатальдозазы лактобациллы делят на две группы: гомо- и гетероферментативные [32].

В настоящее время лактобактерии делятся на три филогенетические группы: *L.delbrueckii*, *L.casei-Pediosoccus*, *Leuconostos*. Род *Lactobacillus* объединяет 56 видов и 11 родов [33—34]. Лактобактерии обнаруживаются на всем протяжении ЖКТ, а также являются основной микрофлорой родовых путей [1, 12, 35]. Лактобактерии обладают высокой адгезией к слизистым оболочкам, что способствует образованию поверхностного защитного биослоя, благодаря чему они особенно важны при патологии желудочно-кишечного и урогенитального тракта [36—37]. Установлено [38], что некоторые виды лактобактерий уменьшают риск камнеобразования в почках, обладая оксалатмодифицирующей активностью.

В процессе метаболизма лактобактерии продуцируют органические кислоты (главным образом, молочную), перекиси, антибиотики и бактериоцины. Образование этих компонентов расценивается как критерий антагонистической активности лактобацилл, что обеспечивает их антибактериальный эффект по отношению к представителям патогенной и условно-патогенной флоры [1, 35—37]. Имеются данные [39—42] что лактобациллы (в частности *lactobacillus GG*), обладают выраженной способностью предотвращать обострение язвенного колита, вызываемого *C.Difficile*, оказывать выраженный терапевтический эффект при диарее новорожденных, различной патологии. Установлен факт [12, 41—44] выраженного влияния *L.acidophilus* на иммунную систему организма через стимуляцию миграции моноцитов, активацию фагоцитарной активности. Иммуностимулирующее

действие лактобацилл, в первую очередь связывают с присутствием в их клеточной стенке пептидогликанов и тейхоевых кислот, образованием аргинина и окиси азота, а также предотвращением адгезии посторонних микроорганизмов и образования ими эндотоксина. *Lactobacillus acidophilus* используется как компонент закваски для многочисленных лечебных и диетических кисломолочных продуктов [45]. В настоящее время ацидофильные лактобациллы вводят либо в монокультуре, либо в комплексе с различными видами бифидобактерий в состав биологически активных препаратов, пищевых добавок и кисломолочных продуктов [12, 41, 46—51].

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Термин «пробиотики» в настоящее время применяют преимущественно для обозначения фармакологических препаратов или биологически активных добавок (БАД), содержащих штаммы одного или нескольких представителей нормальной микрофлоры человека или микробные метаболиты, благотворно влияющие на человеческий организм. Кроме термина «пробиотики» достаточно часто употребляются еще два: «пребиотики» и «симбиотики» [3, 5, 11, 52—54].

Пребиотики — это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника. Пребиотиками, в частности, являются олигосахариды, например фруктозоолигосахариды, активно стимулирующие рост бифидобактерий. Полагают, что при рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков возможен максимальный позитивный эффект [5, 53—55].

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые, попадая в определенных количествах в желудочно-кишечный тракт при приеме пищи, оказывают благотворное влияние на здоровье человека.

Симбиотики — представляют собой сочетание пре- и пробиотиков, оказывающее положительное влияние на здоровье человека.

Анализ литературы показал, что пробиотические препараты используются для коррекции микробиологических нарушений острых и хронических заболеваний, при дисфункциях желудочно-кишечного тракта [3, 5, 51, 52, 54], при нарушениях обмена веществ после антибактериальной, гормональной и лучевой терапии, в хирургической

практике в дооперационном и послеоперационном периоде, в гинекологии, для коррекции дисбиотических состояний половых путей женщин [26, 11, 53, 56—66].

Первыми пробиотическими препаратами являются лактобактерин, созданный Тарасовой И.Б. (1970) [67], и бифидумбактерин, созданный Гончаровой Г.И. и соавт. (1972) [68]. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований было доказано [1, 3, 5, 51, 52, 54, 64], что с помощью аутоштаммов бифидобактерий и лактобактерий происходит нормализация микробиотического кишечника при дисбактериозах различной этиологии и, в частности, после антибиотикотерапии.

В настоящее время в России существует около 100 зарегистрированных пробиотиков, регулирующих равновесие кишечной микрофлоры, созданных на основе живых микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности [56, 64, 69—70]. Усилиями новых промышленных и коммерческих структур традиционно существовавший дефицит бактериальных и биопрепаратов в основном снят. Более того, помимо таких давно знакомых препаратов, как бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин и бификол, появилось множество новых средств, среди которых затруднительно ориентироваться врачам, фармацевтам и пациентам [69—56, 64, 66, 71—73].

По мнению ряда исследователей [56, 73] эффективный пробиотик должен быть: 1) непатогенным и нетоксичным; 2) оказывать положительный эффект на организм хозяина, например увеличивать противомикробную резистентность; 3) иметь в своем составе жизнеспособные клетки или продукты их метаболизма; 4) обладать способностью к выживанию и жизнедеятельности в условиях кишечного микроокружения, например, микроорганизм должен быть резистентен к низким значениям pH и органическим кислотам, к высокому содержанию желчи, солей натрия; 5) должен быть стабильным и сохранять жизнеспособные бактерии в течение длительного срока хранения.

Основной концепцией в разработке новых пробиотических продуктов на данный момент является восполнение необходимых и полезных микроорганизмов: создание ферментированных и биомодифицированных продуктов, безопасных для человека. Разработка таких продуктов представляет собой многофакторный процесс, значительное место в котором занимает изучение свойств как самих штаммов, так и готовых продуктов [56, 64,

66, 71—73]. Наиболее перспективными являются пробиотики на основе симбиотических систем с доказанными эффектами синтрофии и синергизма свойств отдельных штаммов [1, 5, 11, 64, 73].

Все многообразие пробиотических препаратов можно разделить на 6 групп (Шендеров Б. А., 1996) [1] или на 4 поколения [26, 56, 69, 71].

Наиболее значимую совокупность бактериальных препаратов составляют эубиотики (моноконпонентные) — препараты первого поколения, содержащие один штамм микроорганизмов — представителей нормальной микрофлоры кишечника (бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин и т.д.) [1, 3, 4, 11, 56, 69]. Ко второму поколению — комбинированные препараты — относятся препараты, не заселяющие кишечник, а конкурентно вытесняющие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы (бификол, линекс, примадофилус) [69, 71, 74]. В это же поколение входят поликомпонентные препараты или симбиотики, содержащие несколько штаммов бактерий в сочетании с сорбентами (пробифор бифидумбактерин-форте) или иммуномодуляторы (бифилиз) [56, 69, 71, 75]. К третьему поколению относят принципиально новые жидкие пробиотики, где в состав входят не только активные живые бактерии, которые начинают действовать уже в ротовой полости, но и различные факторы, способствующие лучшему приживлению микроорганизмов в кишечнике, т.е. пребиотики (эуфлорины, нормофлорины) [71—72, 75].

Пробиотики существуют в виде лечебного питания. Йогурты и некоторые другие кисломолочные продукты (Актимель, Иммунолеле, Бифилайф) содержат живые бактерии и, соответственно, обладают пробиотической активностью [1, 13, 26, 76—77].

Причиной необходимости использования пробиотиков является нарушение микроэкологии в организме человека вследствие действия комплекса факторов (экологических, социальных и медикаментозных), влияющих на биологию человеческого организма. Литературный анализ показал, что пробиотики оказались эффективными при разнообразных острых и хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, нарушениях обмена веществ, сбоях в системе иммунитета [12, 26, 61, 64, 69, 72, 78—80], заболеваниях сердечно-сосудистой системы [64, 69, 81, 82], аллергических заболеваниях и др. [11, 57, 64, 83]. Биологический потенциал пробиотиков объясняется многочисленными метаболическими эффектами нормальной микрофлоры, прежде всего кишечника, включая

синтез витаминов В и К, короткоцепочечных жирных кислот, инактивацию пищевых канцерогенов, бактериальную ферментацию некоторых лекарственных препаратов, синтез сигнальных молекул и др. [12, 57, 69, 70, 84].

Кроме перечисленных выше областей профилактического применения пробиотиков, в настоящее время наметились предпосылки для расширения их использования. Так уже проведены первые клинические исследования и получены обнадеживающие результаты эффективности пробиотиков в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [81], в частности снижения уровня холестерина сыворотки крови [85], профилактики кариеса [86—87] и нозокомиальной диареи [88—89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные направления практического использования бактериальных метаболитов не охватывает всех возможных сфер применения их биологического потенциала, более полная реализация которого предполагает проведение дальнейших исследований. Вполне вероятно, что после проведения крупномасштабных исследований в этих областях медицины в арсенале врачей появится новый класс эффективных профилактических лекарственных препаратов.

На настоящий момент уже наметились предпосылки для расширения их использования в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза, профилактики кариеса, ротавирусной диареи.

Автор выражает благодарность за помощь в подготовке статьи к.х.н. А. Ю. Яговкину, д. фарм.н., проф. В. К. Шорманову.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1, Т. 3.: Пробиотики и функциональное питание. — М.: ГРАНТЪ, 2001.
2. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition / W. H. Holzapfel, P. Haberler, R. Geisen, et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — P. 365—373.
3. Мазанкова Л. Н., Лыкова Е. А. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 18—23.
4. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. Микрробиол. — 2004. — № 1. — С. 84—92.
5. Семченко А. В., Орлова Е. В. Изучение рынка пробиотиков // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — С. 351—357.

6. Мечников И.И. Этюды оптимизма. — М.: Наука, 1988. — 328 с.
7. Бабичева Л.И. Мечников — повелитель микробов // Обучение за рубежом. — 2000. — № 8. — С. 68—70.
8. Волянский Ю.Л., Хаитов Р.М., Мальцев В.И. Развитие идей И.И. Мечникова в современном естествознании // Здоровье Украины. — 2005. — № 9. — С. 119—124.
9. Lilly D.M., Stillwett R.H. Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms // Science. — 1965. — Vol. 147. — P.747—748.
10. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of Cdifficile diarrhea / S.Plummer, M.Weawer, P.Deer, J.Hunter // Int. Microbiol. — 2004. — Vol. 7, № 1. — P. 59—62.
11. Белоусова Е.А. Всемирный конгресс по гастроэнтерологии (Монреаль, 2005) // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 17—21.
12. Biological activity of probiotic microorganisms / G. I. Novik, A. A. Samartsev, N. I. Astapovich et al. // A. Biochem. And Microbiol. — 2006. — Vol. 42, № 2. — P. 166—172.
13. Дисбактериозы кишечника, причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов / Н. М. Грачева, Н. Д. Юшук, Р. П. Чуприна и др. — М.: 1999. — 44 с.
14. Use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis // Curr. Allergy Asthma Rep. — 2004. — Vol. 4, № 4. — P. 270—275.
15. Lactobacilli and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles / L.O'Mahony, J.VcCarthy, P.Kelly, et al. // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 541—551.
16. Effect of follow-up formula containing bifidobacteria on fecal flora and fecal metabolites in healthy children / Y.Fucushima, Y.Kawata, H.Hara et al. // Bioscience Microflora. — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 65—72.
17. Wasilewska E., Markiewicz L.H., Bielecka M. Bifidobacterium strains inhibiting the gastrointestinal tract of rat as potential probiotics for animals // Journal of Animals and feed S. — 2008. — Vol. 17. — P. 398—410.
18. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity / V.Lievin, I.Peiffer, S.Hudault et al. // Gut. — 2000. — Vol. 47. — P. 646—652.
19. The genome sequence of Bifidobacterium longum reflect its adaptation to the human gastrointestinal tract / M.A.Schell, M.Karmirantzou, B.Snel et al. // Proc. Natl. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. № 22. — P. 14422—14427.
20. Бондаренко В.М., Грачева Н.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериозы кишечника у взрослых. — М.: КМК Scientific Press, 2003. — 224 с.
21. Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве / под ред. Никитина В.А. — М., 1986. — 119 с.
22. Reddy B.S., Rivenson A. Inhibitory effect of Bifidobacterium longum on colon, mammary, and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo-4,5 quinoline, a food mutagen // Cancer Res. — 1993. — Vol. 53. — P. 3914—3918.
23. Sreekumar O., Hosono A. The antimutagenic of properties of a polysaccharide produced by Bifidobacterium longum and its cultured milk against some heterocyclic amines // Can. J. Microbiol. — 1998. — Vol. 44. — P. 1029—1036.
24. Bifidobacterium longum, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis / J.A.Singh, M.Rivenson, M.Tomita et al. // Carcinogenesis. — 1997. — Vol. 18. — P. 833—841.
25. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека, ее защитная роль в организме и обоснование сфер применения препарата бифидумбактерина: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. — М., 1982. — 38 с.
26. Изучение адгезивной активности пробиотиков различных лекарственных форм, применяемых в гинекологической практике / Т. В. Чумаева, И. Г. Осипова, Е. А. Васильева и др. // «Пробиотические микроорганизмы — современное состояние вопроса и перспективы использования»: тез. междунар. науч.-практ. конф. памяти Г.И. Гончаровой. — М.: 2002. — С. 24.
27. Новик Г.И. Исследование структурно-функциональной организации бифидобактерий // Микробиология. — 1998. — Т. 67, № 3. — С. 376—383.
28. Максимов И.К. Нарушение микробиоценоза на фоне полихимиотерапии у больных опухолевыми заболеваниями системы крови: новые методы диагностики и коррекции // Фарматека. — 2004. — Т. 13. — С.79—84.
29. Лянная А.М., Интизаров М.М., Донских Е.Е. Биологические и экологические особенности микробов рода Bifidobacterium // Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве. — М. — 1986. — С. 32—38.
30. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula fed infants / G.Moro, I.Minoli, F.Mosca et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. Mar. — 2002. — Vol. 34, № 3. — P. 14—17.
31. Stimulation of endogenous Bifidobacteria in term infants by an infant formula containing prebiotic / J.Knol, E.S.Poelwijk, P.van der Linde et al. // J. Pediatr. Gastroent. Nutr. — 2001. — Vol. 34. № 2.
32. Гусев М. В., Минеева Л. А. Молочнокислые бактерии // Микробиология. — 2004. — № 4. — С. 15—19.
33. Лихачева А.Ю., Бондаренко В.М. Современное состояние вопроса о номенклатуре и таксономии бактерий рода Lactobacillus // «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека». Москва, 21—23 апреля 1999 г. — М., 1999. — С. 30—31.
34. Дехтяренко Н.В., Шинкаренко Л.Н., Дуган А.М. Закономерности проявления биологических свойств новых штаммов Lactobacillus, перспективных для создания препаратов и продуктов с пробиотической актив-

ностью // Материалы международного конгресса «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты»: тез. конф. — С.-Пб. — 2007. — С. 138.

35. Назырова Н.Р., Тимербаева Р.Х., Туйгунов М.М. Количественная оценка адгезии штаммов молочнокислых бактерий и эпителиальным клеткам кишечника *in vitro*. // Междунар. науч. конфер. «Химия, химическая технология и биотехнология»: тез. конф. Томск, 11—16 сентября 2006 г. — Томск, 2006. — С. 404—405.

36. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise / P.Pujol, J. Huguot, M.Banquells et al. // Sport. Med. Training Rehab. — 2000. — Vol. 6. — P. 1—15.

37. Goldin B.R. Gorbach S. The effect of milk and lactobacillus feeding on human intestinal bacterial enzyme activity // J. Clin. Nutr. — 1984. — Vol. 6. — P. 756—761.

38. Hoese C.L., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology // Eur Urol. — 2005. — Vol. 47. — P. 288—296.

39. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus GG* for treatment of acute diarrhoea / A.V.Shornikova, E.Isolauri, L.Burkanova et al. // Acta Paediatr. — 1997. — Vol. 86. — P. 460—465.

40. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial / S.Guandalini, L.Pensabene, M.A.Zikri et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2000. — Vol. 30. — P. 54—60.

41. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants H.Szajewska, M.Kotowska, J.Z.Mrukowicz et al. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, № 3. — P. 361—365.

42. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis / M.A.Zocco, L.Z.dal Verme, F.Cremonini et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1567—1574.

43. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter Pylori* eradication therapy: a pilot study / A.Armuzzi, F.Cremonini, V.Ojetti et al. // Digestion. — 2001. — Vol. 63, № 1. — P. 1—7.

44. Alm L. The effect of *Lactobacillus acidophilus* administration upon the survival of *Salmonella* in randomly selected human carriers // Prog. Food. Nutr. Sci. — 1983. — Vol. 7. — P. 13—17.

45. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors / C.Rousseaux, X.Thuru, A.Gelot et al. // Nat. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 35—37.

46. Effect of *Lactobacillus acidophilus* on antibiotic-associated gastrointestinal morbidity: a prospective randomized trial / D.L.Witsell, C.G.Garrett, W.G.Yarbrough et al. // J. Otolaryngol. — 1995. — Vol. 24. — P. 230—233.

47. Новые комбинированные иммунобиологические препараты в лечении вирусно-бактериальных инфекций у детей: пособие для врачей / Сост. Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина и др.: М., 2002. — С. 156.

48. Совершенствование способа получения пробиотических препаратов / А.В.Семченко, А.В.Казьянин, Е.В.Орлова, В.А.Несчислав // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — С. 350.

49. Микробиологическая и клиническая оценка влияния традиционной простокваши на кишечную микрофлору детей раннего возраста / Г.Г.Кузнецова Н.Г.Орлова С.Ю. Батищева и др. // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 6. — С. 56—59.

50. Коваль И. Я. Кисломолочные продукты в питании детей // Матер. Всерос. конф. с между. участием «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека». — М., 1999. — С.176.

51. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // РМЖ. — 2000. — Т.2, № 13—14.

52. Хавкин А.И. Жихарева Н.С. Влияние продуктов питания, обогащенных пробиотиками, на функцию кишечника // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 1. — С.12—16.

53. Бондаренко В.М., Грачева Н.М. Препараты пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 56—63.

54. Hoese C., Altwein J.E. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology // Eur. Urol. — 2005. — Vol. 47. — P. 288—296.

55. Weizman Z., Asli G., Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 5—9.

56. Бондаренко В.М., Чупринина Р.П., Воробьева М. А. Механизм действия пробиотических препаратов // БИОпрепараты. — 2003. — Т.5. — № 3. — С. 2—5.

57. Шульпекова Ю.О. Применение пробиотиков в клинической практике // РМЖ. — 2003. — Т. 5, № 1 — С. 15—18.

58. Мазанкова Л.Н., Лыкова Е.А. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике // Детские инфекции. — 2004. — № 1. — С. 18—23.

59. Fedorak R.N., Madsen K.L. Probiotics and Prebiotics in Gastrointestinal Disorders // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 20, № 2. — P. 146—155.

60. Жихарева Н.С., Хавкин А.И. Терапия антибиотикассоциированного дисбактериоза // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 19 — С. 23—26.

61. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — Vol. 73. — P.451—455.

62. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study / F.Cremonini, S.Di Caro, M.Covino et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 2744—2749.

63. Коррекция пробиотиками микробиологических и иммунных нарушений при гастроинтестинальной патологии у детей / Е. А. Лыкова, В. М. Бондаренко, Ю. А. Из-

ачик и др. // Журн. микробиол. — 1996. — № 2. — С. 88—91.

64. Андреева И.В. Доказательства обоснованности профилактического применения пробиотиков // Фарма-тека. — 2006. — № 6. — С. 3—8.

65. Гаврилова Н.Н., Ратникова И.А. Создание пробиотиков для лечения социально значимых инфекций // Матер. Междунар. конгресса «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты». — С.-Пб. — 2007. — С. 107.

66. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. — М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ, 2002. — 608 с.

67. Тарасовой И.Б. Разработка бактериального препарата «Лактобактерин» для нормализации биофлоры кишечника. Автореф. дисс... д-ра биол. наук. — М. — 1970. — 29 с.

68. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека, ее защитная роль в организме и обоснование сфер применения препарата бифидумбактерина: Автореф. дисс... д-ра биол. наук. — М. — 1982. — 38 с.

69. Пробиотики и механизмы их лечебного действия / В. М. Бондаренко, Р. П. Чупринина, Ж. И. Аладышева, Т. В. Мацулевич // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. С. 83—87.

70. Бондаренко В.М. // Журнал микробиол. — 2004. — № 1. — С. 84—92.

71. Совершенствование способа получения пробиотических препаратов / А. В. Семченко, А. В. Казьянин, Е. В. Орлова, В. А. Несчисляев // Фундаментальные исследования. — 2007. — № 12. — С. 350.

72. Ильенко Л.И., Холодова И.Н. Эффективность применения Биоконкомплексов «Нормофлорин-Л» и «Нормофлорин-Б» в лечении часто болеющих детей // Клинич. Пит. — 2004. — № 1. — С. 26—27.

73. O'Sullivan D.J. Screening of intestinal microflora for effective probiotic bacteria // J. Ag. Food. Chem. 2001. — Vol. 49. — P. 1751—1760.

74. Шостакович-Корецкая Л.Р., Кривуша Е.Л., Чергинец А.В. Тактический подход к коррекции дисбиоза кишечника у детей пробиотическими препаратами. Опыт применения препарата Линекс // Украинский медицинский журнал. — 1999. — № 2. — С. 61—64.

75. Несчисляев В.А., Молохова Е.И., Чистохина Л.П. // Вестник биотехнолог. и физико-хим. биологии им. Ю.А. Овчинникова. — 2006. — Т. 2, № 4. — С. 29—30.

76. Yoghurt with Bifidobacterium longum reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects / J. F. Colombel, A. Cortot, C. Neut et al. // Lancet. — 1987. — Vol. 2. — P. 43—47.

77. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy / B.S.Sheu, H.C.Cheng, A.W.Kao et al. // Am. J.Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83. № 4. — P. 864—869.

78. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis / V.Rosenfeldt, E.Benfeldt, N.H.Valerius et al. // J. Pediatr. — 2004. — Vol. 145, № 5, P. 612—616.

79. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C.difficile diarrhea / S.Plummer, M.Weaver, P.Deer, J.Hunter // Int. Microbiol. — 2004. — Vol.7, № 1. — P. 59—62.

80. Горелов А.В., Усенко Д. В. Роль микрофлоры желудочно-кишечного тракта и принципы коррекции нарушения ее состава // РМЖ. — 2008. — Т.16, № 19. — С. 1—6.

81. Effect of Lactobacillus plantarum 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers / M.Naruszewicz, M.L.Johansson, D.Zapolska-Downar et al. // Am. J. Clin Nutr. — 2002. — Vol.76, № 6. — P. 1249—1255.

82. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants / H.C.Lin, B.H.Su, A.C.Chen et al. // Pediatrics. — 2005. — Vol. 115, № 1. — P. 1—4.

83. Majamaa H., Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. — 1997. — Vol. 99, № 2. — P. 179—185.

84. Novikov G.I., Samartsev A.A., Astapovich N.I. Biological activity of probiotic microorganisms // Prikladnyia Biokhimiya I Microbiologiya. — 2006 — Vol. 42, № 2 — P. 166—172.

85. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant // J. Allergy Clin. Immunol. — 2002. — Vol. 109, № 1. — P. 119—121.

86. 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. — 34 p.

87. Sugita T., Togawa M. Efficacy of lactobacillus preparation biolactis powder in children with rotavirus enteritis. // Jpn. Pediatr. — 1994. — Vol. 47. — P. 2755—2762.

88. Lactobacillus GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan / S.Raza, S.M.Graham, S.J.Allen et al. // J. Pediatr. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 14. — P. 107—111.

89. Lactobacillus GG and acute diarrhea in young children in the tropics / A.R.Pant, S.M.Graham, S.M.Allen et al. // J. Trop. Pediatr. — 1996. — Vol. 42. — P.162—165.

Асташкина Анна Павловна — ассистент кафедры физической и аналитической химии Томского политехнического университета; тел.: (3822) 56-38-32

Astashkina Anna P. — assistant department of physical and analytical chemistry; tel.: (3822) 56-38-32