

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ И АУТОПРОБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Соловьева О.И.¹, Симаненков В.И.¹, Суворов А.Н.², Ермоленко Е.И.², Шумихина И.А.¹, Свиридо Д.А.¹

¹ ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» МЗ РФ

THE USE OF PROBIOTICS AND AUTOPROBIOTICS IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Solov'eva O.I.¹, Simanenkov V.I.¹, Suvorov A.N.², Ermolenko E.I.², Shumihina I.A.¹, Svirido D.A.¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² FSBIS Institute of Experimental Medicine

Симаненков Владимир Ильич — д.м.н., профессор зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии

Суворов Александр Николаевич, доктор мед.наук, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий

Ермоленко Елена Игоревна — зав. лабораторией биомедицинской микробиологии отдела микробиологии; профессор медицинского факультета

Соловьева Ольга Ивановна — к.м.н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии

Шумихина Ирина Александровна — ассистент кафедры терапии и клинической фармакологии

Свиридо Дмитрий Александрович — аспирант кафедры терапии и клинической фармакологии

Работа поддержана грантом РФФИ 16-15-10085

Суворов Александр Николаевич
Suvorov Aleksander N.
alexander_suvorov1@hotmail.com

Резюме

В обзоре литературы аргументируется, что пробиотическая терапия может повысить эффективность стандартных схем ведения пациентов с СРК. Персонализированная терапия аутопробиотиком доказала свои преимущества перед лечением промышленными штаммами. Вопросы аутопробиотической терапии требуют дальнейшего изучения (применение иных аутопробиотических штаммов, возможность применения аутопробиотических коктейлей, расширение спектра нозологических форм).

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, пробиотики, аутопробиотики, *Enterococcus faecium*, дисбиоз, микробиота

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 115–120

Summary

The literature review argued that probiotic therapy can increase the effectiveness of standard schemes for management of patients with IBS. Personalized therapy autoprobiotics proved its benefits before treatment of industrial strains. Questions autoprobiotics therapy require further study (the use of other strains of autoprobiotics, the possibility of autoprobiotics of cocktails, expanding the range of nosological forms).

Key words: irritable bowel syndrome, probiotics, autoprobiotics, *Enterococcus faecium*, dysbiosis, microbiota

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 115–120

Одним из наиболее частых функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта является синдром раздраженной толстой кишки (СРК).

Его распространенность составляет от 10 до 20% взрослого населения индустриально развитых стран с тенденцией к росту заболеваемости на 1% в год. Наиболее часто заболевание поражает трудоспособное население – средний возраст пациентов 20–40 лет с соотношением женщин и мужчин 2:1 [1, 2]. Согласно Римским критериям IV пересмотра, СРК – это функциональное расстройство кишечника, при

котором рецидивирующие боли в животе ассоциированы с дефекацией или с изменением ритма дефекации. Как правило, при этом наблюдаются нарушение опорожнения кишечника (запор, диарея или их чередование) и кишечное вздутие или распирание. Симптомы должны наблюдаться не менее 3-х последних месяцев и начинаться за 6 месяцев до постановки диагноза. При этом критериями является наличие рецидивирующей абдоминальной боли, возникающей, минимум 1 день в неделю в последние 3 месяца, сочетающейся с 2 и более признаками:

- Связанная с дефекацией
- Ассоциированная с изменением частоты стула
- Ассоциированная с изменением формы (внешнего вида) стула [3].

Симптомы СРК могут существовать длительное время, часто сочетаются с другими функциональными расстройствами и способны серьезно ухудшать качество жизни пациентов. Заболевание наносит большой экономический ущерб обществу как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по непрямым показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности [1].

СРК – это заболевание со сложным патогенезом, включающим висцеральную гиперчувствительность, различные нарушения моторики ЖКТ, повышенную проницаемость кишечного барьера, иммунную активацию, изменения микробиоты, а также нарушение взаимодействия между мозгом и кишечником. Генетические, психосоциальные особенности пациента, некоторые факторы окружающей среды могут повышать риск развития СРК [3].

Наиболее полно в настоящее время объясняет развитие СРК биопсихосоциальная модель, согласно которой ведущая роль в этиопатогенезе заболевания отводится психосоциальному и психоэмоциональному фактору, неустойчивости структур центральной нервной системы к стрессовому влиянию, возникновению висцеральной гиперестезии, гипералгезии и аллодинии [4].

Фармакологическая терапия СРК представлена в Римских критериях IV в виде рекомендуемого перечня лекарственных препаратов, составленного в зависимости от их влияния на тот или иной ведущий клинический симптом заболевания. Для лечения диарейного варианта СРК предложены опиоидные агонисты, секвестранты желчных кислот, антибиотики и 5-НТЗ антагонисты. Для лечения констипационного симптома при СРК в новых Римских критериях рекомендуется применять псилиум, полиэтиленгликоль, активаторы хлорных каналов и агонисты гуанилатциклазы С [3].

Последние годы значительное внимание уделяется проблемам нарушения кишечного микробиоценоза у больных с СРК, что позволило выделить отдельную форму СРК – постинфекционный синдром раздраженной толстой кишки.

Выделение из группы СРК постинфекционного синдрома раздраженной толстой кишки, определение СРК как одной из причин нарушения в микробиоценозе кишечника и роль дисбиоза в поддержании патологического процесса в толстой кишке послужили основанием для попыток применения пробиотической терапии в комплексном лечении СРК [4].

Действие пробиотиков при СРК осуществляется за счет:

- предотвращения адгезии и размножения чужеродных микробов;
- продукции антимикробных субстанций (бактериоцинов, органических кислот, лизоцима, проглутамата, пероксида, закись азота и др.);
- конкуренции за пищевые субстраты;

- продукции цитопротективных веществ (аргинин, глутамин, полиамины);
- ацидификации толстокишечного содержимого;
- модуляции иммунного ответа на патогены (синтез sIgA, IgG, повышение синтеза макрофагами и Т-клетками цитокинов, усиление фагоцитоза; хоминг-эффект);
- продукции ферментов – гидролиз клетчатки, белков, жиров, крахмала, деконъюгация желчных кислот;
- синтеза витаминов, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот;
- укрепления цитоскелета (экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюдина);
- снижения проницаемости слизистой оболочки (фосфорилирование белка межклеточных соединений);
- повышения синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3);
- стимуляции синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста (EGF);
- увеличения синтеза полиаминов [5,6].

Продукты метаболизма микроорганизмов, входящих в состав пробиотиков, – короткоцепочечные жирные кислоты, служат источником питания и энергии эпителиоцитов и стимулируют моторику кишечника. Выявлена способность метаболитов бактерий влиять на кальциевые каналы в толстой кишке и усиливать сократительный эффект гладкой мускулатуры. Образование осмотических активных субстанций (органических кислот) приводит к снижению рН и стимуляции моторики. Некоторые микроорганизмы, например *L. acidophilus*, оказывают сопоставимый с морфином анальгезирующий эффект при абдоминальной боли, сопровождающийся увеличением экспрессии каннабиноидных и опиоидных μ -рецепторов в эпителиальных клетках, выстилающих кишечник [7,8].

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе появилось много публикаций, посвященных вопросам перспективности использования пробиотиков в терапии СРК.

Так, в исследовании Halpern и соавт. был использован инактивированный пробиотический штамм *L. acidophilus* (штамм LB). В этом исследовании участвовали 18 больных, которые в течение 6 недель получали пробиотик или плацебо с последующим 2-недельным периодом «очищения» и повторением 6-недельного цикла терапии. Клиническое состояние больных оценивалось при помощи опросника. Авторы этого исследования пришли к выводу о том, что пробиотический продукт продемонстрировал статистически значимый терапевтический эффект у 50 % больных [7].

В другом исследовании, проведенном с участием 40 больных, в течение 4 недель оценивали фруктовый напиток, содержащий *L. plantarum* (штамм 99V). Все больные, получавшие активный продукт, отмечали облегчение абдоминальных болей. Улучшение общих симптомов СРК наблюдали у 95 % больных в группе, получавшей лактобациллы, и у 15 % больных в контрольной группе, получавшей плацебо [8,9].

N пац-в	Штаммы пробиотиков	результат	p	Источник
100	<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 102, <i>L. delbrueckii lactis</i> LA 103, <i>Streptococcus salivarius thermophilus</i> LA 104	Уменьшение симптомов СРК: пробиотик 42.6%; плацебо 42.3%. Уменьшение абдоминальной боли: пробиотик -41.9%; плацебо -24.2%	> 0.05 0.048	Drouault-Holowacz <i>et al.</i> [14]
298	<i>Escherichia coli</i> DSM17252 (Symbioflor)	Уменьшение симптомов СРК: пробиотик 18.2%; плацебо 4.7%. Уменьшение абдоминальной боли: пробиотик -18.9%; плацебо -6.7%	0.0016 0.0004	Enck <i>et al.</i> [15]
86	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> Lc705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 (Gefilus MAX)	Композитная шкала симптомов СРК (боль, вздутие, метеоризм и урчание) – уменьшение: пробиотик - 37%; плацебо -9%	0.0083	Kajander <i>et al.</i> [16]
48	<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> , <i>B. infantis</i> subsp. <i>infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> (VSL#3)	Шкала выраженности вздутия пробиотик 31.3; плацебо 38.5	0.11	Kim <i>et al.</i> [17]
74	<i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> F19, <i>L. acidophilus</i> La5, <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 (Cultura)	Уменьшение симптомов СРК пробиотик 38%; плацебо 27%	0,3	Simrén <i>et al.</i> [18]
362	<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> 35624 (Bifantis/Align) 3 группы: 1×10^6 , 1×10^8 or 1×10^{10} CFU	Уменьшение балла по шкале боли/дискомфорта Только в группе 1×10^8 CFU Пробиотик -0.89 Плацебо -0.58	0.023	Whorwell <i>et al.</i> [19]
267	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DN-173 010 (Activia)	Выраженность дискомфорта Через 3 недели: пробиотик 65.2%; плацебо 47.7%; через 6 недель: пробиотик 63.0%; плацебо 56.8%	0.003 >0.05	Guyonnet <i>et al.</i> [20]

Таблица 1.
Некоторые клинические исследования применения пробиотиков при СРК [13].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что основные эффекты пробиотиков при СРК связаны, во-первых, с коррекцией микробиологических нарушений кишечника, обеспечивающей нормализацию его перистальтики, висцеральной чувствительности и/или газообразования в кишечнике [10,11].

В настоящее время пробиотики используют в клинической практике в виде лекарственных препаратов, биологически активных добавок к пище и пробиотических продуктов. Последние являются одним из основных компонентов «функционального питания».

Ограниченное число научных исследований по оценке эффективности пробиотических продуктов при СРК побудили группу ученых под руководством D. Guyonnet провести в 2005 г. крупномасштабное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки воздействия употребления пробиотического продукта, содержащего *Bifidobacterium animalis* DN-173 010, на выраженность гастроинтестинальных симптомов и качество жизни взрослых с СРК и преобладанием запоров. Исследование, в котором приняли участие 274 человека в возрасте от 18 до 65 лет, было проведено в 35 медицинских центрах Франции. Все участники страдали легкими и среднетяжелыми формами СРК. Основным критерием эффективности сравниваемых продуктов являлась динамика гастроинтестинальных

симптомов СРК (вздутие, боли в брюшной полости, дискомфорт, частота и характер стула) и качества жизни. Как показали результаты исследования, доля участников, отметивших улучшение самочувствия по общему показателю абдоминального дискомфорта, на 3-й неделе исследования оказалась значительно выше в группе Активиа по сравнению с группой плацебо (65,2 и 47,7% соответственно; $p=0,003$) [12].

Некоторые плацебо-контролируемые исследования применения пробиотиков при СРК представлены в таблице 1.

Из приведенных в таблице данных, видно, что не во всех случаях пробиотики показали свою эффективность в сравнении с плацебо. Достоверно уменьшались на фоне приема пробиотических препаратов боль, в некоторых случаях метеоризм. Практически во всех исследованиях длительность пробиотикотерапии была не менее 4 недель.

В финальном документе Римского консенсуса III результаты назначения пробиотиков пациентам с СРК оценены как «обнадеживающие». Прием пробиотиков, содержащих *Bifidobacterium infantis*, сопровождался нормализацией цитокинового профиля пациентов с постинфекционным СРК. Тем не менее, вне зависимости от ведущего пускового механизма заболевания, назначение пробиотиков (*Lactobacillus sporogenes*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*) приводит к повышению эффективности терапии

пациентов с СРК: в редукции абдоминальной боли на 62 %, в купировании запора на 58 %, в купировании диареи на 33 %. Последними работами продемонстрировано и достоверное уменьшение количества (с $2,4 \pm 1,3$ до $1,6 \pm 1,6$; $p=0,044$) и длительности эпизодов абдоминальной боли (с $1,7 \pm 1,3$ до $1,0 \pm 1,0$; $p=0,038$) [22–24].

Лечебное действие пробиотиков при СРК подтверждено рандомизированными контролируемые исследованиями и систематическим обзором Cochrane Database [13]. Уровень доказательности соответствует II категории, уровень практических рекомендаций – категории В [1,21–23]. Доказана эффективность пробиотиков, содержащих такие микроорганизмы, как *B.infantis*, *B. animalis*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *S.thermophilus*. Пробиотическая терапия СРК одобрена Российской Гастроэнтерологической ассоциацией [1].

Таким образом, пробиотики сегодня являются одним из компонентов комплексной терапии СРК наряду со средствами, нормализующими тонус кишечной стенки, и психотерапевтической коррекцией.

Несмотря на несомненную пользу от применения пробиотиков в различных сферах современной медицины, тем более в гастроэнтерологии, в настоящее время накоплены сведения, которые заставляют приложить усилия к оптимизации пробиотической терапии. Такими сведениями являются накопившиеся данные об индивидуальности кишечной микробиоты каждого субъекта, информация о нежелательных эффектах и часто недостаточной эффективности терапии промышленными пробиотическими штаммами.

Известно, что одним из основных локусов взаимодействия пробиотических штаммов со слизистой оболочкой кишечника являются Toll-like рецепторы (TLR), относящиеся к элементам врожденной иммунной защиты кишечного эпителия, распознающим «своих» от «чужих». Они представляют собой трансмембранные молекулы, связывающие экстра- и интрацеллюлярные структуры. Активация TLR вызывают протеолиз ингибитора (IkB) фактора транскрипции NFkB, который перемещается в ядро и запускает гены – мишени, кодирующие синтез провоспалительных цитокинов. Индигенная микробиота не вызывает фосфорилирования IkB и не стимулирует, таким образом, воспалительный ответ. Таким образом, TLR – рецепторы в ЖКТ обеспечивают толерантность к индигенной флоре, воспалительный ответ к чужеродной флоре, доставку антигена антигенпрезентирующим клеткам и индукцию антимикробных пептидов [25].

Вероятно, промышленные пробиотические штаммы при взаимодействии с TLR- рецепторами запускают каскад реакций иммунной системы, приводящий к быстрой элиминации этих штаммов из организма, что требует длительного введения больших доз пробиотиков. Бактерии, выращенные искусственно, являются инородными, как инородны пересаживаемые человеку органы и ткани других людей – доноров, или животных. Они отторгаются вследствие биологической несовместимости. Промышленные пробиотические штаммы не имеют

возможности внедряться внутрь биопленки кишечника, и поэтому пребывают в нем транзитно, как микрофлора пищи, стимулируя преимущественно рост облигатной микрофлоры [26].

Длительный опыт клинического применения пробиотиков способствовал распространению и укреплению мнения об их безопасности. Однако, публикуемые в медицинской печати данные клинических наблюдений свидетельствуют о необходимости более глубокого анализа вопросов безопасности применения пробиотиков на основе промышленных штаммов.

В настоящее время полагают, что оральный прием живых бактерий теоретически может быть ответственен за четыре типа побочных эффектов [27–29]:

- развитие инфекционных процессов, обусловленных штаммами, входящими в состав пробиотиков;
- развитие метаболических расстройств;
- чрезмерная иммуностимуляция лимфатического аппарата кишечника;
- формирование новых клонов бактериальных штаммов за счет передачи генов, ответственных за экспрессию факторов патогенности.

Все вышесказанное (дисбиотические изменения при СРК, недостатки применения промышленных пробиотиков, представление об индивидуальности микробно-тканевого комплекса) явилось предпосылками для создания персонализированного пробиотического продукта на основе аутоштамма *Enterococcus faecium* [30].

Выбор этого микроорганизма в качестве пробиотика обусловлен несколькими причинами:

- способность *E. faecium* вырабатывать мощные бактериоцины (энтероцин А и энтероцин В), что является важным для подавления избыточного роста условно-патогенной флоры у больных с СРК;
- устойчивость антибактериальных и противовирусных свойств этих бактериоцинов (они не исчезают даже после инактивации самих бактерий, так как данные белки устойчивы к воздействию различных физико-химических факторов);
- способность вырабатывать широкий спектр витаминов, в том числе являющихся ростовыми факторами бифидобактерий и лактобацилл кишечника;
- отсутствие значимых сложностей при культивации этого микроорганизма.

Безопасность и эффективность аутопробиотического продукта с *E. faecium* были подтверждены в доклиническом исследовании на лабораторных животных. На примере экспериментального дисбиоза (после воздействия ампициллина и метронидазола) было показано, что аутопробиотические энтерококки также как и пробиотический штамм *E. faecium* L3 способствуют быстрому восстановлению кишечного микробиоценоза. Особенностью аутопробиотиков, являлось двунаправленное действие: увеличение популяции облигатных представителей микробиоты (бифидобактерий, эшерихий) и угнетение размножения условно-патогенных энтеробактерий (протей, клебсиелл и других).

В этом же эксперименте было показано, что аутопробиотические штаммы способны значительно более длительное время персистировать в кишечнике (до 21 дня с момента прекращения введения) в отличие от коммерческого штамма *E. faecium* L3 (длительность высевания 3–4 дня) [31].

Безопасность применения аутопробиотика была продемонстрирована в клиническом исследовании I фазы (на здоровых добровольцах) [30]. При наблюдении за состоянием испытуемых, клинико-лабораторными показателями, в том числе состоянием кишечной микробиоты (PCR-real-time), было установлено отсутствие каких-либо значимых изменений до и после применения аутопробиотического продукта у практически здоровых субъектов.

Эффективность аутопробиотика была исследована в рамках рандомизированного плацебо-

контролируемого исследования у пациентов с СРК. В ходе этого протокола с участием 50 пациентов было показано, что в группе получавших аутопробиотик по сравнению с группами промышленного пробиотика и плацебо достоверно снизилась выраженность метеоризма, абдоминальной боли, достоверно улучшился аппетит [31].

Таким образом, пробиотическая терапия может повысить эффективность стандартных схем ведения пациентов с СРК. Персонализированная терапия аутопробиотиком доказала свои преимущества перед лечением промышленными штаммами. Вопросы аутопробиотической терапии требуют дальнейшего изучения (применение иных аутопробиотических штаммов, возможность применения аутопробиотических коктейлей, расширение спектра нозологических форм).

Литература

1. Ивашкин В. Т., Шелыгин Ю. А., Баранская Е. К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. – Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – 24 (2).-С. 92–101.
2. Шентулин А. А., Кучумова С. Ю. Новое в изучении проблемы синдрома раздраженного кишечника (По материалам докладов 16-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии, Вена, 2008). – Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – 19 (4).-С. 81–5.
3. Саблин О. А., Ильчишина Т. А. Синдром раздраженного кишечника: обзор римских критериев IV с позиции российских клиницистов. – Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016.-136 (12).-С.92–101.
4. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV -Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction.// Gastroenterology. – 2016. – 150(6). P. 1257–61.
5. Халиф И. Л., Белоус С. С. Лечение синдрома раздраженного кишечника: равнение на пробиотики.// Справочник поликлинического врача. – 2014.-N07. – С. 45–49
6. Quigley EM. Bacterial flora in irritable bowel syndrome: role in pathophysiology, implications for management.// J Dig Dis. – 2007. – 8. – P. 2–7
7. Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome and probiotics: From Rational to Clinical Use. //Curr Opin Gastroenterol. – 2005. – 21(6).-P.697–701.
8. Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics.// Curr Opin Gastroenterol. – 2007. – 23(6).-P. 679–92.
9. Halpern, G.M., Prindiville, T. et al. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial//Am.J.Gastroenterology.-1996.-91.-P.1579–1585.
10. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1143–47.
11. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, et al. Effect of lactobacillus plantarum 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2002;47:2615–20.
12. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacilli and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology 2005;128:541–51.
13. A.P.S.Hungin, C. Mulligan et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12460/full>
14. Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32: 147–52
15. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. Z Gastroenterol 2009; 47: 209–14.
16. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 48–57.
17. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. Neurogastroenterol Motil 2005; 17: 687–96.
18. Simrén M, Ohman L, Olsson J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 218–27.
19. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1581–90
20. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* dn-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndromedults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial.// Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – 26. – P. 475–86.
21. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:895–904.
22. Ушкалова Е. А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии. – Фарматека. – 2007. № 6. – С. 16–23.

23. Kim H. J., Vazquez Roque M. I., Camilleri M., et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. – *Neurogastroenterol Motil.* – 2005; 17(5).-P.687–96.
24. Bittner A. C., Croffut R. M., Stranahan M. C. Prescript-assist probiotic-prebiotic treatment for irritable bowel syndrome: A methodologically oriented, 2-week, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. – *Clinical Therapeutic*, 2005. – 27(6).-P.755–61.
25. Корниенко Е. А. Современный подход к коррекции кишечной микробиоты у детей. – Методическое пособие для врачей. – Санкт-Петербург. –2007. – с. 4–10.
26. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I: Микрофлора человека и животных и ее функции. – М.: ГРАНТЪ, 1998. –288 с.
27. Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A., et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19(1): 16–20
28. Lherm T., Monet C., Nougier B. et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients // *Intens. Care. Med.* – 2002. – V. 28. – P. 797–801.
29. Marteau P., Gerhardt M. F., Myara A., Bouvier E., Trivin F., Rambaud J. C. Metabolism of bile salts by alimentary bacteria during transit in human small bowel // *Microbiol. Ecol. Health Dis.* – 1995. – 8. – 1517.
30. Симаненков В. И., Суворов А. Н., Соловьева О. И. Патент РФ № 2546253. 02.03.2015. Способ получения персонализированного аутопробиотического продукта и способ лечения синдрома раздраженного кишечника с использованием этого продукта. 2015. Бюл. № 10
31. Ермоленко Е. И., Свиридо Д. А., Котылева М. П., Карасева А. Б., Ермоленко К. Д., Соловьева О. И., Симаненков В. И., Суворов А. Н. Коррекция дисбиоза кишечника крыс индигенными рекомбинантными штаммами энтерококков и длительность их персистенции в составе кишечного микробиоценоза // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016.-№ 12. – С. 65–69.
32. Соловьева О. И., Симаненков В. И. Суворов А. Н. и др. Возможности пробиотической терапии в гастроэнтерологии. – *Вестник Санкт-Петербургской МАПО.* – 2011.-№ 4, том 3.-С.69–81