МИКРОБИОЦЕНОЗ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕГО СОСТОЯНИЕ, И КОРРЕКЦИЯ

МАМЧУР В.И., д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

ХАРЧЕНКО Ю.В., преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

ЖИЛЮК В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О МИКРОБИОТЕ

Микробиота человека — это совокупность микробиоценозов, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых оболочках в местах контакта человеческого организма с окружающей средой.

Симбиотическая микробиота играет огромную роль в обеспечении здорового состояния нашего организма. Она защищает от патогенов, поддерживает иммунитет, обеспечивает производство важных компонентов питания. Микробиота человека включает тысячи видов грибов, эубактерий, архей и вирусов. Суммарное количество клеток только эубактерий в составе микробиоты превышает десять триллионов, что в сто раз больше числа собственных клеток организма человека. С развитием науки исследователи получили возможность очень точной и комплексной оценки всего микробного сообщества с глубиной до тысячных долей процента (по содержанию микроба). Это позволило выйти на новый уровень понимания взаимосвязи здоровья человека и состояния его микробиома.

Микробиота является весьма чувствительным индикатором, реагирующим количественными и качественными изменениями на любые сдвиги внешней и внутренней среды [9]. Изменение количественного и качественного состава того или иного вида микроорганизмов в биотопе служит сигналом об адаптивных или необратимых изменениях в соответствующем звене микроэкологической системы [3]. Существует множество факторов, оказывающих негативное воздействие на микробиоту организма, поэтому вопрос о ее восстановлении, коррекции и предупреждении дисбаланса является весьма актуальным.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА

Микробиота кишечника человека является одним из наиболее активно исследуемых микробных сообществ. Связано это со сложностью ее состава и изобилием ее взаимодействий с организмом человека. Формирование микробиоты кишечного тракта человека — многоэтапный процесс. Становление микробиоты начинается еще *in utero* за счет бактерий, проникающих из кишечника, ротовой полости и вагинальной микробиоты матери. Затем ребенок получает микроорганизмы при прохождении через родовые пути [13, 93], а также с грудным молоком, которое нестерильно и содержит значительные концентрации бактерий родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium* и *Bifidobacterium* [50]. Вскоре после рождения формируется типичный детский тип микробиоты кишечника, характеризующийся высокими концентрациями представителей рода *Bifidobacterium* [79], что в значительной степени определяется содержащимся в человеческом молоке набором олигосахаридов. К двум годам относительная численность *Bifidobacterium* постепенно снижается, и складывается окончательный вариант кишечной микробиоты [32]. У детей, рожденных с помощью кесарева сечения, в течение первых месяцев жизни наблюдаются отличия в содержании отдельных групп бактерий в составе микробиоты, что в определенной степени связано с отсутствием контакта с вагинальной микробиотой, приемом антибиотиков матерью и более поздним прикладыванием к груди. В состав микробиоты кишечника взрослых людей могут входить представители более 600 различных родов [27]. Около 90 % всей микробиоты суммарно составляют бактерии типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, преимущественно представленные труднокультивируемыми облигатными анаэробами. В европейской популяции наиболее часто встречающимися и многочисленными представителями *Firmicutes* являются *Faecalibacterium prausnitzii* и бактерии родов *Blautia*, *Dorea*, *Roseburia* и *Coprococcus*, к основным представителям кишечных *Bacteroidetes* относятся бактерии родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Odoribacter*, *Barnesiella* и *Alistipes* [5, 47]. Единичные проценты в кишечной микробиоте взрослых людей составляют бактерии типов *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [5], еще меньшую часть — *Fusobacteria*, *Verrucombicrobia*, а также метаногенные археи типа *Euryarchaeota* [5, 20]. Концентрации отдельных представителей в кишечной микробиоте не являются независимыми друг от друга — они связаны сложной сетью симбиотических и антагонистических взаимодействий. В результате пространство всех возможных составов микробиоты кишечника не заполнено равномерно — можно выделить устойчивые комбинации соотношений микроорганизмов (энтеротипы), которые встречаются чаще, чем переходные формы между этими комбинациями. Исследователи выделяют три основных энтеротипа, характеризующихся высокими концентрациями *Bacteriodes*, *Prevotella* и *Ruminococcaceae* соответственно [5, 23]. Однако такое деление не описывает все разнообразие качественных и количественных характеристик кишечной микробиоты.

На состав микробиоты оказывают влияние такие факторы, как возраст, прием антибиотиков, потребляемая пища, курение, индекс массы тела, концентрации гемоглобина и эритроцитов в крови [24]. Межпопуляционные различия также играют определенную роль и предположительно связаны с характером питания [25, 26].

Микробиота кишечника человека продуцирует множество различных веществ, способных поступать в системный кровоток и оказывать воздействие на все органы и системы. Микробиоту даже называют виртуальным эндокринным органом [36]. К примеру, бактерии кишечной микробиоты способны секретировать в кровь такие сигнальные вещества, как гамма-аминомасляная кислота, ацетилхолин, гистамин, серотонин, дофамин и норадреналин [19, 27].

Важную роль в регуляции активности иммунной системы играют синтезируемые микроорганизмами лиганды рецепторов врожденного и адаптивного иммунитета: формилметионинсодержащие пептиды, флагеллин, липополисахарид, а также капсульные полисахариды, такие как полисахарид А *Bacteroides fragilis* [84]. Также одной из важных задач микробиоты кишечника является формирование колонизационной резистентности, предотвращающей заселение кишечника патогенными микроорганизмами, например за счет конкуренции за питательные вещества [96]. Определенную роль могут играть и производимые микроорганизмами специфические антимикробные белки и пептиды — бактериоцины, а также перекиси [32]. Антимикробным действием обладают вторичные желчные кислоты, образующиеся в результате дегидроксилирования первичных желчных кислот различными представителями нормальной микробиоты, такими как *Clostridium scindens* [18].

МИКРОБИОТА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

В ротовой полости происходит первый контакт организма человека с экзогенными микроорганизмами, она является своеобразными воротами, от состояния которых в той или иной мере зависит состояние всего организма. Так, ротовая полость содержит более 1000 различных видов эубактерий, архей, грибов и вирусов. Состояние микробиоты ротовой полости напрямую связано с широким спектром заболеваний человека, таких как болезни полости рта (кариес и заболевания пародонта), сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания и другие.

Проведенные исследования мягкого зубного налета показывают вариативный состав основных представителей: 1,0–13,5 % *Actinobacteria*, 21,4–63,5 % *Bacteroidetes*, 14,6–30,8 % *Firmicutes*, 4,7–12,1 % *Fusobacteria*, 2,6–22,9 % *Proteobacteria*, 0,04–12,9 % *Spirochaetes*, 0,0004–0,84 % *Synergistetes* [5, 49]. Установлено, что влияние микробиоты ротовой полости на развитие заболеваний является комплексным: решающую роль играет не наличие какого-то конкретного микроорганизма, а их сочетание.

Множество научных работ указывают на взаимосвязь состава микробиоты пародонтального кармана с развитием кариеса и пародонтита [2]. Также в ряде исследований показана связь состояния микробиоты пародонта и нижележащих отделов пищеварительной системы [7].

МИКРОБИОТА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Верхние дыхательные пути (ВДП) являются барьером между внешней средой, легкими и желудочно-кишечным трактом [85]. Внутриутробно легкие заполнены амниотической жидкостью, которая не является свободной от бактерий, типы этих бактерий больше похожи на таковые в ротовой полости, чем на других участках тела [31]. Сразу после родов микробиота новорожденного напоминает микробиоту его матери и зависит от способа родов [33]. Микробиота новорожденных относительно однородна по участкам органов, но очень быстро (в течение дней и недель) дифференцируется в органоспецифичные сообщества [21]. Микробиота кишечника детей раннего возраста обладает высокой динамикой, прежде чем стабилизируется в возрасте приблизительно 3 лет и будет напоминать таковую у взрослых [107], характер созревания сообщества которой повторяется в микробиоте верхних дыхательных путей [16, 97]. На микробиоту верхних дыхательных путей, как и на любую другую, оказывают влияние такие факторы, как кормление грудью [16], прием антибиотиков [97]. Микробиота носоглотки дифференцируется в возрасте 1 недели и стабилизируется через 6 недель с преобладанием *Moraxella*, *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, а присутствие доминантного гемофилуса/стрептококка в микробиоте носоглотки свидетельствует о высокой частоте респираторных инфекций [101].

Наиболее распространенными типами микробиоты ВДП являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes*; доминирующие роды равномерно включают *Prevotella*, *Veillonella* и *Streptococcus* [30, 72, 90]. Таким образом, микробиота легких имеет схожий видовой состав с микробиотой ротовой полости (ее первичного источника) [15, 101]. В норме микробиота ВДП обеспечивает устойчивость колонизации к проникновению патогенных микроорганизмов и выполняет иммунную функцию [96, 108]. Липополисахарид (ЛПС) *Prevotella* противодействует ЛПС, продуцируемому *Haemophilus influenzae*, и ингибирует воспаление слизистой оболочки, опосредованное Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) [69]. Таким образом, иммунный ответ Th17 активировался микробиотой ВДП и активными продуктами метаболизма, которые, в свою очередь, повышали иммунитет слизистой оболочки ВДП против колонизации респираторным патогеном [105]. Например, уровень экспрессии интерлейкина-8 в клетках легочного эпителия увеличился после воздействия моракселлы [74]. Экспрессия интерлейкина-6 и интерферона γ также повышена, чтобы ингибировать воспаление, связанное с вирусом [58, 106]. Все эти данные указывают на значительную роль микробиоты ВДП в иммунном созревании, очистке от патогенов и предупреждении развития таких заболеваний, как бронхиальная астма [97, 35], хроническое обструктивное заболевание легких [37, 44, 65, 70, 71, 94, 95], кистозный [28] и идиопатический легочный фиброз [82, 88], бронхоэктазии [66, 99], пневмонии [29, 98]. Таким образом, микробиота ВДП достаточно различна в зависимости от локализации и стадий развития [16, 22, 83, 108].

ЛАКТОВІТ Форте

Спорова форма *B.coagulans* відновлює унікальну мікробіоту всього організму

ПОРУШЕННЯ БАЛАНСУ МІКРОБІОТИ СПРИЯЄ РОЗВИТКУ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Лактовіт Форте – захистить мікробіоту!

5 ПРИЧИН ОБРАТИ ЛАКТОВІТ Форте

- Відновлює власну мікробіоту всього організму
- Має доведену клінічну ефективність та GRAS статус*
- Не порушує баланс власної мікробіоти – повністю виводиться з організму протягом 7 днів після прийому препарату
- Підвищує імунітет та посилює процеси кровотворення
- Тримає під контролем патогенні мікроорганізми – забезпечує санацію кишечника

ЛАКТОВІТ ФОРТЕ. Склад: 1 капсула містить фолієвої кислоти 1,5 мг, вітаміну B_{12} 15 мкг, *Lactic Acid Bacillus (Bacillus coagulans (Lb.sporogenes))* 120 мільйонів спор. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Антидіарейні мікробні препарати. Бактерії, що продукують молочну кислоту, комбінації. Код АТХ A07F A51. **Показання.** Лактовіт Форте призначають для лікування дорослих і дітей, віком від 6 місяців, у разі соматичних захворювань, ускладнених дисбактеріозами, що виникли в результаті застосування антибіотиків, сульфаніламідних препаратів та з інших причин; також застосовують в акушерсько-гінекологічній практиці при неспецифічних запальних захворюваннях геніталій та передпологовій підготовці вагітних групи ризику із порушенням чистоти вагінального секрету до III-IV ступеня. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Еритремія, еритроцитоз, тромбоемболії, злоякісні новоутворення, злоякісні анемії, нелікований дефіцит кобаламіну; фенілкетонурія; хвороба Лебера (спадкова атрофія зорового нерва). **Виробник:** Мепро Фармасьютикалс Пріват Лімітед. **Заявник:** Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія. **Реєстраційне посвідчення** UA/0160/01/01. Наказ МОЗ № 1385 від 08.11.2017.
Повна інструкція із застосування міститься в ІНСТРУКЦІЇ для медичного застосування лікарського засобу. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтесь, будь-ласка, з інструкцією.
***Generally recognized as safe - B.coagulans визнаний FDA як безпечний.**

Представництво «Мілі Хелскере Лімітед», Велика Британія, в Україні: 01032, м. Київ, бул. Т. Шевченка, 33-Б, тел. (044) 498-13-34

1. Інструкція із медичного застосування препарату Лактовіт Форте. 2. Харченко Н.В. Вивчення ефективності препарату «Лактовіт форте» при хронічних хворобах шлунково-кишкового тракту із синдромом дисбактеріозу кишечнику // Сучасна гастроентерологія. — 2007. — № 3(35). — С. 27-30.
3. Высочина И.Л. B.coagullans в лечении гастроэнтерологических заболеваний воспалительной и функциональной природы: эффективность с позиций доказательной медицины // Гастроэнтерология. 2018; 52(4): 227-242.

Інформація про лікарський засіб призначена для застосування в професійній діяльності працівників медичної та фармацевтичної галузі

MILI HEALTHCARE

МИКРОБИОТА КОЖИ

Бактериальные сообщества кожи значительно различаются в зависимости от локализации на теле, влияния температуры, pH фактора и содержания кислорода [26]. Несмотря на то, что поверхность кожи не оптимальна для микробного роста (является прохладной и кислой), на одном ее квадратном сантиметре обитает примерно 1 миллиард бактерий (рис. 1) [26, 42].

Эти разнообразные микробные сообщества создают определенные экологические ниши, которые могут помочь в профилактике болезней или способствовать их развитию [102, 103]. Например, некоторые бактерии ограничивают рост других микроорганизмов, гидролизуя липиды кожного жира в яд [68]. Такой механизм ограничивает развитие таких условно патогенных бактерий, как *Staphylococcus aureus* [81, 100]. В то же время значительные изменения в составе микробного сообщества кожи связаны с неинфекционными заболеваниями, например с атопическим дерматитом, псориазом и угревой сыпью [34, 38, 39, 46, 73, 75, 76, 78, 92]. Изменения в структуре бактериального сообщества в сочетании с эпителиальной дисфункцией, иммунной дисрегуляцией или чрезмерным ростом патогенных микроорганизмов лежат в основе патологий кожи [54, 55].

После появления всех инструментов, необходимых для исследования микробиоты, охарактеризовали топографическое и временное разнообразие микробиоты кожи здорового взрослого человека [26]. Исследователи ожидали, что *Staphylococcus* будет преобладать, однако в результате исследования было обнаружено 19 основных типов, но на коже в основном представлены *Actinobacteria* (52 %), *Firmicutes* (24 %), *Proteobacteria* (17 %) и *Bacteroidetes* (7 %).

Было установлено, что разновидности *Propionibacterium* и *Staphylococcus* доминируют на участках кожи с большей жирностью (крыловидная складка, внешний слуховой канал, затылок). На более влажных участках преобладают разновидности *Corynebacterium* (подмышечная область, межпальцевое пространство, паховая область, подколенная ямка, подошвенная область, пяточная область, пупочная область), там же выявлены представители *Staphylococcus*. В сухих местах, таких как ладони, предплечье, ягодицы, обитает смешанная популяция бактерий [41]. Дополнительные исследования демонстрируют, что физиологически сопоставимые места населены подобными микробными сообществами: например, влажные подмышечные впадины и подколенные ямки имеют схожий микробный состав [26].

Микроорганизмы привязаны к текущему участку тела. Микроорганизмы, пересаженные из одной среды обитания в другую, например, с языка на лоб, не способны колонизировать новую территорию или изменить существующее в этой области микробное сообщество [26, 59]. Согласно ранним исследованиям, эмбриональная кожа стерильна в утробе матери, и процесс ее колонизации начинается в момент рождения [27]. Вагинальные микроорганизмы, преимущественно видов *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia*, немедленно покрывают кожу младенцев, рожденных естественным путем, в то время как микробиота кожи рожденных с применением кесарева сечения больше напоминает микробиоту взрослой кожи, содержащую *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* [78]. Независимо от способа доставки микробиота кожи новорожденных значительно уступает по составу микробиоте кожи взрослого человека.

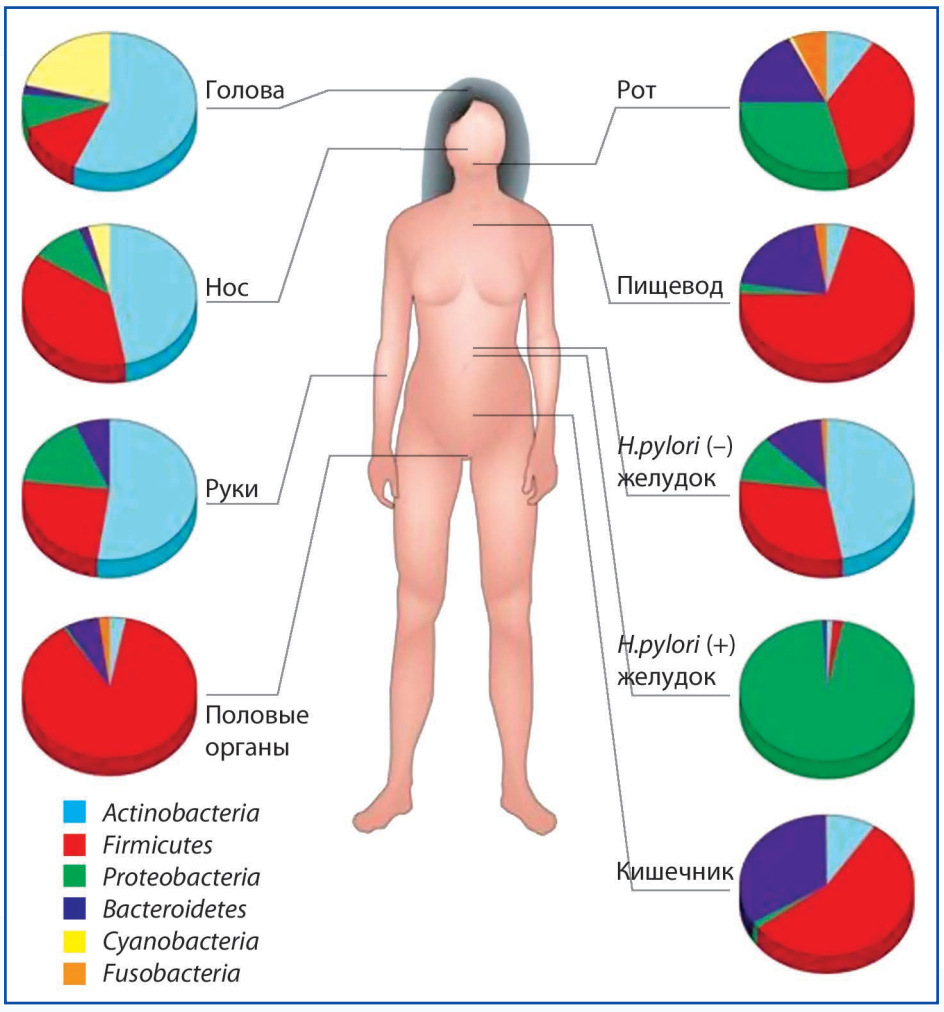

Рисунок 1. Микробиологическое разнообразие человека (26)

МИКРОБИОТА МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Микробиота женского репродуктивного тракта очень разнообразна [8, 40, 61]. В нормальной микробиоте влагалища обычно доминируют лактобациллы [57], действующие как пробиотики и ингибирующие размножение других видов бактерий. Считается, что наиболее благоприятными являются виды *Lactobacilli*, способные продуцировать высокие уровни H_2O_2. В фолликулярной жидкости были обнаружены микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной флоры влагалища (*Lactobacillus* spp.), желудочно-кишечного тракта (*Bifidobacterium* spp., *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus agalactiae*), кожи (*Staphylococcus* spp.) и слизистой оболочки полости рта (*Streptococcus* spp.) [80]. Микробиота мочеполовой системы мужчин и женщин имеет некоторые отличия. Так, в репродуктивном тракте мужчин выявлены *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp., *Lactobacilli*, *Haemophilus vaginalis*, *alpha-hemolytic streptococci* [40]. Таким образом, в отличие от женщин репродуктивного возраста, у которых доминирующей группой бактерий в норме являются представители рода *Lactobacillus*, у мужчин уретральная микробиота в норме не содержит какой-либо один доминирующий микроорганизм, а бактериальные сообщества нормальной микробиоты являются сложными [53].

ЗАБОЛЕВАНИЯ

Среди всех заболеваний человека наиболее тесно с нарушением состава микробиоты кишечника связана острая инфекционная диарея. Для лечения и профилактики как острой, так и хронической диареи различного генеза целесообразно назначать препараты, влияющие на состав микробиоты кишечника, — пробиотики, т.е. микроорганизмы со специфическими терапевтическими свойствами, ингибирующие рост патогенных бактерий. Эти микроорганизмы при естественном способе введения оказывают положительное воздействие на физиологические и метаболические функции, а также биохимические и иммунные реакции организма хозяина через оптимизацию его микроэкологического статуса. Согласно данным исследований, доказана эффективность включения пробиотиков в схемы лечения диареи [79].

Еще в 1907 г. И.И. Мечников утверждал, что многочисленные ассоциации микроорганизмов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье [67].

Одним из вариантов диарейного синдрома является диарея, ассоциированная с антибиотиками (ААД), которая может быть неинфекционной и инфекционной природы [52, 53]. Под воздействием антибиотиков существенно изменяется микробиота пищеварительного тракта. Уменьшение количества нормальной микробиоты приводит к увеличению нутриентов в толстой кишке, и патогенные микроорганизмы (наиболее часто это *K.oxytoca*, *E.coli* 0157:H7, метициллинрезистентные штаммы *S.aureus*, протей, энтерококки) начинают активно питаться и размножаться [52]. Одним из наиболее изученных и часто встречающихся микроорганизмов, ассоциированных с ААД, является *C.difficile* [53]. Лечение ААД необходимо начинать с отмены антибактериального препарата, явившегося ее причиной, как при инфекционной, так и при идиопатической форме. Необходимым дополнением к лечению ААД являются различные методы воздействия на микробиоту кишечника. Эффективность применения пробиотиков в качестве средства для предупреждения ААД, согласно критериям доказательной медицины, имеет уровень доказательности А. Данные 22 метаанализов подтвердили, что пробиотики эффективны для предупреждения ААД [53]. Согласно данным другого метаанализа [77], риск развития ААД при приеме пробиотиков снижен в 3 раза. Считается, что применение пробиотиков при ААД следует начинать как можно раньше, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза [86, 87, 89, 91].

Число пробиотических препаратов, а также продуктов питания с добавлением пробиотиков постоянно растет. Поэтому современные пробиотики должны соответствовать следующим требованиям:

- **иметь натуральное происхождение;**
- **обладать устойчивостью к действию соляной кислоты и желчи;**
- **быть резистентными к антибиотикам;**
- **сохранять живую микрофлору в количестве не менее 10^7 микробных тел на прием;**
- **иметь антагонизм к патогенным бактериям;**
- **обладать подтвержденным клиническим эффектом;**
- **их безопасность не должна вызывать сомнений;**
- **микроорганизмы должны быть четко гено- и фенотипически классифицируемыми.**

Одним из пробиотиков, который соответствует требованиям FDA (Food and Drug Administration), получившим знак одобрения GRAS (Generally Recognized as Safe)[1], т.е. признанным безопасным продуктом, является *Bacillus coagulans*, входящий в состав Лактовит форте [109, 110].

Bacillus coagulans — спорообразующие бациллы, которые резистентны к протеолитическим ферментам и сохраняют жизнеспособность во всех звеньях пищеварительного тракта [8, 10, 11, 57]. В таком виде пробиотик хорошо переносит технологические процессы, хранится и не разрушается под влиянием желудочного сока и желчи.

Попадая в двенадцатиперстную кишку, споры *Bacillus coagulans* созревают и начинают быстро размножаться, восполняя дефицит микрофлоры [6, 12]. *Bacillus coagulans* относится к полурезидентным спорообразующим бактериям: выполнив в организме человека функцию пробиотика в тот момент, когда в этом была наибольшая необходимость (время болезни), она покидает организм в течение 7 дней после последнего применения, выделяясь с фекалиями в виде спор, что, несомненно, способствует восстановлению собственной микробиоты, без риска внедрения в нее генетически чужеродных штаммов [63].

Bacillus coagulans за счет продуцирования противомикробных белков (бактериоцины — коагулин и лактоспорин) способна восстанавливать экологический баланс кишечной микробиоты посредством подавления размножения патогенных микроорганизмов: *Salmonella typhosa*, *Salmonella schottmuelleri*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella paradysenteriae*, *Clostridium difficile*, *Streptococcus faecalis* и др. [104].

Bacillus coagulans обладает многокомпонентным иммуностимулирующим действием. А именно — уменьшает соотношение Th2/Th1, увеличивая содержание Т-хелперов 1-го типа (Th1), запускающих реакции клеточного иммунитета. Он активирует натуральные киллеры, что также усиливает клеточный иммунитет. Кроме того, *Bacillus coagulans* стимулирует превращение В-клеток в плазматические клетки, стимулирует синтез IgM, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgA, снижает выброс IgE. Таким образом в присутствии *Bacillus coagulans* усиливается выраженность гуморального иммунитета в организме человека. При этом повышение секреции IgA способствует более эффективной борьбе с патогенными бактериями на поверхности слизистых оболочек, в то время как снижение выброса IgE помогает бороться с различными аллергическими заболеваниями [17, 78].

Исходя из вышеизложенных свойств *Bacillus coagulans* в желудочно-кишечном тракте, формируются показания к применению данного пробиотика.

[1] GRAS Notice Number — 399, 526 (*Bacillus coagulans spores*)

Технологическая цепочка от получения биомассы бактерий до изготовления самого препарата, заключенного в капсулу, позволяет сохранять не менее $1{,}2 \times 10^7$ жизнеспособных бактериальных клеток на всем протяжении срока годности. Лактовит форте обладает антагонизмом к патогенной и условно-патогенной флоре и действует на протяжении всего кишечника. По результатам дезинтеграционного теста, препарат обладает высокой кислотоустойчивостью, позитивно влияя на количественный и качественный состав флоры кишечника. *Bacillus coagulans*, входящая в состав Лактовита форте, продуцирует антимикробные субстанции: перекиси, бактериоцины, обладающие прямым антибактериальным и противовирусным действием [14].

Фолиевая кислота (витамин B_9), входящая в состав Лактовита форте, необходима для нормального лейко- и эритропоэза, синтеза аминокислот и нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов. Также в его состав входит витамин B_{12} (цианокобаламин), который принимает участие в процессах обмена углеводов, белков и липидов, в синтезе нуклеиновых кислот, способствует нормализации нарушенных функций нервной системы, стимулирует эритропоэз [14, 48, 64].

Пробиотик на основе спор *Bacillus coagulans* обладает высокой адгезией, в большей мере стимулирует рост индигенной флоры, оказывает иммуностимулирующее действие, способствует укреплению барьерных функций и формированию иммунологической толерантности [51, 56, 60]. Безусловным достоинством препарата Лактовит форте является его безопасность, обеспечивающаяся использованием в производстве запатентированного штамма *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, информация о геноме которого находится на сайте www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4223449/, а заключение FDA о безопасности данного штамма — на сайте www.fda.gov/grasnoticeinventory. Маркировка препарата *B.coagulans* GBI-30, 6086 соответствует микробному паспорту и заявленной дозе, что подтверждено молекулярными диагностическими процедурами [109, 110].

Так, безопасность и отсутствие побочных эффектов дают возможность его назначения при беременности и детям с 6 месяцев. Пробиотик устойчив к технологическим процессам его приготовления и хранению при комнатной температуре, не разрушается при воздействии желудочного сока и желчи, обладает способностью к быстрому размножению и не проявляет патогенные свойства в организме человека. После прекращения его приема медленно выводится из организма человека (в течение 7 дней), что способствует закреплению достигнутого терапевтического эффекта [63].

Назначение *Bacillus coagulans* имеет доказанную эффективность в лечении таких заболеваний, как диарея (вследствие инвазии патогенной микрофлоры, применения антибиотиков, нарушения пищеварения), запоры (у пациентов разных возрастных групп), неспецифический вагинит, аллергические поражения кожи, гиперлипидемия [1].

Таким образом, большое число различных исследований, активно проводящихся в мире и стране в последнее время, наглядно демонстрирует, что есть все основания для назначения пробиотических препаратов в целях лечения и профилактики ряда заболеваний различного генеза. ■

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Высочина И.Л. B.coagullans в лечении гастроэнтерологических заболеваний воспалительной и функциональной природы: эффективность с позиций доказательной медицины // Гастроэнтерология. 2018; 52(4): 227-242.
2. Зорина О.А., Кулаков А.А., Ребриков Д.В. Количественная оценка соотношения патогенных представителей микробиоценоза полости рта в норме и при пародонтите // Стоматология. 2011; 90 (3): 40-2.
3. Каминский В.В., Однокоз Т.А. и соавт. Сборник клинических исследований препаратов Лактофильтрум и Фильтрум. — М., 2008.
4. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: Учебное пособие. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — 80 с.
5. Ледина А.В., Прилепская В.Н. // Consilium medicum. 2013; 15(10): 22-24.
6. Мазанкова Л.Н., Курохтина И.С. Перспективы применения споровых пробиотиков при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. 2002; 4: 56-61.
7. Петрухина Н.Б., Зорина О.А., Ших Е.В., Шибаева А.В., Шевелев А.Б. Изучение взаимосвязи состава микробиома пародонта и кишечника в норме и при патологии методами глубокого секвенирования // Стоматология. 2016; 95 (2): 8-13.
8. Похиленко В.Д., Перелыгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. 2007; 2–3: 32-33.
9. Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Зонтик для микробиома // Status Praesens. 2015; 3 (26): 23-28.
10. Савустьяненко А.В. Применение пробиотика Lactobacillus sporogenes (Bacillus coagulans) в клинической практике врача // Новости медицины и фармации. 2011; 8 (362): 1-3.
11. Харченко Н.В. Вивчення ефективності препарату «Лактовіт форте» при хронічних хворобах шлунково-кишкового тракту із синдромом дисбактеріозу кишечнику // Сучасна гастроентерологія. 2007; 3(35): 27-30.
12. Юлиш Е.И., Кривушев Б.И. Проблемы дисбактериоза кишечника и методы его коррекции // Здоровье ребенка. 2011; 7(34): 1-4.
13. Anderson B.L., Cu-Uvin S., Raker C.A. et al. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among low-risk pregnant women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2011; 90, 5: 510.
14. Babar V. Immunomodulatory activity of Lactobacillus sporogenes [Text] / V. Babar, R. Thomas, M. Bhaskar // International Journal of Therapeutic Applications. 2012; 3: 32-38.
15. Bassis C.M., Erb-Downward J.R., Dickson R.P., Freeman C.M., Schmidt T.M. et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals // MBio. 2015; 6: e00037-15.
16. Biesbroek G., Tsivtsivadze E., Sanders E.A. et al. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2014; 190, 11: 1283-1292.
17. Bloksma N., Ettekoven H., Hofhuis F.M. et al. Effects of lactobacilli on parameters of non-specific resistance of mice // Med. Microbiol. Immunol. 1981; 170, 1: 45-53.
18. Blum S., Schiffrin E.J. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response: implications for probiotic bacteria? // Current issues in intestinal microbiology. 2003; 4, 2: 53-60.
19. Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity // Nat. Rev. Endocrinol. 2015 Oct; 11 (10): 577-91.
20. Caporaso J.G., Kuczynski J., Stombaugh J. et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data // Nat. Methods 2010; 7: 335-6.
21. Capone K.A., Dowd S.E., Stamatas G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life // J. Investig Dermatol. 2011; 131: 2026-32.
22. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A. R. et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 184, 8: 957-963.
23. Cho I., Blaser M.J. The human microbiome: at the interface of health and disease // Nat. Rev. Genet. 2012; 13: 260-70.
24. Clarke G., Stilling R.M., Kennedy P.J., Stanton C., Cryan J.F., Dinan T.G. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ // Mol. Endocrinol. 2014 Aug; 28 (8): 1221-38.
25. Costello E.K., Stagaman K., Dethlefsen L. et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome // Science 2012; 336: 1255-62.
26. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time // Science 2009; 326: 1694-7.
27. Consortium THMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature 2012; 486: 207-14.
28. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry annual data report 2012. — 2012. http://www.cff.org/
29. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Prescott H.C., Martinez F.J., Curtis J.L. et al. Analysis of culture-dependent versus culture-independent techniques for identification of bacteria in clinically obtained bronchoalveolar lavage fluid // J. Clin. Microbiol. 2014; 52: 3605-13.
30. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., Walker N., Scales B.S. et al. Changes in the lung microbiome following lung transplantation include the emergence of two distinct Pseudomonas species with distinct clinical associations // PLoS One. 2014; 9: e97214.
31. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid // Semin. Fetal. Neonatal. Med. 2012; 17: 2-11.
32. Dobson A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? // Appl. Environ. Microbiol. 2012 Jan; 78 (1): 1-6.
33. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2010; 107: 11971-5.
34. Eady E.A., Layton A.M.. A distinct acne microbiome: fact or fiction? // J. Invest. Dermatol. 2013; 133: 2294-5.
35. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C., Genuneit J., Cookson W.O. et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma // N. Engl. J. Med. 2011; 364: 701-9.
36. Evans J.M., Morris L.S., Marchesi J.R. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host // J. Endocrinol. 2013 Aug 28; 218 (3): R37-47.
37. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., Freeman C.M., McCloskey L. et al. Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD // PLoS One. 2011; 6: e16384.
38. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S. et al. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin // Arch. Dermatol. Res. 2012; 304: 15-22.
39. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B-H. et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne // J. Invest. Dermatol. 2013; 133: 2152-60.
40. Franasiak J.M., Scott R.T. Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies // Fertil Steril. 2015 Dec; 104 (6): 1364-71.
41. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome // Science 2009; 324: 1190-2.
42. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome // Nat. Rev. Microbiol. 2011; 9: 244-53.
43. Gontcharova V., Youn E., Sun Y. et al. A comparison of bacterial composition in diabetic ulcers and contralateral intact skin // Open Microbiol. J. 2010; 4: 8-19.
44. Hilty M., Burke C., Pedro H., Cardenas P., Bush A. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // PLoS One. 2010; 5: e8578.
45. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S. et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders // Cell. 2013; 155: 1451-63.
46. Huson D.H., Auch A.F., Qi J. et al. MEGAN analysis of metagenomic data // Genome Res. 2007; 17: 377-86.
47. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. 2012 Jun 13; 486 (7402): 207-14.
48. Jensen G.S. Ganeden BC30 cell wall and metabolites: antiinflammatory and immune modulating effects in vitro [Text] / G.S. Jensen, K.F. Benson, S.G. Carter, J.R. Endres // BMC Immunol. 2010; 11, 15: 1-14.
49. Jünemann S., Prior K., Szczepanowski R., Harks I., Ehmke B., Goesmann A. et al. Bacterial community shift in treated periodontitis patients revealed by ion torrent 16S rRNA gene amplicon sequencing // PLoS One. 2012; 7 (8): e41606.
50. Kamada N., Kim Y-G., Sham H.P., Vallance B.A., Puente J.L., Martens E.C. et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota // Science. 2012 Jun 8; 336 (6086): 1325-9.
51. Kinoshita M. Dietary folic acid promotes survival of Foxp3T regulatory T cells in the colon [Text] / M. Kinoshita, H. Kayama, T. Kusu et al. // Immunol. 2012; 1896: 2869-2878.
52. Kinross J.M., Darzi A.W., Nicholson J.K. Gut microbiome-host interactions in health and disease // Genome. Med. 2011; 3: 14.
53. Krauss-Silva L., Moreira M.E., Alves M.B. et al. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol // Reproductive health. 2010; 7: 14.
54. Kong H.H., Oh J., Deming C. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis // Genome Res. 2012; 22: 850-9.
55. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward // J. Invest. Dermatol. 2012; 132: 933-9.
56. Lactospore (A lactic acid bacillus preparation). lactospore.com
57. Lactobacillus sporogenes (monograph) // Alternative Medicine Review. 2002; 7, 4: 340-342.
58. Lauder S.N., Jones E., Smart K. et al. Interleukin-6 limits infuenza-induced infammation and protects against fatal lung pathology // European Journal of Immunology. 2013; 43, 10: 2613-2625.
59. Leyden J.J., McGinley K.J., Mills O.H. et al. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face // J. Invest. Dermatol. 1975; 65: 379-81.
60. Lin S.Y. Effects of supplement with different level of Bacillus coagulans as probiotics on growth performance and intestinal microflora populations of broiler chickens [Text] / S.Y. Lin, A.T.Y. Hung, J.J. Lu // Journal of Animal and Veterinary Advances. 2011; 10, 1: 111-114.
61. Linhares I.M., Giraldo P.C., Baracat E.C. New findings about vaginal bacterial flora // Revista da Associacao Medica Brasileira. 2010; 56, 3: 370-374.
62. Liu Z., Lozupone C., Hamady M. et al. Short pyrosequencing reads suffice for accurate microbial community analysis // Nucleic Acids Res. 2007; 35: e120.
63. Majeed M., Prakash L. Lactospore®: The Effective Probiotic. — Piscataway, NJ: NutriScience Publishers Inc, 1998.
64. Mandel D.R. Bacillus coagulans: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial BMC [Text] / D.R. Mandel, K. Eichas, J. Holmes // Complementary and Alternative Medicine. 2010; 10: 1-12.
65. Marri P.R., Stern D.A., Wright A.L., Billheimer D., Martinez F.D. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum // J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131: 346-52. e1-3.
66. Maughan H., Cunningham K.S., Wang P.W., Zhang Y., Cypel M. et al. Pulmonary bacterial communities in surgically resected noncystic fibrosis bronchiectasis lungs are similar to those in cystic fibrosis // Pulm. Med. 2012; 2012: 746358.
67. Mechnikov I.I. Sketches of optimism. — Novosibirsk: Nauka, 1988. — 244 p.
68. McKelvey K., Xue M., Whitmont K. et al. Potential anti-inflammatory treatments for chronic wounds // Wound. Pract. Res. 2012; 20: 86-9.
69. Miller S.I., Ernst R.K., Bader M.W. LPS, TLR4 and infectious disease diversity // Nature Reviews Microbiology. 2005; 3, 1: 36-46.
70. Molyneaux P.L., Mallia P., Cox M.J., Footitt J., Willis-Owen S.A. et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188: 1224-31.
71. Molyneaux P.L., Cox M.J., Willis-Owen S.A., Mallia P., Russell K.E. et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014; 190: 906-13.
72. Morris A., Beck J.M., Schloss P.D., Campbell T.B., Crothers K. et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 1067-75.
73. Norrlind R. Significance of infections in origin of psoriasis // Acta Rheumatol. Scan. 1955; 1: 135-44.
74. N'Guessan P.D., Haarmann H., Steiner T. et al. Te Moraxella catarrhalis-induced pro-infammatory immune response is enhanced by the activation of the epidermal growth factor receptor in human pulmonary epithelial cells // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2014; 450, 2: 1038-1044.
75. Nylund L., Satokari R., Nikkilä J. et al. Microarray analysis reveals marked intestinal microbiota aberrancy in infants having eczema compared to healthy children in at-risk for atopic disease // BMC Microbiol. 2013; 13: 12.
76. Oh J., Freeman A.F., Park M. et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies // Genome Res. 2013; 23: 2103-14.
77. Ondov B.D., Bergman N.H., Phillippy A.M. Interactive metagenomic visualization in a web browser // BMC Bioinformatics. 2011; 12: 385.
78. Owen C.M., Chalmers R.J., O'Sullivan T. et al. Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis // Cochrane Database Syst. Rev. 2000; 2: CD001976.
79. Pammi M., Cope J., Tarr P.I., Warner B.B., Morrow A.L., Mai V. et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis // Microbiome. 2017 Mar 9; 5 (1): 31.
80. Pelzer E.S., Allan J.A., Waterhouse M.A, Ross T., Beagley K.W., Knox C.L. Microorganisms within Human Follicular Fluid: Effects on IVF // PLoS One. 2013; 8 (3): e59062.
81. Price L.B., Liu C.M., Melendez J.H. et al. Community analysis of chronic wound bacteria using 16S rRNA gene-based pyrosequencing: impact of diabetes and antibiotics on chronic wound microbiota // PLoS ONE 2009; 4: e6462.
82. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr, Lasky J.A, Martinez F.J. Prednisone, azathioprine, and Nacetylcysteine for pulmonary fibrosis // N. Engl. J. Med. 2012; 366: 1968-77.
83. Rogers G.B., Hofman L.R., Carroll M.P., Bruce K.D. Interpreting infective microbiota: Te importance of an ecological perspective // Trends in Microbiology. 2013; 21, 6: 271-276.
84. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity // Nat. Rev. Immunol. 2016 May 27; 16 (6): 341-52.
85. Sahin-Yilmaz A., Naclerio R.M. Anatomy and physiology of the upper airway // Proceedings of the American Toracic Society. 2011; 8, 1: 31-39.
86. Savage D.C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract // Annu. Rev. Microbiol. 1977; 31: 107-33.
87. Schloss P.D., Westcott S.L., Ryabin T. et al. Introducing mothur: open-source, platform-independent, community-supported software for describing and comparing microbial communities // Appl. Environ. Microbiol. 2009; 75: 7537-41.
88. Shulgina L., Cahn A.P., Chilvers E.R., Parfrey H., Clark A.B. et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial // Thorax. 2013; 68: 155-62.
89. Segata N., Waldron L., Ballarini A. et al. Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes // Nat. Methods. 2012; 9: 811-4.
90. Segal L.N., Alekseyenko A.V., Clemente J.C., Kulkarni R., Wu B. et al. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation // Microbiome. 2013; 1: 19.
91. Shakya M., Quince C., Campbell J.H. et al. Comparative metagenomic and rRNA microbial diversity characterization using archaeal and bacterial synthetic communities // Environ. Microbiol. 2013; 15: 1882-99.
92. Statnikov A., Alekseyenko A.V., Li Z. et al. Microbiomic signatures of psoriasis: feasibility and methodology comparison // Sci. Rep. 2013; 3: 2620.
93. Stinson L.F., Payne M.S., Keelan J.A. Planting the seed: Origins, composition, and postnatal health significance of the fetal gastrointestinal microbiota // Crit. Rev. Microbiol. 2017 May; 43 (3): 352-69.
94. Sze M.A., Abbasi M., Hogg J.C., Sin D.D. A comparison between droplet digital and quantitative PCR in the analysis of bacterial 16S load in lung tissue samples from control and COPD GOLD 2 // PLOS ONE. 2014; 9: e110351.
95. Sze M.A., Utokaparch S., Elliott W.M., Hogg J.C., Hegele R.G. Loss of GD1-positive Lactobacillus correlates with inflammation in human lungs with COPD // BMJ Open. 2015; 5: e006677.
96. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. 2012; 486: 207-214.
97. Teo Shu M., Mok D., Pham K., Kusel M., Serralha M. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development // Cell Host Microbe. 2015; 17: 704-15.
98. Toma I., Siegel M.O., Keiser J., Yakovleva A., Kim A. et al. Single-molecule long-read 16S sequencing to characterize the lung microbiome from mechanically ventilated patients with suspected pneumonia // J. Clin. Microbiol. 2014; 52: 3913-21.
99. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., Drain M., Klem E.R. et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 1118-26.
100. Ulrich R.G. Evolving superantigens of Staphylococcus aureus // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2000; 27: 1-7.
101. Venkataraman A., Bassis C.M, Beck J.M., Young V.B., Curtis J.L. et al. Application of a neutral community model to assess structuring of the human lung microbiome // MBio. 2015; 6: e02284-14.
102. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W. et al. The sequence of the human genome // Science 2001; 291: 1304-51.
103. Weyrich L.S., Dixit S., Farrer A.G., Cooper A.J., Cooper A.J. The skin microbiome: Associations between altered microbial communities and disease // Australas J. Dermatol. 2015 Feb 25. doi: 10.1111/ajd.12253.
104. Wilson M. Bacteriology of Humans: an Ecological Perspective. — Oxford: John Wiley & Sons, 2009.
105. Wu W., Huang J., Duan B. et al. T17-stimulating protein vaccines confer protection against Pseudomonas aeruginosa pneumonia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012; 186, 5: 420-427.
106. Yang J., Hooper W.C., Phillips D.J., Talkington D.F. Cytokines in Mycoplasma pneumoniae infections // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2004; 15, 2–3: 157-168.
107. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // Nature. 2012; 486: 222-27.
108. Zhou Y., Gao H., Mihindukulasuriya K.A. Biogeography of the ecosystems of the healthy human body // Genome Biology. 2013; 14.
109. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome.
110. FDA. GRAS Notice Inventory. Available from: https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/default.htm. ■