

DOI: 10.15690/pf.v13i6.1674

М.Ю. Степанян, Е.В. Комарова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции

## Контактная информация:

Степанян Марина Юлиановна, врач-педиатр, аспирант отделения восстановительного лечения детей с болезнями пищеварительной системы НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20 доб. 17-28, e-mail: stepanian@nczd.ru

Статья поступила: 14.12.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Проблема дисбиоза кишечника и его коррекции с применением пре- и пробиотических препаратов остается предметом постоянных дискуссий. В статье приведены современные данные о дисбиозе кишечника, его клинических проявлениях, о роли микробиоты кишечника в жизнедеятельности организма. Представлена характеристика про- и пребиотиков, симбиотиков. Описаны методы диагностики дисбиоза кишечника, дана оценка их информативности. Представлены результаты собственного исследования эффективности симбиотического препарата у детей раннего возраста ( $n = 24$ ) с дисбиозом кишечника. Установлено, что применение симбиотика привело к нормализации биохимических показателей кала, а также снижению роста условно-патогенной биоты кишечника.

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, кишечник, кишечный микробиоценоз, дисбиоз, пробиотики, пребиотики.

(Для цитирования: Степанян М. Ю., Комарова Е. В. Дисбиоз кишечника у детей раннего возраста и возможности его коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (6): 592–596. doi: 10.15690/pf.v13i6.1674)

592

## ВВЕДЕНИЕ

Выдающийся физиолог А. М. Уголев утверждал: «Микрофлора — обязательный компонент нормальной жизнедеятельности организма человека» [1]. Изучение микробиоты кишечника началось еще в 1886 г., когда F. Escherich впервые описал кишечную палочку (*Bacterium coli commune*). В 1908 г. российский ученый, нобелевский лауреат И. И. Мечников показал необходимость и значимость кишечных бактерий для здоровья и долголетия человека [2–4]. В дальнейшем идеи И. И. Мечникова позволили его последователям при помощи культуральных методов исследования изучить и описать практически все группы микроорганизмов, представляющие биоценоз человека [5]. С развитием новых молекулярно-генетических технологий были идентифицированы многочисленные виды бактерий, не поддающиеся культивированию [5]. Для обозначения всей суммы генов микрооргани-

мов, населяющих тело человека, было введено понятие «микробиом», и в 2008 г. стартовал многоцентровой проект «Микробиом человека», целью которого являлась расшифровка всех генов микробиоты человека. Полученные результаты в настоящее время были признаны фундаментальным открытием в области медицины.

Микробиоценоз даже абсолютно здоровых людей значительно отличается видовым составом и штаммами, в то время как на уровне типов бактерий сохраняются определенные закономерности [5]. Показано, что более 90% кишечных бактерий являются членами двух крупных микробных сообществ — *Bacteroidetes* и *Firmicutes* — с некоторой разницей в преобладании представителей тех или других [6–8]. При этом интересно отметить, что представители *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* составляют весьма небольшую часть общей микробной популяции [5].

Marina Ju. Stepanyan, Elena V. Komarova

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

## Intestinal Dysbiosis in Young Children; Possibilities of its Correction

The problem of intestinal dysbiosis and its correction with the use of pre- and probiotics remains a subject of on-going debate. Current data on intestinal dysbiosis, its clinical manifestations, the role of the intestinal microbiota in the life of the organism are presented in the article. The characteristic of pro- and prebiotics, symbiotic have been given. The methods of diagnosis of intestinal dysbiosis have been presented, their informativeness has been assessed. The author presents results of his own research of the effectiveness of the symbiotic drug with infants ( $n = 24$ ) having intestinal dysbiosis. It has been found that the use of a symbiotic led to normalization of stool biochemical parameters, as well as to the decrease of growth of conditionally pathogenic intestinal biota.

**Key words:** infants, intestine, intestinal microbiocenosis, dysbiosis, probiotics, prebiotics.

(For citation: Stepanyan Marina Ju., Komarova Elena V. Intestinal Dysbiosis in Young Children; Possibilities of its Correction. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (6): 592–596. doi: 10.15690/pf.v13i6.1674)

### Нормальная микробиота кишечника

Согласно современным представлениям, нормальная микробиота кишечника является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье человека. Показано, что все различие микробиоценоза кишечника у разных индивидов не укладывается в идею энтеротипов. Многие остаются необъясненными, хотя уже имеются данные о влиянии генетики, а также средовых факторов, в первую очередь питания [7–9].

В связи с тем, что основная масса индигенной кишечной микробиоты локализуется в пристеночном слое слизи, состав просветной микробиоты и микробный пейзаж мукозального слоя могут различаться. Полостная и пристеночная микробиота — две не идентичные, но взаимосвязанные популяции, между которыми происходит постоянный обмен микроорганизмами, в результате чего формируется индивидуальный вариант нормальной кишечной микробиоты. Она влияет на иммунитет и устойчивость к патогенам, участвует во всех видах обмена макро- и микронутриентов [6, 10, 11], нормализует газообмен в кишечнике, обеспечивает обновление клеток слизистой оболочки, продуцирует витамины; активизирует кишечные ферменты, участвуя в переваривании пищи; выводит из организма токсины; стимулирует работу лимфоидных клеток, защищающих организм от инфекций; поддерживает иммунитет и т.д. [12].

Оптимальное соотношение микроорганизмов — представителей нормальной кишечной биоты — носит название зубиоз кишечника [1, 13]. Дисбиоз кишечника, следовательно, — это изменение количественного соотношения и состава микробиоты, характеризуемое уменьшением количества или исчезновением обычно присутствующих микроорганизмов с появлением и доминированием атипичных, редко встречающихся или несвойственных форм [14]. Диагноз «Дисбактериоз кишечника», впервые предложенный А. Nissle в 1916 г., стал одним из наиболее частых у детей в России, хотя он и не имеет шифра в Международной классификации болезней (МКБ-10 и разрабатываемой в настоящее время МКБ-11) [15]. Вместо термина «дисбиоз» (дисбактериоз) разработчиками настоятельно рекомендуется использовать заимствованные из зарубежной медицинской литературы термины «синдром избыточного бактериального роста» (*Bacterial overgrowth syndrome*) и «ошибочное заселение бактерий» (*Bakterielle Fehlbesiedlung*) [16–18]. Под воздействием негативных факторов происходит подавление полезной биоты, в результате чего условно-патогенная (грибки, стафилококки, стрептококки и пр.) начинает беспрепятственно размножаться. Именно поэтому более правильно говорить не о лечении, а о коррекции этого состояния.

### Нарушение состава микробиоты

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

антибактериальных. По всей видимости, присутствие ксенобиотиков в пище и воде также может влиять на тонком уровне на взаимоотношения «микроб-хозяин» [5].

В качестве клинических проявлений у детей раннего возраста наблюдаются срыгивание, рвота, снижение темпов нарастания массы тела, беспокойство, нарушения сна. Стул может быть обильным, жидким или кашицеобразным, пенистым, с белыми комочками, зеленоватым с кислым или гнилостным запахом или, наоборот, плотным, травмирующим. Боль в животе носит приступообразный характер, появляется через 2–3 ч после еды, сопровождается вздутием живота, урчанием, позывами на дефекацию. При нарушениях кишечного всасывания в клинической картине доминируют диарея с гнилостным брожением, стеаторея, метеоризм, снижение массы тела, симптомы полигиповитаминоза. Могут развиваться интолерантность (непереносимость) ко многим пищевым ингредиентам и токсико-дистрофическое состояние [14].

### Диагностика

При помощи биохимического анализа кишечного содержимого определяют летучие жирные кислоты, такие как уксусная, пропионовая, масляная кислота, которые представляют собой метаболиты — конечные продукты ферментации сахаролитической анаэробной микробиоты (бифидобактерий, бактероидов, фузо-, зубактерий, пептострептококков). Летучие жирные кислоты участвуют в осуществлении большинства физиологических функций эндогенной микробиоты в организме — поддержании гомеостаза, в том числе водно-электролитного баланса, энергообеспечении колоноцитов, регуляции моторики и иммунокоррекции, а также обладают противовирусным и антибактериальным действием и т.д. [19]. Они обеспечивают клетки кишечника энергоносителями и, следовательно, улучшают трофику его слизистой оболочки [19]. Известно, что при различных патофизиологических состояниях желудочно-кишечного тракта процессы образования, всасывания и утилизации летучих жирных кислот нарушаются, что приводит к изменению общей концентрации и соотношения отдельных фракций в фекалиях [19]. Следовательно, разнонаправленные отклонения от физиологической нормы уровней и спектров этих метаболитов могут служить биохимическими маркерами структурных и функциональных нарушений кишечного микробиоценоза и патологических состояний, связанных с микробиологическим дисбалансом.

В нашей стране распространен бактериальный метод исследования: нарушение микробиоты подтверждают уменьшением количества молочнокислых палочек, увеличением количества кишечных палочек, энтерококков, клостридий, стафилококков, дрожжеподобных грибов и протей. У отдельных бактериальных симбионтов появляются патологические формы [20].

### Коррекция нарушения микробиоты

С целью коррекции нарушений микробиоты кишечника на фоне различных заболеваний и антибиотикотерапии часто применяются пре- и пробиотики, арсенал которых в последнее время прогрессивно пополняется [21]. Термин «пробиотики» был предложен L. Stillwell в 1965 г. и до сих пор сохраняет свою актуальность.

Согласно определению ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма хозяина [22, 23]. Это подчеркивает, что главным требованием к препаратам, отнесенным к пробиотикам, является сохранность живых микробов, их достаточное количество и доказанная эффективность. Основные пробиотики — это микроорганизмы-продуценты молочной кислоты, относящиеся к типичным представителям нормальной микрофлоры человека: лактобактерии, которые являются факультативными анаэробами, и бифидобактерии — облигатные анаэробы [24–26], а также представители субдоминирующих видов — *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*. Внутри пробиотиков принято выделять подгруппу биоэнтеросептиков — живых микроорганизмов, не встречающихся в составе микрофлоры человека, но способных элиминировать оппортунистическую микрофлору кишечника (например, *Bacillus subtilis*, *Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces cerevisiae*) [27].

Критериями отбора пробиотических штаммов являются безопасность, отсутствие патогенных свойств, кислотоустойчивость (заклучение в кислотоустойчивую капсулу), способность к адгезии к кишечному эпителию и колонизации кишечника [24–26]. Помимо пробиотиков, важную роль в коррекции нарушений микрофлоры кишечника играют 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 [28]. К веществам с пребиотическим действием относятся углеводы, которые не подвергаются расщеплению в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, а ферментируются в толстой кишке, способствуя селективному росту полезной для организма микрофлоры [19, 28, 29]. Препараты-синбиотики (пробиотики + пребиотики) включают как живые бактерии, так и вещества, улучшающие выживаемость и приживаемость в кишечнике пробиотиков, а также избирательно стимулирующие рост и жизнедеятельность индигенных лакто- и бифидобактерий [28].

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Характеристика пациентов

С целью оценки состояния микрофлоры кишечника до и после коррекции дисбиоза в Научном центре здоровья детей (Москва) в отделении восстановительного лечения детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии в период с ноября 2015 по апрель 2016 г. было проведено проспективное наблюдательное исследование с участием 24 детей без установленных аллергических диагнозов, без органического поражения и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дети были в возрасте от 4 до 22 мес (в среднем 13 мес), из них 11 (46%) девочек; 3 (13%) детей на грудном вскармливании, 8 (33%) получали прикорм.

В клинической картине у детей выявлялись следующие патологические синдромы: диарейный (жидкий или кашицеобразный стул) — у 8 (33%), болевой абдоминальный (колики) — у 12 (50%), интоксикационный (слабость, бледность кожных покровов) — у 12 (50%), метеоризм (вздутие) — у 12 (50%), запоры (задержка стула более

2 сут, плотный стул) — у 9 (38%), патологические примеси в кале (непереваренные остатки пищи) — у 8 (33%).

### Лабораторные исследования

Всем детям, вошедшим в исследуемую группу, двукратно (до и после лечения) проводилось комплексное исследование кала в МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского, включающее определение метаболической активности микрофлоры по количественному содержанию и спектрам летучих жирных кислот методом газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Этот метод позволяет установить в течение 30–40 мин интегральную метаболическую активность и метаболический дисбаланс преимущественно анаэробной микрофлоры, а также суммарное количество бактериальных метаболитов [30].

По результатам комплексного исследования кала, у всех детей имел место дефицит нормальных симбионтов кишечной биоты (бифидо- и лактобактерий). У 17 (71%) пациентов обнаружено нарушение уровня летучих жирных кислот, а также их соотношения (баланса). В 13 (54%) случаях были найдены непереваренные остатки пищи (включая растительную клетчатку, крахмал, слизь в количестве, превышающих норму), у 7 (29%) детей преобладали процессы брожения (вследствие снижения уровня pH), в 14 (58%) случаях зафиксирован рост условно-патогенной биоты, у 2 (8%) высеяны грибы.

### Коррекция

Для нормализации микрофлоры все дети получали препарат Бэби флор (Мастер Фарм Польша Сп. з о.о., Польша). Препарат является комбинированным, фармакологическое действие обусловлено входящими в его состав пробиотиком *Lactobacillus rhamnosus SP1* 200 млрд/г в 50 мг и пребиотиком (фруктоолигосахариды в количестве 850 мг). Один пакет-саше содержит не менее  $10 \times 10^9$  бактерий *L. rhamnosus SP1*. 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 Святого Сердца (Италия), различие между двумя штаммами заключалось только в 4 незначительных мутациях, так что штамм *SP1* считают функционально идентичным штамму *LGG*, который на сегодня является наиболее изученным штаммом лактобацилл с доказанной безопасностью и эффективностью [31].

Используемые лактобактерии соответствуют современным требованиям, предъявляемым к пробиотическим препаратам [32]:

- фено- и генотипически классифицируемы;
- сохраняются живыми (благодаря лиофильной сушке);
- обладают высокой антагонистической активностью;
- устойчивы к действию большинства антибиотиков;
- обладают высокой кислотоустойчивостью и устойчивостью к солям желчи;
- способны к адгезии к кишечному эпителию;

**Таблица.** Результаты лабораторных исследований образцов фекалий у детей раннего возраста с дисбиозом кишечника

| Показатель                              | Дети с диарейным синдромом, n = 12 |               |       | Дети с запорами, n = 10 |               |       |
|---|------------------------------------|---------------|-------|-------------------------|---------------|-------|
|   | До лечения                         | После лечения | Норма | До лечения              | После лечения | Норма |
| Уровень ЛЖК, ммоль/г                    | 118 ± 53                           | 144 ± 98      | 148   | 200 ± 40                | 95 ± 46       | 61,8  |
| • уксусная кислота, %                   | 82,6                               | 73,5          | 71    | 77,3                    | 76,8          | 71    |
| • пропионовая кислота, %                | 13,5                               | 16,6          | 15    | 13,0                    | 11,0          | 15    |
| • масляная кислота, %                   | 3,8                                | 9,8           | 15    | 9,8                     | 11,8          | 15    |
| Соли жирных кислот, %                   | 87,0                               | 12,0          | 0     | 100                     | 17            | 0     |
| Условно-патогенная микрофлора, абс. (%) | 12 (100)                           | 3 (25)        | 0     | 10 (100)                | 3 (33)        | 0     |

*Примечание.* ЛЖК — летучие жирные кислоты. Для отдельных жирных кислот указана доля (в %) в общем количестве ЛЖК. Показатели сравнивались относительно нормы: допустимые значения отличаются у детей с диареей и запорами, согласно разработанным показателям в МНИИЭМ имени Г.Н. Габричевского.

- доказали свою клиническую эффективность в рандомизированных исследованиях.

Фруктоолигосахариды увеличивают количество бифидобактерий в толстом кишечнике, что сопровождается снижением количества бактерий, известных как патогенные [21]. 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. Продукт полностью соответствует требованиям по качеству и безопасности пищевой продукции, предъявляемым как в России, так и в странах Евросоюза.

Препарат был назначен по 1 саше 4 раза в день. Препарат растворяли в воде или еде, к которой ребенок привык. Курс лечения составил в среднем 15 сут, после чего проведенные ранее бактериологические и биохимические анализы кала повторялись. Другие препараты пробиотического или пребиотического ряда не применялись. Об эффективности симбиотического препарата судили по убыванию или исчезновению клинических и лабораторных проявлений основного заболевания (болевого синдрома, диареи, запоров, метеоризма, количеству непереваренных остатков в образцах кала), а также по результатам бактериологического и биохимического исследования каловых масс.

Положительная динамика клинической картины заболевания отмечалась у большинства участников исследования на 4–5-е сут лечения: снижалось количество жалоб у матерей, поскольку у ребенка улучшалось общее самочувствие; дети становились более спокойными, что было связано с уменьшением метеоризма, болей в животе; улучшался эмоциональный статус. У большинства детей к концу первой недели приема препарата улучшилась консистенция стула, у 80% детей восстановился аппетит. Кроме того, по окончании приема препарата была отмечена нормализация микробиоценоза кишечника. Это проявлялось прежде всего в нормализации количественного и качественного состава защитной биоты (бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки) почти у 70% детей и количественном увеличении ее содер-

жания при начальном отсутствии у 20% респондентов. У 60% детей наблюдалось исчезновение условно-патогенной биоты (стафилококка, протей, гемолитической *Escherichia coli*, клебсиелл и др.), практически нормализовался уровень солей жирных кислот, а также заметно улучшилось соотношение летучих жирных кислот. При этом у детей с преобладанием диарейного синдрома изменения на фоне лечения были с более выраженной положительной динамикой, чем у детей с запором (табл.).

Побочных явлений в виде срыгивания, рвоты не отмечено. Аллергическая реакция в виде сыпи на коже туловища и лица проявлялась у двоих детей, принимавших препарат. После приема антигистаминных препаратов сыпь купировалась. Дети были исключены из исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты собственных наблюдений показывают, что применение симбиотического препарата у детей раннего возраста с клиническими проявлениями дисбиоза кишечника приводит к уменьшению выраженности/купированию симптомов болезни за счет нормализации микробиоценоза.

Наиболее выраженная положительная динамика восстановления микробиоценоза кишечника отмечалась у детей с преобладанием диарейного синдрома. Препарат продемонстрировал удовлетворительные параметры безопасности у детей раннего возраста.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании ООО «АЛВИЛС Патент».

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Е. В. Комарова** — получение гонораров от компании Johnson & Johnson за чтение лекций.

**М. Ю. Степанян** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**М. Ю. Степанян** <http://orcid.org/0000-0002-5334-2165>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. — Л.: Наука; 1985. — 544 с. [Ugolev AM. *Evolutsiya pishchevareniya i printsiipy evolyutsii funktsii*. Leningrad: Nauka; 1985. 544 p. (In Russ).]
2. Дисбактериоз кишечника, как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей / Под ред. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. — М.; 2007. — 300 с. [Disbakterioz kishchechnika, kak kliniko-laboratornyi sindrom: sovremennoe sostoyanie problemy. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Bondarenko V.M., Matsulevich T.V. Moscow; 2007. 300 p. (In Russ).]
3. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / Под ред. Барановского А.Ю., Кондрашиной Э.А. 2-е изд. — СПб.: Питер; 2002. — 209 с. [Disbakterioz i disbioz kishchechnika. Ed by Baranovskii A.Yu., Kondrashina E.A. 2nd ed. St. Petersburg: Piter; 2002. 209 p. (In Russ).]
4. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Грантъ; 2001. — 287 с. [Shenderov BA. *Meditsinskaya mikrobnaya ekologiya i funktsional'noe pitanie*. Moscow: Grant; 2001. 287 p. (In Russ).]
5. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и применение пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 1 — С. 38–45. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS. Intestinal microbiota and use of probiotics in pediatric practice: news. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(1): 38–45. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i1.1245.
6. Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215–221. doi: 10.1038/nature11209.
7. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
8. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178–184. doi: 10.1038/nature11319.
9. Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW, Shanahan F. Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):591–592. doi: 10.1038/nrmicro2859.
10. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474(7351):327–336. doi: 10.1038/nature10213.
11. Goodacre R. Metabolomics of a superorganism. *J Nutr*. 2007;137(1 Suppl):259S–266S.
12. Биологические законы и жизнеспособность человека: метод многофункциональной восстановительной биотерапии / Под ред. Черешнева В.А., Морова А.А., Рямзина И.Н. 2-е изд., перераб. и доп. — Пермь: Звезда; 2000. — 166 с. [Biologicheskie zakony i zhiznesposobnost' cheloveka: metod mnogofunktsional'noi vosstanovitel'noi bioterapii. Ed by Chereshnev V.A., Morov A.A., Ryamzin I.N. 2nd ed. Perm: Zvezda; 2000. 166 p. (In Russ).]
13. Циммерман Я.С. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника и (или) «синдром избыточного бактериального роста» // *Клиническая медицина*. — 2005. — Т. 83. — № 4 — С. 14–22. [Tsimmerman YaS. Intestinal dysbiosis (dysbacteriosis) 14 and/or «excessive bacterial growth syndrome». *Klin Med (Mosk)*. 2005;83(4):14–22. (In Russ).]
14. Унич Н.К. Дисбактериоз кишечника у детей // *Medicus Amicus*. — 2002 — № 3. [Unich NK. Disbakterioz kishchechnika u detei. *Medicus Amicus*. 2002;(3). (In Russ).] Доступно по: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x72-5-7a-12-13-14-18-28-29-37-38x3>. Ссылка активна на 12.12.2016.
15. Nissle A. Über die Grundlagen einer neuen ursachlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora. *Dtsch Med Wochenschr*. 1916;42(39):1181–1184. doi: 10.1055/s-0028-1135392.
16. Шептулин А.А. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 1999. — Т. 8. — № 3 — С. 51–53. [Sheptulin AA. Sindrom izbytochnogo rosta bakterii i «disbakterioz kishchechnika»: ikh mesto v sovremennoy gastroenterologii. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 1999;8(3):51–53. (In Russ).]
17. Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы // *Consilium medicum*. — 2007. — Т. 9. — № 7. — С. 59–64. [Minushkin ON. Disbakterioz kishchechnika: sovremennoe sostoyanie problemy. *Consilium medicum*. 2007; 9(7):59–64. (In Russ).]
18. Белоусова Е.А. Дисбактериоз кишечника. В кн.: *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорт С.И. — М.; 2010. — С. 310–341. [Belousova EA. Disbakterioz kishchechnika. In: Komarova FI, Rapoport SI. *Rukovodstvo po gastroenterologii*. Moscow; 2010. p. 310–341. (In Russ).]
19. Макарова С.Г. Пребиотики как функциональный компонент питания ребенка // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 5 — С. 8–17. [Makarova SG. Prebiotics as a «functional» component of child nutrition. *Current pediatrics*. 2013;12(5): 8–17. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v12i5.792.
20. Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз // *Лечащий врач*. — 2001. — № 5–6. [Parfenov AI. Kishchyni disbakterioz. *Lechashchii vrach*. 2001;(5–6). (In Russ).] Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2001/05-06/4528776/>. Ссылка активна на 12.12.2016.
21. Рябчук Ф.Н. Современные жидкие симбиотики и синбиотики в коррекции микробиоценоза при острых и хронических заболеваниях органов пищеварения. Учебное пособие для врачей. — СПб.; 2013. — 25 с. [Ryabchuk FN. *Sovremennyye zhidkie simbiotiki i sinbiotiki v korrektsii mikrobiotsenoza pri ostryykh i khronicheskikh zabolevaniyakh organov pishchevareniya. Uchebnoe posobie dlya vrachei*. St. Petersburg; 2013. 25 p. (In Russ).]
22. FAO/WHO. Report on Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina; 2001. 34 p.
23. Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1 Suppl):2–4. doi: 10.1016/s0002-9270(99)00806-0.
24. Collins JK, Thornton G, Sullivan GO. Selection of probiotic strains for human application. *Int Dairy J*. 1998;8(5–6):487–490. doi: 10.1016/s0958-6946(98)00073-9.
25. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2002;82(1–4): 279–289. doi: 10.1023/A:1020620607611.
26. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium. *Dig Liver Dis*. 2002;34 Suppl 21:S2–7. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80155-4.
27. Шевяков М.А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы // *Лечащий врач*. — 2007. — № 6. [Shevyakov MA. Korrektsiya disbioza kishchechnika: sovremennyye podkhody. *Lechashchii vrach*. 2007;(6). (In Russ).] Доступно по: <http://www.lvrach.ru/2007/06/4535355/>. Ссылка активна на 12.12.2016.
28. Gibson GR, Probert HM, Loo JV, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2):259–275. doi: 10.1079/NRR200479.
29. Roberfroid MB. Concepts in functional foods: the case of inulin and oligofructose. *J Nutr*. 1999;129(7 Suppl):1398S–1401S.
30. Лоранская И.Д., Лаврентьева О.А. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта // *Русский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 19. — № 17 — С. 1057–1060. [Loranskaya ID, Lavrent'eva OA. Funktsional'nyi analiz mikrobiotsenoza zheludochno-kishhechnogo trakta. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(17):1057–1060. (In Russ).]
31. Chilton SN, Burton JP, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients*. 2015;7(1):390–404. doi: 10.3390/nu7010390.
32. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. — М.: Фонд социальной педиатрии; 2006. — 416 с. [Khavkin AI. *Mikroflora pishchevaritel'nogo trakta*. Moscow: Fond sotsial'noi pediatrii; 2006. 416 p. (In Russ).]