

О Г Л Я Д И

УДК 616.153.1:577.152.321:616.633:612.31.017

А. П. Левицкий, д. биол. н.

Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины»

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИДИСБИОТИЧЕСКИХ
СРЕДСТВ В СТОМАТОЛОГИИ**

А. П. Левицкий

Державна установа «Інститут стоматології Національної
академії медичних наук України»

**ВИКОРИСТАННЯ АНТИДИСБИОТИЧНИХ
ЗАСОБІВ У СТОМАТОЛОГІЇ**

A. P. Levitsky

State Establishment “The Institute of Stomatology
of the National academy of medical science of Ukraine”

**THE APPLICATION OF ANTIDYSBIOTIC
PREPARATIONS IN STOMATOLOGY**

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений наличие в человеческом организме огромного количества микробов, постоянно обитающих в отдельных очагах, называемых биотопами. Численность всех микробов (главным образом, бактерий) в 10-100 раз превышает численность всех соматических клеток [1], а по общей массе эндогенные микробы превосходят в 1,5 раза массу самого крупного внутреннего органа – печени [2]. Микробиом человека насчитывает более 500 видов бактерий, о чем свидетельствуют данные исследований с использованием современных непосевных методов [3].

Все виды бактерий, населяющих наш организм, можно разделить на 3 неравных группы: пробиотические бактерии, условно патогенные и транзиторные (временные), причем в здоровом организме на долю первых приходится 95-98 %, на долю вторых – 2-5 % и менее 0,1 % – на долю транзиторных [4, 5].

Пробиотические микробы в организме человека (и всех теплокровных животных) обеспечивают формирование иммунной системы, выполняют антимикробную функцию за счет выработки веществ, обладающих бактерицидным действием (бактериоцины, органические кислоты, активные формы кислорода, бактериолитические ферменты, экзополисахариды) [6]. Кроме того, оседая на мембране клеток покровного эпителия, пробиотические бактерии закрывают доступ в организм условно патогенным и патогенным микробам («колониционная резистентность»), осуществляют трофические функции (дополняют пищеварение за счет микробных пищеварительных ферментов) [7]. Важно также отметить способность эндогенных микробов вырабатывать нейро-эндокринные регуляторы, влияющие на функциональную активность нервной и эндокринной систем макроорганизма [8].

Сложившиеся обоюдopoлезные взаимоотношения между эндогенной микробиотой и макроорганизмом могут быть нарушены в силу разных причин:

а) алиментарных: отсутствие в пище веществ, необходимых для роста эндогенных бактерий (отсутствие ряда углеводов, белков, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов);

б) наличие иммунодефицита, который возникает как следствие перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний, лучевой болезни, химиотерапии, генетических дефектов в иммунной системе, стресса [9, 10];

в) после курса антибиотикотерапии [9].

Стадии развития дисбиоза показаны в табл. 1. Первой стадией развития дисбиоза является нарушение видового состава эндогенных микробов, состоящее в снижении численности пробиотических бактерий, и увеличение числа видов и численности условно патогенных бактерий. Первую стадию можно назвать дисбактериозом, потому что она касается, в основном, лишь изменения микробиоты.

Вторая стадия дисбиоза, которая возникает на фоне дисбактериоза, однако изменения происходят уже и в макроорганизме, и суть этих изменений состоит в увеличении проницаемости гистогематических барьеров и, особенно, увеличение проницаемости кишечной стенки в отношении микробных токсинов, из которых наиболее легко проникает в кровеносное и лимфатическое русло липополисахарид (ЛПС) [11]. Кроме того, для этой стадии дисбиоза важным является и существенное снижение в крови антиэндотоксического иммунитета (ЛПС-связывающих факторов) [12], а также нарушение антимикробной функции печени [13].

Наличие ЛПС в крови обуславливает состояние «системной эндотоксинемии» по М. Ю. Яковлеву [14], следствием которой могут быть системное воспаление или нарушение функционального состояния отдельных органов [15].

Третья стадия дисбиоза развивается в том случае, когда за счет эндотоксинемии резко увеличивается проницаемость гисто-гематических барьеров и существенно снижается антимикробная функция печени, позволяющие легко проникать в кровь из биотопов не только микробным токсинам, но и самим бактериям (процесс транслокации) [16]. Развивающаяся при этом бактериемия может приводить к очаговым гнойно-воспалительным заболеваниям отдельных органов (пневмонии, дерматиты, пиелонефриты, эндокардиты и т. д.) [17].

Четвертая (финальная) стадия дисбиоза – это сепсис, когда защитные системы макроорганизма почти полностью подавлены и не могут оказать должного сопротивления чрезмерно увеличенным количествам условно патогенных микроорганизмов [18]. К сожалению, сепсис очень часто заканчивается летальным исходом.

Многочисленные исследования, проведенные за последние десятилетия с использованием посевных и непосевных методов, свидетельствуют о высокой частоте дисбиозов среди населения не только отсталых, но и высокоразвитых стран. И если в отсталых странах главными причинами дисбиоза являются алиментарная недостаточность и инфекционные болезни, то в цивилизованных странах главными причинами дис-

биоза являются не только алиментарные факторы, но и иммунодефициты и антибиотикотерапия.

У населения отсталых стран алиментарная недостаточность определена нехваткой полноценного белка, витаминов (особенно жирорастворимых А и Д) и незаменимых жирных кислот, тогда как у населения цивилизованных стран из-за рафинации пищи, в ней не хватает пребиотиков, веществ, которые необходимы для роста пробиотических бактерий.

Таблица 1

Стадии дисбиоза

№№ пп	Стадия	Состояние микрофлоры	Состояние макроорганизма
1	Дисбактериоз	Пробиотические бактерии/условно патогенные <80	Снижен неспецифический иммунитет
2	Дисбиоз (системная эндотоксинемия)	Пробиотические бактерии/условно патогенные <10	Снижен неспецифический и специфический иммунитет, системное воспаление
3	Дисбиоз (бактериемия)	Пробиотические бактерии/условно патогенные < 1	Снижен неспецифический и специфический иммунитет, системная эндотоксинемия, бактериемия, гнойно-воспалительные очаги в органах
4	Сепсис	Условно патогенные бактерии/пробиотические > 1000	Полная анергия, системная бактериемия, тяжелая интоксикация

Таблица 2

Классификация антидисбиотических средств (АДС)

№№ пп	АДС
1	Алиментарные АДС
1.1	Пребиотики
1.2	Витамины
1.3	Минеральные вещества
2	Селективные стимуляторы роста пробиотических бактерий (ССРПБ)
3	Иммуномодуляторы
4	Селективные антибиотики для условно патогенных бактерий (САУПБ)
5	Антагонисты микробных токсинов (АМТ)
6	Пробиотики

Как предсказывал еще И. И. Мечников [19], дисбиотические состояния могут быть важным патогенетическим фактором в развитии неинфекционных заболеваний, к которым относятся такие болезни населения цивилизованных стран, как атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, гипотиреоз и др. [20, 21].

Поэтому профилактика дисбиоза и его лечение являются весьма актуальной задачей современной медицины.

Все средства, способствующие устранению или снижению степени выраженности дисбиоза, называются антидисбиотическими (АДС), независимо от механизма их фармакологического действия (табл. 2).

Из алиментарных факторов наибольший интерес представляют пребиотики, вещества, служащие источником энергии эндогенных бактерий (главным образом, пробиотических) [9]. Авторы, предложившие этот термин [22], определили пребиотики как субстраты, имеющие такие химические связи, которые не расщепляются пищеварительными ферментами макроорганизма, однако легко гидролизуются кишечны-

ми бактериями. Наши гликолитические ферменты не способны расщеплять такие связи как β-гликозидная, β-фруктозидная, α-галактозидная. Эти связи представлены в молекулах веществ, которые формируют так называемые пищевые волокна (гемицеллюлозы, инулин, раффиноза, стахиоза, пектин). К сожалению, большая часть пребиотиков, содержащаяся, как правило, в несъедобных частях растений, удаляется при переработке растительного сырья (в виде отрубей, выжимок и т.д.) в процессе рафинации пищи и кулинарии.

Имеется и синтетический пребиотик – лактулоза (дисахарид, аналог молочного сахара лактозы, содержащий вместо глюкозы фруктозу-1,4-β-D-галактозид-D-фруктозы). Лактулоза не расщепляется лактазой и поэтому доходит до толстой кишки, где становится энергетическим субстратом для пробиотических бактерий [9].

Источником пребиотика инулина (поли-β-фруктозид) являются многие растения (цикорий, топинамбур, георгины, незрелые семена злаков и др.) [23].

Источником пребиотиков с α-галактозидной свя-

зью являются олигосахариды раффиноза и стахиоза, которые содержатся в семенах бобовых, в яблоках и других фруктах. Источником пектина являются многие фрукты и овощи [24].

К алиментарным АДК следует отнести ряд витаминов, которые жизненно необходимы для роста бактерий [25]. Так, *Str. salivarius* и *Staph. aureus* нуждаются в витаминах В₁ и РР, лактобациллы (*Lact. casei*) нуждаются в витаминах В₂ и В₆, биотине, пантотеновой и фолиевой кислотах. Кишечная палочка (*E. coli*) нуждается в пантотеновой и фолиевой кислотах. Для роста грибов *Candida* необходим биотин.

Селективные стимуляторы роста пробиотических бактерий (ССРПБ) представляют собой вещества растительного и животного происхождения, которые избирательно стимулируют рост пробиотических бактерий [9]. Раньше их называли бифидогенными факторами [26], однако в это число попадали и пребиотики, которые мы относим к алиментарным АДК. Одним из примеров соединения из группы ССРПБ можно считать тетрасахарид из грудного молока, который способен усиливать рост бифидобактерий в тысячи раз [9].

Антидисбиотические свойства иммуномодуляторов проявляются путем усиления действия систем неспецифического и специфического иммунитета.

Установлено, что при любой форме иммунодефицита начинают усиленно размножаться условно патогенные бактерии, рост которых у здоровых людей сдерживается в значительной степени за счет факторов иммунитета [27]. К этой группе АДК следует отнести такие ферменты как лизоцим [28], пероксидазу [29], нуклеазы [30]. Лизоцим не только вызывает лизис ряда бактерий, но и стимулирует иммунитет. Пероксидаза многократно усиливает бактерицидные свойства АФК путем образования хлорноватистой кислоты из Н₂О₂ и NaCl. Нуклеазы, расщепляя РНК и ДНК, образуют олигонуклеотиды, обладающие иммуностимулирующим действием [31]. Среди иммуностимуляторов много веществ природного происхождения (каротиноиды, флавоноиды и др.), есть и синтетические [32].

К 4-й группе АДК следует отнести узкоспецифические антибиототики, подавляющие рост условно патогенных бактерий и не влияющих на рост пробиотических. Особенно много таких антибиототиков вырабатывают пробиотические бактерии. Это так называемые бактериоцины [33].

5-ая группа АДК включает в себя ряд соединений, которые ингибируют патогенные ферменты бактерий (гиалуронидазу, протеазы, фосфолипазы и др.), которые угнетают окислительный потенциал АФК (антиоксиданты) и др.

Наконец, к АДК относятся и широко известные пробиотики, т. е. штаммы бактерий, которые считаются безвредными для человека и которые могут восполнять дефицит эндогенных пробиотических бактерий, который всегда возникает при дисбиозе [34]. Различают пробиотики с одним видом пробиотических бактерий, с несколькими (симбиотики) либо в сочетании с пребиотиками (синбиотики).

К сожалению, пробиотикотерапия имеет ряд недостатков: как правило, они редко приживаются в те-

ле человека, кроме того, большая часть их погибает в желудке из-за присутствия соляной кислоты.

В нашем институте разработаны следующие пробиотические препараты:

1. Бактулин (содержит бифидобактерии, лактобациллы, стрептококки *Str. salivarius* и пребиотик инулин из цикория).

2. Симбитулин (содержит комплекс бактерий: бифидобактерии, лактобациллы, пропионибактерии, уксуснокислые бактерии).

3. Квертулидон (содержит гидролизаты условно патогенных оральных бактерий, кверцетин, инулин и цитрат кальция).

Последние две формы выпускаются НПА «Одесская биотехнология» в виде мукозо-адгезивного геля.

Таким образом, приведенная нами классификация АДК позволяет врачу избирательно назначать тот или иной препарат из этого числа, учитывая этиологический фактор дисбиоза и стадию его развития.

Список литературы

1. Дмитриева С. М. Кишкови дисбіози – історія та сьогодення проблеми / С. М. Дмитриева / Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2. – С. 91-94.
2. Циммерман Я. С. Дисбіоз (дисбактеріоз) кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2005. – № 4. – С. 14-22.
3. Янковский Д. С. Интегральная роль симбиотической микрофлоры в физиологии человека / Д. С. Янковский, В. П. Широков. – К.: ТОВ «Червона Рута Турс», 2011. – 169 с.
4. Дисбіоз порожнини рота та методи його дослідження / Н. С. Ісаєва, І. І. Якубова, О. В. Крижалько [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 2. – С. 47-51.
5. O'Hara A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // EMBO Rep. – 2006. – v. 7, № 7. – P. 688-693.
6. Вальшев А. В. Антимикробные соединения энтерококков / А. В. Вальшев // ЖМЭИ. – 2014. – № 5. – С. 119-126.
7. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности поддержания и восстановления / Янковский Д. С. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
8. Ткаченко Е. И. Питание, микробиоценоз и интеллект человека / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский. СПб.: СпецЛит, 2006. – 590 с.
9. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭ-НА, 2008. – 100 с.
10. Bengmark S. Gut microbiota, immune development and function / S. Bengmark // Pharmacol Res. – 2013. – v. 69, № 1. – P. 87-113.
11. Яковлев М. Ю. Элементы эндотоксикологической теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – т. 29, № 4. – С. 98-109.
12. Функциональная активность антиэндотоксикологических факторов при вирусных гепатитах А и В / А. В. Аполлонин, Е. В. Волчкова, Е. В. Дмитриева [и др.] // Вестник РАМН. – 1995. – № 12. – С. 38-41.
13. Левицкий А. П. Антимикробная функция печени / А. П. Левицкий, С. А. Демьяненко, Ю. В. Цисельский. Одесса: КП ОГТ, 2011. – 141 с.
14. Яковлев М. Ю. «Эндотоксикологическая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных / М. Ю. Яковлев // Успехи соврем. биохимии. – 2003. – т. 123, № 1. – С. 31-40.
15. Авдеева М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа (обзор литературы) / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3-10.
16. Berg R. D. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model / R. D. Berg, A. W. Garlington // Infect. and Immunol. – 1979. – v. 23, № 2. – P. 403-411.
17. Бондаренко В. М. Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 5. – С. 86-93.

18. **Козлов В. К.** Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) / В. К. Козлов // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2008. – № 2 (13). – С. 39-50.

19. **Metchnikoff E.** Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. – The prolongation of life: optimistic studies / E. Metchnikoff. – Ed. M. P. Chalmers. – London: Heinemann, 1907.

20. **Микрофлора** организма больных при системных заболеваниях соединительной ткани / В. А. Романов, Н. П. Шилкина, М. Ю. Гульнева [и др.] // *Вестник РАМН*. – 2008. – № 4. – С. 10-14.

21. **Скрыпник И. Н.** Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // *Ліки України*. – 2009. – № 6 (132). – С. 65-71.

22. **Gibson G. R.** Dietary Modulation of the Human colonic Microbiota: Introducing the concept of Prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // *J. Nutr.* – 1995. – v. 125. – P. 1401-1412.

23. **Inulin** and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence / G. Flamm, W. Glinsmann, D. Kritchevsky [et al.] // *Cret. Rev. Food Sci. and Nutr.* – 2001. – v. 41, № 5. – P. 353-362.

24. **Лектин.** Тенденции научных и прикладных исследований / И. Л. Новосельская, Н. Л. Воропаева, Л. Н. Семенова [и др.] // *Химия природных соединений*. – 2000. – № 1. – С. 3-11.

25. **Кудряшов Б. А.** Физиологическое и биохимическое значение витаминов / Б. А. Кудряшов. – М.: МОИП, 1953. – 176 с.

26. **Мурашова А. О.** Биодогенные факторы как лекарственные препараты / А. О. Мурашова, О. Б. Лисицын, Н. А. Абрамов // *ЖМЭИ*. – 1999. – № 5. – С. 56-61.

27. **Титов В. Н.** Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия / В. Н. Титов // *Клин. лабор. диагностика*. – 2008. – № 12. – С. 3-16.

28. **Левицкий А. П.** Лизоцим вместо антибиотиков / Левицкий А. П. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

29. **Арнхольд Ю.** Свойства, функции и секреция миелопероксидазы человека / Ю. Арнхольд // *Биохимия*. – 2004. – т. 69, в. 1. – С. 8-15.

30. **Хайтов Р. М.** Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р. М. Хайтов, Б. В. Пинегин // *Имунология*. – 2003. – № 4. – С. 196-203.

31. **Бактериальные** лизаты и рибосомы – стимуляторы специфического иммунного ответа. Сравнительное исследование / M. Béné, L. Kahl, A. Perruchet [et al.] // *Seand. J. Immunol.* – 1993. – 38. – P. 496-498.

32. **Новиков Д. К.** Иммунотропные лекарства / Д. К. Новиков, Ю. Н. Деркач, П. Д. Новиков // *В мире лекарств*. – 1999. – № 2 (4). – С. 48-57.

33. **Блинкова Л. П.** Бактериоцины: критерии, классификация, свойства, методы выявления / Л. П. Блинкова // *ЖМЭИ*. – 2003. – № 3. – С. 109-113.

34. **Бондаренко В. М.** Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией / В. М. Бондаренко, А. А. Воробьев // *ЖМЭИ*. – 2004. – № 1. – С. 84-92.

REFERENCES

1. **Dmitrieva S. M.** Intestinal dysbioses – history and the present time problems. *Suchasni medychni tekhnologii*. 2010; 2: 91-94.

2. **Tsimmerman Ya. S.** Dysbiosis (dysbacteriosis) of intestine and/or syndrome of excess bacterial growth. *Klin. meditsina*. 2005; 4: 14-22.

3. **Yankovskiy D. S., Shyrobokov V. P.** *Integralnaya rol simbioticheskoy mikroflory v fiziologii cheloveka* [The integral role of symbiotic microflora in human physiology]. Kiev, TOV Chervona Ruta Turs, 2011: 169.

4. **Isaeva N. S., Yakubova I. I., Kryzhalko O. V.** [ta in.]. Dysbiosis of oral cavity and the methods of its study. *Fiitertapiya. Chasopys*. 2010; 2: 47-51.

5. **O'Hara A. M., Shanahan F.** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006; 7(7): 688-693.

6. **Valyshev A. V.** Antimicrobial combinations of enterococci. *JMEI*. 2014; 5: 119-126.

7. **Yankovskiy D.S.** *Mikrobnaya ekologiya cheloveka: sovremennye vozmozhnosti eye podderzhaniya i vosstanovleniya* [The human microbic ecology: the modern ways of its preservation and restoration]. Kiev, Ekspert LTD, 2005:362.

8. **Tkachenko E. I., Uspenskiy Yu. P.** *Pitanie, mikrobiotsenoz i intellect cheloveka* [Nutrition, microbiocenosis and intellect of a human]. S-Peterburg, SretLit, 2006: 590.

9. **Levitsky A. P., Volyanskiy Yu. L., Skidan K. V.** *Prebiotiki i problema disbacterioza* [Prebiotics and the problem of dysbacteriosis]. Kharkov, EDENA, 2008:100.

10. **Bengmark S.** Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacol Res*. 2013;69(1): 87-113.

11. **Yakovlev M. Yu.** The elements of endotoxin theory of human physiology and pathology. *Fiziologiya cheloveka*. 2003; 29(4): 98-109.

12. **Apollonin A. V., Volchkova E. V., Dmitrieva E. V. [i dr.].** The functional activity of antiendotoxin factors at viral hepatitis A and B. *Vestnik RAMN*. 1995; 12: 38-41.

13. **Levitsky A. P., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V.** *Antimikrobnaya funktsiya pecheni* [The antimicrobial function of liver]. Odessa, KP OGT, 2011:141.

14. **Yakovlev M. Yu.** «Endotoxin aggression» as beginning of illness or universal factor in the pathogenesis of human and animal diseases. *Uspekhi sovrem. biokhimii*. 2003; 123(1): 31-40.

15. **Avdeeva M. G., Shubich M. G.** The pathogenic mechanisms of initiation of syndrome of system inflammatory response (literary review). *Klin. labor. diagnostika*. 2003; 6: 3-10.

16. **Berg R. D., Garlington A. W.** Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect. and immunol.* 1979; 23(2): 403-411.

17. **Bondarenko V. M., Ryabichenko E. V.** The role of translocation of intestinal bacterial autoflora and its toxic biomolecules in human pathology. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007; 5: 86-93.

18. **Kozlov V. K.** Sepsis, grave sepsis, septic shock as notional and clinical categories (the general methods of diagnostics). *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2008; 2(13): 39-50.

19. **Metchnikoff E.** Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. – The prolongation of life: optimistic studies. Ed. M. P. Chalmers. – London: Heinemann, 1907.

20. **Romanov V. A., Shulkina N. P., Gulneva M. Yu. [i dr.].** Microflora of patient's organism at system diseases of conjunctive tissue. *Vestnik RAMN*. 2008; 4: 10-14.

21. **Skrypnik I. N., Maslova A. S.** The role of intestine microbiocenosis disturbances in pathogenesis of internal organs diseases. *Liky Ukrainy*. 2009; 6(132): 65-71.

22. **Gibson G. R., Roberfroid M. B.** Dietary Modulation of the Human colonic Microbiota: Introducing the concept of Prebiotics. *J. Nutr.* 1995; 125: 1401-1412.

23. **Flamm G., Glinsmann W., Kritchevsky D. [et al.].** Inulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence. *Cret. Rev. Food Sci. and Nutr.* 2001; 41(5): 353-362.

24. **Novoselskaya I. L., Voropaeva N. L., Semenova L. N. [i dr.].** Lectin. The tendencies of scientific and applied researches. *Khimiya prirodnikh soedineniy*. 2000; 1: 3-11.

25. **Kudryashov B. A.** *Fizioigicheskoye i biokhimicheskoye znachenie vitaminov* [The physiological and biochemical importance of vitamins]. Moskva, MOIP, 1953: 176.

26. **Murashova A. O., Lisitsyn O. B., Abramov N. A.** Bifidogenic factors as medical preparations. *JMEI*. 1999; 5: 56-61.

27. **Titov V. N.** The biological function of stress, inborn immunity, reaction of inflammation and arterial hypertension. *Klin. labor. diagnostika*. 2008; 12: 3-16.

28. **Levitsky A. P.** *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.

29. **Arnkhoid Yu.** The peculiarities, functions and secretion of human myeloperoxidase. *Biokhimiya*. 2004; 69(1): 8-15.

30. **Khaitov R. M., Pinigin B. V.** Immunomodulators: the mechanism of action and clinical application. *Immunologiya*. 2003; 4: 196-203.

31. **Béné M., Kahl L., Perruchet A. [et al.].** The bacterial lysates and ribosomes as the stimulators of specific immune response. The comparative investigation. *Seand. J. Immunol.* 1993; 38: 496-498.

32. **Novikov D. K.** Immunotropic medicines. *V mire lekarstv*. 1999; 2(4): 48-57.

33. **Blinkova L. P.** Bacteriocines: criteria, classification, peculiarities, the methods of detection. *JMEI*. 2003; 3: 109-113.

34. **Bondarenko V.M., Vorobyov A.A.** Dysbioses and the preparations with the probiotic function. *JMEI*. 2004; 1: 84-92.

Поступила 18.11.14

