

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: МЕСТО ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ*В.И. Симаненков, О.И. Соловьева, З.Р. Сундукова*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия**ULCERATIVE COLITIS: PROBIOTIC THERAPY PLACE***V.I. Simanenko, O.I. Solovyeva, Z.R. Sundukova*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© В.И. Симаненков, О.И. Соловьева, З.Р. Сундукова, 2012

Нарушения в кишечном микробиоценозе создают условия для поддержания иммунопатологических процессов в слизистой оболочке толстой кишки. В статье приведены литературные данные и результаты собственных наблюдений, демонстрирующие возможность пробиотической терапии позитивно влиять на течение язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, дисбиоз, кишечная микрофлора, пробиотик, ламиналакт, аутопробиотик.

Disturbances in the intestinal microbiota create the conditions for the maintenance of immunopathological processes in the colon mucosa. The paper presents the literature data and results of their observations, demonstrating the ability of probiotic therapy positively influence the course of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, intestinal microflora, probiotic, laminolact, autoprobiotic.

Введение

Одной из актуальных задач современной гастроэнтерологии является повышение эффективности терапии язвенного колита (ЯК) и увеличение продолжительности фазы его ремиссии. Традиционная базисная терапия не позволяет полностью решить поставленные задачи. Кроме того, применение средств, направленных на подавление различных звеньев иммунитета, обладает рядом хорошо известных побочных эффектов [1, 2]. Учитывая роль кишечной микрофлоры в формировании иммунного ответа в слизистой оболочке, является актуальным изучение возможности повышения эффективности лечения ЯК посредством коррекции микробиоценоза [1, 3].

Изменения в составе кишечной микрофлоры сопровождают развитие и течение язвенного колита [2, 4]. Дисбиоз различной степени выраженности обнаруживается в трети случаев во время ремиссии и почти постоянно при обострении заболевания.

Описаны механизмы, посредством которых изменения в микробиоценозе способны утяжелять течение основного заболевания, создавая условия для прерывания ремиссии. К ним относятся повреждающее действие бактериальных эндотоксинов и продуктов метаболизма микроорганизмов, микробная сенсibilизация,

нарушение синтеза секреторного иммуноглобулина А, стимуляция образования провоспалительных цитокинов [3, 5, 6].

Для всех хронических воспалительных заболеваний кишечника характерны нарушения регуляции иммунной системы слизистой оболочки [1, 5]. Особенностью мукозоассоциированной лимфоидной ткани толстой кишки (GALT) состоит в её взаимодействии с большим количеством антигенов [1, 3]. В этих условиях основными функциями GALT-системы являются, с одной стороны, обеспечение толерантности по отношению к антигенам, а с другой – выработка высокоселективного и высокоспецифичного иммунного ответа. В условиях нарушения барьерной функции эпителия из просвета кишечника в организм проникают бактерии, токсины (в том числе и бактериальные), антигены. Антигенная и токсическая нагрузка на GALT-систему значительно увеличивается в условиях дисбиоза, что сопровождается нарушением равновесия между популяциями Тх1- и Тх2-лимфоцитами и приводит к развитию иммунопатологических реакций [1, 2, 6].

Кроме того, хорошо известны тесные симбиотические отношения колоноцитов и представителей нормофлоры кишечника, основанные на трофоэнергетических взаимодействиях, основой которых является обмен низкомолекулярными

метаболитами, продуцируемыми резидентной флорой, в частности короткоцепочными жирными кислотами – летучими жирными кислотами (ЛЖК)). Летучие жирные кислоты, поставляемые бактериальной флорой колоноцитам, представлены уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной и валериановой кислотами [7, 8].

Метаболизм колоноцитов характеризуется сочетанием активного гликолитического пути и цикла Кребса. Специфическая особенность биохимических процессов в эпителиальных клетках толстой кишки состоит в том, что их основным энергетическим субстратом являются летучие жирные кислоты бактериального происхождения.

Кроме того, исходный субстрат для глюконеогенеза – лактат (анион молочной кислоты) также имеет бактериальное происхождение [8–10].

Микрофлора создает для эпителия как энергетическую, так и сырьевую базу синтетической деятельности. На этой основе строится метаболическая активность эпителиальных, в частности бокаловидных клеток, синтезирующих муцин, который является одним из компонентов слизи. Образующиеся в процессе гидролиза гликозидных связей моносахариды транспортируются в цитоплазму бактерий и подвергаются ферментации до ЛЖК. Таким образом осуществляется теснейшая метаболическая взаимосвязь между бактериями и эпителиальными клетками, имеющая, по существу, симбионтный характер.

Прекращение всасывания и утилизации ЛЖК колоноцитами при наличии воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки приводит к накоплению этих соединений в просвете толстой кишки, что способствует подавлению симбионтной флоры. Таким образом, формируется порочный круг, когда иммунно-воспалительные процессы в слизистой оболочке толстой кишки и нарушения в микробиоценозе поддерживают существование друг друга.

Изменения в составе кишечной микрофлоры способствуют появлению антител к бактериальным антигенам, перекрестно реагирующими с эпителиальными клетками толстой и тонкой кишки [1,4]. Кроме того, избыточный бактериальный рост условно-патогенной микрофлоры нередко доминирует в клинической картине рецидива – условно патогенные микробы могут проникать через слизистую оболочку толстой кишки в кровь, вызывая септицемию. Токсины бактерий и продукты их метаболизма нарушают функцию толстой кишки, подавляют регенерацию эпителия и увеличивают антигенную

нагрузку на иммунную систему, ассоциированную с кишечником [1].

Основой воспалительных заболеваний толстой кишки являются иммунопатологические реакции, реализующиеся в воспалительных и деструктивных процессах в слизистой оболочке толстой кишки различной степени выраженности. Участие кишечной микрофлоры в течение язвенного колита не вызывает сомнения. Дисбиоз может играть роль триггера или являться фактором поддержания иммунопатологических реакций [11].

Имеющиеся данные о влиянии дисбиотических процессов на течение язвенного колита ставят нормализацию кишечного микробиоценоза в ряд необходимых условий адекватной терапевтической тактики. В настоящее время в качестве средств коррекции кишечного микробиоценоза используются пробиотики, пребиотики, симбиотики, синбиотики, метабиотики и кишечные антисептики.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватном количестве, оказывают положительный эффект на здоровье хозяина (World Gastroenterology Organisation (WGO), 2008). Эти микроорганизмы могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, лекарственных препаратов и пищевых добавок. Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы лактобацилл и бифидобактерий, как основных представителей облигатной микрофлоры. Также для этой роли могут служить дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки [12].

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».

Механизм действия пробиотиков при воспалительных заболеваниях кишечника множественный и может включать [13, 14]:

- 1) угнетение роста патогенных микроорганизмов;
- 2) улучшение барьерной функции эпителия и слизистой оболочки;
- 3) иммунорегулирующее действие;
- 4) уменьшение секреции провоспалительных цитокинов.

Имеются данные, что протективный эффект пробиотической терапии при неспецифическом язвенном колите обусловлен иммунорегулятор-

ными механизмами, в частности, взаимодействием с toll-подобными рецепторами (toll-like receptor, TLR) 9 типа. Связывание компонентов микробной стенки с TLR9 приводит к активации системы внутриклеточной передачи сигналов от мембраны к ядру и транскрипции генов цитокиновых каскадов, ответственных за активацию фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток. По мнению ряда исследователей, реализация протективного действия пробиотиков осуществляется по механизму конкурентного взаимодействия (конкуренция с аутоантигенами и аллергенами за рецепторы) или подавления иммунного ответа посредством выработки супрессорных цитокинов (интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста TGF- β) [15].

Анализ современной литературы, посвященной вопросам пробиотической терапии, свидетельствует о возможности ее успешного применения при лечении язвенного колита. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что применение пробиотиков способно как предотвращать развитие колита, так и уменьшать активность воспалительных процессов в толстой кишке [16, 17]. У животных с экспериментальным колитом на фоне пробиотической терапии было отмечено значительное улучшение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки, что оценивалось по уменьшению количества циркулирующих антител к эндотоксинам и уменьшению проницаемости кишечной стенки [18, 19].

В ряде работ было показано, что пробиотики способны улучшать иммунологический барьер

слизистой оболочки толстой кишки, преимущественно за счет увеличения синтеза секреторного IgA. Особенно важной в отношении язвенного колита является способность пробиотических препаратов снижать продукцию интерлейкина-4, являющегося маркером иммунологической реакции Th2-типа, гиперактивация которой имеется при данном заболевании [20, 21]. Использование пробиотиков на основе бифидобактерий и лактобацилл позволяло снизить уровень экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8 [22].

Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (WGO 2008 г.), есть веские доказательства эффективности пробиотиков для профилактики первичного приступа поушита (воспаление илеоанального анастомоза) (VSL#3), а также для предотвращения рецидивов заболевания после терапии антибиотиками. Пробиотики могут быть рекомендованы пациентам с поухитом умеренной активности в ремиссии в качестве поддерживающей терапии [12].

Пробиотический штамм *E. coli* Nissle может быть эквивалентен месалазину в поддержании ремиссии язвенного колита [23].

Клинико-экспериментальное исследование показало, что назначение пациентам с язвенным колитом *L. plantarum* 299 приводит к снижению воспалительных изменений на слизистой оболочке толстой кишки [24, 25].

В таблице приводится обзор исследований, проводившихся с целью выяснения эффектов пробиотической терапии ЯК [3].

Таблица

**Обзор исследований по применению пробиотиков при ЯК,
(F. Shanahan, J. Ryan, Sh. Sibartie, 2006)**

Дизайн исследования	Микроорганизм, количество пациентов	Результаты исследования	Автор
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) N = 120	Сходная частота обострений при сравнении с месалазином	Kruis et al., 1997
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) N = 116	Сходная частота обострений при сравнении с месалазином	Rembacken et al., 1999
Открытое	VSL#3 N = 20	Поддержание ремиссии	Venturi et al., 1999
Рандомизированное контролируемое	<i>E. coli strain</i> (Nissle 1917) N = 327	Ремиссия поддерживалась у пациентов на пробиотике	Kruis et al., 2004
Открытое	<i>S. boulardi</i> N = 25	Лечение проводилось в комбинации с месалазином при обострении ЯК. Ремиссия наблюдалась у 17 пациентов	Guslandi et al., 2003

Дизайн исследования	Микроорганизм, количество пациентов	Результаты исследования	Автор
Открытое	Фруктоолигосахарид с пробиотиком	Показана эффективность в индукции ремиссии в комбинации с антибиотиком	Friedman and Georg., 2000
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 N = 40	После антибиотик-индуцированной ремиссии при хроническом поухите частота обострения на пробиотике 15% против 100% в контрольной группе	Gionchetti et al., 2000
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 N = 40	Профилактика острого поухита у пациентов после операции илеоанального анастомоза: 10% поухита в группе пробиотиков против 40% в контрольной.	Gionchetti et al., 2003
Рандомизированное контролируемое	VSL#3 (6g) N = 36	Поддержание антибиотик-индуцированной ремиссии при рецидивирующем или рефрактерном поухите: 85% остаются в ремиссии в течение 1 года в группе пробиотика против 6 % в группе плацебо	Mimura et al., 2004

Нами было проведено исследование влияния пробиотической терапии на течение ЯК. Целью исследования было установление возможности влияния пробиотической терапии на течение язвенного колита. Под наблюдением находились пациенты с язвенным колитом средней тяжести (47 человек), которые методом случайных чисел были рандомизированы на 2 группы. Первая группа пациентов (24 человека), наряду с базисным лечением месалазином в суточной дозе 2400 мг, получала терапию синбиотиком ламиналакт (*Enterococcus faecium* L-3 в титре 10^{6-7} КОЕ/г, пектин, соевый аминокислотный гидролизат, морская капуста в качестве источника микроэлементов) в дозе 3 драже 3 раза в день в течение 1 месяца. Во второй группе пациентов (23 человека) – контрольной – проводилась базисная терапия месалазином в суточной дозе 2400 мг. По исходным данным (половой состав, возрастной состав, длительность заболевания, активность заболевания) группы были сравнимы.

Программа обследования всех больных включала следующие разделы:

- Клинико-лабораторный (определение степени активности язвенного колита). Для оценки тяжести течения и динамики клинических проявлений НЯК применялся индекс клинической активности по D. Rachmilewitz (1989).

- Эндоскопическое обследование пациентов включало тотальную фиброколоноскопию с использованием эндоскопа фирмы «Olympus» (Япония). При фиброколоноскопии выполнялась прицельная биопсия слизистой оболочки толстой кишки (по 2 биоптата) из измененных и неизмененных отделов. Динамика эндоскопических показателей активности язвенного колита оценивалась с помощью индекса эндоскопической активности по D. Rachmilewitz (1989).

- Микробиологический (исследование кишечной микрофлоры). Материалом для исследования на дисбиоз кишечника служили испражнения, взятые из последней порции кишечного содержимого, полученного утром в день исследования. Посев производился на стандартные среды в аэробных и анаэробных условиях. Анализ характера роста микроорганизмов на селективных средах позволил провести идентификацию основных представителей флоры (бактероиды, фузобактерии, лактобактерии, бифидобактерии, эубактерии, пептострептококки и др.) до рода. Их видовую идентификацию проводили по биохимическим признакам. Для определения степени выявленных дисбиотических изменений пользовались классификацией Г.Г. Кузнецовой (1972).

- Статистическая обработка полученных данных (STATISTICA 5.5).

Контрольные исследования проводились через 2 месяца после основного курса терапии и через 6 месяцев после лечения.

Результаты и их обсуждение

1. Состояние кишечного микробиоценоза в зависимости от проводимой терапии

При исследовании кишечной микрофлоры у всех обследованных пациентов выявлены дисбиотические изменения, которые в большинстве случаев были представлены дисбиозом II и III степени. Так, дисбиоз I степени был выявлен у 4 пациентов общей группы (9,7%), дисбиоз II степени – у 15 пациентов (31,9%), дисбиоз

III степени – у 23 пациентов (49,6%) и дисбиоз IV степени – у 5 пациентов с НЯК (10,7%).

Дисбиотические изменения в подавляющей части случаев сопровождались снижением количества бифидобактерий и лактобацилл, лактозопозитивной кишечной палочки. Отмечалось увеличение количества представителей условно-патогенной флоры, а в ряде случаев – повышение титров протей, стафилококка, грибов. У обследованных пациентов лишь в единичных случаях наблюдался рост гемолитической кишечной палочки, клебсиелы. Роста золотистого стафилококка получено не было (рис. 1).

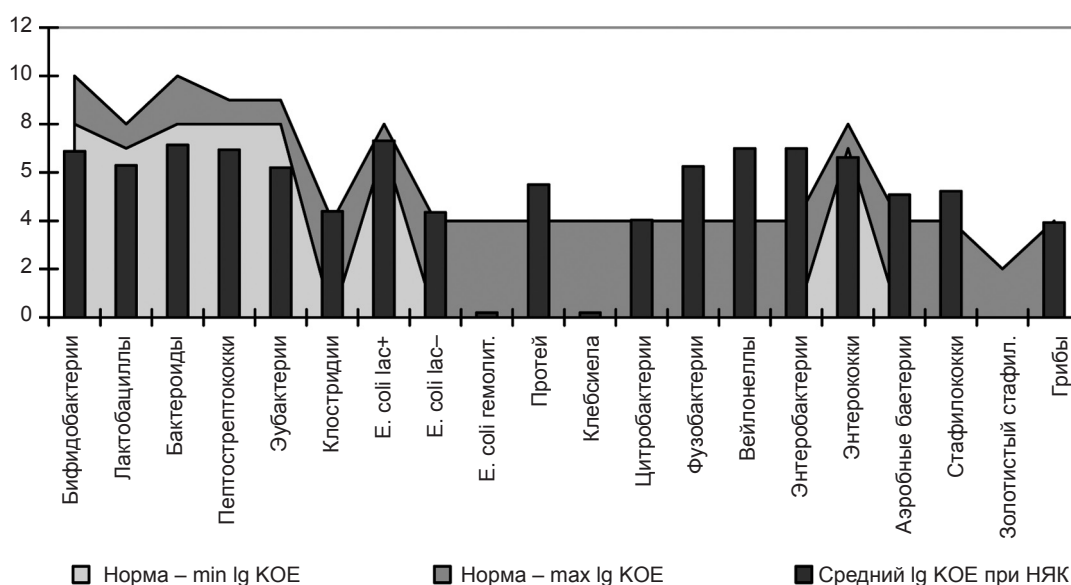


Рис. 1. Состав кишечной микрофлоры у пациентов с НЯК (lg KOE)

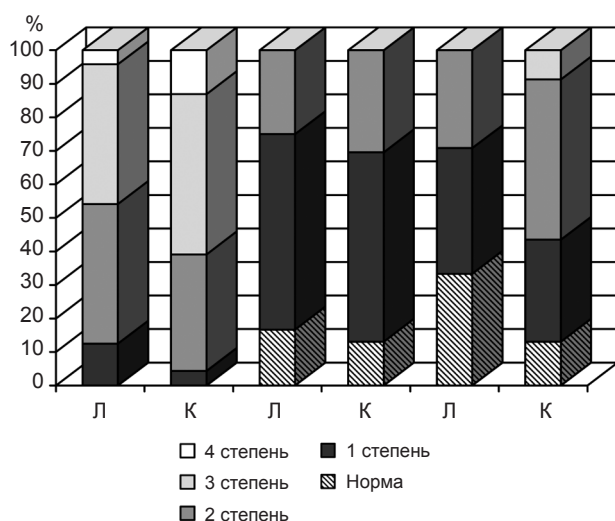


Рис. 2. Динамика выраженности дисбиотических изменений в исследуемых группах: Л – группа, получавшая ламиноллакт в сочетании с месалазином; К – контрольная группа

Практически у всех пациентов с язвенным колитом наблюдалось изменение соотношения анаэробной и аэробной флоры в сторону увеличения последней. Достоверных различий между исследуемыми группами по выраженности дисбиотических изменений до лечения выявлено не было. Динамика выраженности дисбиотических изменений на фоне терапии в исследуемых группах представлена на рисунке 2.

Из рисунка видно, что через 2 месяца после завершения основного курса терапии в обеих группах наблюдения произошло перераспределение показателей дисбиотических изменений в сторону уменьшения степени дисбиоза. Так, на этом этапе исследования в обеих группах у подавляющего большинства пациентов либо отсутствовали дисбиотические изменения, либо выявлялся дисбиоз I степени. Ни у одного пациента не было выявлено дисбиоза тяжелее

II степени. Достоверных различий между группами на этом этапе выявлено не было.

Наиболее значимы различия в состоянии кишечного микробиоценоза ($p < 0,05$) через 6 месяцев после завершения основного курса терапии. У трети пациентов, получавших ламиналакт, микрофлора толстой кишки нормализовалась. Еще у 37% пациентов этой группы был выявлен дисбиоз I степени. В контрольной же группе более, чем в половине случаев (56,5%) выявлялся дисбиоз II и III степени.

2. Динамика активности язвенного колита в условиях различных схем терапии, применявшихся в исследовании

Как отмечалось выше, динамика активности язвенного колита у наблюдавшихся пациентов оценивалась по изменению индексов клинической (ИКА) и эндоскопической активности (ИЭА) по D. Rachmilewitz. Динамика этих показателей в группах наблюдения до лечения и при контрольных исследованиях представлена в диаграммах (рис. 3, 4).

На представленной диаграмме видно, что через 2 месяца после окончания основного курса терапии в обеих группах наблюдения произошло достоверное уменьшение индекса клинической активности НЯК. Спустя 6 месяцев в группе пациентов, получавших ламиналакт, индекс практически не изменился по сравнению с предыдущим исследованием. В контрольной же группе ИКА достоверно увеличился в сравнении с предыдущим показателем, хотя и не достиг исходной цифры.

Динамика индекса эндоскопической активности аналогична изменениям индекса клинической активности.

Таким образом, из представленных данных видно, что через 2 месяца после окончания основного курса терапии не наблюдалось различий ни в клиническом, ни в эндоскопическом индексах активности в сравниваемых группах. То есть, независимо от наличия в схеме терапии синбиотика удалось достигнуть достоверного снижения активности заболевания. Однако через 6 месяцев оба индекса активности оставались достоверно меньшими в группе пациентов, получивших ламиналакт, чем в контрольной группе.

Возможности пробиотической терапии при различных заболеваниях широко обсуждаются в отечественной и зарубежной литературе. В настоящее время в качестве пробиотического компонента используются биотехнологические штаммы микроорганизмов. Доказано, что микробиота каждого человека индивидуальна и обладает большим резервом устойчивости [28], что определяет ряд проблем при назначении в качестве пробиотиков чужеродных индивидууму микроорганизмов. В связи с этим большое значение приобретают исследования, посвященные использованию в клинической практике аутопробиотических средств.

Нами на кафедре терапии и клинической фармакологии СПбМАПО было проведено пилотное изучение возможности проведения у пациентов с язвенным колитом аутопробиотической терапии. В качестве пробиотического продукта использовалась закваска, содержащая аутоштаммы *Enterococcus faecium* 10^8 КОЕ/мл. Под наблюдением находилось 14 пациентов с язвенным колитом в фазе ремиссии на базисной терапии месалазином. Часть пациентов (8 человек) получали аутопробиотик (*Entero-*



Рис. 3. Динамика индекса клинической активности НЯК в зависимости от группы наблюдения

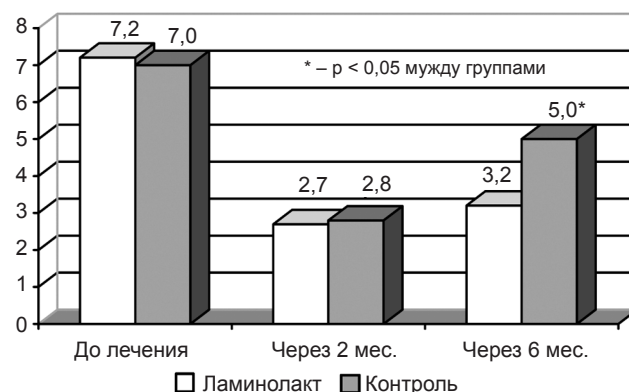


Рис. 4. Динамика индекса эндоскопической активности НЯК в зависимости от группы наблюдения

coccus faecium 10⁸ КОЕ/мл) по 50 мл 2 раза в день в течение 10 дней, остальные 6 человек получали закваску, содержащую промышленный штамм *Enterococcus faecium* L-3 в той же дозе. В ходе наблюдения была отмечена хорошая переносимость обоих пробиотиков. При контрольном осмотре через 6 месяцев сохранялась клиническая ремиссия язвенного колита в обеих группах наблюдения. Полученные данные демонстрируют возможность применения аутопробиотической терапии при ЯК и способность аутопробиотика стабилизировать ремиссию основного заболевания.

Выводы

Данные, полученные при анализе литературы и в результате собственных наблюдений, позволяют считать, что сочетание стандартной базисной терапии язвенного колита с пробиотиками позитивно влияет на течение основного заболевания, стабилизируя медикаментозно индуцированную ремиссию основного заболевания.

Анализ литературы, посвященной вопросам применения пробиотиков в схемах лечения больных с язвенным колитом, подтверждает широкие возможности этой терапии, с другой стороны, демонстрирует необходимость проведения исследований, организованных по правилам GCP, для накопления опыта применения различных пробиотических штаммов (в том числе и аутопробиотических), различных схем пробиотической терапии с различными задачами (достижение и стабилизация ремиссии заболевания).

Литература

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; пер. с нем. А.А. Шептулина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 500 с.
2. Белоусова, Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е.А. Белоусова. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.
3. Jewell, D.P. Challenges in Inflammatory Bowel Disease / D.P. Jewell, N.J. Mortensen, A.H. Steinhardt, J.H. Pemberton, B.F. Warren. – Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006. – 400 p.
4. Парфенов, А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
5. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Терапевтический архив. – 2001. – № 2. – С. 67–72.
6. Наврузов, С.Н. Микрофлора кишечника при неспецифическом язвенном колите / С.Н. Наврузов, Ф.А. Даутов, Н.Р. Якубова // Врачебное дело. – 1990. – № 8. – С. 23–29.
7. Дубинин, А.В. Гипотеза возникновения неспецифического язвенного колита (попытка создания модели) / Дубинин А.В. [и др.] // Клиническая медицина. – 1987. – Т. 65, № 6. – С. 140–144.
8. Чернякова, В.И. Особенности дисбактериоза кишечника у больных хроническим колитом и неспецифическим язвенным колитом / В.И. Чернякова // Четвертый всесоюзный съезд гастроэнтерологов: материалы съезда. – 1990. – Т. 2. – С. 573–574.
9. Дубинин, А.В. Трофические и регуляторные связи макроорганизма и кишечной микрофлоры / А.В. Дубинин, В.Н. Бабин, П.М. Раевский // Клиническая медицина. – 1991. – № 7. – С. 24–28.
10. Уголев, А.М. Физиология и патология пристеночного пищеварения / А.М. Уголев. – Л., 1967. – 187 с.
11. Farrel, R.E. Microbial factor in inflammatory bowel disease / R.E. Farrel, J.T. LaMont // Gastroenterol Clin North Am. – 2002. – № 31. – P. 41–62.
12. Probiotics and prebiotics. Guidelines. World Gastroenterology Organization, 2008 www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf
13. Boirivant, M. The mechanism of action of probiotics / M. Boirivant, W. Strober // Curr Opin Gastroenterol. – 2007. – № 23(6). – P. 679–92.
14. Ушкалова, Е.А. Роль пробиотиков в гастроэнтерологии / Е.А. Ушкалова // Фарматека. – 2007. – № 6. – С. 18–25.
15. Feillet, H. Increased Incidence of Inflammatory Bowel Disease: The Price of the Decline of Infectious Burden? / H. Feillet, J.-F. Bach // Curr Opin Gastroenterol. – 2004. – № 20(6). – P. 560–64.
16. Kennedy, R.J. Probiotic therapy stabilises the gut mucosal barrier in the IL-10 knockout mice model of colitis / R.J. Kennedy [et al.] // Br J Surg. – 2000. – Vol. 87. – P. 689.
17. Mallon, P. [et al.] Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005573. DOI: 10.1002/14651858.CD005573.pub2
18. Rembacken, B.J. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial / B.J. Rembacken [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 635–639.

19. *Shanahan, F.* Probiotics in inflammatory bowel disease / F. Shanahan // *Gut*. – 2001. – № 48. – P. 609–611.
20. *Campieri, M.* Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative / M. Campieri, P. Gionchetti // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 116. – P. 1246–1260.
21. *Dugas, B.* Immunity and probiotics / B. Dugas [et al.] // *Immunol Today*. – 1999. – Vol. 20. – P. 387–390.
22. *Mallon, P.* [et al.] Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005573. DOI: 10.1002/14651858.CD005573.pub2
23. *Rembacken, B.J.* Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial / B.J. Rembacken [et al.] // *Lancet*. – 1999. – 354. – P. 635–639.
24. *Kennedy, R.J.* Probiotics in IBD / R.J. Kennedy, S.J. Kirk, K.R. Gardiner // *Gut*. – 2001. – № 49. – P. 873.
25. *Kwon, J.* Probiotics and inflammatory bowel disease / J. Kwon, R. Farrell // *BioDrugs*. – 2003. – 17(3). – P. 179–86.
26. *Borrue, N.* Increased tumor necrosis factor alpha production in Chron s disease can be down-regulated ex vivo by probiotic bacteria / N. Borrue [et al.] // *Gut*. – 2002. – № 51. – P. 659–664.
27. *Суворов, А.Н.* Энтерококки как пробиотики выбора / А.Н. Суворов, С.М. Захаренко, Г.Г. Алехина // Пробиотики нового поколения : сборник статей. – СПб. : КопиСервис, 2003. – С. 32–40.
28. *Шендеров, Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том I: Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. – М. : ГРАНТЬ, 1998. – 416 с.

В.И. Симаенков

e-mail: visimanenkov@mail.ru