

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-194-206>

«Старые» и «новые» пробиотики в лечении гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых: как повысить эффективность?

Гончар Н.В.^{1,3}, Алехина Г.Г.², Суворов А.Н.²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

² Институт экспериментальной медицины, ул. Академика Павлова, д. 12., г. Санкт-Петербург, 197376, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия

Для цитирования: Гончар Н.В., Алехина Г.Г., Суворов А.Н. «Старые» и «новые» пробиотики в лечении гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых: как повысить эффективность? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 194–206. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-194-206

✉ Для переписки:

Гончар Наталья Васильевна
nvgonchar@yandex.ru

Гончар Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии

Алехина Галина Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии

Суворов Александр Николаевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии

Резюме

Цель обзора — проанализировать реальную пользу от применения традиционных пробиотиков и осветить вопросы возможности создания и применения пробиотиков нового поколения в лечении гастроэнтерологической патологии.

Анализируются вопросы эффективности терапии традиционными пробиотиками функциональных и органических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых с позиций доказательной медицины, подчеркивается недостаточное количество исследований у детей и нередкое отсутствие значимых различий влияния пробиотиков по сравнению с плацебо. Описываются кандидаты в пробиотики нового поколения, которые могут стать потенциальными источниками создания новых лекарств от различных болезней, включая гастроэнтерологическую патологию. Изложены основные проблемы на пути создания и внедрения новых пробиотиков. Приводятся данные об альтернативном подходе терапии пробиотиками на основе использования для восстановления микробиоценоза собственных бактерий, которые выращиваются в виде чистых генетически охарактеризованных культур и могут применяться в виде пробиотических продуктов.

Ключевые слова: пробиотики, гастроэнтерологическая патология, терапия, дети, взрослые

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-194-206>



“Old” and “new” probiotics in the treatment of gastroenterological diseases in children and adults: how to increase effectiveness?

N. V. Gonchar^{1,3}, G. G. Alexina², A. N. Suvorov²

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, st. Kirochnaya, b. 41., St. Petersburg, 191015, Russia

² Institute of Experimental Medicine, Academician Pavlova st., 12, St. Petersburg, 197376, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Academician Pavlova st., 12, St. Petersburg, 197376, Russia

For citation: Gonchar N. V., Alexina G. G., Suvorov A. N. “Old” and “new” probiotics in the treatment of gastroenterological diseases in children and adults: how to increase effectiveness? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 194–206. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-194-206

Natalia V. Gonchar, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology

Galina G. Alekhina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Molecular Microbiology

Aleksandr N. Suvorov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Molecular Microbiology

✉ *Corresponding author:*

Natalia V. Gonchar
nvgonchar@yandex.ru

Summary

The purpose of the review is to analyze the real benefits of the use of traditional probiotics and to highlight the issues of the possibility of creating and using new generation probiotics in the treatment of gastroenterological pathology.

Questions of effectiveness of therapy with traditional probiotics of functional and organic diseases of the gastrointestinal tract in children and adults from the points of view of evidence-based medicine are analyzed, insufficient number of studies in children and frequent absence of significant differences in the effect of probiotics compared to placebo are emphasized.

New generation probiotic candidates are described, which could become potential sources of new drugs for various diseases, including gastroenterological pathology. The main problems in the way of creation and introduction of new probiotics are outlined. Data on an alternative approach of probiotic therapy based on use to restore microbiocenosis of own bacteria, which are grown as pure genetically characterized cultures and can be used as probiotic products, are presented.

Keywords: probiotics, gastroenterological pathology, therapy, children, adults

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Сегодня слово «пробиотики» стало широко употребляемо не только медицинскими работниками, но и широкими слоями населения, далекими от медицины, – оно используется как синоним «средства, улучшающего здоровье». Интересно, что, говоря о пробиотиках, часто подразумевают и лекарственные препараты, и продукты питания. Однако определение пробиотиков, данное совместной группой ФАО/ВОЗ, не называет источник их получения человеком и описывает пробиотики как *живые микроорганизмы*, которые при введении в организм в адекватном количестве приносят пользу для здоровья. Препараты пробиотиков назначаются кратковременно, но воздействие их на организм в отличие от продуктов питания более выраженное. В то же время, несмотря на наличие многочисленных доказательств корректирующего воздействия

пробиотиков на патологические состояния в организме, их лечебное воздействие, в целом, считается умеренным по сравнению с влиянием медикаментозных препаратов [1]. Проблема заключается в этом, что пока нет ответов на многочисленные вопросы: как установить точные показания для применения пробиотических средств определенного состава; как отличается эффективность тех или иных пробиотических штаммов, в том числе у детей разных возрастных групп; какова оптимальная доза и длительность применения пробиотиков и т.д.

Цель обзора – проанализировать реальную пользу от применения традиционных пробиотиков и осветить вопросы возможности создания и применения пробиотиков нового поколения в лечении гастроэнтерологической патологии.

Микробиота, микробиом

С развитием молекулярной микробиологии появились новые понятия, которые иногда неправильно используют как равнозначные, например, «микробиота» и микробиом». Резидентную флору организма (в т.ч. отдельных органов и систем)

называют *микробиотой*. При этом численность микроорганизмов, «населяющих» человеческий организм, в 10 раз больше численности соматических клеток человека. Микробиота (в максимальной степени микробиота кишечника) представляет

собой экологическую систему, характеризующуюся большим разнообразием состава (бактерии, грибы, вирусы, археи), активно воздействующую на обмен веществ, иммунный статус, целостность тканей, благодаря совокупному количеству генов (называемому «микробиомом»), в 100 раз превышающим геном человека. Поэтому тело человека рассматривают как суперорганизм, объединяющий человеческие и микробные клетки и гены, а дизайн их взаимодействия считают определяющим в формировании здоровья.

Иначе говоря, восприятие микробов кишечника как отдельных одноклеточных прокариот, живущих в сложном многоклеточном организме, постепенно пересмотрено. В настоящее время признается существование бактериальной коммуникации, представляющей собой систему экологического зондирования, способную продуцировать «сигнальные» гормоноподобные вещества и реагировать на них. Бактериальная сигнальная система, называемая Quorum Sensing (QS), путем изменения

экспрессии генов позволяет бактериальным сообществам реагировать на собственную плотность и условия окружающей среды. QS по сути есть ключевой механизм взаимодействия микробных популяций, составляющих микробиоту.

Предполагают, что профиль экспрессии генов человека в конкретный момент времени (или «транскриптом») зависит не столько от особенностей окружающей среды, сколько от вариантов ответа (реагирования) микробиоты кишечника на поступающую в организм пищу или поступающие извне пробиотические штаммы.

В связи с нарастанием количества исследований микробиоты кишечника по всему миру, интерес к роли пробиотиков в ранее неизвестных областях применения не ослабевает. Отметим, что в течение многих десятилетий среди пробиотиков, используемых в медицине, доминировали почти исключительно штаммы лактобацилл и бифидобактерий как наиболее перспективные с научной и с коммерческой точки зрения.

Как реализуются механизмы действия пробиотиков?

Изученные эффекты полезного влияния пробиотиков на макроорганизм многочисленны, они «срабатывают» непосредственно на местном уровне (например, в просвете кишечника, на слизистой оболочке, в подслизистом слое) и затем – на системном уровне. Воздействия пробиотиков на организм опосредуются через компоненты их клеточной стенки (пептидогликаны, тейхоевые кислоты, капсульные полисахариды) и их экс-

прессированные белки. Показано, что пробиотики ограничивают доступ энтеропатогенов к эпителиальным клеткам кишечника за счет прямого антагонизма, конкурентного исключения рецепторов связывания, косвенного воздействия на комменсальные микробы и конкуренции за питательные вещества. Эффекты воздействия пробиотиков на организм условно делят на иммунные и неиммунные (табл.).

Таблица.
Эффекты воздействия пробиотиков на организм

Иммунные	Неиммунные
Повышение продукции секреторного иммуноглобулина А	Стимуляция продукции защитной слизи эпителием
Коррекция местного и системного цитокинового профиля	Снижение проницаемости эпителия кишечника
Активация презентации антигенов локальными макрофагами	Выделение бактериоцинов, подавляющих кишечные патогены
Индукция снижения реактивности на пищевые антигены	Инактивация токсинов, производимых кишечными патогенами

Оценка эффективности использования «традиционных» пробиотиков в лечении заболеваний органов пищеварения

Функциональные гастроинтестинальные расстройства. Исследования показали, что нарушения микробиоценоза кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) обусловлены низким уровнем воспаления, иммунными реакциями в подслизистом слое кишечника, висцеральной гиперчувствительностью [2]. Поэтому в качестве подходов к лечению СРК предлагаются стратегии «манипулирования микробами», то есть терапия пробиотиками, однако современные данные оценки влияния их на состав микробиоты кишечника выявляют отсутствие существенных изменений, либо обнаруживают умеренными положительными изменения [3; 4]. Более того, отмечается, что связанные с СРК филогенетические дисбалансы микробиоты кишечника не устраняются пробиотическими средствами [4]. Надо также отметить, что значительная часть

полученных разными авторами доказательств клинической эффективности пробиотиков при СРК подтверждается исследованиями на взрослых пациентах, и очень мало исследований с высоким уровнем достоверности выполнено на детях. При этом большинство исследований, оценивающих влияние пробиотиков на клиническую картину СРК у детей, выполнены с использованием штамма *L. rhamnosus* GG (LGG®). Среди немногих исследований с использованием других штаммов пробиотиков выделяется многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, перекрестное исследование влияния мультиштаммового пробиотика VSL#3 у 59 детей с впервые диагностируемым СРК [5]. В этом исследовании было показано, что и плацебо и VSL#3 снижали интенсивность и частоту абдоминальных болей и метеоризма у пациентов. Частота

и характеристика стула также улучшались при использовании и плацебо и VSL#3. В другом рандомизированном исследовании по лечению больных СРК пробиотическими штаммами *L. salivarius* UCC4331, *Bifidobacterium infantis* 35624 или плацебо в течение 12 недель было отмечено достоверное снижение боли, метеоризма и запоров при использовании лишь *B. infantis* и только в 4-х точках (2, 5, 6, 9 недели исследования) [6]. Данные мета-анализа влияния штамма LGG® на боли в животе при различных функциональных гастроинтестинальных расстройствах показали достоверное преимущество этого пробиотика по сравнению с плацебо (RR 1.7; NNT 4, 95%). [7]. Поэтому рекомендации по использованию пробиотиков для облегчения симптоматики СРК включены в клинические руководства, но при этом остается неопределенной эффективность конкретных штаммов.

Младенческие колики (МК). Причинами МК считают гастроинтестинальные, психосоциальные расстройства и нарушения развития нервной системы [8]. Лечение пробиотиками при МК нацелено на коррекцию гастроинтестинальных расстройств, но потенциальная польза пробиотиков не имеет достаточной доказательности из-за ограниченного числа исследований надлежащего уровня. Так, по данным оценки длительности беспокойства и крика в сопоставимых группах у 50 детей с МК сравнение эффективности использования *L. reuteri* DSM 17938 с плацебо не выявило преимуществ пробиотика на 7, 14 и 21 день лечения [9]. В другом исследовании при оценке длительности крика у детей с МК, получавших вскармливание искусственными питательными формулами, обогащенными *L. rhamnosus* LCS-742 и *B. infantis* M63, не было выявлено значимых различий по сравнению с плацебо [10]. Эти данные ставят под сомнение эффективность использования указанных пробиотиков при МК.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Данные об использовании пробиотиков в лечении ВЗК весьма противоречивы. В патогенезе ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит) имеют значение генетические факторы и отрицательное воздействие окружающей среды на иммунную систему кишечника и микробиоту, состав которой во многом определяется результатом взаимодействия внешнего мира с резидентными ее представителями [11]. При этом описаны существенные различия микробиоты кишечника у больных болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) [12]. В фекалиях пациентов с БК в отличие от здоровых родственников и здоровых людей выявлено уменьшение микробов *Dialister invisus*, увеличение *Ruminococcus gnavus*, описаны нехарактерные виды *Clostridium* cluster XIVa, *F. prausnitzii* и *B. adolescentis* [13]. В то же время число исследований, демонстрирующих эффективность использования пробиотиков для купирования воспалительного процесса при БК весьма мало. Включенное в Кохрановский обзор плацебо-контролируемое исследование эффективности добавления пробиотика LGG® к стандартной терапии БК для индукции ремиссии не обнаружило различий между группами [14]. Исследование эффективности применения LGG® LGG® в комплексной терапии для поддержания ремиссии БК

также не выявило достоверной разницы в частоте рецидивов у субъектов, получавших данный пробиотический штамм (31%; 12 из 39) или плацебо (17%; 6 из 36, $p=0,18$) [15]. В рандомизированном контролируемом исследовании показана неэффективность использования LGG® в комплексной терапии для предотвращения рецидива после резекции кишечника при БК [16]. Было изучено влияние LGG® на поддержание ремиссии БК после терапии медикаментозными и хирургическими методами. Результаты показали значительное улучшение у пациентов в группе плацебо по сравнению с субъектами, получавшими пробиотик [17]. Мета-анализ исследований, сравнивающих эффективность мультипробиотика VSL#3 с плацебо у взрослых с обострением ЯК, выявил тенденцию преимуществ терапии с применением пробиотика [18]. В исследовании индукции и поддержания ремиссии при ЯК у детей с использованием VSL#3 или плацебо вместе с кортикостероидами и месаламином ремиссия была достигнута у 13 из 14 больных (92,8%), которые лечились пробиотиком VSL#3 и лишь у 4 из 15 больных (36,4%), которые получали плацебо ($p<0,001$) [19]. В другом мета-анализе 4-х исследований частота рецидивов ЯК у больных, получавших терапию одним из пробиотиков (*E. coli* Nissle или *L. rhamnosus* GG) была такой же, как у больных, получавших только месаламин [20]. Не было также отмечено разницы в частоте рецидивов через год после лечения больных ЯК, получавших *L. acidophilus* LA-5 + *B. animalis* BB-12 по сравнению с больными, получавшими плацебо [21]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что эффективность пробиотиков в лечении ВЗК сильно зависит не от вида бактерий, а от конкретного штамма используемого пробиотика.

Кишечные инфекции. Самые неопровержимые доказательства преимуществ пробиотической терапии получены при острых кишечных инфекциях (ОКИ) ротавирусной этиологии. Кохрановская библиотека включает 63 исследования на данную тему с участием более 8 тыс. человек [22]. Эти исследования демонстрируют положительные эффекты терапии пробиотиками в сокращении длительности диареи при ОКИ. Например, дети с ОКИ, получавшие комплексную терапию с использованием пробиотиков (LGG® или смесь штаммов: *L. delbrueckii bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. acidophilus*, *B. bifidum*) имели менее длительную диарею, чем пациенты контрольной группы. [23]. При этом установлено, что для получения лечебного эффекта у больных ОКИ необходимо назначение высоких разовых доз пробиотиков: не менее 10^{10} КОЕ [24]. Один из механизмов положительного терапевтического действия пробиотиков при ротавирусной инфекции заключается в ограничении доступа возбудителя к эпителию слизистой оболочки кишечника. Показано, что LGG®, как и ряд других пробиотиков, активизируют кишечные муцины, которые способны связывать и ингибировать репликацию ротавирусов. Однако следует отметить, что у больных ОКИ бактериальной этиологии не было получено убедительных доказательств эффективности включения пробиотиков в схемы этиотропной терапии антибиотиками [25].

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Частота диагностики ААД у детей колеблется от 11% до 23%. в зависимости от возраста и типа применяемого в амбулаторных условиях антибиотика [26]. В цитируемом исследовании доказан защитный эффект пробиотиков для предотвращения ААД при их дозировке более 5×10^9 КОЕ/день (NNT=7). В по-

следние годы отечественные авторы установили, что для лечения ААД перспективно использование аутопробиотиков [27, 28]. Имеются также данные об эффективности применения фекальной трансплантации от здоровых доноров (проводимой через назогастральный зонд, с помощью клизм или во время колоноскопии) в терапии ААД у взрослых [29].

Пробиотики нового поколения в лечении заболеваний органов пищеварения

На основе результатов исследований микробиоты кишечника современными методами генетического секвенирования в скором времени ожидается появление новых, ранее малоизвестных пробиотических штаммов бактерий, которые могут стать потенциальными источниками создания новых лекарств от различных болезней, включая гастроэнтерологическую патологию [30]. Открыты многочисленные бактериальные метаболиты: фолат, индолы, вторичные желчные кислоты, триметиламин-N-оксид (ТМАО), серотонин, гамма-аминомасляная кислота, короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) – ацетат, пропионат, бутират и др., играющие важную роль в регуляции физиологического фенотипа хозяина. Установлено, что функциональные молекулярные механизмы микробных метаболитов действуют через связывание с клеточными мембранами или ядерными рецепторами хозяина [31]. В частности, SCFAs запускают секрецию кишечных пептидов (глюкагоноподобного пептида-1, пептида YY), участвующих в метаболизме глюкозы, через рецепторы, связанные с G-белком (GPR-41 и GPR-43) [32]. Бутират действует как важный источник энергии, способствует регенерации клеток слизистой оболочки толстой кишки и обеспечивает реализацию барьерной функции кишечника; активирует β -окисление и окислительное фосфорилирование в митохондриях эпителия кишечника, поддерживая анаэробное состояние и защищая хозяина от патобионтов [33]. Все больше данных о том, что микробиота может работать как эндокринный орган, регулирующий деятельность различных органов [34]. Каковы основные цели использования пробиотиков при заболеваниях органов пищеварения? Прежде всего, это – улучшение целостности эпителиального слоя кишечника, увеличение оптимальной местной и системной продукции секреторного иммуноглобулина А, модуляция секреции желчных кислот, увеличение продукции антимикробных пептидов [35]. Традиционные широко используемые пробиотики, такие как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и другие были выбраны «случайно» – при изучении особенностей питания людей. Хотя большинство из этих пробиотиков демонстрируют биологическую безопасность, а некоторые имеют клиническую эффективность, однако с точки зрения доказательной медицины результаты их использования статистически незначительны. Кроме того, традиционные пробиотики не используются для лечения конкретных заболеваний [36]. Поэтому в настоящее время стоит задача идентификации и внедрения в практику новых, высоко эффективных и специфичных для определенных болезней пробиотиков.

Каким образом будут созданы пробиотики нового поколения? Как известно, в настоящее время многие

бактерии микробиоты кишечника не могут быть культивированы *in vitro*. Однако технологии культуромики быстро прогрессируют, поэтому целевые пробиотические бактерии могут быть изолированы и культивированы новыми способами. Клинические эффекты созданных пробиотиков будут изучаться на животных моделях «без специфических патогенов» или на «безмикробных» животных, затем будут использованы методы оценки эффективности *in vivo* [37]. В настоящее время FDA США (Управление по контролю за продуктами и лекарствами) инициировало программу LBP (живые биотерапевтические продукты) для того, чтобы строго регулировать клинические испытания и коммерциализацию новых пробиотиков.

Кандидаты в «пробиотики нового поколения». Новые возможности использования обнаружены у *Bifidobacterium* spp. Доказана эффективность *B. breve* и *B. longum* при колоректальной раке по результатам оценки противоопухолевой терапии; эти штаммы способны усиливать действие антицитоклиновых препаратов [38]. Реактивность организма по отношению к *B. longum* и *Enterococcus hirae* способствует устойчивому CD8 – Т-клеточному ответу и улучшает прогноз у больных после резекции гепатоцеллюлярной карциномы [39]. *Bifidobacterium* spp. (в частности, *B. longum*) способны попадать в кровотоки и избирательно накапливаться в раковой опухоли. [40].

Prevotella copri. Принадлежит к типу *Bacteroidetes*, пробиотический штамм этого микроба способен купировать нарушение толерантности к глюкозе и повышать уровень гликогена в печени [41].

Akkermansia muciniphila. Принадлежит к *Verrucomicrobia*. *A. muciniphila* модулирует эндоканнабиоидную систему, контролирующую обмен глюкозы, чем обеспечивает защиту от диабета 2 типа и ожирения [42]. Установлено, что пребиотики инулинового типа увеличивают уровень содержания *A. muciniphila*, и это способствует улучшению обмена веществ при ожирении [43]. На моделях животных также было показано, что *A. muciniphila* усиливает действие антицитоклиновых препаратов, используемых в онкологии [44]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения глубоких исследований полезных лечебных эффектов *A. muciniphila* [45].

Bacteroides fragilis. Представитель рода *Bacteroides*. Штаммы *B. fragilis*, не содержащие ген энтеротоксина, проявляют много полезных эффектов [46; 47]. Главную роль в этом играет капсульный полисахарид *B. fragilis* (PSA), который способен управлять взаимодействием микробиоты и хозяина. Благодаря циттерийонным мотивам, PSA обогащает противовоспалительную память Т-клеток, что уменьшает проявления системного воспаления [48].

Christensenella minuta. Показывает пробиотические эффекты при ожирении и сопутствующих нарушениях обмена. Высокое содержание *Christensenellaceae* обнаруживают у лиц с низким индексом массы тела. [49]. Установлено также, что микробиом, связанный с ожирением, может быть улучшен, благодаря применению *C. minuta* [50].

Faecalibacterium prausnitzii. Принадлежит к семейству *Ruminococcaceae*. Сбраживает глюкозу и производит SCFA (бутират, муравьиную кислоту, D-лактат) и тем самым поддерживает гомеостаз кишечника [51]. Бактерии рода *Faecalibacterium* рассматривают в качестве модулятора при иммунной терапии рака. Обнаружена положительная корреляция численности бактерий *Faecalibacterium* в кишечнике с длительной выживаемостью больных с меланомой. Показано также, что содержание *Faecalibacterium* в кишечнике отрицательно коррелировало с количеством регуляторных Т-клеток и уровнем провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и растворимым рецептором IL-2 в крови при метастазах меланомы [52]. Результаты исследований сви-

детельствуют о высокой значимости *F. prausnitzii* как терапевтической мишени, так и прогностического маркера у онкологических больных [53].

Parabacteroides goldsteinii. Рассматривается как новый пробиотик от ожирения [54]. Уровень *P. goldsteinii* значительно снижается в микробиоте мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, и повышается при лечении пребиотическими полисахаридами. При сочетании с пребиотиками *P. goldsteinii* способствует снижению массы тела, кишечной проницаемости, метаболической эндотоксемии, воспаления и инсулинорезистентности [55].

Пробиотические штаммы ранее неизвестные широко *Eubacterium limosum*, *Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecium*, *Collinsella aerofaciens*, *Burkholderia cepacia* показали способность к повышению эффективности противоопухолевой иммунотерапии [56]. Так, *B. cepacia* отдельно и в комбинации с *B. fragilis* может усиливать эффективность и переносимость противоопухолевой иммунотерапии [57].

Проблемы поиска пробиотиков нового поколения

При создании новых пробиотиков необходимо понимать, что состав «бактерий, связанных со здоровьем» в структуре микробиоты кишечника может отражать сбалансированность индигенной и «факультативной» частей микробиоты, приводящей к гомеостатической экосистеме хозяина, обеспечивающей формирование и поддержание здоровья [30]. Поэтому необходимо досконально прояснить функции новых пробиотических штаммов у здоровых и больных лиц; стремиться к тому, чтобы кандидаты в пробиотики нового поколения были изучены как иммуномодуляторы при различных болезнях; важно определить количество пробиотических штаммов достаточное для получения клинического эффекта и эффективную дозу каждого используемого штамма; предстоит также установить функциональное значение каждого пробиотического штамма.

Тем не менее, поиск новых пробиотиков не исключает использование хорошо зарекомендовавших себя и глубоко изученных «старых» пробиотиков, таких как Ламинолакт, Бакфир, закваска «Авена-Био» и др. на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3. За 25 лет наблюдений и применения этот штамм доказал свою абсолютную безвредность, что подтверждено не только отсутствием побочных явлений у пациентов, но и отсутствием генов патогенности в геноме штамма [58–60]. Штамм обладает антагонизмом в отношении широкого спектра патогенов за счет выработки бактериоцинов [61–69], при этом не подавляет нормобиоту, а наоборот, способствует устранению дисбиоза [70–76]. Пробиотики на основе штамма *Enterococcus faecium* L3 эффективны при лечении инфекционных заболеваний [77–82], заболеваний ЖКТ, в том числе связанных с хеликобактериозом и заболеваний гепатобилиарной системы [83–90]. Эти пробиотики укрепляют иммунитет [91–93], эффективны при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [94], нейродегенеративных заболеваний [95–100], в комплексной терапии онкологических больных

[101–105], в педиатрии, в том числе при выхаживании недоношенных новорожденных [106–116], в лечении сахарного диабета [117] других заболеваний и состояний [118–122], том числе улучшают физическое состояние спортсменов [123–124]. Пробиотики на основе штамма *Enterococcus faecium* L3 эффективны в профилактике заболеваний, ассоциированных с дисбиозом, а также в укреплении общего здоровья [125]. Таким образом, механизмы воздействия на организм пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 и его безопасность изучены на микробиологическом (в т.ч. генетическом) уровне, в экспериментах на лабораторных животных и проверены в многочисленных клинических апробациях, однако с позиций доказательной медицины предстоит провести мультицентровые исследования.

Единственным недостатком использования пробиотиков в целях микробной терапии является факт отсутствия стандартизации пробиотических эффектов ввиду естественных различий иммунных реакций индивидуальных организмов. Не удивительно, что колонизация организма человека штаммами пробиотиков носит непродолжительный характер и зависит от индивидуального иммунитета. Альтернативным подходом микробной терапии пробиотиками является использование для восстановления микробиоценоза собственных бактерий, которые будучи выращены в виде чистых генетически охарактеризованных культур могут применяться в виде пробиотических продуктов. Такого рода микробная терапия собственными бактериями (аутопробиотиками) оказалась эффективной как на моделях с использованием лабораторных животных, так и при самых разнообразных патологиях, включая заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и онкологической патологии [126–131]. При этом использование аутопробиотического штамма одного вида позволяет восстанавливать все разнообразие микробиоты, что делает персонализированную микробную терапию особенно перспективной.

Заключение

Современные представления о значении микробиоты и микробиома в формировании и сохранении здоровья стали основой создания различных пробиотических средств, использование которых в большинстве случаев оказывает благотворное воздействие на организм, благодаря моделирующему влиянию на микробиоту. Сегодня традиционные пробиотики, принадлежащие чаще к лактобациллам и бифидобак-

териям, постепенно уступают место пробиотикам нового поколения различных семейств (чаще всего глубоких анаэробов) и пробиотическим аутоштаммам, изучение механизмов действия которых и эффективности в лечении гастроэнтерологической патологии у взрослых и детей позволит в ближайшем будущем данный инструмент персонализированной терапии использовать более эффективно.

Литература | References

- Ciorba MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 960–8.
 - Jeffrey IB, O'Toole PW, Ohman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut.* 2012; 61: 97–106.
 - Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 385–96.
 - Maccacferri S, Candela M, Turroni S, et al. IBS-associated phylogenetic unbalances of the intestinal microbiota are not reverted by probiotic supplementation. *Gut Microbes.* 2012; 3(5): 406–13.
 - Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicentre, randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 24–30.
 - 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.
 - Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 1302–10.
 - Barr RG. Colic and crying syndromes in infancy. *Pediatrics.* 1998;1023 (suppl E): 1282–6.
 - Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 126: e526–e33.
 - Dupont C, Rivero M, Grillon C, et al. α -Lactalbumin-enriched and probiotic supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64: 765–7.
 - Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, et al. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut.* 2009; 58: 1490–7.
 - Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 13780–5.
 - Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011; 60: 631–7.
 - Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008; 3: CD006634.
 - Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, doubleblind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11: 833–9.
 - Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut.* 2002; 51: 405–9.
 - Shen J, Ran HZ, Yin MH, et al. Meta-analysis: the effect and adverse events of *Lactobacilli* versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J.* 2009; 39: 103–9.
 - Jonkers D, Penders J, Masclee A, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease. *Drugs.* 2012; 72: 803–23.
 - Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 437–43.
 - Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12: CD007443.
 - Wildt S, Nordgaard I, Hansen U, et al. A randomized double-blind placebocontrolled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2011; 5: 115–21.
 - Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Data Syst Rev.* 2010; 11: CD003048.
 - Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007; 335: 340.
 - Basu S, Paul DK, Ganguly S, et al. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43: 208–13.
 - Pillai A, Nelson RL. Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated colitis in adults. *Cochrane Data Syst Rev.* 2008; 1: CD004611.
 - Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37: 22–6.
 - Suvorov A. N., Simanenkov V. I., Sundukova Z. R., et al. Method for obtaining an autoprobiotic based on *Enterococcus faecium*, a representative of the native intestinal microflora of the host. Patent for an invention RU 2460778 C1, 10.09.2012. Application no. 2010154822/10 dated 30.12.2010. (In Russ.)
- Суворов А. Н., Симаненков В. И., Сундукова З. Р. и др. Способ получения аутопробиотика на основе *Enterococcus faecium*, представителя индигенной микрофлоры кишечника хозяина. Патент

- на изобретение RU 2460778 C1, 10.09.2012. Заявка № 2010154822/10 от 30.12.2010.
28. Solov'eva O.I., Simanenkov V.I., Suvorov A. N., et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):115–120. (In Russ.)
Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н. и др. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 143(7): 115–120.
 29. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection*. 2012; 40(6): 643–8.
 30. Chang CJ, Lin TL, Tsai YL, et al. Next generation probiotics in disease amelioration. *J Food Drug Anal*. 2019; 27(3): 615–22.
 31. Husted AS, Trauelsen M, Rudenko O, et al. GPCR-mediated signaling of metabolites. *Cell Metabol*. 2017; 25: 777e96.
 32. Kimura I, Inoue D, Hirano K, Tsujimoto G. The SCFA receptor GPR43 and energy metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 85.
 33. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chavez F, et al. Microbiota-activated PPARgamma signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017; 357: 570e5.
 34. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014; 28: 1221e38.
 35. Oliveira G, Gonzalez-Molero I. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63: 482e94.
 36. Bottacini F, van Sinderen D, Ventura M. Omics of bifidobacteria: research and insights into their healthpromoting activities. *Biochem J*. 2017; 474: 4137e52.
 37. Bilen M, Dufour JC, Lagier JC, et al. The contribution of culturomics to the repertoire of isolated human bacterial and archaeal species. *Microbiome*. 2018; 6: 94.
 38. Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015; 350: 1084e9.
 39. Rong Y, Dong Z, Hong Z, et al. Reactivity toward Bifidobacterium longum and Enterococcus hirae demonstrate robust CD8(β) T cell response and better prognosis in HBV-related hepatocellular carcinoma. *Exp Cell Res*. 2017; 358: 352e9.
 40. Li C, Chen X, Kou L, et al. Selenium-Bifidobacterium longum as a delivery system of endostatin for inhibition of pathogenic bacteria and selective regression of solid tumor. *Exp Ther Med*. 2010; 1: 129e35.
 41. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Zitoun C, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. *Cell Metabol*. 2016; 24: 151e7.
 42. Cani PD, de Vos WM. Next-generation beneficial microbes: the case of Akkermansia muciniphila. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1765.
 43. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 9066e71.
 44. Schneeberger M, Everard A, Gomez-Valades AG, et al. Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep*. 2015; 5: 16643.
 45. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2018; 33: 88e98.
 46. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3^β regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 12204e9.
 47. Goloshchapov OV, Bakin EA, Kucher MA, et al. *Bacteroides fragilis* is a potential marker of effective microbiota transplantation in acute graft-versus-host disease treatment. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2020; 9(2): 47–59.
 48. Lukiw WJ. Bacteroides fragilis lipopolysaccharide and inflammatory signaling in alzheimer's disease. *Front Microbiol*. 2016; 7: 1544.
 49. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe*. 2016; 19: 731e43.
 50. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014; 159: 789e99.
 51. Miquel S, Martin R, Rossi O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol*. 2013; 16: 255e61.
 52. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*. 2017; 28: 1368e79.
 53. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018; 359: 97e103.
 54. Chang CJ, Lin CS, Lu CC, et al. Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nat Commun*. 2015; 6: 7489.
 55. Wu TR, Lin CS, Chang CJ, et al. Gut commensal Parabacteroides goldsteinii plays a predominant role in the anti-obesity effects of polysaccharides isolated from Hirsutella sinensis. *Gut*. 2019; 68(2): 248e62.
 56. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018; 359: 91e7.
 57. Pitt JM, Vetizou M, Gomperts Boneca I, et al. Enhancing the clinical coverage and anticancer efficacy of immune checkpoint blockade through manipulation of the gut microbiota. *Onco Immunology*. 2017; 6: e132137.
 58. Kolodzhieva V. V., YAfaev R. H., Ermolenko E. I., Suvorov A. N. Safety assessment of probiotics based on enterococcal strains. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2005; 1–2: M 63. (In Russ.)
Колоджиева В. В., Яфаев Р. Х., Ермоленко Е. И., Суворов А. Н. Оценка безопасности пробиотиков на основе штаммов энтерококков. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005; 1–2: М 63.
 59. Bondarenko V. M., Suvorov A. N., Vershinin A. E., et al. differences in the set of pathogenicity genes produced and isolated from patients strains of enterococci. *Biopreparaty*. 2008; 4: 3–6. (In Russ.)
Бондаренко В. М., Суворов А. Н., Вершинин А. Е. и др. Различия по набору генов патогенности производственных и выделенных от больных штаммов энтерококков. Биопрепараты. 2008; 4: 3–6.
 60. Vershinin A. E., Kolodzhieva V. V., Ermolenko E. I., et al. Genetic identification as a way to identify pathogenic and symbiotic strains of enterococci. *ZHurn Mikrobiol, Epidemiol Immunobiol*. 2008; 5: 83–87. (In Russ.)

- Вершинин А. Е., Колоджиева В. В., Ермоленко Е. И. и др. Генетическая идентификация как способ выявления патогенных и симбиотических штаммов энтерококков. Журн. Микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2008; 5: 83–87.
61. Marcinkovskaya I.V., Ermolenko E. I., Goncharov S. B., et al. Study of the antibacterial effect of probiotic enterococci in vivo. *Ross. Veterin. Zhurn. Melkie domashnie i dikiye zhivotnye*. 2006; 3:15–17. (In Russ.)
Марцинковская И.В., Ермоленко Е.И., Гончаров С.Б. и др. Изучение антибактериального действия пробиотических энтерококков in vivo. Рос. Ветерин. Журн. Мелкие домашние и дикие животные. 2006; 3: 15–17.
62. Voejkova A. V., Ermolenko E. I., Suvorov A. N. The effect of metabolites secreted by cultures of *Enterococcus* on the growth of *Mycoplasma*. *Tezisy VI Ross s'ezda vrachej-infekcionistov*. [Abstracts of the VI Ross Congress of Infectious Diseases Physicians]. SPb. 2003. 72 P. (In Russ.)
Воейкова А. В., Ермоленко Е. И., Суворов А. Н. Влияние метаболитов, выделяемых культурами энтерококка, на рост микоплазм. Тезисы VI Росс съезда врачей-инфекционистов, СПб. 2003: 72.
63. Suvorov A. N., Furaeva V. A., Ermolenko E. I. Antiviral effect of in vitro metabolites isolated by enterococcus and lactobacillus culture. *Tezisy VI Ross s'ezda vrachej-infekcionistov*. [Abstracts of the VI Ross Congress of Infectious Diseases Physicians], SPb. 2003. 371 P. (In Russ.)
Суворов А. Н., Фураева В. А., Ермоленко Е. И. Противовирусный эффект in vitro метаболитов, выделяемых культурами энтерококка и лактобацилл. Тезисы VI Росс съезда врачей-инфекционистов, СПб. 2003: 371.
64. Ermolenko E. I., CHernysh A. YU., Marcinkovskaya I. V., et al. Effect of probiotic enterococci on the growth of *Streptococcus agalactiae*. *Zhurn mikrobiol, e' pidemiol i immunol*. 2007; 5:73–77. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Черныш А. Ю., Марцинковская И. В. и др. Влияние пробиотических энтерококков на рост *Streptococcus agalactiae*. Журн микробиол, эпидемиол и иммунол. 2007; 5:73–77.
65. Ermolenko E. I., Marcinkovskaya I. V., Goncharov S. B., et al. Use of probiotic enterococci in the treatment of experimental colpitis caused by group b streptococci. *Materialy IX s'ezda Vseross. obshch. epidemiol., mikrobiol. i parazitol*. [Materials of the IX Congress of the All-Russia. total epidemiol., microbiol. and parasitol]. Moscow. 2007. pp. 298–299. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Марцинковская И. В., Гончаров С. Б. и др. Использование пробиотических энтерококков при лечении экспериментального кольпита, вызванного стрептококками группы В. Материалы IX съезда Всерос. общ. эпидемиол., микробиол. и паразитол., М. 2007: 298–299.
66. Ermolenko E. I., Marcinkovskaya I. V., Suvorov A. N. The influence of lactobacilli on the growth of *Proteus*. *Klinicheskoe pitanie*. 2007; 1–2: A4. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Марцинковская И. В., Суворов А. Н. Влияние лактобактерий на рост протея. Клиническое питание. 2007; 1–2: A4.
67. Ermolenko E. I., Marcinkovskaya I. V., Goncharov S. B., et al. Study of the antagonistic activity of probiotic enterococci in relation to *escherichia* in vivo. *Klinicheskoe pitanie*. 2007; 1–2: A41. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Марцинковская И. В., Гончаров С. Б. и др. Изучение антагонистической активности пробиотических энтерококков по отношению к эшерихиям in vivo. Клиническое питание. 2007; 1–2: A41.
68. CHernysh A. YU., Ermolenko E. I., Kolobov A. A., Suvorov A. N. Antibacterial activity of enterococci associated with the production of enterocytes. *Materialy Mezhdunar. Kongr. [Materials of the International Congress]*. Probiotiki, prebiotiki, sinbiotiki i funkcionāl'nye produkty pitaniya. *Fundamental'nye i klinicheskie aspekty*. [Probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods. Fundamental and clinical aspects]. SPb. 2007. A73. (In Russ.)
Черныш А. Ю., Ермоленко Е. И., Колобов А. А., Суворов А. Н. Антибактериальная активность энтерококков, связанная с выработкой энтероцитов. Материалы Междунар. Конгр. «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Фундаментальные и клинические аспекты», СПб. 2007: A73.
69. Ermolenko E. I., Furaeva V. A., Isakov V. A., et al. Inhibition of reproduction of herpes simplex virus type 1 by probiotic bacteria in the in vitro system. *Voprosy virusologii*. 2010; 4(55): 13–15. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Фураева В. А., Исаков В. А. и др. Угнетение репродукции вируса простого герпеса 1-го типа пробиотическими бактериями в системе *in vitro*. Вопросы вирусологии. 2010; 4(55): 13–15.
70. Ermolenko E. I., Alekhina G. G., Suvorov A. N. Antibacterial activity of *Enterococcus faecium* L3 in the presence of lactobacilli. *Tezisy Ross. nauchno-praktich. Konf. [Abstracts Ros. scientific and practical Conf] Uzlovye voprosy bor'by s infekciej*. [Key issues in the fight against infection]. SPb. 2004. pp.86–87. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Алехина Г. Г., Суворов А. Н. Антибактериальная активность *Enterococcus faecium* L3 в присутствии лактобацилл. Тезисы Рос. научно-практич. Конф. «Узловые вопросы борьбы с инфекцией», СПб. 2004: 86–87.
71. Suvorov A. N., Alekhina G. G. Dragee “Laminolact” – an effective tool for normalization of intestinal microbiocenosis. *Gastrobyulleten'*. 2001; 1: 24. (In Russ.)
Суворов А. Н., Алехина Г. Г. Драже «Ламинолакт» – эффективное средство для нормализации микробиоценоза кишечника. Гастробюллетень. 2001; 1: 24.
72. Bondarchuk S. V. Probiotic correction of dysbiotic disorders in patients with rheumatic diseases. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2002; 2–3: 30. (In Russ.)
Бондарчук С. В. Пробиотическая коррекция дисбиотических расстройств у больных ревматическими болезнями. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2002; 2–3: 30.
73. Simanenkov V. I., Nemirovskij V. S., Solov'eva O. I., Bovaeva D. I. Effect of Laminolact on microbiocenosis and the course of nonspecific ulcerative colitis. *Ross. zhurn. gastroe`nterol., gepatol., koloproktol*. Abstr. IX Ross. Gastroe`nterol. Week. 2003; S 21: M.67. (In Russ.)
Симаненков В. И., Немировский В. С., Соловьева О. И., Боваева Д. И. Влияние Ламинолакта на микробиоценоз и течение неспецифического язвенного колита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы IX Рос. Гастроэнтерол. Недели. 2003; Приложение № 21: М.67.
74. Suvorov A. N., Tkachenko E. I., Uspenskij Yu. P. Bowel dysbiosis. Guidelines for diagnosis and treatment. SPb. InformMed Publ., 2013, 270 p. (In Russ.)
Дисбиоз кишечника. – Руководство по диагностике и лечению. Под ред. А. Н. Суворова, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенского; СПб.: ИнформМед, 2013: 270 с.
75. Lo Skiavo L. A., Gonchar N. V., Fedorova M. S., et al. Protective effects of probiotic *Enterococcus faecium* L3

- on newborn infants' gut microbiota. Materialy` Yubil. XX Mezhdunar. kongr. detsk. gastroe`nterol. Rossii i stran SNG «Aktual`ny`e problemy` abdominal`noj patologii u detej», M. 2013: 30–32. (In Russ.)
- Ло Скиаво Л. А., Гончар Н. В., Федорова М. С. и др. Протекторное влияние пробиотика *Enterococcus faecium* L3 на микробиоту кишечника новорожденных детей. Материалы Юбил. XX Междунар. конгр. детск. гастроэнтерол. России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», М. 2013: 30–32.
76. Abdurasulova I. N., Tarasova E. A., Bisaga G. N., et al. Dysbiosis in multiple sclerosis and its correction by *Enterococcus faecium* L3. National team material. AllRos. scientific and practical. conf. "Actual problems of modern neurology and psychiatry". SPb. 2015:7–8. (In Russ.)
- Абдурасулова И. Н., Тарасова Е. А., Бисага Г. Н. и др. Дисбиоз при рассеянном склерозе и его коррекция *Enterococcus faecium* L3. Сборн. материал. ВсеРос. научно-практ. конф. «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии», СПб. 2015:7–8.
77. Neverov V. A., Remezov A. P., Suvorov A. N., et al. Biocorrection therapy for patients with chronic chlamydia urogenital infection. Materials XXXI scientific and practical. conf. dermatovenerol., obstetrician-pinecol. and urol. SPb. 1996: 51–52. (In Russ.)
- Неверов В. А., Ремезов А. П., Суворов А. Н. и др. Биокорректирующая терапия больных хронической хламидийной урогенитальной инфекцией. Материалы XXXI научно-практ. конф. дерматовенерол., акушер-пинекол. и урол., СПб. 1996: 51–52.
78. Simanenkov V. I., Suvorov A. N., Zaharenko S. M., et al. Post-infectious irritable bowel syndrome: is there a place in probiotic therapy? *Infekcionny`e bolezni*. 2009; 7(3): 68–75. (In Russ.)
- Симаненков В. И., Суворов А. Н., Захаренко С. М. и др. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: есть ли место в терапии пробиотикам? *Инфекционные болезни*. 2009; 7(3): 68–75.
79. Ivanovskij V. B., Vostryakova T. G. Gut microbiocenosis in patients with pulmonary tuberculosis and experience of probiotics application in correction of its disturbance. Materials` Sankt-Peterburg. med. Assambl. «Vrach-provizor-pacient». 2004: 41–42. (In Russ.)
- Ивановский В. Б., Вострякова Т. Г. Микробиоценоз кишечника у больных легочной формой туберкулеза и опыт применения пробиотиков в коррекции его нарушения. Материалы Санкт-Петербургск. медиц. ассамбл. «Врач-провизор-пациент». 2004: 41–42.
80. Lobzin Yu. V., Zaharenko S. M., Shishkin M. K., Nosachev S. L. Application of Laminolact in complex therapy of infectious patients. *Gastro-byulleten`*. 2000; no. S 1: 51. (In Russ.)
- Лобзин Ю. В., Захаренко С. М., Шишкин М. К., Носачев С. Л. Применение Ламинолакта в комплексной терапии инфекционных больных. *Гастро-бюллетень*. 2000; Приложение № 1: 51.
81. Zaharenko S. M. Tactics for the use of bacteriopreparations in intestinal dysbioses. Abstr.` VI Ross.-Ital. scientific. conf. "Infectious diseases: diagnosis, treatment, prevention. SPb. 2000: 93–94. (In Russ.)
- Захаренко С. М. Тактика применения бактериопрепаратов при дисбиозах кишечника. Тезисы VI Рос.-Итал. научн. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика», СПб. 2000: 93–94.
82. Poznyak A. L., Petrov L. N., Suvorov A. N., et al. Program of biocorriginating therapy in patients with chlamydia with systemic manifestations. Abstracts VI Ros.-Ital. scientific. conf. Infectious Diseases: Diagnostics, Treatment, Prevention. SPb. 2000. 200 P. (In Russ.)
- Позняк А. Л., Петров Л. Н., Суворов А. Н. и др. Программа биокорректирующей терапии у больных хламидиозами с системными проявлениями. Тезисы VI Рос.-Итал. научн. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика», СПб.. 2000: 200.
83. Bovaeva D. I., Solov`eva O. I. Eradication of Helicobacter Pylori on the background of therapy with Laminolact pills. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2003; S. 21: M22. (In Russ.)
- Боваева Д. И., Соловьёва О. И. Эрадикация Helicobacter Pylori на фоне терапии драже Ламинолакт. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* Матер. IX Рос. Гастроэнтерол. Недели. 2003; Прилож. № 21: М 22.
84. Simanenkov V. I., Zaharova N. V., Bovaeva D. I., et al. CagA status of Helicobacter Pylori and efficacy of ejaculation therapy. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2004; 1: 11. (In Russ.)
- Симаненков В. И., Захарова Н. В., Боваева Д. И. и др. CagA-статус Helicobacter Pylori и эффективность эрадикационной терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004; 1: 11.
85. Radchenko V. G. Disorders of intestinal microbiocenosis and its correction in patients with chronic liver diseases with intrahepatic cholestasis syndrome. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2004; 2–3: M120. (In Russ.)
- Радченко В. Г. Нарушения кишечного микробиоценоза и его коррекция у больных хроническими заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004; 2–3: M120.
86. Simanenkov V. I., Suvorov A. N. Helicobacter Pylori as a causative agent of gastrointestinal diseases. Pathogenicity genetics. Possibility of radiation using probiotics. Lecture for doctors. SPb. 2006, 12 p. (In Russ.)
- Симаненков В. И., Суворов А. Н. Helicobacter Pylori как возбудитель заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генетика патогенности. Возможность эрадикации с использованием пробиотиков. Лекция для врачей. СПб.: 2006, 12 с.
87. Kalinina E. Yu., Baryshnikova N. V. Efficacy of probiotics in the treatment of chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter Pylori. Collection of articles. State of the environment and health of the population of the North-West region. SPb. SPbGMA im. I. I. Mechnikov Publ. 2006. pp.85–86. (In Russ.)
- Калинина Е. Ю., Барышникова Н. В. Эффективность использования пробиотиков в лечении хронического гастродуоденита, ассоциированного с Helicobacter Pylori. Сб. статей «Состояние окружающей среды и здоровье населения Северо-Западного региона». СПб: СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2006: 85–86.
88. Bary`shnikova N. V., Belousova L. N. Efficacy of the probiotic strain Enterococcus faecium L3 in the therapy of chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter Pylori. Collection of articles. Act. question healthier children and adolescents with help. hospital-replacing technologies. SPb. InformMed Publ. 2014. pp.150–156. (In Russ.)
- Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Эффективность пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 в терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с Helicobacter Pylori. Сб. статей «Акт. вопр. оздоровл. детей и подростков с пом. стационарзамещающих технологий». СПб: ИнформМед, 2014: 150–156.

89. Uspenskij Yu.P., Bary'shnikova N.V. Optimizing treatment of diseases associated with *H. pylori* infection, taking into account current recommendations. Collection of articles. Act. question healthier children and adolescents with help. hospital-replacing technologies. SPb. InformMed Publ. 2016. pp.37–48. (In Russ.)
Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, с учетом современных рекомендаций. Сб. статей. «Акт. вопр. оздоровления детей и подростков с пом. стационарзамещающих технологий». СПб: ИнформМед, 2016. С. 37–48.
90. Suvorov A.N., Bary'shnikova N.V., Svarval' A.V., Niyazov R.M. Possibilities of certain probiotic strains in the in vitro and in vivo extraction of *Helicobacter pylori*. *Farmateka*. 2018; 2: 74–78. (In Russ.)
Суворов А.Н., Барышникова Н.В., Сварваль А.В., Ниязов Р.М. Возможности некоторых пробиотических штаммов в эрадикации *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo. *Фарматека*. 2018; 2: 74–78.
91. Simanenkov V.I., Suvorov A.N., Solov'eva O.I. Possibilities for probiotic therapy in nonspecific ulcerative colitis. *Vestnik SPbGU. Ser. 11: Medicina*. 2009; 2: 54–60. (In Russ.)
Симаненков В.И., Суворов А.Н., Соловьева О.И. Возможности пробиотической терапии при неспецифическом язвенном колите. *Вестник СПбГУ. Сер. 11: Медицина*. 2009; 2: 54–60.
92. Bary'shnikova N.V., L'nyavina V.M., Gajkovaya L.B., et al. Dynamics of some indicators of general and local immunity against the background of the use of the probiotic Laminolact in patients with chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter Pylori*. *Gastroe'nterologiya Sankt-Peterburga*. 2006; 1–2: M12. (In Russ.)
Барышникова Н.В., Льявина В.М., Гайковая Л.Б. и др. Динамика некоторых показателей общего и местного иммунитета на фоне использования пробиотика «Ламинолакт» у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter Pylori*. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2006; 1–2: M12.
93. Simanenkov V.I., Nemirovskij V.S., Solov'eva O.I., et al. Role of bowel dysbiosis and interferon status in the treatment of nonspecific ulcerative colitis. *Gastroe'nterologiya Sankt-Peterburga*. 2004; 2–3: M134. (In Russ.)
Симаненков В.И., Немировский В.С., Соловьева О.И. и др. Роль дисбиоза кишечника и интерферонового статуса в лечении неспецифического язвенного колита. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004; 2–3: M134.
94. Ermolenko E.I., Tarasova E.A., Ivanova A.M., et al. Effects of probiotic lactobacilli and enterococci on gut microbiota and immune system of rats with dysbiosis. *Vestnik SPbGU*. 2013; 2: 185–194. (In Russ.)
Ермоленко Е.И., Тарасова Е.А., Иванова А.М. и др. Влияние пробиотических лактобацилл и энтерококков на микробиоту кишечника и иммунную систему крыс с дисбиозом. *Вестник СПбГУ. Сер.11. 2013; Вып.2: 185–194.*
95. L'nyavina V.M., Uspenskij Yu.P., Alexina G.A., Suvorov A.N. Use of probiotics as a factor to correct lipid metabolism in coronary heart disease. Collection of articles. Innovative technologies for managing human health and longevity. SPb. 2010: 24–28. (In Russ.)
Льявина В.М., Успенский Ю.П., Алехина Г.А., Суворов А.Н. Использование пробиотиков как фактора коррекции липидного обмена при ишемической болезни сердца. Сб. статей «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека», СПб. 2010: 24–28.
96. Abdurasulova I.N., Matsulevich A.V., Kirik O.V., et al. The protective effect of *Enterococcus faecium* L-3 in experimental allergic encephalomyelitis in rats is dose-dependent. *Nutrafoods*. 2019; 1:1–11.
97. Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Ermolenko E.I., et al. Prospects for treatment of multiple sclerosis with probiotics. *Zhurn. Patogenez*. 2014; 12(3): 33–34. (In Russ.)
Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Ермоленко Е.И. и др. Перспективы лечения рассеянного склероза пробиотиками. *Журн. Патогенез*. 2014; 12(3): 33–34.
98. Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Maczulevich A.V., et al. Immunomodulatory properties of *Enterococcus faecium* L3 copaxone and memantine in experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Med. Immunol*. 2015; S 17: 81–82. (In Russ.)
Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Мацулевич А.В. и др. Иммуномодулирующие свойства копаксона *Enterococcus faecium* L3 и мемантина при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите у крыс. *Мед. Иммунол*. 2015; 17 (Спец. вып.): 81–82.
99. Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Bisaga G.N., et al. Dysbiosis in multiple sclerosis and its correction by *Enterococcus faecium* L3. Collection of mater. AllRos. scientific and practical. conf. Act. probl. modern neurol. and a psychiatrist. SPb. 2015: 7–8. (In Russ.)
Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Бисага Г.Н. и др. Дисбиоз при рассеянном склерозе и его коррекция *Enterococcus faecium* L3. Сб. матер. ВсеРос. научно-практ. конф. «Акт. пробл. совр. неврол. и психиатр.», СПб. 2015: 7–8.
100. Maczulevich AV, Abdurasulova IN, Tarasova E.A., et al. Effect of *Enterococcus faecium* L3 course application on the psychoemotional state of patients with multiple sclerosis. *Medicz. Akadem. Zhurn*. 2017; 13(3):38–46. (In Russ.)
Мацулевич АВ, Абдурасулова ИН, Тарасова Е.А. и др. Влияние курсового применения *Enterococcus faecium* L3 на психоэмоциональное состояние пациентов с рассеянным склерозом. *Медиц. Академ. Журн*. 2017; 13(3):38–46.
101. Ermolenko E.I., Milyuxina I.V., Alexina G.G., et al. Gut microbiota before and after probiotic enterococci administration in Parkinson's disease. *Probl. medicz. mikol*. 2018; 20(2): 68. (In Russ.)
Ермоленко Е.И., Милыхина И.В., Алехина Г.Г. и др. Микробиота кишечника до и после введения пробиотических энтерококков при болезни Паркинсона. *Пробл. медиц. микол*. 2018; 20(2): 68.
102. Shutko A.N., Alexina G.G., Suvorov A.N. The effect of taking a complex food product Laminolact honey on the condition of oncological patients after radiation therapy and cytostatic therapy. Mater. scientific and practical. conf. "Siberian standard of living: food ecology. Novosibirsk. 1998. pp.81–82. (In Russ.)
Шутко А.Н., Алехина Г.Г., Суворов А.Н. Влияние приема комплексного пищевого продукта Ламинолакт медовый на состоянии онкологических больных после лучевой терапии и терапии цитостатиками. Матер. научно-практ. конф. «Сибирский стандарт жизни: экология питания». Новосибирск; 1998: 81–82.
103. Shutko A.N., Filatova E.I., Alexina G.G., Suvorov A.N. Application of a new therapeutic agent "Laminolact Honey" in integrated therapy of oncological patients. Abstracts of All-Russia. conf. Probiotics and probiotic products in the prevention and treatment of the most common human diseases. M. 1999. pp.55–56. (In Russ.)

- Шутко А. Н., Филатова Е. И., Алехина Г. Г., Суворов А. Н. Применение нового лечебно-профилактического средства «Ламинолакт медовый» в комплексной терапии онкологических больных. Тезисы ВсеРос. конф. «Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека». М. 1999: 55–56.
104. Manixas G. M., Smirnova I. I., Filatova E. I., et al. Treatment and prevention of radiation enterocolitis in patients with uterine body cancer. Abstracts Annual Ros III. Oncol. Conf. SPb. 1999. pp.146–147. (In Russ.)
Манихас Г. М., Смирнова И. И., Филатова Е. И. и др. Лечение и профилактика лучевого энтероколита у больных раком тела матки. Тезисы III Ежегод. Рос. Онкол. конф., СПб. 1999: 146–147.
105. Smirnova I. I., Filatova E. I., Suvorov A. N., By' linskaya E. N. Experience in the use of the treatment and prophylactic dragee "Honey Laminolact" in the radiation treatment of patients with uterine body cancer. *Vopr. onkol.* 2000; 46(6): 748–750. (In Russ.)
Смирнова И. И., Филатова Е. И., Суворов А. Н., Былинская Е. Н. Опыт применения лечебно-профилактического драже «Ламинолакт медовый» при лучевом лечении больных раком тела матки. *Вопр. онкол.* 2000; 46(6): 748–750.
106. Filatova E. I., Smirnova I. I., By' linskaya E. N., Suvorov A. N. Role of immunomodulatory therapy and probiotic therapy in the integrated prevention of radiation responses. available at: <https://avena.ru/research-06-14> (In Russ.)
Филатова Е. И., Смирнова И. И., Былинская Е. Н., Суворов А. Н. Роль иммуномодулирующей терапии и пробиотикотерапии в комплексной профилактике лучевых реакций. <https://avena.ru/research-06-14>
107. Sokolova M. I., Akimov A. A., Shishkina Yu. A., et al. Clinical features and rehabilitation of children with protein-energy deficiency from socially disadvantaged families. *Pediatrics*. 2013; 4(2): 70–74. (In Russ.)
Соколова М. И., Акимов А. А., Шишкина Ю. А. и др. Клинические особенности и реабилитация детей с белково-энергетической недостаточностью из социально неблагополучных семей. *Педиатрия.* 2013; 4(2): 70–74.
108. Lo Skiavo L. A., Gonchar N. V., Fedorova M. S., et al. Protective effects of *Enterococcus faecium* probiotic L3 on newborn infants' gut microbiota. *Mater. Anniversary. XX Intern. kong. childish. gastroenterologist. Russia and CIS countries. Act. probl. abdomin. patol. in children. Moscow. 2013.* pp.30–32. (In Russ.)
Ло Скиаво Л. А., Гончар Н. В., Федорова М. С. и др. Протекторное влияние пробиотика *Enterococcus faecium* L3 на микробиоту кишечника новорожденных детей. *Матер. Юбил. XX Междунар. конгр. детск. гастроэнтерол. Рос. и стран СНГ «Акт. пробл. абдо-мин. патол. у детей».* М., 2013: 30–32.
109. Gonchar NV, Alekhina LA, Suvorov AN. [Probiotic strains of enterococci as a means of therapy and prophylaxis of intestinal diseases in children (review of literature)]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013;(1):74–8. (in Russ) PMID: 23951904.
Гончар Н. В., Алехина Л. А., Суворов А. Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013; 1: 74–78.
110. Lo Skiavo L. A., Gonchar N. V., Suvorov A. N. Effect of *Enterococcus faecium* probiotic L3 on prematurity intestinal microflora and antibiotic therapy outcomes. *Disk Soyuza pediatrov RF (SPb otделение). Materials V Russian Forum with international part. "Pediatrics of St. Petersburg: experience, innovations, achievements. SPb. 2013.* pp.89–90. (In Russ.)
Ло Скиаво Л. А., Гончар Н. В., Суворов А. Н. Влияние пробиотика *Enterococcus faecium* L3 на микрофлору кишечника недоношенных детей и исходы антибиотикотерапии. *Диск Союза педиатров РФ (СПб отделение). Матер. V Рос. Фор. с междунар. участ. «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения».* СПб., 2013: 89–90.
111. Lo Skiavo L. A., Gonchar N. V., Fedorova M. S., Suvorov A. N. Dynamics of *Clostridium* contamination and persistence as part of the gut microbiota in newborn infants during antibiotic therapy and ingestion of the probiotic strain *Enterococcus faecium* L3. *Antibiotiki i ximioterapiya.* 2013; 58(11–12): 13–18. (In Russ.)
Ло Скиаво Л. А., Гончар Н. В., Федорова М. С., Суворов А. Н. Динамика контаминации и персистенции *Clostridium difficile* в составе микробиоты кишечника у новорожденных детей во время антибиотикотерапии и приема пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3. *Антибиотики и химиотерапия.* 2013; 58(11–12): 13–18.
112. Lo Skiavo L. A., Gonchar N. V., Suvorov A. N., et al. The importance of probiotic use in reducing the incidence of infectious complications in preterm infants. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2014; 59(1–2): 29–34. (In Russ.)
Ло Скиаво Л. А., Гончар Н. В., Суворов А. Н. и др. Значение использования пробиотика в снижении частоты инфекционных осложнений у недоношенных детей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2014; 59(1–2): 29–34.
113. Gonchar N. V., Lo Skiavo L. A., Suvorov A. N., Fedorova M. S. Optimization of nursing of premature newborns with very low body weight using a probiotic strain of enterococcus. *Study method. SPb. SZGMU im. I. I. Mechnikov Publ.* 2014. 25 p. (In Russ.)
Гончар Н. В., Ло Скиаво Л. А., Суворов А. Н., Федорова М. С. Оптимизация выхаживания недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела с использованием пробиотического штамма энтерококка. *Учеб.-метод. пос. СПб.: СЗГМУ им. И. И. Мечникова.* 2014: 25 с.
114. Gonchar N. V., Lo Skiavo L. A., Alexina G. G. Nutritive properties of the probiotic strain of enterococcus when used in preterm newborns. *Ros. zhurn. gastroe`nterol., gepatol., koloproktol.* 2015; 25(5): 94. (In Russ.)
Гончар Н. В., Ло Скиаво Л. А., Алехина Г. Г. Нутритивные свойства пробиотического штамма энтерококка при использовании у недоношенных новорожденных. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015; 25(5): 94.
115. Gonchar N. V., Lo Skiavo L. A., Suvorov A. N., et al. Clinical and pharmacoeconomic feasibility of using a probiotic strain of enterococcus in a comprehensive nursing program for premature infants. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2015; 12(1): 22–29. (In Russ.)
Гончар Н. В., Ло Скиаво Л. А., Суворов А. Н. и др. Клиническая и фармакоэкономическая целесообразность использования пробиотического штамма энтерококка в комплексной программе выхаживания недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12(1): 22–29.

116. Gonchar N. V., Maryshev V.P., Churkova T. V., et al. Improvement of trophological status and quality of life in children of the first year of life against the background of using the probiotic strain of enterococcus in nutrition. *Vestnik SPbGU, «Medicina»*. 2016; 1: 82–93. (In Russ.)
Гончар Н. В., Марышев В. П., Чуркова Т. В. и др. Улучшение показателей трофооргического статуса и качества жизни у детей первого года жизни на фоне использования в питании пробиотического штамма энтерококка. *Вестник СПбГУ, Сер. 11 «Медицина»*. 2016; Вып. 1: 82–93.
117. Gonchar N. V., Maryshev V. P., Churkova T. V., et al. Trophological status and quality of life in infants administered probiotic enterococci. *Nutrafoods*. 2017; 16: 13–17.
118. Simanenkov V. I., Bakulina N. V., Tixonov S. V., et al. Efficacy and safety of autoprobiotic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical alphabet*. 2020; 30: 48–53. (In Russ.)
Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Тихонов С. В. и др. Эффективность и безопасность аутопробиотической терапии пациентов с сахарным диабетом второго типа. *Медиц. алфавит*. 2020; 30: 48–53.
119. Dolgov G. V., Czvelev Yu. V., Malinin V. V. Bioregulatory therapy in obstetrics and gynecology. SPb. Foliant Publ., 2004. 141 p. (In Russ.)
Долгов Г. В., Цвелев Ю. В., Малинин В. В. Биорегулирующая терапия в акушерстве и гинекологии. СПб, изд-во «Фолиант». 2004; 141 с.
120. Vojtova E. V., Suvorov A. N., Vostryakova T. G., Grabovskaya K. B. Experience of probiotic application in dermatology. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2004; 2–3: 27. (In Russ.)
Войтова Е. В., Суворов А. Н., Вострякова Т. Г., Грабовская К. Б. Опыт применения пробиотика в дерматологии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004; 2–3: 27.
121. Kovaleva T. G. Use of laminolact for prevention and treatment of genital infection in pregnant women. Probiotiki novogo pokoleniya. SPb. Kopi-Servis Publ. 2003. pp.65–66. (In Russ.)
Ковалева Т. Г. Применение ламиналакта для профилактики и лечения генитальной инфекции у беременных. Пробиотики нового поколения; СПб: Копи-Сервис. 2003: 65–66.
122. Shangin A. B. Use of the latest probiotics in correcting copulatory dysfunctions in men. Materials conf. Men's health and longevity. Moscow. 2004. pp.127–128. (In Russ.)
Шангин А. Б. Использование новейших пробиотиков в коррекции копулятивных дисфункций у мужчин. Матер. конф. «Мужское здоровье и долголетие», М. 2004:127–128.
123. Suvorov A. N., Alexina G. G. Possibilities of using Enterococcus faecium L3-based probiotics in gerontology. Materials of the conference Intern. scientific and practical. conf. Innovative technologies for managing human health and longevity. SPb. 2010. pp.14–19. (In Russ.)
Суворов А. Н., Алехина Г. Г. Возможности использования пробиотиков на основе Enterococcus faecium L3 в геронтологии. Матер. Междунар. научно-практ. конф. «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека», СПб. 2010: 14–19.
124. Gunina L. M., Bezuglaya V. V. Effect of probiotic functional product Laminolact on cardiovascular functional state under exercise. Materials of the international conference. St. Petersburg-Gastro – 2011. SPb. 2011. pp.125. (In Russ.)
Гунина Л. М., Безуглая В. В. Влияние пробиотического функционального продукта Ламинолакт на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке. Матер. междунар. фор. «Санкт-Петербург-Гастро – 2011», СПб. 2011:125.
125. Gunina L. Modern probiotic functional products in the practice of training athletes. *Nauka v olimpijskom sporte*. 2015; 3:26–33. (In Russ.)
Гунина Л. Современные пробиотические функциональные продукты в практике подготовки спортсменов. *Science in Olympic sports*. 2015; 3:26–33.
126. Suvorov A. V., Alexina G. G. Clinical and prophylactic possibilities of using Enterococcus faecium L3-based probiotics. Materials of the international Forum. St. Petersburg-Gastro – 2010. SPb. 2010. pp.85. (In Russ.)
Суворов А. В., Алехина Г. Г. Клинические и профилактические возможности использования пробиотиков на основе Enterococcus faecium L3. Матер. междунар. научн. фор. «Санкт-Петербург-Гастро – 2010», СПб. 2010: 85.
127. Ermolenko E. I., Sviridov D. A., Kotyleva M. P., Karaseva A. B., Ermolenko K. D., Solovyov O..., Simanenkov V. I., Suvorov A. N. Correction of rats intestinal dysbiosis using indigenous recombinant strains of enterococci and duration of their persistence in intestinal microbiocenosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(12):65–69. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Свиридов Д. А., Котылева М. П. и др. Коррекция дисбиоза кишечника крыс индигенными рекомбинатными штаммами энтерококков и длительность их персистенции в составе кишечного микробиоценоза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 12(136): 65–69.
128. Ermolenko E. I., Bui T. L. A., Karaseva A. B., et al. Characteristic of Enterococci isolated from Intestines of the People with Irritable Bowel Syndrome in Vietnam and Russia. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017; 1: 119–119b. (in Russ)
129. Ermolenko E. I., Bui T. L. A., Karaseva A. B., et al. Characteristic of Enterococci isolated from Intestines of the People with Irritable Bowel Syndrome in Vietnam and Russia. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017; 1: 119–119b.
130. Gromova L. V., Ermolenko E. I., Dmitrieva Yu. V., et al. Effect of probiotic and autoprobiotic Enterococci on digestion in the gut at correction of experimental dysbiosis in rats. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017; 1: 121–121b. (In Russ.)
131. V. I. Simanenkhov, A. N. Suvorov, O. I. Solov'eva, et al., Patent 2546253 RF, "A means of obtaining a personalized autoprobiotic product and a means of treating irritable bowel syndrome using this product", subm. April 25, 2013, reg. in RF State Register of Inventions March 2, 2015.
132. Ermolenko E. I., Erofeev N. P., Zacharova L. B., et al. Features of microbiota content and intestinal motility after the correction of experimental dysbiosis with probiotic and autoprobiotic enterococci. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):89–96. (In Russ.)
Ермоленко Е. И., Ерофеев Н. П., Захарова Л. Б. и др. Особенности состава микробиоты и моторики кишечника после коррекции экспериментального дисбиоза пробиотическими и аутопробиотическими энтерококками. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 7(143): 89–96.
133. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalised Microbiota. *Front Microbiol*. 2018; 9: 1869.