



Пробиотики и их место в современном мире

Ю.П. Успенский^{1,2}, Ю.А. Фоминых², К.Н. Наджафова^{1,*}, С.В. Полюшкин³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ, Московская область, Российская Федерация

Цель: осветить современную концепцию роли микробиома в функционировании организма человека, представить место пробиотиков в лечении и профилактике заболеваний, связанных с нарушением состава нормальной микробиоты.

Основные положения. Микробиом — уникальная надорганизменная структура, в норме находящаяся в равновесном состоянии и выполняющая большое число разнообразных функций. При нарушении состава нормальной микробиоты на помощь приходят пробиотики — живые микроорганизмы, приносящие пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах. Как и представители нормальной микрофлоры, пробиотические штаммы, встраиваясь в метаболизм, способны выполнять такие функции, как поддержание колонизационной резистентности, метаболизм пищевых субстратов, продукция метаболитов для макроорганизма, регуляция местного и адаптивного иммунного ответа, усиление кишечного барьера. Пробиотики применяются при различных заболеваниях, сопровождающихся нарушением баланса в биотопах организма. Современные пробиотики обладают кислото- и антибиотикоустойчивостью, подходят для применения в разных возрастных группах при заболеваниях, сопровождающихся нарушением кишечного микробиома.

Заключение. Пробиотические штаммы и препараты на их основе весьма востребованы и перспективны. Дальнейшее изучение их свойств позволит расширить диапазон применения пробиотиков.

Ключевые слова: микробиота, пробиотики, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н., Полюшкин С.В. Пробиотики и их место в современном мире. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(3):24–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35>

Probiotics in the Modern World

Yuriy P. Uspenskiy^{1,2}, Yuliya A. Fominykh², Kyamalya N. Nadzhafova^{1,*}, Sergey V. Polyushkin³

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Rehabilitation Center, Moscow region, Russian Federation

Aim of review. The review highlights modern concepts of the role of microbiome in sustaining the human body, the place of probiotics in treatment and prevention of pathologies related to disorders in healthy microbiota.

Key points. Microbiome is a unique panorganismal system normally maintaining self-equilibrium and possessing a vast and diverse functionality. Imbalance in normal microbiota can be assisted by probiotics, i.e. living microorganisms that sustain health of the host when being supplied in adequate amounts. Alike normal microflora, probiotic strains incorporate into general metabolism by mediating a spectrum of functions, e.g. maintaining colonisation resistance, nutrient metabolism, supplying the host with vital metabolites, regulation of local and adaptive immune responses, enhancing the intestinal barrier. Probiotics are applied in various diseases associated with general imbalances of the organism. Modern probiotic preparations are characterised by acid- and antibiotic-resistivity and safety, thus being suitable for treating gut microbiome-associated disorders in various age groups.

Conclusion. Probiotic strains, as well as medications designed on their basis, are widely applied and show good promise. Further research into their properties will advance the prospects of probiotic treatment.

Keywords: microbiota, probiotics, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A., Nadzhafova K.N., Polyushkin S.V. Probiotics in the Modern World. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(3):24–35. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-24-35>

Введение

Совокупность микробных популяций каждого человека является уникальной и неповторимой и называется микробиомом человека. С современных позиций микробиом рассматривается не просто как совокупность множества микробиоценозов с определенным видовым составом, но и как своеобразный экстракорпоральный орган, количество клеток в котором в 10–100 раз превышает общее число эукариотических клеток всех тканей и органов человека [1]. Результаты генетического анализа показали, что в человеческом организме сосуществуют свыше 10 000 видов различных микроорганизмов, общее число которых составляет триллионы. Известно и то, что микроорганизмы обмениваются информацией с использованием химического языка межвидового общения, а скорость передачи информации в «микробном интернете» весьма велика. Кроме того, как правило, в каждом человеке один из 10 000 видов микробов является главным и представлен наиболее заметно.

Трудно представить, но вокруг каждого из нас постоянно присутствует персональное микробное облако радиусом от 1 до 50 метров. Никто не знает всех видов микробов, населяющих организм здорового человека, ведь до сих пор проводились исследования только тех микробов, которые являлись причиной заболеваний. Никто до конца не знает, как именно микробы влияют на наш организм и как индивидуальные вариации типов бактерий у здоровых лиц влияют на возможное развитие болезней [2].

Пробиотики — друзья нашего здоровья

Любое инфекционное вмешательство в здоровье человека можно рассматривать как нарушение микробиоты, которое, в свою очередь, можно корректировать с помощью полезных микроорганизмов. Следовательно, для поддержания здорового образа жизни человек должен создавать вокруг себя атмосферу, заполненную полезными природными микробами, общее название которым — пробиотики.

Термин «пробиотики» впервые был использован в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stilwell для обозначения микробных субстратов, стимулирующих рост других микроорганизмов. Согласно современному определению, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [3]. Помимо пробиотиков на здоровье человека также оказывают влияние пребиотики. К пребиотикам относятся ферментируемые микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося пользу здоровью организма хозяина. К наиболее важным группам пребиотиков относят фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Продукты, имеющие в своем составе пробиотические штаммы и пребиотики, носят название синбиотиков [4, 5].

Пробиотический штамм идентифицируется на уровне рода, вида и имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение, например *Lactobacillus casei DN-114 001* [6]. Принято подразделение пробиотических продуктов на три типа: одноштабные, содержащие один штамм; мультиштабные, в состав которых входят несколько штаммов одного вида микроорганизмов; мультивидовые, включающие в состав штаммы различных видов, принадлежащих к одному или, что более предпочтительно, к разным семействам бактерий [7].

Еще в 1992 г. группа экспертов по пробиотикам заключила, что «различные штаммы могут быть направлены на различные мишени, тогда как один штамм может быть ограничен одной точкой приложения и оказаться «слепым»». Мультиштабные пробиотики имеют преимущества в сравнении с одноштабными. Различные штаммы с разнообразными отличительными особенностями имеют больше шансов на колонизацию, большее расхождение сильных свойств дает больше шансов на выживание хотя бы одного или нескольких штаммов. Ими создается пробиотическая ниша, повышаются шансы на успешную колонизацию других штаммов за счет снижения антагонистической активности эндогенной микрофлоры против других чувствительных пробиотических штаммов, создания оптимального диапазона pH и повышения адгезии бактерий.

Пробиотический эффект усиливается при сочетании специфических свойств штаммов, таких как колонизация различных ниш, синергетические эффекты различных штаммов. Благодаря обмену различными метаболитами между разными штаммами формируется симбиоз, поэтому пробиотический эффект может быть более выражен, чем сумма отдельных стимулирующих эффектов.

Исследователи из Нидерландов под руководством Н.М. Timmerman (2004) доказали, что мультивидовые пробиотики обладают еще большим преимуществом в сравнении с одноштабными и мультиштабными [8], что объясняется наличием у них активности на различных уровнях организма (микроб — микроб, микроб — эпителий, микроб — иммунная система). Полученные данные открыли возможности для создания пробиотических препаратов с направленными механизмами действия для дифференцированной патогенетической терапии различных заболеваний.

В определении пробиотиков заложены основные требования, предъявляемые к препаратам и продуктам, которые претендуют на то, чтобы быть отнесенными к пробиотикам: сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. На территории нашей страны пробиотики регистрируются в качестве биологически активных добавок и в качестве лекарственных средств [9]. Количество бактерий в разных пробиотиках варьирует и зависит от рода, вида и штамма микроорганизмов. Дозировки пробиотиков рассчитываются в колониеобразующих единицах

(КОЕ) — количестве микроорганизмов, способных образовывать колонии на агаровой среде. Рекомендуемая минимальная эффективная суточная доза пробиотиков должна составлять 10^8 – 10^9 колониеобразующих единиц (КОЕ), однако эффективная доза может различаться в зависимости от пробиотического штамма и формы выпуска [10].

Необходимым условием для эффективного применения пробиотика является сохранение жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности. Другим важным фактором, определяющим выживаемость пробиотических микроорганизмов, является агрессивная среда верхних отделов пищеварительного тракта — высокая кислотность, пищеварительные ферменты и соли желчных кислот [11]. Несмотря на многообразие лекарственных форм (капсула, таблетки, саше, назальные спреи и пр.), преимущественной формой доставки пробиотиков в толстую кишку служат капсулы и микрокапсулы. Они обеспечивают сохранность пробиотических штаммов в агрессивной среде верхних отделов пищеварительного тракта, а также последовательное высвобождение на протяжении желудочно-кишечного тракта в метаболически активном состоянии [12, 13]. В пробиотиках последнего поколения пробиотические штаммы могут находиться внутри капсулы в виде биопленок. Такая форма сохранения штаммов увеличивает срок годности пробиотика, а также обеспечивает высвобождение достаточного количества КОЕ непосредственно в толстой кишке [14].

Список пробиотических бактерий достаточно широкий, и в состав используемых в клинической практике входят: *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* W37 и W55, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus shirota*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus Johnsoni*, *Lactobacillus casei* и *paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus* [7]. Как видно из представленного перечня, применяются бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, некоторые виды *E. coli* и грибы рода *Saccharomyces*.

Кишечная микробиота и ее роль в организме человека

Итак, микробиота представляет собой уникальную надорганизменную структуру, находящуюся в организме здорового человека в равновесном состоянии. Известно, что микробная составляющая организма человека представлена на коже, в дыхательных путях, мочеполовых органах, но главным образом — в различных отделах желудочно-кишечного тракта. В пищеварительной системе численность и разнообразие различных микрооргани-

мов возрастает в проктокаудальном направлении, максимальное количество представлено в толстой кишке [7].

Роль кишечной микрофлоры в организме человека трудно переоценить, но осознание ее важности приходило к человечеству постепенно. И сегодня все еще остается актуальным высказывание академика В.А. Тутельяна (2002): «...относительно недавно кишечная микрофлора, в частности бактерии толстой кишки, стала расцениваться как основная детерминанта здоровья и заболеваний у людей...»

Действительно, все функции микробиоты кишки перечислить непросто: трофическая и энергетическая, энергообеспечение эпителия, регулирование перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в том числе нейротрансмиттеров; регуляция иммунной системы: стимуляция местного иммунитета, образование нормальных иммуноглобулинов; обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности, повышение резистентности эпителиальных клеток к канцерогенам, участие в противоопухолевом надзоре, ингибирование роста патогенов и их адгезии к эпителию, «перехват» вирусов; поддержание физико-химических параметров гомеостаза преэпителиальной зоны, поставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза, синтез и поставка организму витаминов группы В и многое другое [15].

Нарушение микробного пейзажа кишки происходит не только в результате развития различных кишечных инфекций. К сожалению, образ жизни современного человека все больше повышает риск развития нарушений эндогенного микробиоценоза, потому как спектр факторов риска, приводящих к ухудшению эндоэкологии, постоянно расширяется. Это стрессы различного генеза, особенно хронический стресс; нерегулярное и несбалансированное питание, дефицит пищевых волокон, потребление пищи, содержащей антибактериальные компоненты, резкая смена рациона и режима питания; заболевания внутренних органов, ятрогенные воздействия — применение антибиотиков, гормонов и цитостатиков, лучевая терапия, оперативные вмешательства; острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта; снижение иммунного статуса различного генеза; ксенобиотики различного происхождения; нарушение биоритмов, повышенный радиационный фон, магнитные воздействия, гиподинамия [1].

Бифидо- и лактобактерии являются типичными представителями нормальной микрофлоры человека. Бифидобактерии — облигатные анаэробы, составляют 80–90 % кишечной флоры детей, находящихся на грудном вскармливании. Живые бифидобактерии обладают высокой антагонистической активностью против широкого спектра патогенных и условно-патогенных микроорганизмов кишечника, нормализуют пищеварительную

и защитную функции кишечника. Кроме того, они синтезируют аминокислоты и белки, витамины: витамин К, витамины группы В — тиамин, рибофлавин, пиридоксин, а также фолиевую кислоту, никотиновую кислоту, пантотеновую кислоту; способствуют усилению процессов всасывания через стенки кишечника ионов кальция, железа, витамина D; повышают неспецифическую резистентность организма; способствуют перевариванию углеводов [16].

Лактобациллы — грамположительные облигатные или факультативные анаэробы, живущие во всех отделах желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до толстого кишечника. Лактобациллы угнетают условно-патогенные микроорганизмы и возбудителей острых кишечных инфекций, образуя активные антибактериальные вещества: молочную кислоту, лизоцим, лактопероксидазу, бактериоцины. Под действием протеиназы лактобацилл протеин превращается в легкоусвояемые полипептиды, а под действием их липазы жиры превращаются в жирные кислоты и глицерол, также лактобактерии обладают способностью расщеплять холестерин в липидах сыворотки. Лактобациллы участвуют в метаболизме лактозы, вырабатывая ферменты: β-галактозидазу, гликолазу и молочные дегидрогеназы, что имеет значение при лечении лактазной недостаточности. Наконец, лактобактерии выполняют иммуномодулирующую роль, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов, синтез иммуноглобулинов, активируют клеточный иммунитет и даже подавляют продукцию IgE [17].

Функции пробиотиков и их место в гастроэнтерологической практике

Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми представителей нормальной кишечной микрофлоры человека (рис.), однако их эффекты могут различаться в зависимости от рода, вида или даже

штамма [6]. Надо сказать, что механизмы действия пробиотиков изучены не до конца.

Пробиотические штаммы предотвращают колонизацию желудочно-кишечного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами вследствие конкуренции за питательные вещества, а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий [18].

Как и представители нормальной микрофлоры, пробиотики метаболизируют компоненты пищи и некоторые другие субстанции за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. В процессе своей жизнедеятельности пробиотики синтезируют метаболиты, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты — ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза, особенно в колоноцитах; также они служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [19].

В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы: допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин; а также витамины группы В и такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан [20].

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов, в основном интерлейкина-4 и интерлейкина-10. Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов также определяет направленность дифференцировки

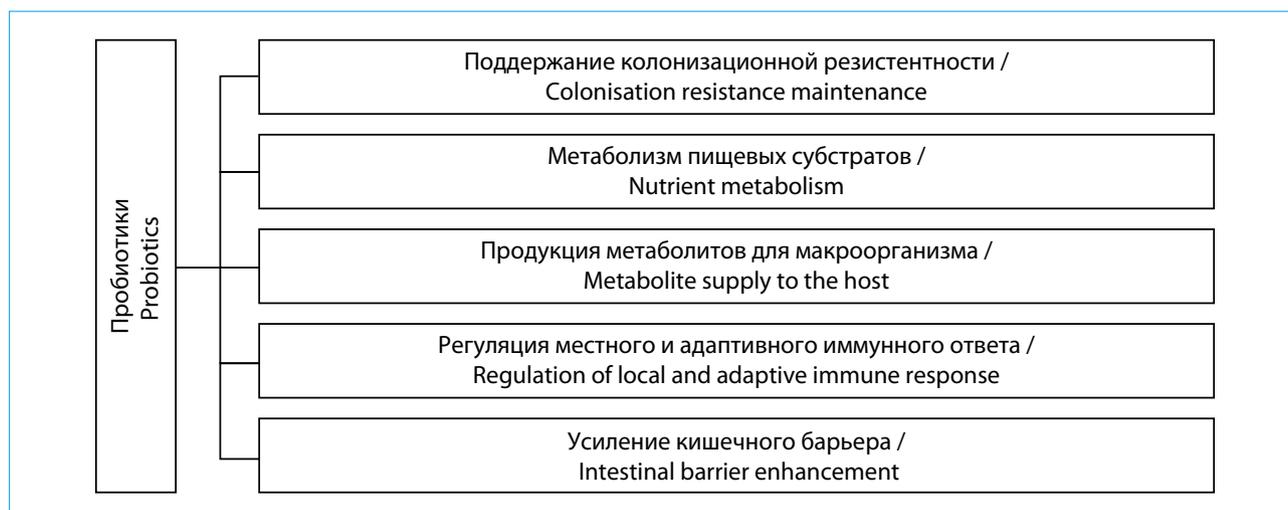


Рис. Основные функции пробиотиков в организме человека
Fig. Main probiotic functions in the human body

регуляторных иммунных клеток, в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов, что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [21].

Живые штаммы пробиотиков адгезируются к эпителию и вызывают укрепление цитоскелета клеток кишечного эпителия, усиление синтеза и фосфорилирование белков межклеточных соединений, повышение синтеза муцина, стимуляцию синтеза и активации рецептора эпителиального фактора роста, увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [22]. Пробиотики также препятствуют апоптозу путем активации антиапоптотической протеинкиназы и улучшают тем самым состояние кишечного эпителия [23]. Описанные механизмы способствуют усилению кишечного барьера на уровне как эпителия, так и слизистого барьера.

Пробиотики широко применяются для профилактики и повышения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Прямое антимикробное и антиоксидантное действие пробиотиков позволяет с успехом применять их в лечении инфекционных диарей, а также для профилактики нозокомиальных и хронических инфекций [24]. Пробиотики способны нейтрализовать цито- и энтеротоксины вирусов и бактерий (энтеропатогенных и энтеротоксигенных эшерихий, клостридий, холеры) [9]. Показано снижение секреции натрия и воды и образования цАМФ в кишечнике больных острой инфекционной диареей на фоне назначения пробиотиков [24]. При лечении острой диареи рекомендуется использование штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii CNCM I-745*, штамм *S. cerevisiae*. Используются пробиотики и при функциональном запоре с целью увеличения кратности дефекации в неделю, в частности используется *Lactobacillus reuteri DSM 17938* [6].

Пробиотики хорошо себя зарекомендовали в лечении антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). В журнале Американской медицинской ассоциации JAMA (2012) были опубликованы данные, основанные на анализе 12 наиболее полных баз данных (DARE, Cochrane Library of Systematic Reviews, CENTRAL, PubMed, EMBASE, CINAHL, AMED, MANTIS, TOXLINE, ToxFILE, NTIS, AGRICOLA), включающие рандомизированные контролируемые исследования пробиотиков (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и/или *Bacillus*) для предотвращения и лечения ААД. Всего был проведен анализ 82 клинических исследований. В результате метаанализа с учетом требований к рандомизации 63 исследования, включавшие 11 811 пациентов, выявили статистически значимую связь назначения пробиотиков с редукцией проявлений ААД по сравнению с отсутствием применения пробиотиков [25]. С целью профилактики этой формы диареи в настоящее время

рекомендуется применение штаммов *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus reuteri DSM 17938* и *Saccharomyces boulardii CNCM I 745*, штамм *S. cerevisiae*, который рекомендован также для профилактики *C. difficile*-ассоциированной диареи [6]. Перечисленные штаммы пробиотиков применяются и для уменьшения частоты побочных эффектов антибактериальной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. Назначение пробиотиков до, во время, а также в течение 2 недель после эрадикации *Helicobacter pylori* оказывает положительное влияние на эффективность терапии, при этом наиболее эффективной комбинацией является сочетание пробиотиков с четырехкомпонентной терапией с препаратами висмута [26].

Применяются пробиотики и в лечении синдрома раздраженной кишки. Римские критерии IV определяют синдром раздраженной кишки как комплекс функциональных расстройств кишечника, включающих измененную моторику, висцеральную гиперчувствительность, иммунную дисфункцию, изменение бактериальной флоры и кишечномозговую дисфункцию. То есть согласно определению новым патофизиологическим звеном в формировании синдрома раздраженной кишки названа измененная микрофлора кишечника [27]. Действительно, у 78 % таких пациентов выявляется избыточный бактериальный рост, доказано улучшение в клинической картине заболевания, возникающее после их элиминации [28]. Восстановление нарушенной микробиоты является важным компонентом лечения таких больных, так как при этом восстанавливаются метаболизм эпителиоцитов, иммунная защита и синтез биологически активных веществ. Поэтому у взрослых и детей, страдающих синдромом раздраженной кишки, применение пробиотиков является патогенетически обоснованным. Еще более обоснованным является применение пробиотиков в случае развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника. В числе пробиотиков, используемых при лечении синдрома раздраженной кишки, следующие штаммы: *Lactobacillus plantarum 299vч (DSM 9843)*, *Saccharomyces boulardii CNCM I745*, штамм *S. cerevisiae*, *Bifidobacterium longum (infantis) 35624*, *Lactobacillus animalislactis BB12*, *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Lactobacillus delbrueckii podviid bulgaricus LBY27*, *Streptococcus thermophilus STY31*, *Lactobacillus plantarum CECT7484*, *Lactobacillus plantarum CECT7485*, *Pediococcus acidilactici CECT7483* [6].

Другие аспекты применения пробиотиков

В последние годы существенно растет доказательная база эффективности пробиотиков в профилактике и лечении иммуноассоциированных заболеваний человека. Поскольку повреждение организма может быть результатом как недостаточности иммунного ответа, так и его избыточности, то основная цель иммуномодуляции — сдвиг

иммунного ответа в благоприятный диапазон, в котором интенсивность иммунных реакций предотвращает действие патогенов, но при этом не ведет к эндогенному повреждению тканей и органов макроорганизма [29].

Полезные микробы борются с патогенами и защищают организм хозяина, который является для них кормильцем и экологической нишей. В то же время в ходе длительной совместной эволюции эти микроорганизмы научились посылать хозяину сигналы толерантности, препятствующие их отторжению, а макроорганизм сформировал рецепторы для этих сигналов [30]. Поэтому полезные микроорганизмы не только обеспечивают свое количество в биотопах макроорганизма, но и блокируют избыточные иммунные реакции.

Каковы же механизмы сложной системы детекции свой — чужой? Известно, что пробиотики влияют на врожденный и адаптивный иммунный ответ на уровне эпителия, дендритных клеток, моноцитов/макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Микробные паттерны пробиотиков, такие как липополисахариды, гликопротеиды и формил-пептиды, покрывающие мембрану, а также ДНК и РНК, взаимодействуют с поверхностными эпителиальными Toll-подобными рецепторами [31]. В результате взаимодействия этих рецепторов с соответствующим паттерном развивается каскад реакций, приводящий в итоге к экспрессии в ядре клетки генов воспаления и инициации образования провоспалительных цитокинов. Однако микробная ДНК патогенов и полезных микроорганизмов воспринимается рецепторами по-разному. Toll-подобные рецепторы распознают ДНК патогенной и условно-патогенной микробиоты с последующей стимуляцией воспалительного ответа. Эукариотная ДНК, свойственная облигатным микробам, не приводит к активации воспалительного ответа [24].

Пробиотические микробы распознаются дендритными клетками, регулируемыми адаптивный Т-клеточный иммунный ответ [32]. Под влиянием этих сигналов при встрече с неизвестным микробом возможно переключение дифференцировки Th0-лимфоцитов на Th1-путь и стимуляция выработки провоспалительных цитокинов. Это мобилизует противоинфекционную защиту и может способствовать уравниванию Th1/Th2 ответа. Дендритные клетки кишечника отвечают за формирование иммунологической толерантности к собственной кишечной микробиоте и пищевым антигенам, направляя дифференцировку Th0 в сторону образования Th3- и Treg-(регуляторных) клеток [33]. Более того, метаболиты облигатных микробов (ацетат, бутират) способствуют усилению образования и привлечению в толстую кишку Treg-клеток.

Разные штаммы пробиотиков способны по-разному восприниматься иммунной системой, более того, восприятие каждого из них может быть индивидуально, поскольку зависит от состояния

иммунной системы и собственной микробиоты хозяина. Большинство клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что только определенные пробиотические штаммы лактобактерий (*L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei*) и младенческие штаммы бифидобактерий (*B. lactis Bb12*, *B. longum*) оказывают стимулирующее воздействие на дендритные клетки кишечника с последующим образованием Treg-клеток и выработкой интерлейкина-10, способствуют формированию иммунологической толерантности [9]. Пробиотики также усиливают образование антител (IgG, IgA, IgM) В-лимфоцитами, этот эффект усиливает иммунный ответ пациента на фоне инфекций и после вакцинаций [34]. Таким образом, полезные микроорганизмы способны потенцировать противоинфекционную защиту и параллельно блокировать избыточные иммунные реакции, которые могут лежать в основе аллергических и аутоиммунных заболеваний [30].

Применение пробиотиков весьма распространено в педиатрической практике. Помимо заболеваний, упомянутых выше, активно обсуждается место пробиотиков в повышении эффективности терапии у детей с пищевой аллергией. Не вызывает сомнений, что нормальная кишечная микрофлора в младенческом возрасте имеет критически важное значение. Состав микробиоты кишки играет важную роль и в развитии пищевой толерантности. Известно, что наиболее благоприятной кишечной микрофлорой для младенца являются бифидобактерии. Снижение числа бифидобактерий и преобладание *E. coli*, *C. difficile* в кишечной микробиоте способствует более частому развитию атопического дерматита и других аллергических заболеваний [35]. В рандомизированных контролируемых исследованиях по эффективности и безопасности при атопической экземе наиболее изучены штаммы *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Bifidobacterium lactis Bb-12*. Продолжается изучение вопросов о применении комбинаций тех или иных штаммов при различных клинических проявлениях пищевой аллергии.

Продолжаются исследования потенциальной эффективности пробиотиков у недоношенных детей с целью профилактики некротического энтероколита. Считается, что применение пробиотиков значительно снижает риск тяжелых форм некротического энтероколита и смертельных исходов. Также изучается влияние пробиотиков на течение младенческих кишечных коликов [9].

Факт существования здорового микробиома верхних и нижних дыхательных путей тоже не вызывает сомнений [36]. Изучение микробиома путем секвенирования показало сходство в композиционном составе и различие в бактериальной нагрузке верхних и нижних дыхательных путей. Более того, современные исследования демонстрируют тесную связь между составом микробиома верхних дыхательных путей и развитием бактериальных

осложнений со стороны лор-органов во время ОРВИ. В норме в ротовой полости и носоглотке постоянно обитает целый ряд микроорганизмов, нормальное соотношение которых препятствует заселению верхних дыхательных путей патогенными микроорганизмами и размножению условно-патогенной флоры [37]. Это позволяет рассматривать микробиом верхних дыхательных путей в качестве «сторожа респираторного здоровья» [38].

Назначение антибиотиков должно быть обоснованным, но далеко не всегда таковым является. Неосложненные респираторные инфекции не требуют назначения антибактериальных препаратов, тогда как при бактериальных осложнениях необходимо назначение антибиотиков [39]. Широкое распространение антибиотикорезистентности возбудителей заболеваний, а также накопленные данные о роли «правильной» ранней микробной колонизации в формировании иммунитета способствовали проведению множества исследований, посвященных применению пробиотиков с целью снижения риска заболеваний респираторного тракта [40].

Y. Wang et al. (2016) провели метаанализ 23 исследований с участием 6269 детей, подтвердив данные об эффективности пробиотиков в профилактике и комплексном лечении респираторных инфекций у детей. Все отобранные исследования были двойными слепыми, рандомизированными, плацебо-контролируемыми. В исследовании участвовали штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 и *Lactobacillus fermentum* CECT5716, а также смеси нескольких пробиотических штаммов [41].

Другой штамм — *Streptococcus salivarius* K12 осуществляет свое действие за счет колонизации им ротовой полости и носоглотки, то есть он является респираторным пробиотиком. Он конкурирует с патогенной микрофлорой за питательные среды и способствует ее вытеснению. Данный эффект сохраняется в течение месяца после приема последней дозы препарата [42]. Профилактическое введение *Streptococcus salivarius* K12 детям, имеющим в анамнезе рецидивирующие стрептококковые заболевания, способно уменьшить количество эпизодов стрептококковых инфекций носоглотки и/или тонзиллита. Этот пробиотик может использоваться для восстановления природной защитной микрофлоры ротовой полости и носоглотки после антибиотикотерапии, при адаптации ребенка к коллективу, при смене климатических условий [43].

В свете высокой актуальности проблемы респираторных вирусных инфекций, в том числе высококонтагиозных и тяжело протекающих, обсуждается возможность применения пробиотиков для профилактики распространения данных инфекций. Данная точка зрения обосновывается авторами следующим образом: поскольку клеточной мишенью вирусных агентов чаще является определенный вид бактерий, восприимчивыми

к вирусу являются те люди, в микробиоме которых большее число бактерий-мишеней для вируса. Рассматривается возможность применения защитных пробиотиков, которые за счет своей колонизации сократят число потенциальных клеток-мишеней для вируса. Предлагается даже метод гигиены пробиотиками, который, по мнению авторов, может остановить вирусную инфекцию любой этиологии. Этот метод предполагает обработку лица, носовой и ротовой полостей растворами с пробиотиками. Также предлагается использование гигиенического пробиотического мыла с пролонгированным эффектом присутствия на руках живых пробиотиков, что, по мнению авторов, позволит остановить рост инфекции и распространение вируса [2].

Существует множество различных пробиотических препаратов. Основное свойство пробиотиков — поддержание баланса кишечной микрофлоры, мы рассмотрим на примере конкретного мультиштаммового препарата.

ПробиоЛог — пробиотический комплекс (Laboratories Mayoly Spindler, Франция) появился в нашей стране в 2011 г. ПробиоЛог содержит два основных штамма — *Lactobacillus acidophilus* LA-5 (*L. acidophilus* LA-5) и *Bifidobacterium lactis* BB-12 (*B. lactis* BB-12) по 10^9 КОЕ в каждой капсуле. Алюминиевая труба с влагопоглощающей крышечкой обеспечивает срок хранения 30 месяцев при комнатной температуре. Уникальная технология производства обеспечивает сохранение бактерий в агрессивной среде желудка. После растворения желатиновой оболочки капсулы желудочным соком бактерии остаются под защитой матрицы полисахаридной микрокапсулы, которая при контакте с соляной кислотой превращается в кислотоустойчивый гель. В просвете кишечника при повышении pH гель растворяется и высвобождает живые бактерии. Так живые пробиотические бактерии попадают в тонкую, затем в ободочную кишку, где и начинают свое действие [44].

При микроскопическом изучении мазка по Граму из взвеси содержимого препарата установлено наличие двух морфотипов грамположительных бактерий: крупных, толстых плейоморфных палочек с закругленными концами, расположенных в виде «иероглифов», V-образно и короткими цепочками (род *Bifidobacterium*), а также тонких, слегка изогнутых палочек, расположенных одиночно или короткими цепочками (род *Lactobacillus*). Посторонних морфотипов бактерий в составе препарата выявлено не было [45].

B. lactis BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 оказывают ряд положительных эффектов на организм человека. Впервые штамм *B. lactis* BB-12 был использован компанией Chr. Hansen для приготовления пробиотических молочных продуктов, и в настоящее время штамм BB-12 — один из наиболее востребованных в производстве пробиотических продуктов питания [46].

Штамм *B. lactis* способен ингибировать активность различных патогенных микроорганизмов. F. Martins et al. изучали способность *B. lactis* BB-12 и трех других штаммов микроорганизмов проявлять антагонизм в отношении ряда патогенов: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип А, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, *S. enterica* серовар *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans*. Результаты исследования показали, что BB-12, наряду с еще одним пробиотическим штаммом, обладал наиболее выраженным антагонизмом в отношении протестированных патогенов, при этом в большинстве случаев зона ингибирования роста патогенов (за исключением *Shigella flexneri*) у BB-12 была больше, чем у других штаммов [47].

M.C. Collado et al. изучали способность пробиотиков замещать и ингибировать различные патогены в иммобилизированной человеческой слизи *in vitro*. Результаты исследования показали, что BB-12 способен хорошо удерживаться в человеческой слизи и в наибольшей степени способен замещать *Clostridium difficile*, *Bacteroides vulgatus*, *Enterobacter aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, менее выраженным эффектом BB-12 обладал в отношении *Clostridium histolyticum*, *S. enterica* и *Staphylococcus aureus*. BB-12 не проявил активности лишь в отношении *Escherichia coli* [48].

Кроме того, *B. lactis* BB-12 показал в исследованиях положительное влияние на липидный спектр крови — снижение уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также повышение уровня липопротеидов высокой плотности [49, 50]. Отмечено также, что данный микроорганизм улучшает толерантность к глюкозе у женщин во время беременности [51]. *B. lactis* BB-12 повышает иммунорезистентность организма, стимулирует продукцию секреторного IgA в слизистой оболочке кишечника [52, 53].

L. acidophilus LA-5 является одним из достаточно хорошо изученных штаммов лактобактерий. *L. acidophilus* ферментирует глюкозу с образованием молочной и уксусной кислот и перекиси водорода, способствуя подавлению роста и размножения болезнетворных микроорганизмов [54]. *L. acidophilus* ферментирует лактозу до молочной кислоты, которая, в свою очередь, обеспечивает низкую кислотность среды, создавая неблагоприятные условия для ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. *L. acidophilus* LA-5 также оказывает иммуномодулирующий эффект — повышает продукцию цитокинов и антител, а также фагоцитарную активность иммунных клеток. Данный штамм продуцирует бактериоцин — ацидоцин СН5, осуществляя антибактериальное действие в отношении *Salmonella typhimurium*, *Campylobacter jejuni*, а также супрессию ряда грибов. Кроме того, *L. acidophilus* LA-5 участвует в синте-

зе витамина К, улучшает липидный обмен [55–57]. По данным некоторых авторов, *L. acidophilus* дает анальгезирующий эффект при абдоминальном болевом синдроме, вероятно, за счет индукции экспрессии каннабиноидных и опиоидных μ -рецепторов энтероцитов кишечника [57, 58].

Сочетание лакто- и бифидобактерий является целесообразным и обоснованным с научной точки зрения. Адгезия BB-12 к слизистой оболочке кишечника в присутствии лактобактерий возрастает более чем в 2 раза [59, 60]. Комбинация лактобактерий и бифидобактерий более эффективно снижает адгезию патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [61]. Кроме того, совместное применение LA-5 и BB-12 повышает продукцию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [60, 62].

L.B. Tonucci et al. изучали влияние комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 на гликемический и липидный профили, оксидативный стресс и содержание короткоцепочечных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом II типа. Через 6 недель у пациентов, получавших пробиотики, отмечалось снижение уровня фруктозамина ($-9,91$ ммоль/л) и гликированного гемоглобина ($-0,67\%$) по сравнению с показателями до начала приема пробиотиков. Была выявлена значительная разница между группами по средним значениям уровня гликированного гемоглобина ($+0,31$ плацебо vs $-0,65$ пробиотики), общего холестерина ($+0,55$ плацебо vs $-0,15$ пробиотики) и липопротеидов низкой плотности ($+0,36$ плацебо vs $-0,20$ пробиотики) [63]. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом II типа 6-недельный курс пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 обеспечивает достоверное снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также улучшает гликемический контроль [60].

В исследовании с участием 343 пациентов изучалась эффективность комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 для профилактики ААД у взрослых пациентов. При длительности курса антибиотикотерапии 7 дней пробиотики назначали одновременно с приемом антибиотика и еще 7 дней после окончания курса антибиотикотерапии. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получавших пробиотики, частота ААД составляла 10,8 %, в группе плацебо — 15,6 %. Пробиотики позволили уменьшить продолжительность диареи в 2 раза по сравнению с плацебо (2,3 и 4,6 дня соответственно). Кроме того, было установлено, что у пациентов, получавших пробиотики, доля случаев тяжелой диареи составляла 31,6 %, а у пациентов в группе плацебо — 96 % [64]. Таким образом,

комбинация пробиотиков *LA-5* и *BB-12* по сравнению с плацебо достоверно уменьшает риск возникновения ААД, а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности и уменьшению тяжести заболевания [60].

Е.Ю. Плотникова и соавт. изучали чувствительность и резистентность к антибиотикам штаммов в составе препарата ПробиоЛог [44]. *L. acidophilus* в исследованиях показала резистентность к следующим антибиотикам: амикацину, гентамицину, неомицину, цефтриаксону, цефтазидиму, меропенему, имипенему; промежуточную устойчивость к офлоксацину; чувствительность — к ципрофлоксацину, спарфлоксацину, амоксициллину, цефазолину, левомецетину, рокситромицину. *B. lactis* показала устойчивость к имипенему, меропенему, амикацину, гентамицину, неомицину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, цефтазидиму, цефазолину; промежуточную устойчивость к спарфлоксацину, рокситромицину, а чувствительность — только к амоксициллину. Следовательно, данный мультиштаммовый пробиотик может быть назначен для профилактики и лечения ААД.

ПробиоЛог — современный пробиотик, отвечающий всем требованиям, предъявляемым к эффективным препаратам этой группы: обладает кислото- и антибиотикоустойчивостью, имеет достаточную дозировку. Основными показаниями для его назначения являются заболевания, которые сопровождаются нарушением кишечной микрофлоры, а также профилактика и восстановление баланса микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии, после перенесенных инфекций, при смене образа жизни и питания. Назначается взрослым и детям старше 7 лет по 1–3 капсулы в день во время еды, запивая стаканом воды, длительность курса 10–30 дней. Безопасность, хорошая переносимость и высокий уровень сохранности микроорганизмов после прохождения агрессивной среды верхних отделов ЖКТ позволяют назначать мультиштаммовый пробиотик пациентам разных возрастных групп.

Заключение

Микробиота кишечника является сбалансированной микробиологической системой, которая в ходе длительного эволюционного взаимодействия с организмом человека привела к формированию «суперорганизма» — человека и его микрофлоры. Общая масса всех микроорганизмов составляет от 1 до 3 % массы тела человека. Микробиота через различные механизмы участвует практически во всех процессах в организме человека, касается ли это метаболизма пищевых компонентов или поддержания активности центральной нервной системы. Дальнейшее изучение микрофлоры

позволяет открывать новые механизмы ее влияния на функции организма.

Еще в начале XX в. великими русскими физиологами — лауреатами Нобелевской премии Иваном Петровичем Павловым (1904 г.) и Ильей Ильичом Мечниковым (1908 г.) была открыта иммунологическая роль нормальной кишечной микрофлоры. И.И. Мечников первым в мировой физиологии поднял вопрос о бактериальном аспекте питания, здоровья и активного долголетия. В своем труде «Этюды оптимизма» он писал, что «Люди с незапамятных времен вводили в свой кишечник огромное количество молочнокислых микробов вместе с разнообразными пищевыми продуктами, подвергающимися молочному брожению и потребляемыми в сыром виде...». Он отмечал, что люди таким образом совершенно бессознательно ограждали себя от вредного действия «кишечного загнивания». Развивая учение о дисгармониях организма, Илья Ильич считал, что дисгармония микробного состава толстой кишки является источником постоянной интоксикации и одной из причин преждевременного старения человека. Современные методы исследования, такие как хромато-масс-спектрометрия крови, позволили выявить микробиологические различия пристеночной микробиоты кишечника людей пожилого и преклонного возраста. Это позволяет рассматривать кишечную микробиоту как источник новых биомаркеров старения, что актуализирует предположения нашего выдающегося соотечественника, сделанные им более 100 лет назад.

Арсенал современных методов исследования постоянно расширяется. Помимо упомянутой хромато-масс-спектрометрии на помощь классическим культуральным методам приходят молекулярно-генетические методы идентификации представителей микробиоты, такие как полимеразная цепная реакция и секвенирование. На их основе разрабатываются исследования, демонстрирующие, как гены человека тесно взаимодействуют с микробиомом. Перспективным представляется изучение влияния микробиома на развитие аутоиммунных заболеваний, рака, ряда хронических заболеваний.

Природой изначально определено место микробиоты в жизни человека, но определение места пробиотиков в нашей жизни — задача человека. Применение пробиотических препаратов для коррекции микробиоценозов позволяет влиять на работу различных органов и систем организма. В наши дни не вызывает сомнений эффективность применения пробиотиков при лечении различных инфекционных и неинфекционных, органических и функциональных заболеваний. Области применения пробиотиков постоянно расширяются, и, возможно, в будущем нам откроются новые горизонты их использования в решении насущных клинических задач.

Литература / References

1. *Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П., Добрынин В.М. и др.* Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике: Учебно-методическое пособие. СПб.: Валмед, 2002. [Grinevich V.B., Uspenskiy Y.P., Dobrynin V.M. et al. Clinical aspects of diagnosis and treatment of bowel dysbiosis in general therapeutic practice: Teaching textbook. St. Petersburg: Valmed, 2002 (In Russ.).]
2. *Колчин В.С.* Коронавирус vs микробы-пробиотики. Метод непрямого воздействия на вирус путем замещения клеток для репликации на пробиотические клетки, применяемые в очистке. Сборник статей по материалам LXIII международной научно-практической конференции. М.: Интернаука: 2020:8–33. [Kolchin V.S. Coronavirus vs. probiotic microbes. A method of indirect impact on the virus by substituting replicative cells for probiotic cells used in clearance. Proceedings of the LXIII International Scientific and Practical Conference. Moscow: Internauka: 2020:8–33 (In Russ.).]
3. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. 2017. DOI: 10.1016/j.ajg.2009.03.001
4. *Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S.J., et al.* Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
5. *Pandey K.R., Naik S.R., Vakil B.V.* Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–87. DOI: 10.1007/s13197-015-1921-1
6. *Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н. и др.* Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека и Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2020;30(2):76–89. [Ivashkin V.T., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ivashkina N.Y., Korochanskaya N.V., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2020;30(2):76–89 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89
7. *Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А.* Антибиотик-ассоциированная диарея – новая проблема цивилизации. *Consilium medicum*. 2012;14(8):3–7. [Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A. Antibiotic-associated diarrhoea: a new civilisation challenge. *Consilium Medicum*. 2012;14(8):3–7 (In Russ.).]
8. *Timmerman H.M., Koning C.J.M., Mulder L., Rombouts F.M., Beynen A.C.* Monostrain, multistrain and multi-species probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004;96:219–33.
9. *Корниенко Е.А., Нетребенко О.К.* Пробиотики: механизмы действия и показания в соответствии с международными рекомендациями в педиатрии. *Педиатрия*. 2016;95(1):109–21. [Kornienko E.A., Netrebenko O.K. Probiotics: impact mechanisms and use in international paediatric guidelines. *Pediatriya* [Paediatrics]. 2016;95(1):109–21 (In Russ.).]
10. *Shi L.H., Balakrishnan K., Thiagarajah K., Mohd Ismail N.I., Yin O.S.* Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res*. 2016;27(2):73–90. DOI: 10.21315/tlsr2016.27.2.6
11. *Ishibashi N., Yamazaki S.* Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):465–70. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.465s
12. *De Vos P., Faas M.M., Spasojevic M.M., Sikkema J.* Encapsulation for preservation of functionality and targeted delivery of bioactive food components. *Int Dairy J*. 2010;20:292–302. DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.008
13. *Burgain J., Gaiani C., Linder M., Scher J.* Encapsulation of probiotic living cells: from laboratory scale to industrial applications. *J Food Eng*. 2010;104:467–83. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2010.12.031
14. *Salas-Jara M., Iribarra A., Vega M., Garcia A.* Biofilm forming *Lactobacillus*: new challenges for the development of probiotics. *Microorganisms*. 2016;4:35. DOI: 10.3390/microorganisms4030035
15. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Захарченко М.М., Захарченко В.М., Барышников Н.В., Балукова Е.В., Льявина В.М.* Человек и его симбиотная микрофлора: общебиологические аспекты проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006;3:38–42. [Tkachenko E.I., Uspenskiy Y.P., Zakharchenko M.M., Zakharchenko V.M., Baryshnikova N.V., Balukova Ye.V., Linavina V.M. Human and his symbiotic microflora: general biological aspects. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2006;3:38–42 (In Russ.).]
16. *Новокошинов А.А., Молочкова О.В., Соколова Н.В., Бережкова Т.В.* Применение отечественного пробиотика, содержащего *Lactobacillus acidophilus*, для лечения острых кишечных инфекций и другой патологии у детей. *Детские инфекции*. 2017;1:32–5. [Novokoshonov A.A., Molochkova O.V., Sokolova N.V., Berezhkova T.V. Application of a domestic *Lactobacillus acidophilus* probiotic in treatment of acute intestinal infections and other pathologies in children. *Detskie infektsii* [Infant Infections]. 2017;1:32–5 (In Russ.).] DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-32-35
17. *Reid G., Jass J., Sebalski M.T., McCormick J.K.* Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:658–72.
18. *Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A.* Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(1):49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063
19. *Canfora E.E., Jocken J.W., Blaak E.E.* Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128
20. *Strandwitz P.* Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693:128–33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
21. *Halloran K., Underwood M.A.* Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019;135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
22. *Spinler J.K., Tawelchotipatr M., Rognerud C.L., Ou C.N., Tumwasorn S., Versalovic J.* Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* demonstrate antimicrobial activities targeting diverse enteric bacterial pathogens. *Anaerobe*. 2008;14:166–71. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2008.02.001
23. *Yan F., Polk D.B.* Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem*. 2002;277:50959–65.
24. *Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C.* Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009;15(2):301–12. DOI: 10.1002/ibd.20602
25. *Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N.V., Shanman R., et al.* Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–69. DOI: 10.1001/jama.2012.3507
26. *Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X.* Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
27. *Минушкин О.Н.* Новые представления о функциональных расстройствах кишечника и место современных пробиотиков в их лечении. *Медицинский совет*. 2018;21:126–31. [Minushkin O.N. New concepts of functional bowel disorders and their treatment with modern probiotics. *Meditsinskiy sovet* [Consilium Medicum]. 2018;21:126–31 (In Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-126-131

28. *Фоминых Ю.А., Захаренко С.М.* Инфекции, микробиота кишечника, синдром раздраженного кишечника и метаболический синдром. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011;3:14–22. [*Fominykh Yu.A., Zakharenko S.M.* Infections, gut microbiota, irritable bowel syndrome and metabolic syndrome. Effective drug therapy. Gastroenterologiya [Gastroenterology]. 2011;3:14–22 (In Russ.)].
29. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: National Academies Press, 2006.
30. *Калюжин О.В.* Пробиотические штаммы лактобацилл как иммуномодуляторы: в фокусе — *Lactobacillus Rhamnosus GG*. Медицинский совет. 2017;9:108–15. [*Kalyuzhin O.V.* Probiotic *Lactobacillus* strains as immunomodulators: a focus on *Lactobacillus rhamnosus GG*. Meditsinskiy sovet [Consilium Medicum]. 2017;9:108–15 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-108-115
31. *Rakoff-Nabum S., Paglino J., Eslami-Varzanch F., Edberg S., Medzhitov R.* Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. Cell. 2004;118:229–41.
32. *Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S.* The role of intestinal microflora for development of the immune system in early childhood. Eur. J. Nutr. 2002;41(1):132–7.
33. *Rigby R., Kamm M.A., Knight S.C., Hart A.L., Stagg A.J.* Pathogenic bacteria stimulate colonic dendritic cells to produce pro-inflammatory IL12 while the response to probiotic bacteria is to produce anti-inflammatory IL10. Gut. 2002;50(2):A70. DOI: 10.1136/gut.50.suppl_2.a67
34. *Fang H., Elina T., Heikki A., Seppo S.* Modulation of humoral immune response through probiotic intake. Immunol. Med. Microbiol. 2000;29:47–52.
35. *Мухомых В.А., Ларькова И.А., Ревякина В.А.* Роль пробиотиков в повышении эффективности терапии у детей с пищевой аллергией. Смоленский медицинский альманах. 2017;4:38–41. [*Mukhortykh V.A., Larkova I.A., Revyakina V.A.* Role of probiotics in advancing therapy of food allergies in children. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh [Smolensk Medical Almanac]. 2017;4:38–41 (In Russ.)].
36. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome. Genome Med. 2016;8(1):51.
37. Тот, кто живет во рту, или Зачем нужен респираторный пробиотик? Аптека. 2016;48. [The one who lives in the mouth, or why do you need a respiratory probiotic? Аптека. 2016;48 (In Russ.)]. URL: <https://www.apтека.ua/article/393960>
38. *Man W.H., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bogaert D.* The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nature Rev Microbiol. 2017;15(5):25–70. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.14
39. *Баранов А.А., Богомилский М.Р., Волков И.К., Генне Н.А., Козлов Р.С., Козлова Л.В. и др.* Практические рекомендации по применению антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007:2. [*Baranov A.A., Bogomilsky M.R., Volkov I.K., Gepp N.A., Kozlov R.S., Kozlova L.V., et al.* Practical recommendations for use of antibiotics in outpatient children care. Current clinical recommendations in antimicrobial therapy. Smolensk: МАКМАХ, 2007:2 (In Russ.)].
40. *Захарова И.Н., Борзова Е.Ю., Симакова М.А.* *Lactobacillus rhamnosus GG*: современные возможности применения в пульмонологии, нефрологии, аллергологии, детской гастроэнтерологической практике. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;3:52–60. [*Zakharova I.N., Borzova E.Yu., Simakova M.A.* *Lactobacillus rhamnosus GG*: current applications in pulmonology, nephrology, allergology, paediatric gastroenterology. Paediatrics. Consilium Medicum 2019;3:52–60 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/26586630.2019.3.190601
41. *Wang Y., Li X., Ge T., Xiao Y., Liao Yang Y., Yucai C., et al.* Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 2016;95(31):e4509. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509
42. *Horz H.P., Meinelt A., Houben B., Conrads G.* Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius K12* in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction. Oral. Microbiol. Immunol. 2007;22(2):126–30. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2007.00334.x
43. *Крамарев С.А., Евтушенко В.В.* Бактоблус (*Streptococcus salivarius k12*) — инновационная терапия и профилактика острых респираторных инфекций и их осложнений. Актуальная инфектология. 2020;8(1):50–3. [*Kramarev S.A., Yevtushenko V.V.* *Bactobolis* (*Streptococcus salivarius k12*): an innovative therapy and prevention of acute respiratory infections and their complications. Aktual'naya infektologiya [Current Infectology]. 2020;8(1):50–3 (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2312-413x.8.1.2020.196172
44. *Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В.* Роль пробиотиков в профилактике и лечении ААД. Доказательная гастроэнтерология. 2013;4:51–7. [*Plotnikova E.Y., Zakharova Y.V.* Role of probiotics in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea. Dokazatel'naya gastroenterologiya [Evidential Gastroenterology]. 2013;4:51–7 (In Russ.)].
45. *Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В.* Микробиологическое исследование содержимого пробиотических капсул, применяемых для профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;5(105):77. [*Plotnikova E.Y., Zakharova Y.V.* A microbiological assay of probiotic capsule content used in prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2015;5(105):77 (In Russ.)].
46. *Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D.* The science behind the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12. Microorganisms. 2014;2:92–110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092
47. *Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., Barbosa F.H., Arantes R.M., Teixeira M.M., Nicoli J.R.* Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. Arch Microbiol. 2009;191(8): 623–30.
48. *Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S.* Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Lett Appl Microbiol. 2007;45:454–60.
49. *Sadrzadeh-Yeganeh H., Elmadfa I., Djazayeri A., Jalali M., Heshmat R., Chamary M.* The effect of probiotic and conventional yoghurt in lipid profile in women. Br. J. Nutr. 2010;103:1778–83.
50. *Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A., Niafar M., Asghari-Jafarabadi M., Mofid V., Akbarian-Moghari A.A.* Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. J. Dairy. Sci. 2011;94:3288–94.
51. *Luoto R., Laitinen K., Nermes M., Isolauri E.* Impact of maternal probiotic supplemented dietary counseling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: double-blind, placebo-controlled study. Br. J. Nutr. 2010;103:1792–9.
52. *Mohan R., Koebnick C., Schidt J. Mueller M., Radke M., Blaut M.* Effects of *Bifidobacterium lactis* BB-12 supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants. Pediatr. Res. 2008;64:418–22.
53. *Kabeerdoss J., Shobana D., Regina M., Prabhavathi D., Vidya R.C., Mechenro J., et al.* Effect of yoghurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on faecal excretion of secretory immunoglobulin A and human beta-defensin 2 in healthy adult volunteers. Nutr J. 2011;10:138. DOI: 10.1186/1475-2891-10-138
54. *Holzappel W.H., Haberer P., Geisen R., Bjorkroth J., Schillinger U.* Taxonomy and important features of

- probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:365–73.
55. *Ljungh A., Wadstrom T.* Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol.* 2006;7(2):73–89.
 56. *Lee Yu.K., Salminen S.* Handbook of probiotics and Prebiotics (2nd edition). Hoboken. N.J.: John Wiley & Sons, 2009.
 57. *Маев И.В., Дичева Д., Андреев Д.* Роль пробиотиков в коррекции нарушений кишечной микрофлоры. *Врач.* 2012;8:51–6. [*Maev I.V., Dicheva D., Andreev D.* Role of probiotics in correcting intestinal microflora imbalances. *Vrach [Physician].* 2012;8:51–6 (In Russ.)].
 58. *Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L., et al.* Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induced opioid and cannabinoid receptors. *Nat. Med.* 2007;13:35–7.
 59. *Ouwehand A.C., Salminen S., Tolkkio S., Roberts P., Ovaska J., Salminen E.* Resected human colonic tissue: new model for characterizing adhesion of lactic acid bacteria. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:184–6.
 60. *Андреева И.В., Стецюк О.У.* Эффективность и безопасность комбинации Lactobacillus acidophilus LA5 и Bifidobacterium lactis BB-12. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2016;18(2):113–24. [*Andreeva I.V., Stetsyuk O.U.* Efficacy and safety of combining Lactobacillus acidophilus LA5 and Bifidobacterium lactis BB-12. [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy] 2016;18(2):113–24 (In Russ.)].
 61. *Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J., Salminen S.* Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006;15(4):570–5.
 62. *Kekkonen R.* Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria In Healthy Adults. Academic Dissertation. Helsinki, University of Helsinki, 2008. URL: <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-4699-5>
 63. *Tonucci L.B., Olbrich Dos Santos K.M., Licursi de Oliveira L., Rocha Ribeiro S.M., Duarte Martino H.S.* Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr.* 2017;36(1):85–92. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011
 64. *Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M.* Randomised placebocontrolled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India.* 2013;61:708–12.

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: jaf@mail.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Наджафова Кямаля Низамитдиновна* — старший медицинский лаборант кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kyamalyok@yandex.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>

Полюшкин Сергей Вячеславович — кандидат медицинских наук, главный врач ФГБУ «Центр реабилитации» Управления делами Президента РФ.
Контактная информация: kanc@rc-udprf.ru;
143088, Московская область, Одинцовский район, поселок санатория им. А.И. Герцена, Центр реабилитации.

Information about the authors

Yuriy P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Prof., Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>.

Yuliya A. Fominykh — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Contact information: jaf@mail.ru;
197022, St. Petersburg, Lva Tolstogo str., 6/8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Kyamalya N. Nadzhafova* — Senior Medical Laboratory Assistant, Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, St. Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: kyamalyok@yandex.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8419-0272>

Sergey V. Polyushkin — Cand. Sci. (Med.), head physician, Rehabilitation Center.
Contact information: kanc@rc-udprf.ru;
143088, Moscow region, Odintsovo district, A.I. Herzen sanatorium settlement, Rehabilitation Center.

Поступила: 22.04.2020 Принята: 04.05.2020 Опубликована: 30.06.2020
Submitted: 22.04.2020 Accepted: 04.05.2020 Published: 30.06.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author