

Нормализация микробиоты в гинекологической практике. Критерии выбора пробиотика

Н.А. Цубанова¹, Т.В. Севастьянова², Э.С. Цубанова²

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В статье приведен анализ современных исследований о функциональной активности микробиоты и о связи ее с состоянием здоровья человека. Детально рассмотрен вопрос о роли дисбиозов в гинекологической практике. Приведены требования к современным пробиотическим препаратам. Установлено, что одним из препаратов, отвечающих современным критериям, является мультиштаммовый пробиотик Пробиоз Фемина (Organosyn), для которого накоплена достаточная доказательная база, позволяющая считать его эффективным и безопасным пробиотиком для многих когорт пациенток.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, мультиштаммовый пробиотик, Пробиоз Фемина.

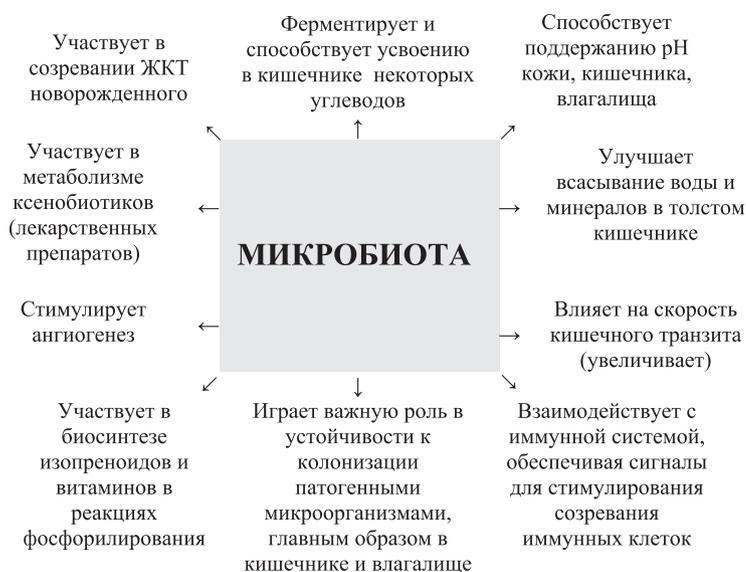
Более столетия доказанным и неоспоримым фактом является факт наличия микробной экосистемы у человека. В совокупности микробные партнеры, которые находятся в человеческом теле и на нем, представляют собой микробиоту. Это сложное сообщество содержит такие таксоны, как: бактерии, эукариоты, вирусы, грибы, которые взаимодействуют друг с другом и с организмом человека. Микробиота колонизирует все поверхности человеческого тела, имеющие контакт с окружающей средой, большая часть находится в пищеварительном тракте (ТТ), отдельные сообщества обнаружены в ротовой полости, в мочеполовом тракте, на коже [1]. Следует отметить, что микробиота каждого локального участка тела имеет значительные межвидовые и количественные различия. При этом более сходной можно считать микробиоту одного подобного участка двух разных людей, чем микробиоту разных участков у одного и того же индивида [2].

Состав и биологическая роль микробиоты являются предметом интенсивных исследований в последнее время. Этому способствовал, в первую очередь, запуск в 2008 году крупномасштабного проекта «Human Microbiome Project» [3], благодаря которому стало возможным понимание основных парадигм баланса «микробиота – хозяин». Некоторые исследователи предлагают определять микробиоту как отдельный орган в организме человека, учитывая ее функциональные характеристики [4]. Основные функции микробиоты приведены на рисунке.

Состав микробиоты меняется в зависимости от возрастной группы. Традиционно младенцев считали стерильными в утробе матери, однако существуют данные, что даже у здоровых новорожденных присутствуют некоторые виды бактерий в околоплодных водах и меконии, разнообразие и количество которых крайне низкое [5]. Развитие собственной микробиоты и быстрая колонизация происходит в первые 4 мес жизни ребенка, при этом существует разница в качественном составе микробиоты у детей, родившихся путем естественных родов и с помощью кесарева сечения. У младенцев, родившихся ваги-

нально, микробиота подобна влагалищной микробиоте их матерей. В противоположность этому дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют микробиоту, характерную для кожи матери, и в ней преобладают таксоны, такие, как *Staphylococcus* и *Propionibacterium spp.* [6]. Микробиота младенцев практически полностью соответствует таксономическому составу микробиоты матерей. Интересным является установленный не так давно факт, что функциональная способность использовать гликаны растительного происхождения, сохраняемая до введения твердой пищи, указывает на то, что кишечник младенца готов перейти на питание, основанное не исключительно основанную на молоке, до фактического изменения (J.E. Koenig, 2011). Бактериальный состав «созревает» и полностью напоминает взрослую микробиоту к 2,5–3 годам жизни ребенка (Koenig et al., 2011) [5]. Как только микробиота достигла зрелости, она остается в основном стабильной до старости.

В кишечной микробиоте взрослого человека насчитывается около 600 тыс. генов, несущих генетическую информацию обо все микробиоте. До недавнего времени вирусы, эукариоты и бактерии изучали как единственный этиологический фактор, который, как полагали, вызывает заболевание. Однако парадигма «один микроб – одна болезнь» так же, как парадигма «один ген – один фермент», оказалась слишком упрощенной. Все население Земли колонизировано бесчисленными вирусами, эукариотами и бактериями, и, как оказалось, многие болезни являются результатом нарушения баланса микробиоты – дисбиозом, а не наличием одного, вызывающего болезнь, микроба.



Основные функции микробиоты по J.C. Clemente (2012) с дополнениями

На сегодня установлено, что снижение количества генов микробиоты, а следовательно, снижение ее таксономического разнообразия приводит к развитию серьезных патологий, таких, как аутоиммунные и аллергические заболевания, метаболический синдром, с последующим развитием ожирения и/или сахарного диабета 2-го типа; воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона и др.

Так, например, доказано, что ожирение тесно связано с нарушением микробиоты. У лиц, страдающих ожирением, наблюдается снижение уровня бактериоидов с одновременным увеличением количества актинобактерий [7]. Наблюдаемый сдвиг в относительном содержании этих таксонов приводит к нарушению метаболизма углеводов в кишечнике и развитию слабой воспалительной реакции. Предполагают, что нарушение углеводного обмена у людей с ожирением связано с переносом водорода между таксонами, что подтверждается увеличением колониеобразующих таксонов, которые участвуют в метаболизме углеводов, в частности штаммов *Prevotellaceae* и метаногенных археев (Zhang et al., 2009) [8]. В доклинических исследованиях, проведенных Vijay-Kumar и соавторами (2010) [9], установлено, что фенотип ожирения передается лабораторным мышам путем переноса микробиоты от мышей с ожирением.

Состояние микробиоты имеет особое значение для женщин репродуктивного возраста. Помимо риска развития выше названных патологий, дисбиотические нарушения микробиоты могут пагубно влиять на репродуктивную функцию женщины и на здоровье будущего ребенка. В некоторых современных исследованиях предполагается, что существует позитивная корреляционная связь между наличием дисбиоза у матери и развитием пищевой аллергии у ребенка. Причем чем более выражен был дисбиоз при беременности, тем ниже было разнообразие комменсальных таксонов, тем более выражены проявления пищевой аллергии. Ее дебют может быть в первые недели, месяцы или годы жизни ребенка [10].

Также в исследовании S. Cucchiara (2017) приводятся данные о том, что кишечные колики у новорожденных связаны с одним из видов дисбиоза – низким разнообразием комменсальных видов микробиоты. Разнообразие как бактерий, так и вирусов в кишечнике младенца изначально очень низкое. Ранние колонизаторы обычно аэротолерантны, так как в кишечнике изначально содержится кислород, а затем в течение первых недель жизни заменяются анаэробами, которые характерны для микробиоты кишечника [11].

Назначение пробиотиков детям грудного возраста способствует нормализации колонизации кишечника, снижает частоту и силу кишечных колик.

По данным S. Cucchiara (2017), в двадцати рандомизированных исследованиях приводятся данные, что прием пробиотиков снижает риск развития некротического колита у младенцев и уменьшает младенческую смертность на 27%.

Наряду с доказанной в многочисленных клинических исследованиях связью между дисбиозом и развитием патологий иммунной системы, ТТ и различных системных метаболических нарушений стали появляться данные о том, что состояние микробиоты, которая, как известно, производит много метаболических фрагментов, может влиять на функциональную активность центральной нервной системы.

В проведенных доклинических исследованиях установлена прямая связь между дисбиозом у матери и развитием аутических расстройств у потомства. У лабораторных мышей индуцировали дисбиотическое состояние. У мышей, рожденных от самок с дисбиозом кишечника, вызванным введением антибиотика широкого спектра действия, были зарегистрированы выраженные аутические расстройства (нарушение коммуникативной функции) [12].

В клинических исследованиях подтверждения этого факта пока нет, но есть данные о том, что в США антибиотики входят в топ самых назначаемых и применяемых лекарственных препаратов, при этом их назначение не всегда клинически обосновано. По данным J. Dore (2017) [13], в США разнообразие микробиоты у населения ниже, чем в других странах, в связи с однообразием пищи и крайне широким применением антибиотиков. Так, например, каждый новорожденный получает в целях профилактики 2–3 антибактериальных препарата в первые часы жизни. При этом по данным медицинской статистики 1 из 68 новорожденных в США имеет выраженные аутические расстройства. Можно предположить, что восстановление и нормализация микробиоты у женщин в репродуктивном возрасте, особенно при подготовке к беременности, позволит снизить риск развития детей с аутизмом. На сегодняшний день были проведены 4 клинических исследования, в которых изучали эффективность пробиотиков у детей с аутическими расстройствами. Полученные данные свидетельствуют о некоторой положительной динамике у детей, хотя в целом результаты являются недостаточно убедительными и надежными.

Доказанными в нескольких клинических исследованиях [14] являются рекомендации:

- а) назначать пробиотики младенцам в первого дня жизни со сниженной массой тела для предупреждения развития кишечной колики и /или воспалительного колита;
- б) назначать пробиотики младенцам для предупреждения развития диареи, вызванной *Clostridium difficile*.

В целом можно сказать, что здоровая микробиота является одним из ключевых звеньев сохранения и поддержания здоровья. Особенно важно поддержание нормально функционирующей микробиоты у женщин репродуктивного возраста, учитывая тот факт, что состояние микробиоты может влиять на здоровье будущего ребенка.

Факторов, приводящих к дисбиозам, в современном мире насчитывается очень много, но лидирующие позиции занимают: среда обитания, особенности питания и прием лекарственных препаратов, в первую очередь антибиотиков. В исследовании P.C. Konturek и соавторов (2016) [15] приводятся данные о том, что, хотя пищевые привычки и оказывают влияние на состояние микробиоты, **восстановить баланс и увеличить разнообразие микробиоты без специального фармакологического вмешательства невозможно.**

С целью коррекции дисбиоза и восстановлению нормальной микробиоты возможно применение пробиотиков, лекарственных препаратов или диетических добавок, содержащих живые штаммы типичной микрофлоры человека. На сегодня известно несколько поколений пробиотиков. Первым поколением были монокомпонентные препараты, в последних поколениях пробиотики представлены преимущественно композициями из нескольких симбионтных штаммов и пребиотических компонентов (субстанции или продукты функционального питания микробиоты). Основные виды микроорганизмов, которые включены в лекарственные средства для нормализации микробиоты, представлены в табл. 1.

На сегодня при достаточно большом количестве пробиотиков на фармацевтическом рынке непросто выбрать качественный препарат. Особенно актуален этот вопрос при назначении пробиотиков при подготовке к беременности, во время беременности, для кормящих матерей и в педиатрии. Основными критериями при выборе пробиотика являются:

- а) качество, соответствующее заявленному (качественный и количественный состав);
- б) эффективность;
- в) безопасность.

По данным L. Morreli (2017) [16], в 80 % представленные на аптечных полках пробиотики не содержат заявленной ми-

Основные виды микроорганизмов, входящих в состав лекарственных средств для нормализации микробиоты

Таксон	Группа	Лекарственное средство
Lactobacillus spp.	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Лактомун (Про-фарма); Лацидофил (Institut Rosell); Лактобактерин (Биолек); Пробиз (Organosyn); Пробиз Фемина (Organosyn) и др.
	<i>Lactobacillus casei</i>	
	<i>Lactobacillus debrueski</i>	
	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	
	<i>Lactobacillus reuteri</i>	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	
	<i>Lactobacillus paracesei</i>	
Bifidobacterium spp.	<i>Bifidobacterium animals</i>	Бифидумбактерин (Биофарма); Бифидумбактерин (Биолек); Бификол (Биофарма); Линекс форте (Sandoz); Пробиз (Organosyn); Пробиз Фемина (Organosyn) и др.
	<i>Bifidobacterium adolescents</i>	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	
	<i>Bifidobacterium breve</i>	
	<i>Bifidobacterium infants</i>	
	<i>Bifidobacterium longum</i>	
	<i>Bifidobacterium lactis</i>	
Bacillus clausii	<i>Bacillus clausii</i>	Энтерожермина (Sanofi); Биоспорин (Биофарма) и др.
Saccharomyces boulardi	<i>Saccharomyces boulardi</i>	Энтерол 250 (Biocodex); Мицерол (Ratiofarm); Нормарут (Mega Lifesciences); Пробиз (Organosyn) и др.
Другие	<i>Esherichia coli Nissle</i>	Бификол (Биолек)
	<i>Enterococcus faecium</i>	Бифиформ (Ferrosan) и др.

крофлоры. Это может быть связано как с изначально несоответствующими наполнением лекарственной формы на фармацевтическом предприятии (нарушения GMP), заводскими условиями, так и с нарушениями условий хранения при транспортировке и хранении в аптеке (нарушения GPP). В странах ЕС пробиотики проходят контроль как продукты питания, если они заявлены как диетические добавки. В итоге рынок наводнен не просто некачественным, а иногда даже опасными для жизни средствами.

Зарегистрированы случаи, когда качественный и количественный анализ пробиотика вместо заявленных лакто- и бифидобактерий показал наличие в его составе стафилококков; бифидобактерии, заявленные в составе 25 пробиотиков, реально содержались только в 4 продуктах (L. Morgeli, 2017). К тому же недостаточно определить только вид микроорганизма, необходимо определение штамма; желательным является также определение бактериального генома. Связано это с тем, что штамм может значительно изменять функции бактерий.

Отдельная проблема – количественный состав пробиотиков. Здесь стоит обратить внимание не только на заявленное количество колониеобразующих единиц, что не всегда соответствует действительности при проведении независимой экспертизы, но также на тот факт, что если речь идет о необходимости достоверной фармакологической эффективности, например при фармакокоррекции антибиотикоассоциированной диареи, количество колониеобразующих единиц не должно быть меньше 5 млрд. Это значит, что эффективность пробиотиков, содержащих менее 5 млрд колониеобразующих единиц, сомнительна [17].

Немаловажным критерием при выборе пробиотика в клинической практике является наличие доказательной базы по эффективности и безопасности каждого конкретного препарата.

Вариантом выбора в гинекологической практике может быть применение пробиотика Пробиз Фемина (Organosyn), состав которого приведен в табл. 2.

Таблица 2

Состав пробиотического комплекса Пробиз Фемина

Качественный состав	Количественный состав, КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	2,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus casei</i>	1,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus reuteri</i>	2,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1,0×10 ⁹
<i>Lactobacillus fermentum</i>	1,0×10 ⁹
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1,0×10 ⁹
Лактоза	

Качественный состав препарата Пробиз Фемина подтвержден микробиологическим анализом и генотипированием с использованием полимеразно-цепной реакции. Количественный состав подтвержден сертификатами микробиологических исследований. Одна капсула пробиотика Пробиз Фемина содержит 10 млрд колониеобразующих единиц.

Данные о клинической эффективности Пробиз Фемины в гинекологической практике подтверждены рядом клинических исследований. В работе Ю.В. Давыдовой и соавторов (2015) [18] приведено изучение влияния Пробиз Фемины на Особенности местного иммунитета и микробиоциноза влагалища у беременных с синдромом раздраженного кишечника (СРК). Одна группа пациенток получала стандартную терапию СРК – метрогил по 5 г 2 раза в сутки 5 дней. Второй группе к базовой терапии был добавлен пробиотик

Пробиз Фемина по 1 капсуле 2 раза в день в течении 14 дней. Авторами установлено, что введение пробиотика

Пробиз Фемина в терапию способствует достоверному увеличению показателей местного иммунитета на фоне снижения контаминации кишечника. Более чем в 2 раза возросли титры IgA ($0,6 \pm 0,02$), sIgA ($0,82 \pm 0,09$) по сравнению с основной группой ($0,3 \pm 0,02$, $0,4 \pm 0,07$ соответственно). При этом наблюдалось тесное сопряжение процессов синтеза мономерного IgA и его секреторной формы ($r=0,40$; $p=0,008$). Значительные изменения зафиксированы при микробиологическом анализе биотопа фекалий и влагалища. О нормализации микробиоты до уровня среднестатистической нормы у здоровых беременных свидетельствует восстановление количества лактобактерий и отсутствия таких основных патогенов, как *Klebsiella*, *St. Saprophyticus*, *St. Epidermidis*, *St. epidermidis (haem +)*, *Candida* и др. на фоне приема Пробиз Фемины. Стандартная терапия не позволила добиться таких результатов.

В работе В.В. Каминского и соавторов (2014) [19] приведены результаты клинических наблюдений об эффективности пробиотика Пробиз Фемина для восстановления вагинальной флоры у разных когорт пациенток с диагнозами кольпита специфической этиологии (хламидийной, уреоплазменной, микоплазменной) и бактериального вагиноза. Пробиз Фемина назначали по 1 капсуле 2 раза в день 15 дней. У женщин, которые получали стандартную терапию при кольпите или вагините, наблюдали незначительное и нестойкое повышение титра молочнокислых бактерий с максимумом 1×10^6 КОЕ в 1 мл бактериального секрета. У группы пациенток, получавшей мультиштаммовый пробиотик Пробиз Фемина, зарегистрировано быстрое прогрессирующее нарастание титра молочнокислых бактерий с максимумом 1×10^9 КОЕ в 1 мл бактериального секрета. Эффективность данного пробиотика в терапии кольпита и бактериального вагиноза подтверждена также в его способности снижать и поддерживать на постоянном уровне pH вагинального секрета, что является одним из условий нормализации вагинальной микробиоты. Следует отметить, что более высокую эффективность с учетом отдаленных последствий показала двухэтапная схема применения Пробиз Фемины: на фоне основной терапии продолжение приема пробиотика после окончания базовой терапии. Включение в терапию кольпита и бактериального вагинита Пробиз Фемины позволило добиться стойкого клинического эффекта выздоровления у

Нормалізація мікробіоти у гінекологічній практиці. Критерії вибору пробіотика Н.А. Цубанова, Т.В. Севастьянова, Е.С. Цубанова

У статті наведено аналіз сучасних досліджень щодо функціональної активності мікробіоти та зв'язок її зі станом здоров'я людини. Детально розглянуто питання щодо ролі дисбіозів у гінекологічній практиці. Наведено вимоги до сучасних пробіотичних препаратів. Встановлено, що одним з препаратів, які відповідають сучасним критеріям, є мультиштаммовий пробіотик Пробиз Фемина (Organosyn), для якого накопичена достатня доказова база, яка дозволяє вважати його ефективним і безпечним пробіотиком для багатьох когорт пацієнтів.

Ключові слова: мікробіота, дисбіоз, мультиштаммовий пробіотик, Пробиз Фемина.

Сведения об авторах

Цубанова Наталья Анатольевна – Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, 61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53; тел.: (057) 706-35-81

Севастьянова Татьяна Вадимовна – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы 4

Цубанова Элина Сергеевна – Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы 4

$94,1 \pm 2,7\%$ женщин, в отличие от $64,7 \pm 3,8\%$ выздоровевших при применении стандартных схем лечения.

Также есть данные, подтверждающие клиническую эффективность пробиотика для оптимизации лечения патологии шейки матки [20]. Пациенткам с патологией шейки матки наряду с проведением радиохирургического лечения назначали перорально мультиштаммовый пробиотик Пробиз Фемина. Установлено, что при введении Пробиз Фемины в комплексную терапию неопухолевых заболеваний шейки матки отмечено уменьшение продолжительности кровянистых выделений из половых путей в послеоперационный период в среднем на 2,5 сут. Также применение Пробиз Фемины способствует ускорению сроков эпителизации раневого дефекта ($6,5 \pm 1,8$ сут – в контрольной группе, $4,4 \pm 1,6$ сут – в группе применения пробиотика).

Безопасность пробиотика Пробиз Фемина подтверждена Информационным листом МЗ Украины [21], в котором приведены результаты клинических исследований не только эффективности, но и безопасности применения Пробиз Фемины у беременных с СРК. Мультиштаммовый пробиотик Пробиз Фемина хорошо переносился и не вызывал развития нежелательных реакций у данной когорты пациенток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, подводя итоги изложенного выше, можно сделать следующие выводы:

1. Состояние микробиоты оказывает существенное влияние на развитие и протекание различных заболеваний у человека. Функциональная активность микробиоты женщины до и/или во время беременности имеет позитивную корреляционную связь со здоровьем будущего ребенка.

2. С целью восстановления дисбиотических нарушений необходимо применение пробиотиков.

3. Основными критериями для выбора пробиотика в клинической практике являются: качество препарата (доказанный качественный и количественный состав), эффективность и безопасность, подтвержденные доказательной клинической базой.

4. В гинекологической практике для различных когорт пациенток подтверждена эффективность и безопасность при применении мультиштаммового пробиотика Пробиз Фемина (Organosyn).

Normalization of microbiota in gynecological practice. Criteria for selection of probiotic N.A. Tsubanova, T.V. Sevastyanova, E.S. Tsubanova

The article analyzes modern research on the functional activity of microbiota and its relationship to the state of human health. A detailed consideration of the role of dysbiosis in gynecological practice. Requirements for modern probiotic drugs are given. It is established that one of the drugs that meet modern criteria is the multi-probiotic probiotic Probiz Femina (Organosyn), for which a sufficient evidence base has been accumulated, which makes it an effective and safe probiotic for many cohorts of patients.

Key words: microbiota, dysbiosis, multi-probiotic probiotic Probiz Femina.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Impact of the Gut Microbiota on Human health: An Integrative View / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey et al. // *Cell*. – 2012. – Vol. 148. – P. 1258–1270.
2. Robinson C.J., From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities / C.J. Robinson, B.J. Bohannan, V.B. Young // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2010. – Vol. 74. – P. 453–476.
3. Robinson C.J., From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities / C.J. Robinson, B.J. Bohannan, V.B. Young // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2010. – Vol. 74. – P. 453–476.
4. Ganai-Vonarburg S.C. Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health / S.C. Ganai-Vonarburg, T. Fuhrer, M. Gomez de Agüero // *Gut Microbes*. – 2017. – № 3. – P. 1–7.
5. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome / J.E. Koenig, A. Spor, N. Scalfone et al. // (2011). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108 (Suppl. 1). – P. 4578–4585.
6. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns / M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2010. – Vol. 107. – P. 11971–11975.
7. Ley R.E. (2010). Obesity and the human microbiome / R.E. Ley // *Curr. Opin. Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 26. – P. 5–11.
8. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass / H. Zhang, J.K. DiBaise, A. Zuccolo et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2009. – Vol. 106. – P. 2365–2370.
9. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 / Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A., et al. // *Science*. – 2010. – Vol. 328. – P. 228–231.
10. Cucchiara S. Baby microbiome management / S. Cucchiara // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – March 10, 2017. – P. 2.
11. Comparative metagenomics and population dynamics of the gut microbiota in mother and infant / P.A. Vaishampayan, J.V. Kuehl, J.L. Froula et al. // *Genome Biol. Evol*. – 2010. – Vol. 2. – P. 53–66.
12. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders / E.Y. Hsiao, S.W. McBride, S. Hsien // *Cell*. – 2013. – Vol. 155 (7). – P. 1451–1463.
13. Dore J. Factors affecting the microbiota / J. Dore // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – March 10, 2017. – P. 1.
14. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children / J.Z. Goldenberg, S.S. Ma, J.D. Saxton et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 5. – P. 246–234.
15. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal Microbiota transplantation / P.C. Konturek, J. Koziel, W. Dieterich et al. // *J Physiol Pharmacol*. – 2016. – Vol. 67 (6). – P. 859–866.
16. Morrelli L. / The role of qualitative composition of probiotics in vitro and in vivo / L. Morrelli // I International Summit dedicated to the problems of microbiota. – Paris. – March 10, 2017. – P. 6.
17. Polanco A.I. Microbiota and gastrointestinal diseases / A.I. Polanco // *An Pediatr (Barc)*. – 2015. – Vol. 83 (6). – P. e1-5.
18. Особенности местного иммунитета и микробиоциноза влагалища у беременных с синдромом раздраженного кишечника / В.Н. Тудай, А.Ю. Лиманская, А.Н. Мокрик и др. // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 4 (100). – С. 1–3.
19. Эффективность пероральных пробиотиков для восстановления вагинальной флоры / В.В. Каминский, В.В. Коноплянко, Л.И. Воробей и др. // *Здоровье женщины*. – 2014. – № 6 (92). – С. 2–6.
20. Горяной В.А. Оптимизация лечения шейки матки / В.А. Горяной // *Искусство лечить*. – 2016. – № 2 (68). – С. 2–3.
21. Удосконалення лікування синдрому подразненого кишечника у вагітних / Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, О.М. Мокрик та ін. // *Інформаційний лист МОЗ України*, № 125. – 2016 від 12.05.2016 р.

ПробіЗ Феміна

*Здорова Матуся –
здорова Дитина*



**РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАСТОСУВАННЯ
ДЛЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК**

*** МОЗ України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Укрмедпатентінформ МОЗ України. Інформаційний лист № 125-2016**

Інформація для розповсюдження серед медичних та фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
ТОВ "ОРГАНОСІН ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33