

С.Г. Макарова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.А. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового?

Контактная информация:

Макарова Светлана Геннадиевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по клиническим исследованиям в педиатрии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: +7 (495) 134-01-67, e-mail: sm27@yandex.ru

Статья поступила: 02.10.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

Состояние кишечной микробиоты является важнейшим фактором здоровья ребенка. Как показывают последние исследования, индивидуальность и определенное постоянство микробиоты каждого человека во многом определено генетически, в то же время микробиоценоз чутко реагирует на любые внешние воздействия, что характеризует его лабильность. В статье приведены новые данные о составе и функции кишечной микрофлоры, а также о характере взаимодействия в системе микробиоценоз–хозяин. Кишечная микрофлора оказывает непосредственное влияние на формирование иммунной системы ребенка, обеспечивает защиту от патогенов, участвует во всех видах обмена. Рассматриваются современные подходы к модулированию микробиоты кишечника и применению пробиотиков с целью профилактики и лечения различной патологии в педиатрической практике.

Ключевые слова: микрофлора кишечника, микробиота, питание, дети, пробиотики, пребиотики, лактобактерии, иммунная система ребенка.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 38–45)

ВВЕДЕНИЕ

Более 100 лет назад в своей работе «Этюды о природе человека» И. И. Мечников впервые сформулировал представления о симбионтной флоре — микроорганизмах, живущих в сообществе с организмом человека и влияющих на его здоровье. Идеи ученого получили дальнейшее развитие: при помощи культуральных методов исследования были описаны и подробно изучены большие группы микроорганизмов, представляющих нормальный биоценоз человека. Значительный прорыв в понимании микробиоценоза произошел с развитием новых молекулярно-генетических технологий, при помощи которых были идентифицированы многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию.

Сколько в человеке собственно человека?

В настоящее время наиболее широко для исследования и видовой идентификации бактерий используют метод секвенирования (определение нуклеотидной последовательности) генов бактериальной 16S РНК [1]. С использованием генетических методов было показано, что микробиота человека включает более 10 000 видов микроорганизмов, при этом не более 24% полученных последовательностей 16S РНК принадлежат известным ранее микроорганизмам. Остальные — это микроорганизмы, не поддающиеся культуральным методам исследования и, соответственно, до последнего времени не изученные. Для обозначения всей суммы генов микроорганизмов, населяющих тело человека,

S.G. Makarova^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Intestinal Microbiota and Use of Probiotics in Pediatric Practice: News

Condition of intestinal microbiota is a key factor of a child's health. According to the latest studies, distinctness and certain stability of every person's microbiota is to a large extent determined genetically; at the same time, microbiocenosis is sensitive to external exposure, i.e. it is labile. The article presents new data on the intestinal microflora's composition and function, as well as on the nature of interaction in the microbiocenosis-host system. Intestinal microflora directly affects formation of a child's immune system, ensures protection from pathogens and takes part in all types of metabolism. The article presents modern approaches to intestinal microflora modulation and use of probiotics to prevent and treat various pathologies in pediatric practice.

Key words: intestinal microflora, microbiota, nutrition, children, probiotics, prebiotics, lactobacteria, child's immune system.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 38–45)

было введено понятие «микробиом», и в 2008 г. стартовал многоцентровой проект «Микробиом человека», целью которого являлась расшифровка всех генов микрофлоры человека. Результат работы в настоящее время оценивается как важнейшее фундаментальное открытие последнего десятилетия в области здоровья человека. Расшифрованы еще не все гены микроорганизмов, населяющих различные экологические ниши человека, но уже очевидно, что более 99% генетического материала, который можно получить с тела здорового человека, принадлежит бактериям [1–3]. В результате, задаваемый генетиками в шутку вопрос: «А сколько в человеке собственно человека?» содержит уже только долю шутки.

Из всех биоценозов тела человека микробиоценоз кишечника характеризуется наиболее значительными индивидуальными различиями, а также наибольшим разнообразием по количеству видов [1, 2, 4]. Анализ всех данных, полученных в результате мультицентровых исследований, позволит описать новые микроорганизмы, функции микробных генов, метаболические и регуляторные связи, а также взаимосвязи между структурой микробного сообщества и здоровьем/болезнями человека и на этой основе разработать новые профилактические стратегии, такие как применение пребиотиков и пробиотиков [1].

В настоящее время показано, что микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно отличается. Но эти различия в основном касаются видового состава и штаммов, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности. Показано, что более 90% кишечных бактерий являются членами двух крупных микробных сообществ — *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [1, 2, 5]. При этом интересно отметить, что представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* составляют весьма небольшую часть общей микробной популяции.

Существует предположение, что вариации микрофлоры на видовом уровне происходят непрерывно, в то время как типовой состав относительно стабилен. В результате полного анализа фекальной микрофлоры 39 человек 6 национальностей была высказана идея о наличии так называемых энтеротипов в зависимости от преобладания той или иной флоры: *Bacteroides* (энтеротип 1), *Prevotella* (энтеротип 2) и *Ruminococcus* (энтеротип 3). Принадлежность к тому или иному энтеротипу не была связана с национальностью и такими характеристиками, как индекс массы тела, возраст или пол [6]. Новые исследования говорят о том, что все индивидуальное разнообразие микробиоценозов кишечника человека не укладывается в идею энтеротипов. Многие из этого разнообразия остаются необъясненным, хотя появляется все больше данных о влиянии генетики, а также средовых факторов (питание, воздействие микробного фактора в раннем детском возрасте) [2, 5, 7].

Основная масса индигенной кишечной микрофлоры сосредоточена в пристеночном слое слизи, и, соответственно, состав просветной микрофлоры может значительно отличаться от микробного пейзажа мукозального слоя. **Полостная и пристеночная микрофлора — две не идентичные, но взаимосвязанные популяции, между которыми происходит постоянный обмен микроорганизмами, в результате чего формируется индивидуальный вариант нормальной кишечной микрофлоры.** В частности, отечественными исследователями обнаружены различия в соотношении бактерий при исследовании фекальной и мукозальной микрофлоры прямой кишки методом полимеразной цепной реакции. При изучении

фекальной и мукозальной микрофлоры у больных с разными формами синдрома раздраженного кишечника было показано, что при наличии запоров состав фекальной микрофлоры примерно отражает состав микрофлоры слизистой оболочки прямой кишки по ведущим группам микроорганизмов. Однако, при диарейной форме различия в составе фекальной и мукозальной микрофлоры были более значительны, в том числе среди облигатных микроорганизмов. В результате авторы пришли к выводу, что анализ фекальной флоры больных с диарейной формой синдрома не позволяет оценить состояние индигенной микрофлоры кишечника [8].

Соответственно, следует признать, что возможности культурального метода исследования кишечного содержимого в отношении оценки состояния микробиоты крайне ограничены, и до сих пор широко применяющийся в клинической практике бактериологический метод исследования кала «на дисбактериоз» не дает даже приблизительного представления о действительном составе кишечной микробиоты, а позволяет охарактеризовать лишь несколько видов просветной микрофлоры.

ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ОРГАНИЗМА

Кишечная микрофлора в настоящее время относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека. **Микробиота влияет на иммунитет и устойчивость к патогенам, участвует во всех видах обмена макро- и микронутриентов** [1, 3, 4]. Изучается генетическая функция кишечной микрофлоры. Существует предположение, что микробиота является своего рода генетическим банком, при этом путем фагоцитоза возможен обмен генетическим материалом с клетками человека. Именно в результате такого обмена микроорганизмы приобретают рецепторы и другие антигены клеток хозяина, что делает их «своими» для иммунной системы и определяет относительную стабильность индигенной флоры каждого человека. Показано, что микроорганизмы также могут влиять на экспрессию генов организма-хозяина [1, 9]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу, а особенности состава микробиоты могут приводить к значительным отклонениям в здоровье человека.

Кишечный микробиоценоз каждого человека обладает относительной стабильностью за счет некоторого набора присущих ему индигенных штаммов, в значительной степени определенных генетически. В то же время различные факторы, влияющие на макроорганизм, в том числе и питание, вызывают те или иные колебания в соотношении микроорганизмов, что характеризует относительную лабильность микробиоты. Наиболее тесная связь существует между зубиотической кишечной микрофлорой и состоянием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С одной стороны, состоятельность пищеварительной и моторной функции ЖКТ влияет на состав кишечной микрофлоры, с другой — микробиота влияет на функции ЖКТ. Так, участие ряда микроорганизмов в деконъюгации желчных кислот определяет их влияние на моторную функцию кишечника. Кроме того, большинство видов *Eubacterium* являются сахаролитическими, то есть способными ферментировать углеводы с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые, являясь важным питательным субстратом, необходимы для колоноцитов, участвуют в регуляции апоптоза, пролиферации эпителия слизистой оболочки кишечника, стимулируют всасывание воды и электролитов. Известно также о способности кишечной микрофлоры вырабатывать нейротрансмиттеры, которые

вливают на энтериную систему и тем самым изменяют секрецию и моторику кишечника, а также порог висцеральной чувствительности [10]. Соответственно, особенности состава кишечной микробиоты могут иметь патогенетическое значение в развитии различных дисфункций органов пищеварения [10, 11].

В последние годы появились новые данные о связи кишечного биоценоза не только с патологией ЖКТ, но и с аллергическими и аутоиммунными болезнями, а также с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями [5, 12, 13]. Изучение свойств выявленных генетическими методами «новых» представителей кишечного биоценоза также позволило получить новые сведения о роли микробного метаболизма в развитии такой хронической патологии, как метаболический синдром, диабет, атеросклероз [13–15]. В аналитическом обзоре G. Clarke и соавт. суммируются новые сведения о влиянии метаболитов кишечной микрофлоры на эндокринную систему, и в настоящее время сформулировано представление о том, что **кишечная микробиота является, в сущности, «виртуальным эндокринным органом»** [16]. Так, целый ряд бактерий вырабатывает биологически активные вещества со свойствами нейромедиаторов. Показано, что пробиотические *Lactobacillus rhamnosus* PL60 вырабатывают конъюгированную форму линолевой кислоты, предотвращающую ожирение. Метаболизм пребиотика инулина влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин. Манипулирование составом микробиоты в эксперименте модулирует концентрацию в плазме крови триптофана — предшественника серотонина, ключевого нейромедиатора в рамках висцеральной и центральной нервной систем. Показано, что косвенно и через еще неизвестные механизмы микрофлора кишечника осуществляет контроль над гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой. А моноколонизация некоторыми видами бактерий, включая *Bifidobacterium infantis*, снижает показатели стресса у безмикробных животных [16].

Кроме того, появились экспериментальные данные о влиянии микробиоценоза кишечника на поведение, что также объясняют способностью микроорганизмов к выработке нейротрансмиттеров [16], и сформулирована научная гипотеза о том, что микробиоценоз не только участвует, но и управляет практически всеми процессами поддержания гомеостаза в нашем организме. Развитие этой теории может повлечь за собой совершенно новые терапевтические подходы.

ФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА

Ранее считалось, что микрофлора ребенка формируется на протяжении первых месяцев жизни. Однако, в настоящее время исследование особенностей биоценоза детей молекулярно-генетическими методами показало, что кишечная микрофлора у ребенка отличается большей нестабильностью, чем у взрослых, при этом формирование более или менее устойчивого ее состава происходит примерно к 3 годам жизни [17]. Так, в исследовании J. E. Koenig и соавт. изучена динамика процесса колонизации кишечника на примере одного здорового ребенка, за которым велось наблюдение в течение 2,5 лет. В ходе исследования было проанализировано 60 образцов кала, определено более 300 000 генов 16S рРНК и показано, что, несмотря на значительные колебания на протяжении периода наблюдения, разнообразие микрофлоры имеет линейную тенденцию развития.

Наиболее существенные отклонения в разнообразии микрофлоры отмечались на фоне лихорадки у ребенка, на фоне антибиотикотерапии и при изменении питания. Так, для микробиома первых месяцев жизни были характерны гены, отвечающие за усвоение лактата, а после введения прикорма в микробиоме появились гены, связанные с утилизацией углеводов, биосинтезом витаминов и деградацией ксенобиотиков. Помимо этого, отмечался устойчивый рост *Bacteroides*, повышенный уровень фекальных короткоцепочечных жирных кислот; формировался более стабильный состав микробных сообществ, характерных для микробиома взрослого [18].

К основным факторам, негативно влияющим на биоценоз современного человека на этапе его формирования, относятся перинатальное использование антибиотиков, оперативное родовспоможение, позднее прикладывание к груди и искусственное вскармливание. В дальнейшем на составе микробиоты сказываются характер питания, любые отклонения здоровья, использование фармакопрепаратов, в первую очередь антибиотикотерапия. По всей видимости, присутствие ксенобиотиков в пище и воде также может влиять на тонком уровне на взаимоотношения микроб–хозяин.

ПРОБИОТИКИ

Идея применить полезные бактерии для улучшения здоровья человека изложена И. И. Мечниковым, который предлагал использовать микробные культуры-антагонисты для борьбы с болезнетворными бактериями, употребляя простоквашу, обогащенную культурой *Lactobacillus bulgaricus*. Однако, применение ферментированных продуктов имеет глубокие корни в национальных традициях питания различных народов, и до настоящего времени различные виды ферментированных продуктов широко представлены в питании коренного населения различных стран [19]. В России традиционно использовались сквашенные продукты — не только кисломолочные, но и заквашенные овощи и ягоды, квас. По сути, считается, что полезные микроорганизмы вошли в питание человека около 10 тыс. лет назад [20]. В результате метаболические системы человека эволюционировали на протяжении тысячелетий совместно с метаболическими системами индигенной микрофлоры и микроорганизмов, получаемых с питанием.

Считается, что с появлением новых технологий консервирования продуктов (высокотемпературной обработки, сушки, замораживания) значительно уменьшилось потребление продуктов, содержащих микроорганизмы (бактерии и грибки), что влияет как на пищеварение, так и на состояние кишечной микробиоты современного человека. В результате, произошедшие за последние 100 лет быстрые изменения экологии и питания привели к тому, что микрофлора современного человека также испытывает изменения [14]. По всей видимости, влияние этих изменений на здоровье человека, в частности на развитие распространенных заболеваний неинфекционной природы, только предстоит оценить [14]. Именно поэтому использование в настоящее время нутрицевтиков-пробиотиков, а также продуктов, содержащих полезную микрофлору, абсолютно целесообразно и может рассматриваться не как что-то принципиально новое, а «хорошо забытое старое» — возврат в традиционное питание на новом качественном уровне.

Идея целенаправленного манипулирования микробиотой кишечника средствами питания получила развитие и отразилась в таких понятиях, как продукты-пробиотики и функциональное питание. Термин «пробиотики», буквально означающий «за жизнь», возник как

альтернатива термину «антибиотики» — «против жизни». Современное определение пробиотиков было дано рабочей группой Всемирной организации здравоохранения в 2001 г. и до сих пор сохраняет свою актуальность: «**Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина» [21]. Важно, что это определение включает главные требования, предъявляемые к препаратам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность.

Еще один подход к модулированию микробиоценоза — использование пребиотиков. **Пребиотики** — неперевариваемые ингредиенты пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и/или метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстом кишечнике [22]. К веществам с пребиотическим действием относят углеводы, которые не подвергаются расщеплению в верхних отделах ЖКТ, а ферментируются в толстой кишке, способствуя селективному росту полезной для организма микрофлоры. При этом образуются короткоцепочечные жирные кислоты (в основном уксусная, пропионовая, масляная), которые снижают pH в толстой кишке, регулируют транзит химуса, являются энергетическим субстратом для колоноцитов [22].

Пребиотическим эффектом обладают многие неперевариваемые углеводы, но наиболее изученными являются олигосахариды — галактоолигосахариды (в том числе олигосахариды грудного молока), фруктоолигосахариды, лактулоза и инулин. Они же нашли в настоящее время наиболее широкое применение в педиатрической практике [23].

Препараты **синбиотики** (пробиотики + пребиотики) включают как живые бактерии-пробиотики, так и вещества, улучшающие выживаемость и приживаемость в кишечнике пробиотиков, а также избирательно стимулирующие рост и жизнедеятельность индигенных лакто- и бифидобактерий.

Примером синбиотика, отвечающего современным требованиям, может служить препарат БебиФлор (Алвилс Патент, Россия). В состав его входят *Lactobacillus rhamnosus* SP1 (не менее $1,0 \times 10^9$ КОЕ) и фруктоолигосахариды (FOS) — 850 мг. Сочетание в препарате лактобактерий и фруктоолигосахаридов обеспечивает симбионтный эффект, при котором эти два компонента оказывают взаимно усиливающее воздействие, а также способствуют активному иммуномодулирующему действию препарата. БебиФлор оказывает полезный эффект на здоровье организма, улучшая выживаемость и приживаемость в кишечнике живых бактерий и избирательно стимулирует рост нормальной микрофлоры кишечника.

Основные пробиотики

Микроорганизмы — продуценты молочной кислоты, относящиеся к типичным представителям нормальной микрофлоры человека: лактобактерии (факультативные анаэробы) и бифидобактерии (облигатные анаэробы), а также представители субдоминирующих видов — *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. К микроорганизмам с доказанным пробиотическим эффектом относят также грибы *Saccharomyces boulardii* [24, 25].

Критерии отбора пробиотиков

При отборе пробиотических штаммов используются четкие критерии безопасности, в соответствии с которыми штаммы:

- должны быть фено- и генотипически классифицируемыми;
- безопасными;
- не обладать патогенными свойствами;
- должны быть кислотоустойчивыми, или бактерии должны быть заключены в кислотоустойчивую капсулу;
- наделены способностью к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника [24].

Пробиотики с доказанной безопасностью и эффективностью представлены в табл. 1 [26].

В тонкой кишке пробиотики подвергаются воздействию желчных кислот и панкреатических ферментов. Тем не менее способность штамма выживать в ЖКТ обеспечивает ему возможность оказать свой позитивный эффект. Выживание бактерий зависит от того, каким образом они принимаются: в защитной капсуле, в виде йогурта, с молоком или без всякой защиты. Показано, что многие штаммы, как, например, лактобациллы из кисломолочных продуктов, либо не достигают кишечника, либо выживают в нем только несколько дней [27]. Исключение составляют дети первого года жизни, у которых из-за низкой кислотности желудочного сока применение пробиотиков в незащищенном виде достаточно эффективно, особенно вместе с приемом пищи, поскольку буферные свойства молока повышают сохранность бактерий. В связи с этим пробиотики достаточно широко используются в продуктах питания для детей раннего возраста — в составе детских смесей и каш.

Существуют также более предпочтительные штаммы для детей разного возраста. Выбор оптимальных штаммов пробиотика для детей разного возраста опирается на возрастные различия видового состава бифидофлоры. Так, в период новорожденности среди бифидобактерий доминируют *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *Bifidobacterium longum*; в возрасте 8–11 мес — *B. longum*, *B. bifidum*, *Bifidobacterium breve*; у подростков и взрослых чаще выявляются *Bifidobacterium adolescentis*, *B. longum*. Показано, что использование у доношенных новорожденных *B. longum* spp. *infantis* и *B. pseudocatenulatum* обеспе-

Таблица 1. Виды и штаммы микроорганизмов, входящих в состав современных пробиотиков [26]

Род	Вид	Штамм
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. acidophilus</i>	<i>L. gasseri</i>
	<i>L. rhamnosus</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG
	<i>L. plantarum</i>	<i>L. plantarum</i> 299 v
	<i>L. reuteri</i>	
	<i>L. fermentum</i>	<i>L. fermentum</i> KLD
	<i>L. lactis</i>	
	<i>L. casei</i>	<i>L. shirota</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i>	<i>B. infantis</i> ; Bb536
	<i>B. bifidum</i>	
	<i>B. breve</i>	
	<i>B. adolescentis</i>	
	<i>B. animalis</i>	<i>B. lactis</i> Bb 12
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>	
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus</i> SF68
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>	

чивает в дальнейшем большую стабильность индигенной микробиоты, чем *B. breve* и *B. scardovii* [28]. Также имеют значение период и продолжительность применения пробиотиков: при исследовании процесса формирования микробиоты у недоношенных детей было обнаружено, что более или менее стабильная популяция бифидобактерий (преимущественно *B. longum*, а также *B. bifidum* и *Bifidobacterium lactis*) устанавливается только после 33-й нед гестации и не ранее 3-й нед после рождения, что объясняется формированием гликозилированных рецепторов эпителия кишки [29].

В составе детских продуктов используются следующие пробиотические штаммы с экспериментально и клинически доказанной **эффективностью и безопасностью** — *B. lactis* Bb12, *B. longum* BB536, *L. rhamnosus* ATCC53103 (LGG), *Lactobacillus casei* DN-114 001, *Lactobacillus reuteri* DSM 17 938.

Механизм действия пробиотиков

Действие пробиотиков не сводится к простому заселению кишечника, как предполагалось ранее. Более того, способность их приживаться в кишечнике на длительный срок ставится под сомнение, поскольку, как уже отмечалось, состав индигенной флоры во многом определен генетически и основан на тонких иммунных взаимодействиях с макроорганизмом [1, 2, 7]. Выделяют следующие основные механизмы положительных эффектов пробиотиков [30], которые осуществляются на разных уровнях воздействия.

Первый уровень. Влияние в просвете кишечника:

- конкурентное ингибирование адгезии патогенов;
- антимикробная активность (продукция органических кислот, бактерицидных веществ, снижение pH кишечного содержимого).

Второй уровень. Влияние на эпителиальном уровне:

- повышение продукции муцина;
- повышение барьерной функции путем укрепления межклеточных соединений;
- повышение секреции IgA.

Третий уровень. Влияние на иммунный ответ:

- влияние на продукцию цитокинов (TNF α , IFN γ , IL 12, IL 4, IL 10);
- стимуляция врожденного иммунитета;
- модулирование функции дендритных клеток и моноцитов;
- увеличение экспрессии Foxp3 + Treg клеток.

При этом направленность влияния на иммунный ответ неодинакова для разных пробиотиков. Так, *L. casei* служит мощным стимулятором продукции IL 6, IL 12, TNF α и экспрессирует маркеры созревания, тогда как *L. reuteri* является слабым индуктором IL 12, подавляет секрецию цитокинов и экспрессию маркеров созревания, вызванную другими видами лактобактерий [30]. Часть положительных эффектов пробиотиков обеспечивают их метаболиты [24]. В частности, появились сведения о том, что некоторые лактобациллы продуцируют экзополисахариды, усиливающие их влияние на иммунную систему [31].

В обзоре, составленном группой экспертов [30], представлены как наиболее изученные, так и требующие более детального изучения точки клинического приложения пробиотиков (табл. 2).

В клинических и экспериментальных исследованиях показана эффективность пробиотиков при различных патологических состояниях, в том числе при диареях различного генеза, проявлениях лактазной недостаточности у детей и взрослых, в послеоперационном периоде, при синдроме раздраженного кишечника и воспалительных заболеваниях кишечника [32–34].

Таблица 2. Возможные точки клинического приложения пробиотиков согласно Руководству для изучения и обоснования доказательств благотворного влияния пробиотиков [30]

Точки приложения пробиотиков
Метаболизм
Влияние на метаболизм пищевых веществ в просвете кишки: <ul style="list-style-type: none"> • расщепление лактозы • метаболизм липидов • метаболизм оксалата • соотношение и метаболическая активность микрофлоры кишечника • метаболизм ксенобиотиков • расщепление неперевариваемых компонентов пищи Метаболическая активность гастроинтестинального тракта и печени
Воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника
Воспалительные заболевания кишечника: <ul style="list-style-type: none"> • болезнь Крона • неспецифический язвенный колит • илеит Синдром раздраженного кишечника
Аллергические заболевания
Экзема, атопический дерматит Аллергический ринит Астма
Снижение риска инфекций
Инфекционная диарея (в том числе антибиотикоассоциированная) Диарея путешественников Некротизирующий энтероколит <i>Helicobacter pylori</i> Инфекции респираторного тракта (у взрослых и детей) Инфекции уха, горла и носа Послеоперационные инфекционные осложнения

L. rhamnosus LGG на сегодня относится к наиболее изученным штаммам с доказанной клинической эффективностью в профилактике ротавирусной диареи, гастроэнтерита, антибиотикоассоциированной диареи [35]. Для создания препаратов-пробиотиков могут быть использованы аналогичные штаммы. Так, препарат БебиФлор является комбинированным, его фармакологическое действие обусловлено входящими в состав пробиотиком *L. rhamnosus* SP1200 млрд/г в 50 мг и пребиотиком (один пакет-саше содержит не менее 10×10^9 бактерий *L. rhamnosus* SP1 и фруктоолигосахариды в количестве 850 мг). Штамм *Lactobacillus rhamnosus* SP1 обладает высокой кислотоустойчивостью (> 95%), желчеустойчивостью (> 95%), устойчивостью к желудочному и поджелудочным сокам (> 95%), что способствует его выживанию в ЖКТ. Геном *L. rhamnosus* SP1 был сопоставлен с общедоступной геномной последовательностью *L. rhamnosus* LGG (от компании «Валио»), ранее депонированной как ATCC (American Type Culture Collection — Американская коллекция типовых культур) 53103. Согласно протоколу сравнительного генетического анализа *L. rhamnosus* SP1 и *L. rhamnosus* LGG, проведенного в Институте микробиологии Исследовательского центра биотехнологии Католического Университета Сакро Куоре (Италия), различие между двумя штаммами заключалось только в 4 незначительных мутациях, так что штамм SP1 считают функционально идентичным штамму LGG.

Профилактика некротического энтероколита новорожденных

Некротический энтероколит новорожденных является серьезным заболеванием и до сих пор остается одной из частых причин смертности у недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении. Наряду с грудным вскармливанием использование пробиотических препаратов является одной из рекомендованных стратегий профилактики заболевания [33, 36]. Однако, отмечается, что полученные положительные результаты не могут быть напрямую экстраполированы на детей с экстремально низкой массой тела [33].

Антибиотикоассоциированная диарея

Большинство опубликованных рандомизированных контролируемых исследований и последующие метаанализы демонстрируют эффективность применения пробиотиков в профилактике антибиотикоассоциированной диареи [35], в том числе связанной с *Clostridium difficile*. При этом наибольшее количество исследований посвящено *Lactobacillus* [33, 35, 37]. Важно отметить высокую безопасность пробиотических препаратов: частота побочных реакций не отличалась от плацебо [35]. Многоцентровое Европейское исследование эффекта *L. rhamnosus* SP1, входящего в состав препарата БебиФлор, у детей с острой диареей показало, что этот штамм обладает высокой антагонистической активностью в отношении микроорганизмов, вызывающих острые кишечные инфекции. Поскольку показано, что применение пробиотиков укорачивает сроки выздоровления больных с острыми энтеритами различного генеза, в различных странах их применение включено в клинические рекомендации для педиатров [33, 38, 39].

Пробиотики в профилактике и лечении аллергических болезней

Известно, что состав микрофлоры детей с атопией отличается от таковой у здоровых детей, при этом микробиота имеет определенные особенности еще до развития непосредственно аллергических болезней [40–42]. Многочис-

ленные экспериментальные данные о влиянии бактерий кишечного биоценоза на формирование иммунного ответа легли в основу изучения профилактической и лечебной эффективности пробиотиков у детей с аллергией.

Так, в ставшем классическим рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании M. Kalliomaki беременные женщины с атопией в семейном анамнезе принимали по две капсулы *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 (1×10^{10} КОЕ/сут) или плацебо в течение 2–4 нед до родов. В последующие 6 мес матери на фоне лактации и/или младенцы продолжали получать тот же препарат. При обследовании детей в возрасте 2 лет частота случаев экземы составляла 23% в группе, получавшей пробиотик, и 46% в группе плацебо (относительный риск 0,51; $p = 0,0008$). Различия между основной и группой плацебо в отношении частоты экземы у детей оставались значимыми и при повторном обследовании детей через 4 года, и к 7-летнему сроку наблюдения [43].

В ходе более широкого исследования эффективности профилактического назначения смеси 4 пробиотиков и пребиотика 1223 беременным женщинам из группы риска по развитию аллергии у их младенцев [44] обследование детей в возрасте 6 мес показало, что в микробиоценозе детей, получавших синбиотик, значительно выше количество бифидобактерий, чем у детей из группы плацебо, при этом наибольшие различия отмечались среди детей, рожденных путем кесарева сечения. К окончанию 5-летнего срока наблюдения общая частота аллергических заболеваний у детей основной группы не отличалась от группы сравнения. Однако, в основной группе (получавших синбиотик) было выявлено снижение IgE-опосредованных форм аллергии у детей, рожденных путем кесарева сечения. Помимо того, авторы обнаружили такие эффекты профилактического антенатального назначения пробиотиков, как более высокая устойчивость к респираторным инфекциям у детей и лучшие показатели формирования поствакцинального иммунитета.

Многие исследования по профилактическим эффектам пробиотиков в отношении аллергии дают противоречивые результаты. На основании метаанализов сделаны выводы о том, что в целом назначение пробиотиков дает положительный эффект, при этом антенатальное назначение пробиотиков более эффективно, чем постнатальное. Показана эффективность перинатального назначения пробиотиков в отношении профилактики экземы, но результаты в отношении астмы пока требуют дальнейшего изучения [45]. Накопленных данных, однако, не достаточно для формулирования четких практических рекомендаций: требуется еще большее количество доказательных клинических исследований различных пробиотиков для определения оптимальных сроков профилактического воздействия, продолжительности курсов, доз препаратов, выбора наиболее эффективных пробиотических штаммов и их сочетаний с пребиотиками, а также фокусных групп пациентов [46–48].

Использование пробиотиков **в лечении аллергических болезней также требует дальнейшего изучения**. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании E. Savilahti [44] показана эффективность *Lactobacillus* GG (LGG) и смеси 4 пробиотиков у детей с экземой и аллергией к белкам коровьего молока, при этом более значительное влияние на динамику кожных проявлений аллергии оказывало назначение *Lactobacillus* GG (LGG) как монопробиотика. Также более выраженный эффект был отмечен у детей с IgE-опосредованной формой аллергии по сравнению с не-IgE-опосредованной. Использование пробиотиков

при беременности и грудном вскармливании включено в разработанные Американской академией дерматологии Рекомендации по ведению пациентов с атопическим дерматитом [49]. Однако, исследования эффективности пробиотиков в лечении аллергических болезней дают противоречивые результаты. Кроме того, многие авторы указывают возможность аллергической реакции на препараты. Так, назначение препаратов-пробиотиков детям с атопическим дерматитом и пищевой аллергией связано с риском развития сенсibilизации и нередко провоцирует развитие аллергических реакций на эти препараты [50]. На основании проведенных метаанализов исследований, посвященных использованию пробиотиков для лечения аллергии, к настоящему времени экспертами не названо штамма с убедительно доказанной эффективностью в лечении аллергии у детей [49], и сделан вывод о необходимости дальнейших исследований для уточнения оптимальных видов штаммов с определенными свойствами, доз и сроков применения пробиотиков [47, 48].

Синдром раздраженного кишечника

Снижение количества бифидобактерий в кишечной микрофлоре у детей и взрослых с синдромом раздраженного кишечника — патогенетическое основание для применения пробиотиков. При этом комбинированное назначение бифидобактерий и лактобацилл является более эффективным, чем использование только лактобацилл [51, 52]. Участие бактерий в регуляции кишечной моторики, выработке нейротрансмиттеров и взаимодействии центральной нервной системы и кишечника, о которых говорилось выше, дает новые перспективы и направления для применения пробиотиков у данной категории больных [33, 53].

Воспалительные заболевания кишечника

Использование пробиотиков в лечении больных с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом широко распространено в практике. Однако, с точки зрения доказательной медицины, результаты исследований эффективности пробиотиков у этой категории пациентов дают противоречивые результаты. По всей видимости, это объясняется тем, что микрофлора кишечника больных имеет отклонения не столько в количественном, сколько в качественном отношении (в отношении ее ферментативной активности). Соответственно, по мнению экспертов, требуется разработка специальных пробиотических препаратов для «восполнения»

недостающей ферментативной активности кишечной микрофлоры [33, 54].

Целиакия

Изучается роль бактерий, способных метаболизировать глютен, таких как *Rothia SPP*, в патогенезе целиакии. Существует предположение, что наличие определенного пула бактерий с такой активностью в период введения глютеносодержащих продуктов может снизить вероятность развития целиакии у лиц с генетической предрасположенностью. Следовательно, будущие пробиотические стратегии могут включать использование пробиотиков, наделенных генами, ответственными за расщепление глютена, для повышения глютенметаболизирующей активности микробиома [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на серьезный научный и практический интерес к проблеме использования пробиотиков, авторы метаанализов указывают на недостаточное количество клинических исследований, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины [30, 56, 57]. Помимо небольшого объема доказательной базы, есть и объективные трудности в интерпретации результатов: эффекты пробиотиков могут носить достаточно широкий, а не моносимптомный характер, и, кроме того, могут быть не настолько выражены, как при использовании лекарственных препаратов [56, 57].

Расширение наших представлений о функциях кишечной микрофлоры ведет к тому, что новыми направлениями клинического применения пробиотиков в достаточном объеме времени могут стать такие состояния, как ожирение, сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы [15, 57, 58]. Эффекты пробиотиков, как правило, штаммоспецифичны даже в пределах одного вида. **Соответственно, не корректно говорить об эффективности пробиотиков вообще, а необходимо проведение хорошо спланированных доказательных исследований по биологическим и клиническим эффектам каждого определенного штамма. Результатом таких исследований должна стать возможность индивидуального подбора штаммов с определенными свойствами с целью персонализированной оптимизации микробиома.**

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

С. Г. Макарова — консультант по вопросам питания компаний «Нутриция» и «Мид Джонсон».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Methe B.A., Nelson K.E., Pop M., Creasy H.H., Giglio M.G., Huttenhower C., Gevers D., Petro-sino J., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T., Ear A.M., FitzGerald M.G., Fulton R.S., Hallsworth-Pepin K., Lobos E.A., Madupu R., Magrini V., Martin J.C., Mitreva M., Muzny D.M., Sodergren E.J., Versalovic J. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012; 486: 215–221.
2. Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abu-bucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T., Creasy H.H., Earl A.M., FitzGerald M.G., Fulton R.S., Giglio M.G., Hallsworth-Pepin K., Lobos E.A., Madupu R., Magrini V., Martin J.C., Mitreva M., Muzny D., Sodergren E., Versalovic J., Wollam A.M., Worley K.C., Wortman J.R., Young S.K., Zeng Q., Aagaard K. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486: 207–214.
3. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011; 474 (7351): 327–36.
4. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007; 137 (Suppl. 1): 259S–266S.
5. Claesson M.J., Jeffery I.B., Conde S., Power S.E., O'Connor E.M., Cusack S., Harris H.M., Coakley M., O'Sullivan O., Fitzgerald G.F., Deane J., O'Connor M., Harnedy N., O'Connor K., O'Mahony D., van

- Sinderen D., Wallace M., Brennan L., Stanton C., Marchesi J.R., Fitzgerald A.P., Shanahan F., Hill C., Ross R.P., O'Toole P.W. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488 (7410): 178–84.
6. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Paslier D.L., Yamada T., Mende D.R. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 73: 174–180.
7. O'Toole's P.W. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nature Rev Microbiol*. 2012; 10: 591–592.
8. Лоранская И.Д., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Лаврентьева О.А. Полостная и пристеночная микрофлора прямой кишки при синдроме раздраженного кишечника. *Фарматека*. 2013; 18: 61–66.
9. Feng T., Elson C.O. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunol*. 2011; 4: 15–21.
10. Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16: 53–9.
11. Loranarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbo S., Gasbarrini A., Curro D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol Ther*. 2015 Jan 3. pii: S0163–7258 (14)00235–6.

12. Proal A.D., Albert P.J., Marshall T.G. Autoimmune disease in the era of the metagenome. *Autoimmunity Reviews*. 2009 Jul; 8 (8): 677–81.
13. Devaraj S., Hemarajata P., Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clin Chem*. 2013 Apr; 59 (4): 617–28.
14. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskij A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L. in-FLAME Microbiome Interest Group; in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: Associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan; 135 (1): 3–13.
15. Sanchez M., Panahi S., Tremblay A. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Dec 23; 12 (1): 162–175.
16. 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.
17. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Baldassano R.N., Anokhin A.P., Heath A.C., Warner B., Reeder J., Kuczynski J., Caporaso J.G., Lozupone C.A., Lauber C., Clemente J.C., Knights D., Knight R., Gordon J.I. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222–227.
18. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N., Fricker A.D., Stombaugh J., Knight R., Angenent L.T., Ley R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 Mar 15; 108 (Suppl. 1): 4578–85.
19. Chilton S.N., Burton J.P., Reid G. Inclusion of Fermented Foods in Food Guides around the World. *Nutrients*. 2015; 7 (1): 390–404.
20. Ozen M., Dinleyici E.C. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015; 9: 1–7.
21. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *FAO/WHO*. 2011. URL: www.fao.org
22. Roberfroid M.B. Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. *J Nutr*. 2007; 137: 2709–2716.
23. Макарова С.Г. Пребиотики как функциональный компонент питания ребенка. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (5): 8–17.
24. Gorbach S.L. Probiotics in the third millennium. *Digest Liver Dis*. 2002; 34 (Suppl. 21): S2–7.
25. McFarland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 812–822.
26. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков. *Детские инфекции*. 2007; 3: 64–69.
27. Kailasapathy K., Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium spp. *Immunol Cell Biol*. 2000; 78 (Suppl. 1): 80–88.
28. Favier C.F., De Vos W.M., Akkermans A.D. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe*. 2003; 9: 219–229.
29. Butel M.J., Suau A., Campeotto F., Magne F., Aires J., Ferraris L., Kalach N., Leroux B., Dupont C. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44 (5): 577–582.
30. Rijkers G.T., Bengtsson S., Enck P., Haller D., Herz U., Kalliomaki M., Kudo S., Lenoir-Wijnkoop I., Mercenier A., Myllyluoma E., Rabot S., Rafter J., Szajewska H., Watzl B., Wells J., Wolvers D., Antoine J.M. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010; 140 (3): 671–6.
31. Patten D.A., Laws A.P. Lactobacillus-produced exopolysaccharides and their potential health benefits: a review. *Benef Microbes*. 2015; 7: 1–15.
32. Yan F., Polk D.B. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27: 496–501.
33. Versalovic J. The Human Microbiome and Probiotics: Implications for Pediatrics. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63 (Suppl. 2): 42–52.
34. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J., Foxx-Orenstein A.E., Brandt L.J., Quigley E.M. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010; 59: 325–332.
35. Issa I., Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Do we have a verdict? *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21; 20 (47): 17788–17795.
36. Millar M., Wilks M., Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2003; 88 (5): F354–8.
37. Goldenberg J.Z., Ma S.S., Saxton J.D., Martzen M.R., Vandvik P.O., Thorlund K., Guyatt G.H., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5: CD006095.
38. Piescik-Lech M., Shamir R., Guarino A., Szajewska H. Review article: the management of acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 289–303.
39. Thomas D.W., Greer F.R. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126: 1217–1231.
40. Kalliomaki M., Kirjavainen P., Eerola E., Kero P., Salminen S., Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan; 107 (1): 129–34.
41. Bjorksten B., Sepp E., Julge K., Voor T., Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct; 108 (4): 516–20.
42. Songjinda P., Nakayama J., Tateyama A., Tanaka S., Tsubouchi M., Kiyohara C., Shirakawa T., Sonomoto K. Differences in developing intestinal microbiota between allergic and non-allergic infants: a pilot study in Japan. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007 Sep; 71 (9): 2338–42.
43. Kalliomaki M., Salminen S., Pousa T., Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr; 119 (4): 1019–21.
44. Savilahti E. Probiotics in the Treatment and Prevention of Allergies in Children. *Biosci Microflora*. 2011; 30 (4): 119–128.
45. Azad Meghan B., Coneys J.G., Kozyrskij A.L., Field C.J., Ramsey C.D., Becker A.B., Friesen Carol, Abou-Setta A.M. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f6471.
46. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. *EAACI*. 2014. 278 p.
47. Tang R.B., Chang J.K., Chen H.L. Can probiotics be used to treat allergic diseases? *J Chin Med Assoc*. 2015 Jan 6. P. S1726–4901.
48. Fiocchi A., Burks W., Bahna S.L., Bielory L., Boyle R.J., Cocco R., Dreborg S., Goodman R., Kuitunen M., Haahtela T., Heine R.G., Lack G., Osborn D.A., Sampson H., Tannock G.W., Lee B.W. Clinical use of probiotics in pediatric allergy (CUPPA): a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2012; 5: 148–167.
49. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines». *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50 (3): 391–404.
50. Boyle R.J., Bath-Hextall F.J., Leonardi-Bee J., Murrell D.F., Tang M.L. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; 4: CD006135.
51. Guandalini S., Magazzu G., Chiaro A., La Balestra V., Di Nardo G., Gopalan S., Sibal A., Romano C., Canani R.B., Lionetti P., Setty M. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51: 24–30.
52. Bausserman M., Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr*. 2005; 147: 197–201.
53. Mayer E.A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12: 453–466.
54. Morgan X.C., Tickle T.L., Sokol H., Gevers D., Devaney K.L., Ward D.V., Reyes J.A., Shah S.A., LeLeiko N., Snapper S.B., Bousvaros A., Korzenik J., Sands B.E., Xavier R.J., Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012; 13: 76–79.
55. Fernandez-Feo M., Wei G., Blumenkrantz G., Dewhirst F.E., Schuppan D., Oppenheim F.G., Helmerhorst E.J. The cultivable human oral gluten-degrading microbiome and its potential implications in coeliac disease and gluten sensitivity. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: E386–E394.
56. Franz M.J., VanWormer J.J., Crain A.L., Boucher J.L., Histon T., Caplan W., Bowman J.D., Pronk N.P. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107: 1755–67.
57. Weststrate J.A., van Poppel G., Verschuren P.M. Functional foods, trends and future. *Br J Nutr*. 2002; 88: S233–5.
58. Han J.L., Lin H.L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 21; 20 (47): 17737–17745.