

С.М. ЗАХАРЕНКО, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург

ПРОБИОТИКИ:

КОНЦЕПЦИЯ НОВАЯ ИЛИ СТАРАЯ?

Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул и т.п.) к целевым точкам желудочно-кишечного тракта и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (целевых точек). Уникальность пробиотиков заключается в том, что микробная клетка является одновременно собственным транспортным контейнером, системой доставки с обеспечением специфического распределения в желудочно-кишечном тракте и фабрикой воспроизводства эффекторных молекул.

Современная концепция «Пробиотики 2.0» подразумевает не только разработку биоинженерных штаммов, но и применение пробиотиков по максимально доказанным показаниям. Проводятся исследования в наиболее перспективных областях применения пробиотиков и формируется доказательная база для конкретного штамма по относительно узкому спектру клинически значимых эффектов. Примером служит штамм *Bifidobacterium longum longum* 35624®, зарегистрированный для уменьшения проявлений синдрома раздраженного кишечника. Однако не менее значимы и «старые» пробиотики, особенно в случае высокого соответствия оригинального штамма «10 золотым правилам пробиотической терапии».

Ключевые слова: *пробиотики, Bifidobacterium longum longum* 35624, *S. Boulardii*.

S.M. ZAKHARENKO, Kirov Military Medical Academy, Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg

PROBIOTICS: A NEW OR AN OLD CONCEPT?

Probiotics are an agent renewable from the outside that is capable of delivering active factors (metabolites, regulatory molecules, etc.) to target points of the gastrointestinal tract, and ensure the formation of a regulatory impact source for extraintestinal effects (target points). The uniqueness of probiotics lies in the fact that the microbial cell is simultaneously a proper transport container, a delivery system with a specific distribution in the gastrointestinal tract and a factory for reproduction of effector molecules.

The modern Probiotics 2.0 concept implies not only the development of bioengineering strains, but the use of probiotics for the maximally proven indications. Conducting research in the most promising areas of probiotics usage, on the one hand, and the development of evidence base for a particular strain in a relatively narrow spectrum of clinically significant effects, on the other hand, significantly reduces the financial and time costs to bring new products to market. An example is a strain of *Bifidobacterium longum longum* 35624® that was authorized for the treatment of patients with irritable bowel syndrome. However, the “old” probiotics are no less important, especially if the original strain compliance with the “10 golden rules for probiotic therapy” is high.

Keywords: *probiotic, Bifidobacterium longum longum* 35624, *S. boulardii*.

Активное изучение микрофлоры желудочно-кишечного тракта в ряде современных проектов [1–3] приносит ежедневно новые научные данные, а вместе с ними и сомнения в эффективности наших подходов к профилактическим и терапевтическим воздействиям на микробиоту как желудочно-кишечного тракта, так и других микробиоценозов. Длительное время основное внимание ученых было сосредоточено на изучении отдельных бактерий, обнаруживаемых в кишечнике человека. Изучались их индивидуальные свойства, простые межмикробные взаимодействия, оценивалась вероятная польза или вред для человека. Следующим этапом стало изучение сложного микробного сообщества организма человека и отдельных видов бактерий как потенциальных лечебных и профилактических средств, появилась концепция пробиотиков. Накопление огромного объема фактических данных, совершенствование методов изучения микрофлоры (ОМИК-исследования) позволили сформировать понятие микробиоты как общей совокупности микроорганизмов в организме человека и

микробиома как собирательного названия микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина. Накопление знаний шло в направлении систематизации и укрупнения научных блоков, положенных в основу концепции взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом человека.

Нынешнее десятилетие ознаменовалось новым этапом – вклад микробиома в экосистемные процессы осуществляется через совокупные свойства сообщества, которые формируются как микробным компонентом, так и факторами окружающей среды. Теперь приходится рассматривать все имеющиеся факты и планировать новые исследования с учетом динамической модели взаимоотношений *микроорганизмы – человек – внешняя среда*. При этом для микроорганизмов наш организм является и средой обитания, и окружающей средой. И вновь вслед за синтетическим (интегративным) этапом изучения микрофлоры [4] начинается на новом уровне аналитический этап. Чтобы помочь в разработке экспериментов, которые связывают микроорганизмы с влияющими на них про-

цессами, были предложены три различные категории микробных характеристик: 1) микробные процессы – коллективный метаболизм микробиома, процессы, способствующие изменениям в пулах и потоках элементов или соединений; 2) свойства микробного сообщества – интегрированная характеристика микробиома, которая может прогнозировать или, по крайней мере, ограничивать оценки микробных процессов; 3) микробный состав. Эта предлагаемая структура позволяет исследователю более четко определить, как различные измерения, используемые для характеристики микробиома, взаимодействуют друг с другом, и идентифицировать потенциал каждой характеристики для выяснения микробного вклада в процесс системного уровня [5, 6].

Теория и практика применения пробиотиков претерпели существенные изменения в сравнении с первоначальной, преимущественно антагонистической, теорией Мечникова. Однако, к сожалению, и сегодня существует упрощенный подход к применению этого уникального класса лечебных и профилактических средств, что заставляет научное сообщество вновь и вновь обсуждать нюансы пробиотической терапии. Примером могут служить 10 «золотых правил», опубликованных в 2017 году: знать правильное определение пробиотиков; помнить, что микробные лизаты, неживые бактерии и неколонизирующие споры не могут считаться пробиотиками; каждый пробиотик должен иметь исчерпывающий идентификатор; необходим правильный выбор моноштаммового или мультиштаммового пробиотика; необходимо избегать генов устойчивости к антибиотикам в пробиотических штаммах и продуктах; выбирают пробиотические штаммы, устойчивые к желудочно-кишечной среде; пробиотические штаммы должны быть способны колонизировать кишечник; предпочтительны пробиотики, способные позитивно взаимодействовать с кишечной микробиотой; уверенность в безопасности пробиотических штаммов и оценка состояния здоровья субъекта до введения пробиотика; предпочтительны пробиотики с доказанной клинической эффективностью [7].

Ключевым моментом считают четкую терминологию, но попытка дать универсальное определение пробиотикам всегда встречает критику и требует последующего уточнения. В отечественной литературе чаще используется следующее: пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микрорасположения статуса [4]. В упрощенном смысле пробиотики предназначены для поддержания и восстановления микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Однако, помимо влияния на состав и функционирование отдельных представителей микробного сообщества, пробиотические штаммы могут непосредственно взаимодействовать с иммунной системой, проявлять собственную ферментативную активность, продуцировать ключевые биологически активные молекулы (ацетат, пропионат, бутират) и др.

Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул и т. п.) к целевым точкам желудочно-кишечного тракта, и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (целевых точек). Уникальность пробиотиков заключается в том, что микробная клетка является одновременно собственным транспортным контейнером, системой доставки с обеспечением специфического распределения в желудочно-кишечном тракте и фабрикой воспроизводства эффекторных молекул.

Пробиотики представляют собой возобновляемый извне агент, способный осуществлять доставку активных факторов (метаболитов, регуляторных молекул и т. п.) к целевым точкам желудочно-кишечного тракта, и обеспечивать формирование источника регуляторных воздействий для внекишечных эффектов (целевых точек)

Современные представления о возможностях пробиотической терапии открывают несколько новых направлений в теории и практике применения живых бактерий. Одним из таких направлений является создание искусственных пробиотических штаммов, обладающих заданными свойствами. Молочнокислые бактерии, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli* Nissle 1917, дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*, *Kluyveromyces lactis*, *Pichia pastoris*) являются перспективными пробиотиками, используемыми для экспрессии гетерологичных генов, кодирующих противомикробные и противовоспалительные биомолекулы [8]. Поскольку эффективность перорально вводимых антигенов снижается при прохождении через пищеварительный тракт, то опосредованная пробиотиками доставка лекарств может быть многообещающей стратегией для введения некоторых терапевтических средств (цитокины, фрагменты антител, антигены, пептиды и т.д.). Перечень таких штаммов достаточно активно пополняется во многом за счет исследований, ведущихся в США, – *L. lactis*, CBM588 (*Clostridium butyricum*), LACTIN-V (*Lactobacillus* sp.), SYNBI020 (*E. coli* Nissle 1917). Например, введение мышам рекомбинантных *Lactobacillus gasseri* NM713, экспрессирующих стрептококковый белок M6 (CRR6), защищало их от инфекций стрептококковой группы A [9], а рекомбинантных *Lactococcus lactis* (LL-Thy12), экспрессирующих человеческий интерлейкин-10 (IL-10), обеспечило более мягкое течение болезни Крона [10]. Биоинженерные *L. lactis* NZ9000-401-kiss1, продуцирующие пептид KiSS1, рассматриваются как перспективный противораковый пробиотик, препятствующий миграции и пролиферации клеток рака толстой кишки человека [11]. Перспективными направлениями для биоинженерных пробиотиков считаются артериальная гипертензия, сахарный диабет 1 и 2 типа, ожирение, гипергаммония, фенилкетонурия, заболевания,

вызванные энтерококками, туберкулез, *H. pylori*, *P. aeruginosa*, *C. difficile*-инфекция и др. [12].

Тем не менее остаются нерешенными такие проблемы, как выбор пробиотических видов, контроль качества, оптимизация дозы, перенос генов из рекомбинантных пробиотиков в другие микробы. Принятие биоинженерных пробиотиков в качестве «лекарств» возможно при условии, что они будут проверены клиническими исследованиями на предмет безопасности.

К приоритетным направлениям применения пробиотиков относят диарею, в том числе антибиотикоассоциированную, и некротический энтероколит новорожденных, ожирение, метаболический синдром, болезнь Альцгеймера, синдром раздраженного кишечника, запор, депрессию, бронхиальную астму, сахарный диабет и др.

Концепция «Пробиотики 2.0» подразумевает не только разработку биоинженерных штаммов, но и применение пробиотиков по максимально доказанным показаниям. Такой подход имеет большие основания для реализации в настоящее время и все больше востребован системами здравоохранения разных стран. Проведение исследований в наиболее перспективных областях применения пробиотиков, с одной стороны, и формирование доказательной базы для конкретного штамма по относительно узкому спектру клинически значимых эффектов – с другой, позволяет существенно сократить финансовые и временные затраты на выведение на рынок новых продуктов и решить, пожалуй, наиболее сложную задачу – четко сформулировать показания к применению пробиотика, определить критерии эффективности, оптимальные суточные и курсовые дозы средства.

К приоритетным направлениям применения пробиотиков относят диарею, в том числе антибиотикоассоциированную, и некротический энтероколит новорожденных, ожирение, метаболический синдром, болезнь Альцгеймера, синдром раздраженного кишечника, запор, депрессию, бронхиальную астму, сахарный диабет и др.

В Российской Федерации появилось новое средство, соответствующее этой части концепции «Пробиотики 2.0». Для ведения больных с синдромом раздраженного кишечника может быть использован Симбиозис Альфлорекс, содержащий *Bifidobacterium longum longum* 35624®. Штамм имеет достоверно известное происхождение – это бактериальный штамм, изначально выделенный из терминального отдела подвздошной кишки здоровой 70-летней женщины. Поскольку эта женщина была субъектом под номером 356 в исследовании, проведенном компанией Alimentary Health, а выбранный изолят был 24-м, штамм получил номер 35624. Штамм имеет четкое таксономическое положение [13], известное ограниченное (управляемое) время колонизации кишечника, составляющее 7 дней после окончания приема [14, 15].

Доказательная база включает широкий спектр зарубежных исследований, опубликованных более чем в 50 научных работах, в том числе и метаанализах [16, 17], рекомендациях по терапии синдрома раздраженного кишечника [18] и применению пробиотиков [19].

Хорошо документированы не только действие штамма, но и определены оптимальные суточные дозы (1×10^9 КОЕ) и продолжительность приема (30 суток) [20], уточнены механизмы формирования клинических эффектов, связанные с изменением продукции цитокинов [21, 22], ключевых короткоцепочечных жирных кислот [23, 24]. Установлен основной компонент микробной клетки, отвечающий за большинство выявленных иммунологических эффектов и противовоспалительную активность [13, 20, 25]. Выявлены и системные противовоспалительные эффекты при псориазе, язвенном колите, хронической усталости [26].

Как же быть с пробиотиками, которые получали разрешение на клиническое применение 10–20–30 лет тому назад и уже достаточно давно применяющимися в терапевтической практике? Стала ли их значимость для клиницистов меньше в связи с происходящими изменениями в стратегии и тактике применения пробиотиков? Ответы на эти вопросы целиком и полностью зависят от полноты имеющихся данных о конкретных пробиотических штаммах и их клинической эффективности. Для каждого пробиотического продукта этот ответ будет индивидуален.

В мае 2018 года в журнале *PLoS One* опубликована статья под названием «Как права собственности на микроорганизмы влияют на борьбу с инфекционными заболеваниями и инновации: коренной анализ барьеров на пути обмена данными, которые испытывают ключевые заинтересованные стороны» [27]. Многочисленные (юридические) неопределенности, которые существуют в контексте обмена данными в области микробных генетических ресурсов (MGR), препятствуют и задерживают совместное использование данных, являющихся важными факторами для систем эпиднадзора и, следовательно, общественного здравоохранения. Сходные проблемы возникают при использовании пробиотических штаммов не компанией-правообладателем, а сторонними организациями, приобретающими права на выпуск средства. В ряде случаев возникают трудности с получением полной информации о доклинических исследованиях, нюансах промышленного производства штаммов, самых последних исследованиях.

Научная база, подтверждающая клиническую эффективность *S. boulardii*, постоянно пополняется и регулярно обобщается: на 28 августа 2018 г. база ScienceDirect имеет 1745, а PubMed – 637 ссылок на публикации, посвященные этому штамму

Тем ценнее пробиотики, продвигаемые на отечественном рынке собственниками штаммов и непосредственными их производителями, особенно в случае высокого соответствия оригинального штамма 10 «золотым правилам» про-

биотической терапии [7]. Ярким примером такого штамма является *Saccharomyces boulardii*.

Saccharomyces boulardii исчерпывающе идентифицирован, не содержит генов устойчивости к антибиотикам, устойчив к среде желудочно-кишечного тракта и депонирован компанией Biocodex во Франции в Институте Пастера (Национальная коллекция культуры микроорганизмов, Collection Nationale de Cultures de Microorganismes), а запись CNCM I-745 была получена в марте 1988 г. Хорошо изучено взаимодействие штамма с нормальной микрофлорой желудочно-кишечного тракта человека [28] и высокая антагонистическая активность в отношении ряда энтеропатогенов – *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Entamoeba histolytica*, *G. lamblia*, *Clostridium difficile*. При этом в отношении некоторых патогенов (*Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*) известны детальные молекулярные механизмы активности [29–33]. Механизмы действия *S. boulardii* при инфекционных воспалительных состояниях известны уже много лет и связаны с ингибированием сигнальных путей (MAP-киназы ERK 1/2 и p38, NF-κB (p65/p50)) [33], а также эффективным взаимодействием с дендритными клетками кишечника [34]. Эффекты *S. boulardii* могут быть объединены в несколько основных групп: в просвете ЖКТ штамм проявляет антимикробную активность, анитоксические эффекты и Cross-talk-

взаимодействие с нормофлорой; оказывает трофическое действие на слизистую оболочку, а также иммуностропное действие, проявляющееся иммуностимуляцией и снижением провоспалительного ответа, усилением противовоспалительных регуляторных сигналов.

Научная база, подтверждающая клиническую эффективность *S. boulardii*, постоянно пополняется и регулярно обобщается [35]: на 28 августа 2018 г. база ScienceDirect имеет 1745, а PubMed – 637 ссылок на публикации, посвященные этому штамму.

Таким образом, не вызывают сомнений успехи в изучении микробиоты человека и нюансов применения пробиотиков при различных клинических ситуациях. Вместе с тем как научные работники, так и практические врачи должны отчетливо представлять, что изменения стратегии и тактики применения пробиотиков касаются двух направлений – совершенствования доказательной базы для каждого пробиотического штамма, с одной стороны, и упрощения вывода на рынок новых пробиотических продуктов – с другой. Не следует отказываться от применения «старых» пробиотиков только лишь по причине их «возраста». Необходимо помнить, что роль микробиоты в жизни человека определила природа, а роль и место пробиотиков и их метаболитов в жизни человека определяет сам человек.



Данный материал опубликован при поддержке ООО «БИОКОДЕКС». Мнение автора может не совпадать с точкой зрения ООО «БИОКОДЕКС».

РЕКЛАМА

НОВИНКА

СИМБИОЗИС
альфloreкс
B. longum 35624®

РАЗДРАЖЕН КИШЕЧНИК?
ВЫБЕРИ АЛЬФЛОРЕКС
ВЫБЕРИ СВОБОДУ

ALF201809-RX-03 CFPN₂ RU.77.99.11.003.E.001515.04.18 от 12.04.2018 г.
© Фотограф: С. Гизар – Бюро де Виктор (Stéphane Gizard – Bureau de Victor)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIH Human Microbiome Project. <https://www.hmpdacc.org>.
2. MetaHIT Project. <http://www.metahit.eu/>.
3. Human Metabolome Project. <http://www.hmdb.ca>.
4. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Оreshko Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеов Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 117(5): 13-50. /Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP, Zakharenko SM, Lazebnik LB, Minushkin ON, Oreshko LS, Sitkin SI, Tkachenko EI, Suvorov AN, Khavkin AI, Shendeov BA. Dysbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, complex diagnosis and therapeutic correction. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 117 (5): 13-50.
5. Hall E, Bernhardt E, Bier R, Bradford M, Boot C, Cotner J, del Giorgio P, Evans S, Graham E, Jones S, Lennon J, Lacey K, Nemergut D, Osborne B, Rocca J, Schimel J, Wallenstein M. Understanding How Microbiomes Influence the Systems they Inhabit: Moving from a correlative to a causal research framework. *bioRxiv* 065128, doi: <https://doi.org/10.1101/065128>.
6. Hall EK, Bernhardt ES, Bier RL, Bradford MA, Boot CM, Cotner JB, del Giorgio PA, Evans SE, Graham EB, Jones SE, Lennon JT, Lacey KJ, Nemergut D, Osborne BB, Rocca JD, Schimel JP, Waldrop MP, Wallenstein MD. Understanding how microbiomes influence the systems they inhabit. *Nature Microbiology*, 2018, 3: 977-982.
7. Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, Vecchi M, Drago L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig Liver Dis*, 2017 Nov, 49(11): 1177-1184. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.011.
8. Singh B, Mal G, Marotta F. Designer Probiotics: Paving the Way to Living Therapeutics. *Trends Biotechnol*, 2017 Aug, 35(8): 679-682. doi: 10.1016/j.tibtech.2017.04.001.
9. Mansour NM, Abdelaziz SA. Oral immunization of mice with engineered *Lactobacillus gasseri* NM713 strain expressing *Streptococcus pyogenes* M6 antigen. *Microbiol Immunol*, 2016, 60: 527-532. doi: 10.1111/1348-0421.12397.
10. Braat H, Rottiers P, Hommes DW, Huyghebaert N, Remaut E, Remon J-P, van Deventer SJH, Neirynck S, Peppelenbosch MP, Steidler L. A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, 4(6): 754-759.
11. Zhang B, Li A, Zuo F, Yu R, Zeng Z, Ma H, Chen S. Recombinant *Lactococcus lactis* NZ9000 secretes a bioactive kisspeptin that inhibits proliferation and migration of human colon carcinoma HT-29 cells. *Microb Cell Fact*, 2016 Jun 10, 15(1): 102. doi: 10.1186/s12934-016-0506-7.
12. Chua KJ, Kwok WC, Aggarwal N, Sun T, Chang MW. Designer probiotics for the prevention and treatment of human diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 2017 Oct, 40: 8-16. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.04.011.
13. Altmann F, Kosma P, O'Callaghan A, Leahy S, Bottacini F, Molloy E, Plattner S, Schiavi E, Gleinser M, Groeger D, Grant R, Rodriguez Perez N, Healy S, Svehl E, Windwarder M, Hofinger A, Motherway MO, Akdis CF, Xu J, Roper J, van Sinderen D, O'Mahon L. Genome Analysis and Characterisation of the Exopolysaccharide Produced by *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624. *PLoS ONE*, 2016 Sep 22, 11(9): e0162983. doi: 10.1371/journal.pone.0162983. eCollection 2016.
14. Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotic. *Gut Microbes*, 2013 May-Jun, 4(3): 201-11. doi: 10.4161/gmic.24196.
15. Healy S, Casey M, Kiely B, Quigley EM, Shanahan F, Murphy EF. The *bifidobacterium longum* 35624® culture transits in high numbers through the human gut. *Gut*, 2017 April, 66(Suppl 1). British Society of Gastroenterology, British and Irish Gastroenterology Meeting, 27-28 April 2017, A25. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314127.68>.
16. Ren J, Ni H, Walayat S, Kim M, Balouch I, Asche CV. Efficacy of *bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Value in health*, 2016, 19(3): A317.
17. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Journal Current Medical Research and Opinion*, 2017, 33(7): 1191-1197.
18. WGO Global Guidelines. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective. Update September 2015, 28 p.
19. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017. 35 p.
20. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2006 Jul, 101(7): 1581-90.
21. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 2005 Mar, 128(3): 541-51.
22. McCarthy J, O'Mahony L, O'Callaghan L, Sheil B, Vaughan EE, Fitzsimons N, Fitzgibbon J, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F. Double blind, placebo controlled trial of two probiotic strains in interleukin 10 knockout mice and mechanistic link with cytokine balance. *Gut*, 2003 Jul, 52(7): 975-80.
23. Charbonneau DL, Altringer LA, Carryl OR, Chen KS, Kidd KJ, Darcy T, Fawcett DH, Trowbridge MM, Jang C, Luo F, Poehner RD, Meller ST. Fecal flora effects following oral supplementation with *Bifidobacteria infantis* 35624 in healthy and IBS subjects. World Congress of Gastroenterology, September 2005, Montreal, Canada.
24. Charbonneau D, Baria M, Poehner R, Mccauleymyers D, Eads C, Furnish C, Donovanbrand R. Impact of *Bifidobacterium infantis* 35624 on fecal flora from healthy and IBS subjects in a chemostat model. *Gastroenterology*, 2005, 128: A-661.
25. Schiavi E, Gleinser M, Molloy E, Groeger D, Frei R, Ferstl R, Rodriguez-Perez N, Ziegler M, Grant R, Moriarty TF, Plattner S, Healy S, Motherway MO, Akdis CA, Roper J, Altmann F, van Sinderen D, O'Mahony L. The surface associated exopolysaccharide of *Bifidobacterium longum* 35624 plays an essential role in dampening host pro-inflammatory responses and in repressing local TH17 responses. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(24): 7185-7196.
26. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, Shanahan F, Quigley EM. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*, 2013 Jul-Aug, 4(4): 325-39. doi: 10.4161/gmic.25487.
27. Ribeiro CS, van Roode MY, Haringhuizen GB, Koopmans MP, Claassen E, van de Burgwal LHM. How ownership rights over microorganisms affect infectious disease control and innovation: A root-cause analysis of barriers to data sharing as experienced by key stakeholders. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0195885. doi: 10.1371/journal.pone.0195885.
28. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Exp Gastroenterol*, 2015, 8: 237-255.
29. Czerucka D, Dahan S, Mograbi B, Rossi B, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* preserves the barrier function and modulates the signal transduction pathway induced in enteropathogenic *Escherichia coli*-infected T84 cells. *Infect Immun*, 2000 Oct, 68(10): 5998-6004.
30. Pérez-Sotelo LS, Talavera-Rojas M, Monroy-Salazar HG, Lagunas-Bernabé S, Cuarón-Ibargüengoytia JA, Jimenez RM, Vázquez-Chagoyán JC. In vitro evaluation of the binding capacity of *Saccharomyces cerevisiae* Sc47 to adhere to the wall of *Salmonella* spp. *Rev Latinoam Microbiol*, 2005 Jul-Dec, 47(3-4): 70-5.
31. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007 Sep 15, 26(6): 767-78.
32. Tiago FC, Martins FS, Souza EL, Pimenta PF, Araujo HR, Castro IM, Brandão RL, Nicolli JR. Adhesion to the yeast cell surface as a mechanism for trapping pathogenic bacteria by *Saccharomyces* probiotics. *J Med Microbiol*, 2012 Sep, 61(Pt 9): 1194-207. doi: 10.1099/jmm.0.042283-0.
33. Pothoulakis C. Review article: anti-inflammatory mechanisms of action of *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009 Oct 15, 30(8): 826-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04102.x.
34. Thomas S, Przesdzin I, Metzke D, Schmitz J, Radbruch A, Baumgart DC. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation. *Clin Exp Immunol*, 2009 Apr, 156(1): 78-87. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.03878.x.
35. Berni Canani R, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. *Saccharomyces boulardii*: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011 Jul, 15(7): 809-22.

ALF201808-RX-11

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Захаренко Сергей Михайлович – к.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург