

Общество с ограниченной ответственностью «ЦСМ Клиника больничная»

ООО «ЦКБ»

Ул. Больничная д. 11г

Томск, 634003

Россия

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ООО «ЦКБ»

Заюков М.Н.



**ОТЧЕТ**  
**О КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ**  
**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ**  
**A12/A22 (КАНДИФАЙТЕР-F) и С21 (ПАНБИОЛАКТ)**  
**У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ**  
**КАНДИДОЗА**

Руководитель: Директор

ООО «Центр семейной медицины»,

Профессор кафедры иммунологии и аллергологии

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,

д.м.н. Черевко Н.А.



Ответственное лицо:

Врач-КЛД ООО «Центр семейной медицины»,

Новиков П.С.

ТОМСК -2018

**Актуальность:** Более половины населения Земли является носителем грибов рода *Candida*. По данным ВОЗ, пятая часть населения Земли страдает или хоть раз перенесла клинические проявления различных локализаций и форм кандидоза. Фактически грибы *Candida* находятся на четвертом месте по частоте среди выделяемых из крови микроорганизмов и на первом по смертности от внутрибольничных септических состояний в США [2].

Иммунологический надзор за жизнедеятельностью *C. alb.* (*Candida albicans*) на слизистых осуществляется с участием врожденного иммунитета, связанного с TLR 2 и TLR 4 типов, локализованных на дендритных клетках, и микробицидной активностью клеток-фагоцитов. Однако, особые антигенные свойства *C. alb.* позволяют ускользать от иммунологического контроля. В результате этого, *C. alb.* приобретает характеристики суперантигена и способность изменять иммуногенные свойства экзо- и ауто- АГ, приводя к нарушениям процессов апоптоза, формированию реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Сосуществование грибка в неустойчивом балансе с большим представительством условно-патогенной микробиоты организма человека может привести при воздействии ряда факторов (прием антибиотиков, использование гормональных контрацептивов, погрешности в питании и т.д.) к возникновению воспалительного процесса и запуску целого комплекса иммунологических и метаболических нарушений, вызывающих ряд проблем (СД II типа, болезнь Крона, тяжелые формы бронхиальной астмы, ожирение и даже рак). Совсем недавно начало развиваться направление в иммунологии, активно занимающееся вопросами перекрестной сенсибилизации между *C. alb.* и различными пищевыми антигенами[5,9].

В Барселоне 23-27 октября 2010 года в рамках форума «18-я Европейская гастроэнтерологическая неделя» доложены результаты исследования, авторов D. Poulain и соавт. (Франция — Испания) по доказательству связи между глютен-зависимой целиакией (ГЦ) и инфицированием *C. alb.* Авторы обследовали 87 больных целиакией с различной приверженностью к антиглютеновой диете, 41 пациент с инвазией грибка и 98 здоровых лиц. Было установлено, что серологические тесты у больных ГЦ и инвазированных *C. alb.*, имеют сходство. Согласно результатам, было выдвинуто предположение, что узнавание и увеличение Т-клеточного ответа на присутствие Hwр1 (гликопротеин на поверхности *C. alb.*) вследствие инфицирования *C. alb.* может иметь отношение к глиадину и привести к непереносимости глютена в любом возрасте [7,9].

Среди представителей рода *Candida* на долю *C. alb.* приходится до 50–80% случаев выделения из пищеварительного тракта и до 70% — с гениталий. *C. alb.* — самый

распространенный и изученный вид, вызывает около 90% случаев поверхностного и 50–70% – глубокого кандидоза. Считается, что *C. alb.* по патогенности превосходит остальные виды *Candida*, но вместе с тем *C. alb.* обладает наилучшей чувствительностью к противогрибковым препаратам, сохраняя, однако, при этом способность развивать устойчивость к ним при длительном лечении [2,3].

Стандартные курсы противогрибковой терапии назначаются до 3-6 месяцев. У пациентов часто развиваются побочные эффекты как следствие токсического влияния на печень большинства применяемых во врачебной практике синтетических антимикотиков [3,4].

В связи с этим актуальным становится поиск комбинированного комплекса из растительных компонентов, который позволил бы устранить негативные последствия при длительных курсах антифунгальной терапии. А также разработка и внедрение лабораторно–диагностических критериев для возможностей динамической оценки эффективности терапии и восстановления иммуно-биохимического контроля состояния слизистых.

Механизм противогрибковых (антифунгальных) лекарственных средств (ЛС) основывается на угнетении биосинтеза эргостерина клеточной стенки грибов. Однако некоторые противогрибковые ЛС всасываются в верхних отделах кишечника, и в просвете толстой и подвздошной кишки их в достаточной концентрации не достигается, а ведь именно там сосредоточены основные колонии грибов при кишечном кандидозе. В связи с этим прием таких антифунгальных препаратов как кетоконазол, амфотерицин В, флуконазол, итраконазол эффекта не даст. Наоборот, возможно развитие токсического гепатита и множественных побочных явлений [3].

Ингредиентный состав препаратов А12 и А22: тмина черного масло, магния каприлат, гвоздики СО2-экстракт, эфирное масло чеснока, корицы эфирное масло, чайного дерева эфирное масло.

Функциональное действие препаратов А12 и А22:

- Препятствует росту дрожжевых грибов, патогенных бактерий;
- Поддерживает колонизацию дружественной организму бактериальной флоры;
- Стимулирует защитные силы организма;
- Оказывает выраженное противовоспалительное действие.

Область действия препаратов А12 и А22 - нижние отделы тонкого и толстый кишечник. Поэтому для локализации терапевтического действия в кишечнике капсулы были покрыты функциональной кишечнорастворимой оболочкой. Также

кишечнорастворимая оболочка защищает слизистую оболочку желудка от раздражающего действия компонентов A12 и A22, от возможной отрыжки и неприятного запаха чеснока. Экспериментальным путем подобрана оптимальная толщина, эластичность, плотность оболочки капсулы A12 и A22 чтобы сохранить герметичность в кислой среде желудка. При переходе в щелочную среду двенадцатиперстной кишки капсула герметична в течение 20-30 минут и разрушается уже в тощей кишке. Таким образом оболочка обеспечивает адресную доставку активных компонентов препаратов A12 и A22.

Входящие в состав растительных препаратов A12 и A22 компоненты были протестированы *in vitro* по действию против дрожжей и грибов (грибы рода *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Saccharomices cerevisiae* и *E.coli*). Все компоненты A12 и A22 показали высокую противогрибковую и против роста дрожжей активность.

Масло черного тмина. В состав масла входит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, крайне необходимых для профилактики и лечения многих болезней. Помимо этого, в масле присутствуют витамины А, Е и D, бета-каротин, кальций, фосфор, железо, медь и другие макро- и микроэлементы, способствующие нормализации функций всех систем организма человека. Содержатся в масле также фосфолипиды, аминокислоты (в том числе и аргинин), флавоноиды, моно- и полисахариды, фитостеролы (камперстин, бета-ситостерин и др.), алкалоиды, дубильные вещества, сапонины, энзимы, эфирные масла.

Современные исследования показали, что масло черного тмина обладает многими полезными свойствами, особо выделяясь среди масел других растений. Оно нормализует работу желудочно-кишечного тракта, активизирует иммунную систему. Масло уничтожает некоторые виды болезнетворных бактерий, понижает уровень холестерина в крови, оказывает желчегонное действие. Это мощный антиоксидант, способствующий активному выведению свободных радикалов из организма человека [8].

Магния каприлат. Соль каприловой кислоты в виде магния каприлата регулирует рост дрожжевых грибов и поддерживает баланс микроорганизмов в толстой кишке, не препятствуя при этом размножению сапрофитных бактерий [6].

Гвоздики СО<sub>2</sub>-экстракт (гвоздика душистая). Основным компонентом углекислотного экстракта гвоздики является эфирное масло. В состав масла входят эвгенол (70% состава), эвгенол-ацетат (13% состава), гептанол, ароматические компоненты иланген, кариофиллен и метилбензоат. Эфирное масло обладает бактерицидными свойствами, особенно в отношении протеолитической флоры,

вызывающей гнойные воспаления, а также оказывает ярко выраженное противогрибковое действие.

Эфирное масло (кариофиллен) придает гвоздике жгуче-ароматический вкус, что возбуждает аппетит, стимулирует сокоотделение, способствует пищеварению, нормализует микрофлору кишечника; умиряет боли при желудочно-кишечных заболеваниях; повышает антитоксические функции печени, улучшает свойства желчи. Эфирное масло является иммуностимулятором, активизирует работу Т-лимфоцитов, действует губительно на вирус гриппа [1].

Чеснока эфирное масло. Чеснок является природным антисептиком, его запах и вкус обусловлены содержанием эфирного масла, в состав которого входит аллицин и сера, соединения которой губительны для вирусов и вредных бактерий. Это свойство чеснока усиливается наличием фитонцидов. Эфирное масло чеснока усиливает перистальтику кишечника, а фитонциды способствуют изгнанию из кишечника гельминтов. Чеснок также является лечебным средством при кишечных инфекциях [4,5].

Корицы коры эфирное масло. По данным научных исследований, к полезным свойствам эфирного масла корицы относятся:

- сильное противопаразитарное свойство
- противовоспалительное свойство
- антитромбоцитарное свойство
- противовирусное свойство

В состав масла, получаемого из коры, входят коричный альдегид (до 80%), (-)-лимонен,  $\beta$ -фелландрен,  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинены, камфен, карьофиллен, п-цимол, линалоол, эвгенол, нонаналь, бензальдегид, гидрокоричный, куминовый, салициловый и метилсалициловый альдегиды, камфора, метилкумарин и другие компоненты.

Основным полезным компонентом коричневого масла, как полагают, является коричный альдегид. Эфирное масло корицы обладает широким спектром фармакологических действий, таких как антиоксидантное, противовоспалительное, антиагрегантное и улучшающее кровообращение действие. В исследовании 2011 года, проведенном Department of Pharmacology and Toxicology в университете Кёнхи в Корее, было обнаружено, что 70% метанольного экстракта масла корицы обладает значительной антиоксидантной активностью, полезной для усиления иммунной функции путем борьбы с окислительным стрессом. Коричное эфирное масло считается одним из лучших масел для подавления всевозможных паразитов, а также грибковых и бактериальных инфекций

желудочно-кишечного тракта, даже при использовании в очень небольших количествах [11].

Чайного дерева эфирное масло. Химический состав эфирного масла чайного дерева достаточно сложен – этот растительный продукт содержит более 95 компонентов, в числе которых монотерпены (их содержание доходит до 49%), дитерпены (до 38%), а также такие редко встречающиеся в природе вещества как виридифлорен (до 1 %), В-терпинеол (0,25%), L-терпинеол, и аллигексаноат.

Мощное бактерицидное свойство эфирного масла чайного дерева в значительной степени обусловлено присутствием в составе этого масла таких компонентов как терпинен-4-ол (от 30 до 47%) и цинеол (от 1 до 15%). Масло чайного дерева способно предотвратить грибковую, вирусную, бактериальную инфекции [10].

Ингредиентный состав препарата С21: Топинамбур порошок корня, биомасса бактерий селективная сухая ВВ-Bf серии «Панбиом» («Panbiom») (*Bifidobacterium bifidum*), биомасса бактерий селективная сухая ВВ-An серии «Панбиом» («Panbiom») (*Bifidobacterium animalis*), биомасса бактерий селективная сухая LB-Cs серии «Панбиом» («Panbiom») (*Lactobacillus casei*), биомасса бактерий селективная сухая LB-Pl серии «Панбиом» («Panbiom») (*Lactobacillus plantarum*), биомасса бактерий селективная сухая LB-Bg серии «Панбиом» («Panbiom») (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*), биомасса бактерий селективная сухая LB-Ac серии «Панбиом» («Panbiom») (*Lactobacillus acidophilus*), биомасса бактерий селективная сухая PR-Frd серии «Панбиом» («Panbiom») (*Propionibacterium freudenreichii*), инулин, лактаза, парааминобензойная кислота, папаин, цистеин, накотинамид, рибофлавин, лактулоза, гуммиарабик.

Функциональное действие препарата С21:

- профилактика развития дисбактериоза у взрослых и детей старше 14 лет;
- восстановление нормальной микрофлоры кишечника после воздействия неблагоприятных факторов: тяжелых заболеваний, антибактериальной, противогрибковой, гормональной, лучевой терапии;
- авитаминоз, особенно при недостаточности витаминов В, С и К;
- стрессовые ситуации, отравлениях и пребывании в экстремальных условиях;
- иммунокоррекция;
- профилактика кишечных инфекций;
- предупреждение и сопутствующее лечение хронических заболеваний, вызываемых продолжительным окислительным стрессом.

Биологически активная добавка "Панбиолакт (Panbiolact)" содержит про- и пребиотики. В качестве пробиотиков выступают живые микрокапсулированные бифидо- и лактобактерии. Штаммы бактерий, выбранные для препарата, относятся к пробиотическим, так как доказана их антагонистическая активность по отношению к патогенам, устойчивость к антибиотикам и желудочному соку.

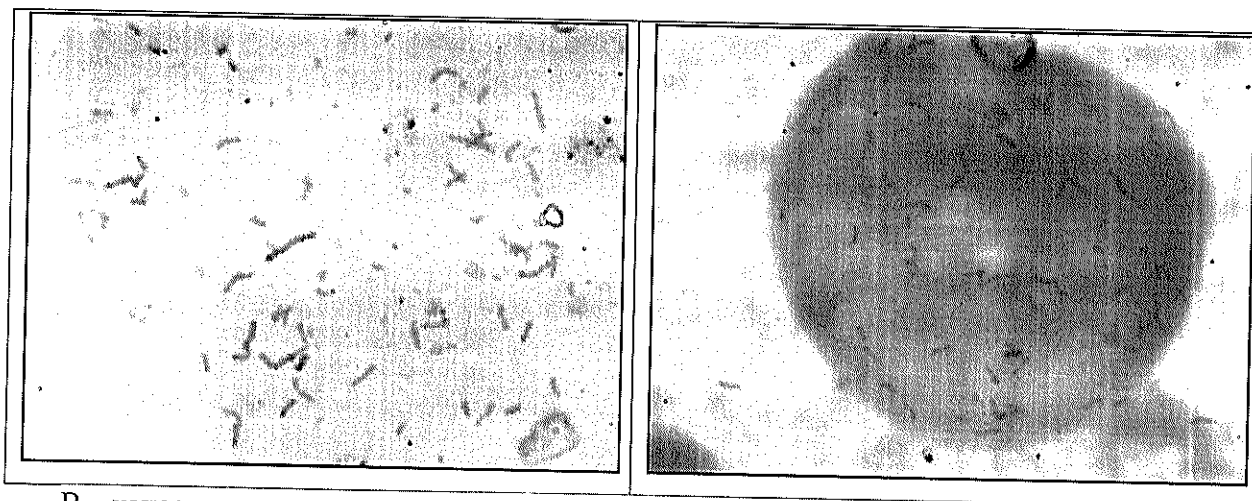
Данные микроорганизмы имеют характеристики, позволяющие отнести их к промышленным штаммам: высокая численность при культивировании, фагоустойчивость и высокая жизнеспособность после сушки.

Отличительной особенностью препарата также является способ выращивания микроорганизмов и способ их микрокапсулирования.

Среда для культивирования выбранных штаммов не содержит молоко, что важно для потребителя с аллергией на белок молока и непереносимостью лактозы. В состав среды входят натуральные ингредиенты, снабжающие бактерии ростостимулирующими веществами, а также минеральные соли, повышающие буферность системы и фагоустойчивость штаммов.

Микрокапсулирование распылительной сушкой с защитной средой позволяет получать биомассу с длительным сроком хранения. Низкотемпературная кратковременная сушка обеспечивает максимальную выживаемость микроорганизмов в препарате. Наличие защитной оболочки на микрокапсуле обеспечивает кислоторезистентность микроорганизмов. Они способны сохранять жизнеспособность и титр в кислой среде желудка (рН 1,5- 2,0) более трёх часов. Микроорганизмы находятся в пребиотическом матриксе из лактулозы, поэтому способны начать деление сразу после попадания в просвет кишечника, независимо от наличия в нем необходимых для роста и размножения веществ.

Пробиотические бактерии без микрокапсулирования	Микрокапсулированные пробиотические бактерии в матриксе из лактулозы
-------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------



В качестве дополнительных пребиотических компонентов БАД «Панбиолакт (Panbiolact)» содержит инулин, фруктоолигосахариды (в том числе в составе топинамбура) и гуммиарабик. Факторы роста представлены парааминобензойной кислотой, цистеином, витаминами В2 и В3, в количествах необходимых для нормального роста и развития бактерий в кишечнике человека.

Лактаза, входящая в состав БАД, гидролизует лактозу до галактозы и глюкозы. Папаин катализирует гидролиз белков, пептидов, амидов и сложных эфиров пищи. Дополнительное количество этих ферментов необходимо людям с ферментной недостаточностью или дисбактериозом кишечника. Ферменты, расщепляющие лактозу и белки пищи, предотвращают возникновение процессов брожения и гниения в кишечнике и сдвиг микрофлоры в сторону грибковой, тем самым препятствуя возникновению эндотоксикозов от недопереваренных продуктов, образующихся в результате процессов брожения и гниения в кишечнике.

Ферменты в составе препарата защищены кишечнорастворимым покрытием. Они высвобождаются из оболочки первыми и ферментируют токсичные метаболиты, которые способны негативно влиять на выживаемость пробиотических бактерий в кишечнике. Они производят подготовку содержимого кишечника к заселению пробиотиками.

Консорциум микроорганизмов-пробиотиков БАД «Панбиолакт (Panbiolact)» представлен следующими видами бифидо, лакто, и пропионовокислых бактерий:

- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium animalis*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*
- *Propionibacterium freudenreichii*



Эти виды микроорганизмов обладают антагонистической активностью к различным видам патогенных микроорганизмов, устойчивостью к антибактериальным препаратам широкого спектра действия, к пищеварительным ферментам и желчи.

Штамм *Bifidobacterium bifidum* образует уксусную и молочную кислоту без образования газа, каталазу не образует, желатину не разжижает. Может использоваться в качестве стартовой культуры для приготовления бифидосодержащих препаратов. Генетической особенностью штамма является устойчивость к антибиотикам. Штамм устойчив к мономицину, канамицину, гентамицину, стрептомицину. Проявляет антагонистическую активность по отношению к шигеллам Зоне, Флекснера, энтеропатогенным кишечным палочкам [51].

*Bifidobacterium animalis* выделен из фекалий взрослого человека. Штамм может использоваться в качестве закваски для приготовления ферментированных кисломолочных продуктов. Синтезирует молочную и уксусную кислоту. Штамм не является генетически модифицированным [52].

*Lactobacillus acidophilus* используется для приготовления детских кисломолочных продуктов. Штамм сбраживает глюкозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, маннит. На гидролизованном молоке выдерживает до 6% поваренной соли. Культура не подвержена фагам, обладает высокой протеолитической активностью и отличается от известных ацидофильных штаммов более низким пределом кислотообразования. Предельная кислотность штамма 50° Т. Продукт на основе штамма в значительной степени способствует нормализации микрофлоры кишечника. Наблюдается достоверное снижение стафилококков, энтерококков, споровых форм бактерий и увеличивается количественное содержание бактерий [53, 54].

*Lactobacillus plantarum* является продуцентом молочной кислоты, уксусной, пропионовой, ароматообразующих веществ, витаминов группы В [55, 56]. Штамм обладает высокой антимикробной активностью в отношении *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterum*, *Staphylococcus aureus* и выраженной устойчивостью к антибиотическим, химиотерапевтическим и антисептическим препаратам. Растет на растительном сырье и молоке. При внесении 2% культуры штамма сквашивание молока наступает со дна, максимальное кислотообразование достигает 120°Т. Молоко обогащает аскорбиновой кислотой и витаминами группы В, синтезирует ароматообразующие вещества – диацетил и ацетоин.

*Lactobacillus casei* выделен из рассола квашеной капусты [57]. Является активным продуцентом органических кислот при квашении растительного сырья пищевого

назначения. Антагонистически активен по отношению к *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*. Штамм не является генетически модифицированным.

*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* выделен из молока. Применяется для производства студнеобразующих продуктов из сывороточного концентрата. [58]. Штамм не является генетически модифицированным.

*Propionibacterium freudenreichii* был выделен из швейцарского сыра. Пробиотик, используется для защиты пищевых и сельскохозяйственных продуктов от микробной порчи. Продуцент уксусной и пропионовой кислот, витамина В 12 [59].

**Методы исследования:** Клинический, лабораторные, анкетирование, методы статистики.

**Объект исследования:** В исследование были включены 75 пациентов с установленным диагнозом хронического субклинического кандидоза кишечника, выставленного на основании диагностики пищевой гиперчувствительности по методологии ImmunoHealth и подтвержденного положительными результатами сенсibilизации по панели пищевой гиперчувствительности к 111 пищевым АГ (высокий титр специфических IgG к АГ *S. alb.*).

Возраст пациентов составил 20-55 лет.

Волонтеры подписывали информированные согласия на исследование и обработку персональных данных, получали анкеты для оценки клинического состояния, проходили измерение антропометрических показателей (рост, вес, объем талии). Клиническим материалом служила венозная кровь, взятая из локтевой вены волонтеров не ранее 6 часов после еды.

Все пациенты были разделены случайным образом на 3 группы:

1 группа – 25 пациентов - волонтеров (12 женщин и 13 мужчин) принимали по предложенной схеме растительный препарат А12 и синбиотик С21;

2 группа – 25 пациентов (12 женщин и 13 мужчин) принимали по предложенной схеме растительный препарат А22 и синбиотик С21;

3 группа (контрольная) – 25 человек (12 женщин и 13 мужчин) принимали по предложенной схеме препарат плацебо В12 и синбиотик С21.

Все препараты были представлены ФК (Фармацевтической компанией) «АртЛайф».

Препарат В12 не содержал компонентов растительного происхождения с выраженными противогрибковыми свойствами, препарат А12 содержал минимальную суточную концентрацию этих компонентов (в составе 1 капсулы), препарат А22 содержал максимальную суточную концентрацию этих компонентов (в составе 2 капсул). Препарат

C21 содержал пре- и пробиотики в оптимальной суточной концентрации (в составе 2 капсул). Курс приема препаратов длился 1,5 месяца (45 дней). По истечении данного срока оценивались динамика клинических проявлений кандидоза, а также гематологические, биохимические и иммунологические показатели крови до и после курса коррекции препаратами.

**Результаты исследования:**

Волонтеры, распределенные по трем группам, принимали растительные препараты: B12 (плацебо) – с отсутствием компонентов и C21 (Панбиолакт) по 2 капсулы утром; A12 – по 1 капсуле 2 раза в день и C21 (Панбиолакт) по 2 капсулы утром; A22 (Кандифайтер-Ф) – по 2 капсулы 2 раза в день, что соответствовало двойной суточной концентрации и C21 (Панбиолакт) по 2 капсулы утром.

Анализ анкетных данных об эффективности и наличии побочных эффектов препаратов B12 (B12+C21) – контрольная группа, A12 (A12+C21), A22 (A22+C21).

В зависимости от этого были получены следующие результаты.

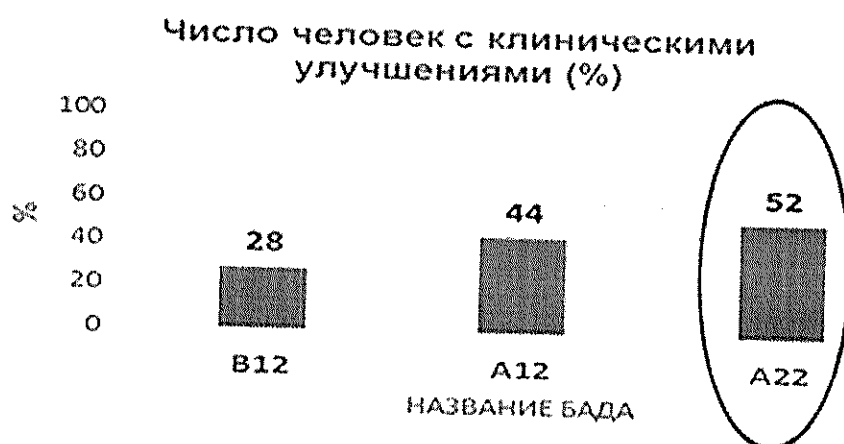


Рис. 1. Количество человек с уменьшением клинических проявлений кандидоза.

Проведенный анализ результатов анкетирования по эффективности исследуемых препаратов показал, что в группе волонтеров, принимающих препарат A22+C21, наблюдалось наибольшее снижение клинических проявлений кандидоза (Рис. 1).

Таким образом, результаты анкетирования показали, что наиболее эффективной концентрацией угнетающих рост *S. alb.* веществ обладает противогрибковый растительный препарат A22 в комплексе с синбиотиком C21. В 52% (14 человек) случаев комплекс препаратов привел к клиническим улучшениям.

Также, результаты анкетирования показали, что применение синбиотического препарата C21 без противогрибкового растительного препарата (в контрольной группе)

малозффективно у пациентов с хроническим субклиническим кандидозом. Необходимо использование комплекса препаратов А22 (Кандифайтер-F) и С21 (Панбиолакт).



Рис. 2. Количество человек с проявлениями у них побочной симптоматики на момент приема комплексов препаратов.

Проведенный анализ результатов анкетирования по безопасности исследуемых растительных препаратов показал, что побочные эффекты у волонтеров наблюдались во всех трех группах. Среди них отмечались: метеоризмы, вздутие живота, отрыжка, изжога.

При оценке результатов в сравнение с контрольной группой (B12+C21), комплекс препаратов A12 + C21 и A22 + C21 не обладают выраженными побочными эффектами и могут быть рекомендованы к использованию.

Таким образом, результаты анкетирования показали, что наиболее легко переносимой в плане побочной симптоматики является схема суточного применения противогрибкового растительного препарата A12 с синбиотиком C21.

**Анализ биохимических показателей до и после приема комплексов препаратов B12+C21, A12+C21, A22+C21.**

**Таблица 1 Содержание биохимических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты A22+C21**

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов A22+C21 (n=20)	После приема препаратов A22+C21 (n=20)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,1	5,2(5,0-5,5)	4.5(4,2-5.1)*	P<0,05

АЛТ (Е/л)	Жен: <31 Муж: <40	26(23-35)	29(22-36)	P>0,05
АСТ (Е/л)	Жен: <31 Муж: <38	25(18-30)	26(22-28)	P>0,05
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,5-20,5	14,5(12,1-17,9)	15,2(13,1-14,8)	P>0,05
Прямой билирубин (мкмоль/л)	До 5,1	2,5(1,7-3,3)	2,6(2,2-3,0)	P>0,05
СРБ (мг/л)	0-5	0,6(0-2,7)	0,7(0-2,0)	P>0,05

P - статистическая значимость отличий между группами.

Проанализировав результаты из табл. 1, видно, что такие показатели как: глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, СРБ у волонтеров, принимавших препараты А22+С21, находятся в пределах референтных значений.

Однако из табл. 1 мы видим, что глюкоза у волонтеров после курса приема комплекса препаратов А22+С21 статистически значимо снижалась (P<0,05).

Это свидетельствует в пользу того, что суточная концентрация активных веществ в составе препарата А22 достаточна в большинстве случаев для того, чтобы предотвратить дальнейший рост *S. alb.*, тем самым снизив утилизацию грибом поступающей извне глюкозы, что в конечном итоге приведет к восстановлению углеводного гомеостаза.

**Таблица 2 Содержание биохимических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты А12+С21**

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов А12+С21 (n=20)	После приема препаратов А12+С21 (n=20)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,1	5,5(5,1-5,8)	5,2(4,9-5,7)	P>0,05
АЛТ (Е/л)	Жен: <31 Муж: <40	28(21-32)	27(23-31)	P>0,05
АСТ (Е/л)	Жен: <31 Муж: <38	25(20-32)	23(19-31)	P>0,05

Общий билирубин (мкмоль/л)	8,5-20,5	17,5(11,5-18,7)	16,4(14,1-19,8)	P>0,05
Прямой билирубин (мкмоль/л)	До 5,1	3,1(1,9-3,8)	3,2(2,4-4,1)	P>0,05
СРБ (мг/л)	0-5	0,8(0-3,1)	0,7(0-2,9)	P>0,05

Проанализировав результаты из табл. 2, видно, что такие показатели как: глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, СРБ находятся в пределах референтных значений. Статистически значимых отличий не обнаружено (P>0,05).

**Таблица 3 Содержание биохимических показателей у волонтеров контрольной группы, принимавших препараты В12+С21**

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов В12+С21 (n=20)	После приема препаратов В12+С21 (n=20)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	P
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,1	5,3(4,9-5,6)	5,1(4,8-5,6)	P>0,05
АЛТ (Е/л)	Жен: <31 Муж: <40	29(24-33)	28(22-32)	P>0,05
АСТ (Е/л)	Жен: <31 Муж: <38	28(23-35)	26(22-32)	P>0,05
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,5-20,5	15,5(12,4-17,3)	16,1(13,9-18,6)	P>0,05
Прямой билирубин (мкмоль/л)	До 5,1	2,9(1,6-3,6)	2,8(1,5-3,4)	P>0,05
СРБ (мг/л)	0-5	0,5(0-1,8)	0,6(0-2,1)	P>0,05

Проанализировав результаты из табл. 3, видно, что такие показатели как: глюкоза, АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, СРБ находятся в пределах референтных значений. Статистически значимых отличий не обнаружено ( $P>0,05$ ).

**Анализ гематологических показателей до и после приема комплексов препаратов В12+С21, А12+С21, А22+С21.**

Таблица 4 Содержание гематологических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты А22+С21

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов А22+С21 (n=20)	После приема препаратов А22+С21 (n=20)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
ОКЛ (Г/Л)	4-9	6,0(5,3-7,3)	6,0(4,9-6,45)	$P>0,05$
Лимфоциты (%)	27-43	35,7(28,1-38,9)	35,2(27,1-39,1)	$P>0,05$
Гемоглобин (г/л)	Жен: 121-140 Муж: 130-160	136(128-148)	134(125-146)	$P>0,05$
СОЭ (мм/ч)	Жен: 1-15 Муж: 1-10	6(3-9)	5(3-7)	$P>0,05$

Проанализировав результаты из табл. 4, видно, что такие показатели как: ОКЛ (общее количество лейкоцитов), лимфоциты, гемоглобин и СОЭ находятся в пределах референтных значений. Статистически значимых отличий не обнаружено ( $P>0,05$ ).

Полученные результаты исследования гематологических показателей сыворотки крови от волонтеров, принимавших комплекс препаратов А22+С21, позволяют говорить о поверхностном кандидозе слизистых. При инвазии грибка в ткани кишечника происходит запуск адаптивного иммунного ответа с участием эффекторных клеток – макрофагов и естественных киллеров, что в конечном итоге приведет к лейкоцитозу, лимфоцитозу и повышенному СОЭ. Однако поскольку мы этого по результатам нашего исследования не наблюдаем, то можно сказать об отсутствии инвазии кандиды и о поверхностно протекающем хроническом кандидозе слизистых в периоде ремиссии.

Таблица 5 Содержание гематологических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты А12+С21

Показатель	Референтные значения	До приема	После приема	Уровень значимости
		препаратов А12+С21 (n=20) Me (P25-P75)	препаратов А12+С21 (n=20) Me (P25-P75)	
ОКЛ (Г/Л)	4-9	5,9(5,1-6,8)	6,1(5,3-6,9)	P>0,05
Лимфоциты (%)	27-43	37,5(31,2-40,1)	36,3(29,8-38,9)	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	Жен: 121-140 Муж: 130-160	138(131-145)	136(129-143)	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	Жен: 1-15 Муж: 1-10	5(3-7)	5(4-8)	P>0,05

Проанализировав результаты из табл. 5, видно, что такие показатели как: ОКЛ, лимфоциты, гемоглобин и СОЭ находятся в пределах референтных значений. Статистически значимых отличий не обнаружено (P>0,05).

Таблица 6 Содержание гематологических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты В12+С21

Показатель	Референтные значения	До приема	После приема	Уровень значимости
		препаратов В12+С21 (n=20) Me (P25-P75)	препаратов В12+С21 (n=20) Me (P25-P75)	
ОКЛ (Г/Л)	4-9	5,4(5,2-6,5)	5,6(4,9-6,4)	P>0,05
Лимфоциты (%)	27-43	35,8(33,5-41,0)	39,9(35,8-42,3)	P>0,05
Гемоглобин (г/л)	Жен: 121-140 Муж: 130-160	135(133-142)	137(134-145)	P>0,05
СОЭ (мм/ч)	Жен: 1-15 Муж: 1-10	5(4-6)	6(3-7)	P>0,05



Проанализировав результаты из табл. 6, видно, что такие показатели как: ОКЛ, лимфоциты, гемоглобин и СОЭ находятся в пределах референтных значений. Статистически значимых отличий не обнаружено ( $P > 0,05$ ).

**Анализ иммунологических показателей до и после приема комплексов препаратов В12+С21, А12+С21, А22+С21.**

При анализе иммунологических показателей использовался коэффициент позитивности, отражающий динамику изменения концентраций IgG и IgA к АГ С. alb. в сыворотке крови.

**Таблица 7 Содержание иммунологических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты А22+С21**

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов А22+С21 (n=20)	После приема препаратов А22+С21 (n=20)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Коэффициент позитивности (для IgG к АГ С. alb.)	До 0,85	0,7(0,5-1,3)	0,14(0,1-0,4)*	$P < 0,05$
Коэффициент позитивности (для IgA к АГ С. alb.)	До 0,85	0,14(0,09-0,70)	0,22(0,10-0,42)	$P > 0,05$

Проанализировав результаты из табл. 7, видно, что статистически значимых отличий по коэффициенту позитивности для IgA к АГ С. alb. не обнаружено ( $P > 0,05$ ).

Однако из табл. 7 мы видим, что коэффициент позитивности для IgG к АГ С. alb. у волонтеров после курса приема комплекса препаратов А22+С21 статистически значимо снижался ( $P < 0,05$ ), что может свидетельствовать об эффективности применяемой схемы суточной концентрации противогрибкового препарата А22 в комбинации с синбиотиком С21 и соблюдаемой бездрожжевой диетой.

**Таблица 8 Содержание иммунологических показателей у волонтеров группы, принимавших препараты А12+С21**

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов A12+C21 (n=22)	После приема препаратов A12+C21 (n=22)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Коэффициент позитивности (для IgG к АГ С. alb.)	До 0,85	0,5(0,3-1,7)	0,4(0,2-1,6)	P>0,05
Коэффициент позитивности (для IgA к АГ С. alb.)	До 0,85	0,12(0,06-0,68)	0,14(0,08-0,56)	P>0,05

Проанализировав результаты из табл. 8, видно, что статистически значимых отличий по коэффициенту позитивности для IgG и IgA к АГ С. alb. не обнаружено (P>0,05).

**Таблица 9 Содержание иммунологических показателей у волонтеров контрольной группы, принимавших препараты B12+C21**

Показатель	Референтные значения	До приема препаратов B12+C21 (n=22)	После приема препаратов B12+C21 (n=22)	Уровень значимости
		Me (P25-P75)	Me (P25-P75)	
Коэффициент позитивности (для IgG к АГ С. alb.)	До 0,85	0,4(0,2-0,6)	0,3(0,1-0,7)	P>0,05
Коэффициент позитивности (для IgA к АГ С. alb.)	До 0,85	0,13(0,09-0,71)	0,19(0,11-0,81)	P>0,05

Проанализировав результаты из табл. 9, видно, что статистически значимых отличий по коэффициенту позитивности для IgG и IgA к АГ С. alb. не обнаружено (P>0,05).

Значения IgG к АГ *C. alb.* повышаются при острой форме кандидоза, для которой характерны более яркие проявления – высыпания на коже и слизистых белого творожистого характера, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: повышенное газообразование, боли в животе, отрыжка, расстройства стула вплоть до запоров и диареи.

Значения IgA к АГ *C. alb.* повышаются при хронической форме кандидоза, для которой характерно все то же самое, что и для острой формы кандидоза, только при хроническом процессе проявления выражены не так ярко, могут резко возникать и исчезать и через некоторое время снова возвращаться, то есть токсины (яды) грибка сквозь слизистые проникают через кровь внутрь организма и угнетают общее состояние организма вплоть до вялости, сонливости, понижения работоспособности.

Таким образом полученные результаты в ходе исследования комплексов препаратов В12+С21, А12+С21 и А22+С21 позволяют сделать заключение об эффективности суточной концентрации препарата А22 (Кандифайтер-Ф) совместно с С21 (Панбиолакт) при обязательном условии соблюдения бездрожжевой диеты в лечении проявлений кандидоза кожи и слизистых. Иммунобиохимические исследования показателей крови (в частности, снижение специфических IgG к АГ *C. alb.* и глюкозы) достоверно подтвердили проведенные ранее испытания противогрибкового растительного препарата в условиях *in vitro* в отношении его фунгицидной активности.

**Заключение:** В результате проведенного исследования растительный препарат в рекомендуемой суточной концентрации А22 (Кандифайтер-Ф) в комплексе с синбиотиком С21 (Панбиолакт) в оптимальной суточной дозировке подавляет рост дрожжевых грибов с нормализацией показателей углеводного обмена (глюкозы), снижением гиперчувствительности иммунной системы по отношению АГ *Candida alb.*

#### Список литературы

1. Гвоздика: полезные свойства, препараты, противопоказания [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://herbal-grass.com/medicinal-plants/gvozdika-syzygium-aromaticum-clove.html>
2. Глубокий кандидоз – актуальность и перспективы проблемы [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://medmore.ru/medical.php?id=1705>
3. Кандида: грибок внутри нас [Электронный ресурс] - Режим доступа: [http://www.elinahealthandbeauty.com/Articles\\_of\\_Doctor\\_Elena\\_Koles.htm#doc5](http://www.elinahealthandbeauty.com/Articles_of_Doctor_Elena_Koles.htm#doc5)

4. Кандидоз кишечника: формы проявления заболевания и тонкости лечения [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://xn----btbfgpcpblyt3f.xn--p1ai/kandidoz-kishechnika-formy-proyavleniya-zabolevaniya-i-tonkosti-lecheniya/>
5. Кандидоз кишечника в общетерапевтической практике: учеб. пособие /В. Б. Гриневич-Спб,-2014. -7-25 с.
6. Каприловая кислота в составе БАДа [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://www.preparatum.ru/kaprilovaya-kislota.html>
7. Новые горизонты в изучении целиакии: по материалам 18-й Европейской Гастроэнтерологической Недели (23.10.2010–27.10.2010) [Электронный ресурс] - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-gorizonty-v-izuchenii-tseliakii-po-materialam-18-y-evropeyskoj-gastroenterologicheskoy-nedeli-23-27-10-2010>
8. Чёрный тмин: полезные свойства и применение масла черного тмина [Электронный ресурс] - Режим доступа: [http://www.ayzdorov.ru/tvtravnik\\_tmin\\_obiknovennii.php](http://www.ayzdorov.ru/tvtravnik_tmin_obiknovennii.php)
9. Corouge M., Loridant S., Fradin C., Salleron J., Damiens S., Moragues M.D., Souplet V., Jouault T., Robert R., Dubucquoi S., Sendid B., Colombel J.F., Poulain D. Humoral immunity links Candida albicans infection and celiac disease // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3:e0121776. doi: 10.1371/journal.pone.0121776.
10. Melaleuca (англ.). The Plant List. Version 1.1. (2013)
11. Хейфиц Л. А., Дашунин В. М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. — М.: Химия, 1994. — 256 с.
12. Бифидофлора человека, ее нормализующие и защитные функции / Г.И. Гончарова, Л.П. Семенова, А.М. Лянная и др. // Антибиотики и мед. биотехнол. – 1987. – Т.XXXI. – №3. – С. 179-183.
13. Гончарова Г.И. Бифидофлора человека и необходимость ее оптимизации // Сб. тр. МНИИЭМ им. Габричевского «Бифидобактерии и их использование в клинике, медицине, промышленности и сельском хозяйстве». – М., 1986. – С.10-17
14. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, В.Е. Мартынюк и др. // Здоровье женщины. – 2002. – №4(12). – С.79-92.
15. Применение мультикомпонентных пробиотиков в профилактике и лечении микробиологических нарушений у детей: Метод. реком. / В.Д. Отт, В.П. Мисник, Г.Б. Коваленко. – К., 2001. – 26 с

16. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления. — К.: Эксперт ЛТД, 2005. — 362 с.
17. Ермоленко Е.И. Иммуномоделирующее действие пробиотических бактерий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта//Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2014. № 4. С. 5-18.
18. Greppi A. et al. Ability of lactobacilli isolated from traditional cereal-based fermented food to produce folate in culture media under different growth conditions //LWT - Food Science and Technology. – 2017. – V. 86. – P. 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.08.007>
19. Шурхно Р.А. и др. Скрининг природных штаммов молочнокислых бактерий и их таксономическая идентификация//Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С. 578
20. Fermented Foods in Health and Disease Prevention/Fernandez M.A. [et all]. -2017. – 760 p.
21. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. микробиол. 2004. - № 1. — С. 84-92.
22. Ahotupa M., Saxelin M., Korpela R. Antioxidative properties of Lactobacillus GGII Nutr. Today Suppl. 1996. - Vol. 31. - P. S51- S52.
23. Alvaro E., Andrieux C., Rochet V. et al. Composition and metabolism of the intestinal microbiota in consumers and non-consumers of yogurt // Br. J. Nutr. -2007. Vol. 97 (1). - P. 126-33.
24. Backhed F., Ding H., Wang T. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004. - Vol. 101 (44).-P. 15718-15723.
25. Freeman H.J. Effects of differing purified cellulose, pectin and hemicellulose fiber diets on fecal enzymes in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis // Cancer Research. 1986. - Vol. 46 (11). - P. 5529-5532.
26. LeBlanc J.G., Garro M.S., Savoy de Giori G. Effect of pH on Lactobacillus fermentum growth, raffinose removal, a-galactosidase activity and fermentation products // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2004. - Vol. 65 (1). - P. 119-123.
27. Сочетанная антибактериальная и пробиотическая терапия хеликобактерассоциированных заболеваний у детей / Е.А. Лыкова, В.М. Бондаренко, С.В. Сидоренко и др. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1999, №2. – С.76-81.

28. Саядян О.Б., Акунц К.Б., Лещенко О.Л. и др. Использование молочнокислых бактерий для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц // *Акушерство и гинекология*. – 1984, №9. – С. 53-55.
29. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.П., Микельсаар М.Э. и др. Лактофлора и колонизационная резистентность // *Антибиотики и медицинская биотехнология*. – 1987. – Т. 32, №3. – С. 173-179.
30. Максимов В.И., Миловзорова Т.А., Молодова Г.А. О специфичности микробных лизоцимов // *Успехи биологии и химии*. – 1988. – Т. 29. – С. 218-230.
31. Condon S. Responses of lactic acid bacteria to oxygen // *FEMS Microbiol. Rev.* – 1987, №46. – P. 269-280.
32. Тюрин М.В., Шендеров Б.А., Рахимова Н.Г. и др. К механизму антагонистической активности лактобацилл // *Журн. микробиол.* – 1989. – №2. – С. 3-8.
33. Andersson R.E., Daeschel M.A. Antibacterial activity of a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* // *Abstr. Annu. Meet. Amer. Soc. Microbiol. 1987.-87th Annu. Meet. Atlanta. Ga. 1—6 Marth. 1987. Washington. D.C.* – 1987. – P. 280.
34. Andersson R.E., Daeschel M.A., Hassan H.M. Antibacterial activity of plantaricin SIK-83, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* // *Biochimie*. 1988. V. 70, № 3. – P. 381-390.
35. Daeschel M.A., Mc Kenney M.C., Donald L.C. Characteristic of bacteriocin from *Lactobacillus plantarum*. // *Abstr. Annu. Meet. Amer. Soc. Microbiol. 1986.-86th Annu. Meet. Washington. D.C. 23—28 Marth. 1986. Washington. D.C.* – 1986. – P. 277.
36. Klaenhammer T.R. Bacteriocins of lactic acid bacteria // *Biochimie*. 1988. V. 70, 3. – P. 337—349.
37. Ten Brink B., Minekus M., Van der Vossen J.M., Leer R.J., Huis in't Veld J.H. Antimicrobial activity of lactobacilli: preliminary characterization and optimization of production of acidocin B, a novel bacteriocin by *Lactobacillus acidophilus* M46 // *J. Appl. Bacteriol.* – 1994. V. 77, № 2. – P.140-148
38. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // *Antimicrob. Agents and Chemother.* 1987. V. 31. , 8. – P. 1231-1233.
39. Jay J.M. Antimicrobial properties of diacetyl // *Appl. Environ. Microbiol.* 1982. – 44. P. 525-532.

40. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры / В.Н. Бабин, И.В. Домарадский, А.В. Дубинин, О.А. Кондракова // Рос. хим. журн. – 1994. – №38(6). – С.66-78
41. Воробьев А.А., Лыкова Е.А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции // Журн микробиол., эпидемиол., иммунол. – 1999. – №6. – С.102-105
42. Микрофлора человека и роль современных пробиотиков в ее регуляции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, Е.Е. Шунько и др. // Здоровье женщины. – 2004. – №1(17). – С.134-139.
43. Микробиологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В.В. Бережной, С.А. Крамарев, В.Е. Мартынюк и др. // Здоровье женщины. – 2002. – №4(12). – С.79-92
44. Нарушения микробной экологии человека, их причины, следствия и способы восстановления физиологической нормы / В.В. Бережной, Д.С. Янковский, С.А. Крамарев // Здоровье женщины. – 2004. – №2(18).
45. Пробиотики и функциональное питание / Б.А. Шендеров, М.А. Маквелова, Е.Б. Степанчук, Н.Э. Скиба // Антибиотики и химиотер. – 1997. – Т.42, №7. – С.30-34
46. Воробьева, Л.И. Поиск пропионовокислых бактерий в кишечнике человека // Микробиология, эпидемиология, иммунология. – 1987. – № 2. – С. 7–11.
47. Воробьева, Л.И. Пропионовокислые бактерии. – М.: Изд-во МГУ, 1995. – 288 с/
48. Vorobjeva, L.I. Et al. Antimutagenicity of propionic acid bacteria // Mutat. Res. 1991. – Vol. 251. – № 6. – P. 233–239.
49. Воробьева, Л.И. Антимутагенность пропионовокислых бактерий / Л.И. Воробьева и др. // Гигиенические последствия загрязнения окружающей среды мутагенными факторами. – Самарканд, 1990.
50. Хамагаева И.С. Исследование пробиотических свойств комбинированной закваски / Хамагаева И.С., Бояринева И.В., Потапчук Н.Ю. // Техника и технология пищевых производств. - 2013. - №1. - С. 54-57.
51. Паспорт штамма ВКПМ *Bifidobacterium bifidum*
52. Паспорт штамма ВКПМ *Bifidobacterium animalis*
53. Паспорт штамма ВКПМ *Lactobacillus acidophilus*
54. Описание изобретения к авторскому свидетельству SU № 1708831 А1. Штамм бактерий *Lactobacillus acidophilus*, используемый для производства кисломолочных продуктов

55. Паспорт штамма ВКПМ *Lactobacillus plantarum* (77/9).
56. Описание изобретения к авторскому свидетельству №1067037. Штамм *Lactobacillus plantarum* 77/9, для силосования и квашения овощей.
57. Паспорт штамма ВКПМ *Lactobacillus casei*
58. Паспорт штамма ВКПМ *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*
59. Паспорт штамма ВКПМ *Propionibacterium freudenreichii*