

Для корреспонденции

Астаповский Александр Алексеевич – клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119607, Российская Федерация, г. Москва, ул. Раменки, д. 25, корп. 4
 Телефон: (916) 212-80-04
 E-mail: al.astapovskii@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Дроздов В.Н., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Ших Е.В.

Клиническая эффективность пробиотических штаммов родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*

Clinical efficacy of probiotic strains of the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*

Drozdiv V.N., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Lazareva N.B., Shikh E.V.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

В статье проанализирована эффективность наиболее изученных пробиотических штаммов, которые используются в профилактических или лечебных целях. Описаны требования, предъявляемые к пробиотическим микроорганизмам, в зависимости от того, в какой форме они применяются. Сфера применения пробиотиков чаще всего охватывает как профилактику, так и лечение различных функциональных расстройств и заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, однако на сегодняшний день накоплено немало данных об эффективности пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний других органов и систем организма. Большинство штаммов с успехом применяются в качестве биологически активных добавок к пище, а некоторые из них нашли свое применение в пищевой промышленности.

Ключевые слова: пробиотики, биологически активные добавки, пробиотические штаммы, функциональные расстройства, безопасность

The article analyzes the effectiveness of the most studied probiotic strains that are used for prophylactic or therapeutic purposes. The requirements for probiotic microorganisms are described, depending on the form in which they are used. However, their scope most often covers both prevention and treatment of various functional disorders and diseases of the gastrointestinal tract. At the same time, a lot of data has been accumulated on the effectiveness of probiotics for the treatment and prevention of diseases of other organs and organism systems. Most strains are successfully used as dietary supplements, and some of them have found their application in food industry.

Keywords: probiotics, dietary supplements, probiotic strains, functional disorders, safety

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Дроздов В.Н., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Ших Е.В. Клиническая эффективность пробиотических штаммов родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 2. С. 107–115. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10021

Статья поступила в редакцию 13.01.2020. **Принята в печать** 16.03.2020.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Drozdov V.N., Astapovskiy A.A., Serebrova S.Yu., Lazareva N.B., Shikh E.V. Clinical efficacy of probiotic strains of the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (2): 107–15. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10021 (in Russian)

Received 13.01.2020. **Accepted** 16.03.2020.

Термин «пробиотики» впервые был использован в 1965 г. в работе D. Lilly и R. Stillwell [1] и определялся как «бактериальная субстанция, которая способствует росту других благоприятных для человеческого организма бактерий». Как правило, при создании пробиотиков используют лактобациллы и бифидобактерии, реже – дрожжи рода *Saccharomyces* и некоторые штаммы кишечной палочки; стоит отметить, что дрожжи и кишечные палочки разрешены к применению только в фармацевтических пробиотиках. *Bifidobacterium*, или бифидобактерии, – род грамположительных бактерий, являющийся важнейшим представителем микрофлоры кишечника человека. Им принадлежит ведущая роль в поддержании микробиоценоза кишечника, формировании резистентности организма, улучшении процессов всасывания и гидролиза жиров, процессов белкового и минерального обмена, синтеза биологически активных веществ, в том числе витаминов. Дефицит бифидобактерий является одним из факторов развития расстройств пищеварения [2].

Lactobacillus, или лактобациллы, – род грамположительных бактерий, многие его представители являются частью нормальной микрофлоры человека. Лактобациллы входят в состав микрофлоры желудка, где они обнаруживаются в норме в количестве 10^2 – 10^3 КОЕ/см³ желудочного содержимого. В тонкой кишке их содержание увеличивается до 10^3 – 10^4 КОЕ/см³, а в толстой кишке их значительно больше – примерно 10^6 – 10^7 КОЕ на 1 г фекалий. В состав нормальной микрофлоры влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста также входит большое количество *Lactobacillus* spp., количество которых в вагинальной жидкости достигает 10^7 – 10^9 КОЕ/см³. Лактобациллы обладают рядом полезных для организма человека свойств: стимулируют защитные механизмы организма, увеличивают скорость регенерации слизистой оболочки кишки, активируют фагоцитоз, препятствуют развитию лактазной недостаточности, поддерживают pH толстой кишки на уровне 5,5–5,6 [3].

Именно благодаря этим свойствам лакто- и бифидобактерии наиболее часто включают в состав пробиотических препаратов или биологически активных добавок (БАД) к пище.

Основные требования, предъявляемые к пробиотикам и пробиотическим продуктам

На сегодняшний день пробиотические штаммы широко применяют в фармацевтической и пищевой промышленности. Ввиду их активного применения возникла необходимость в регламентации статуса пробиотиков в зависимости от формы их применения: в качестве лекарственного препарата или в качестве БАД к пище. Пробиотик считается лекарственным средством, если его используют для лечения, диагностики и профилактики заболеваний. Свои требования к пробиотикам, как к лекарственным средствам, выдвинули такие организа-

ции, как Всемирная организация гастроэнтерологов [4], Федеральное управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [5], Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков [6]. В России же к нормативным правовым документам, которые регулируют пробиотики как лекарственные средства, можно отнести Государственную фармакопею XIII [7], где можно найти общие фармакопейные статьи (ОФС), такие как:

- ОФС.1.7.1.0003.15 Бифидосодержащие пробиотики;
- ОФС.1.7.1.0005.15 Колисодержащие пробиотики;
- ОФС.1.7.1.0006.15 Лактосодержащие пробиотики;
- ОФС.1.7.1.0008.15 Пробиотики;
- ОФС.1.7.1.0009.15 Споровые пробиотики;
- ОФС.1.7.2.0001.15 Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*;

- ОФС.1.7.2.0009.15 Определение специфической активности пробиотиков;

- ОФС.1.7.2.0012.15 Производственные пробиотические штаммы и штаммы для контроля пробиотиков.

Во всех этих нормативных документах есть общие положения: пробиотики должны отвечать критериям безопасности, быть безвредными, авирулентными, нетоксичными и нетоксигенными. Для всех пробиотических штаммов должна быть определена видовая принадлежность (с указанием использованных методов подтверждения таксономической принадлежности) и получены штаммоспецифические характеристики, с присвоением уникальных номеров. Для фармацевтических препаратов, содержащих те или иные штаммы, должна быть подтверждена клиническая эффективность. Требования к БАД к пище и лекарственным средствам схожие, за исключением необходимости проведения регистрационных клинических исследований надлежащего дизайна для получения статуса лекарственного средства. Так, продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (FAO) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложили следующие критерии к пробиотикам, которые могут применяться в пищевой промышленности [8]: безопасность, включающая фенотипическую стабильность, жизнеспособность в условиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) человека, наличие исследований эффективности пробиотических штаммов *in vitro*, наличие клинических испытаний с участием людей. В свою очередь, FDA присваивает специальный статус GRAS (Generally Recognized As Safe) пробиотикам, которые используются в качестве БАД к пище или в другой пищевой продукции. Этот статус подразумевает, что данные пробиотики безопасны и их можно без ограничений использовать в пищевой промышленности. С основными требованиями и веществами, которым присвоен данный статус, можно ознакомиться на официальном сайте [9].

В России безопасность пробиотических штаммов в качестве БАД к пище регулируется Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». В регламенте прописано, что пробиотические микроорганизмы должны быть представителями нормального кишечного микробиоценоза здорового че-

ловека, быть непатогенными и нетоксигенными, а их содержание должно быть не менее 10^9 КОЕ в 1 г или 1 мл пищевой продукции.

Эффективность пробиотиков при различных заболеваниях

Об эффективности пробиотиков свидетельствуют результаты ряда рандомизированных клинических исследований и метаанализов. Следует подчеркнуть, что пробиотики, даже относящиеся к одному роду, по-разному влияют на организм человека. В связи с этим нельзя переносить полезные свойства какого-либо штамма на других представителей этого рода микроорганизмов, т.е. полезные эффекты пробиотиков являются штаммоспецифичными. Было отобрано несколько метаанализов, рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, а также некоторые исследования с разными уровнями доказательности, в которых оценивалась эффективность пробиотиков, в составе которых были различные штаммы бифидо- и лактобактерий. Пробиотики были как монокомпонентными, которые содержали в своем составе представителей одного штамма, так и комбинированными, содержащими сразу несколько штаммов.

Основные клинические исследования, доказывающие эффективность различных препаратов, содержащих пробиотические штаммы из родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, приведены в таблице.

Пробиотики наиболее часто применяются в качестве лечения или дополнения к лечению при различных заболеваниях органов ЖКТ. В проведенном недавно метаанализе оценивали эффект от терапии *B. infantis* 35624 при синдроме раздраженного кишечника (СРК) [10]. СРК является одним из наиболее распространенных заболеваний кишечника, которое проявляется дискомфортом в животе, болью, функциональными расстройствами [20, 21]. Ежегодная стоимость лечения СРК в США оценивается в сумму от 1,7 до 10 млрд долларов на прямые медицинские расходы и около 20 млрд долларов на непрямые [22]. Механизм возникновения СРК остается неизвестным. Однако недавно было высказано предположение, что изменения в микробиоте кишечника, которые приводят ко множеству дисфункций, могут быть одним из возможных этиологических механизмов [23, 24]. В метаанализы авторами были включены рандомизированные контролируемые исследования, в которых были следующие критерии: у всех пациентов СРК соответствовал Римским критериям I, II, III, сравнение производилось с плацебо, возраст пациентов старше 15 лет, наблюдение за пациентами длилось не менее 1 нед. В этих исследованиях оценивали уменьшение выраженности таких симптомов, как абдоминальная боль, вздутие, тяжесть, а также удовлетворенность пациента проводимым лечением. Выраженность симптомов, а также удовлетворенность пациента лечением оценивали, используя специальные шкалы. Всего было отобрано 5 исследований, общее количество

пациентов составило 666. После оценки всех имеющихся данных и проведения статистического анализа авторами данного метаанализа были получены следующие результаты: при лечении комбинированными пробиотиками, в составе которых имеются пробиотические штаммы *B. animalis* DN 173010, *B. infantis* 35624 и *B. breve* Bb99, отмечалось значительное облегчение симптомов СРК без значительных побочных эффектов, в то время как монокомпонентный пробиотик, который содержал лишь один штамм *B. infantis* 35624, не продемонстрировал значимого эффекта [10]. В.Ж. Lee и Y.T. Bak [11] в обзорной статье резюмировали данные некоторых контролируемых исследований у пациентов с СРК, которые применяли пробиотики. Авторы отметили, что монокомпонентные пробиотики чаще всего не оказывали значимого эффекта по сравнению с плацебо, исключением был штамм *B. infantis* 35624 [25]. В других исследованиях, в которых применялись комбинированные пробиотики, отмечалась клиническая эффективность в виде уменьшения боли, вздутия живота, метеоризма. В составе таких пробиотиков чаще всего содержались *L. acidophilus* (NCIMB 30157 и NCIMB 30156), *B. breve* Bb99, *B. bifidum* BGN4. Учитывая все вышеизложенное, можно прийти к выводу, что пробиотики при СРК оказывают положительное влияние только в том случае, если в их составе одновременно содержатся и лакто- и бифидобактерии или несколько штаммов бифидобактерий, в то время как монокомпонентные пробиотики не продемонстрировали значимого клинического эффекта. Однако авторы метаанализа отмечают, что остается много спорных вопросов, касающихся роли пробиотиков в качестве дополнительной терапии СРК. Необходимо понимание того, какие штаммы, в какой дозе и сколько по продолжительности следует применять, чтобы добиться оптимального результата. Для решения этих вопросов необходимы более крупные клинические исследования с использованием надлежащих диагностических критериев.

M.I. Martinez-Martinez и соавт. проанализировали эффективность пробиотиков при хронических запорах у людей пожилого возраста [12]. Примерно 14% пожилого населения в мире страдает этим недугом [26]. Стандартными средствами терапии не всегда удается справиться с этим функциональным кишечным нарушением, вследствие чего ухудшается качество жизни, что проявляется психологическим стрессом, уменьшением социальной активности, снижением работоспособности и т.д. [27]. Кроме того, по ежегодным оценкам на диагностику и лечение тратится до 7 млрд долларов в год [28], при этом, как уже было сказано выше, лечение не всегда успешное. Авторы отобрали из 475 проанализированных статей 9, которые соответствовали критериям включения, – 4 плацебо-контролируемых исследования и 5 наблюдательных отчетов. После тщательного анализа было отмечено, что введение пероральных форм пробиотиков значительно снизило количество запоров у пожилых людей: на 20–40% по сравнению с контрольными группами, получавшими плацебо без пробиотика. В исследованиях, в которых была отмечена наибольшая эффективность, в составе

Обобщенные сведения о клинической эффективности препаратов, содержащих пробиотические штаммы родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*
 Summary information about clinical efficacy of pharmaceutical preparations containing probiotic strains of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*

Штамм Strain	Клиническая эффективность Clinical efficacy	Тип исследования (класс доказательности) Type of clinical trial (class of evidence)
<i>B. infantis</i> 35624, <i>B. breve</i> Bb99, <i>B. bifidum</i> BGN4, <i>L. acidophilus</i> (NCIMB 30157 and NCIMB 30156)	В качестве дополнительного средства к терапии синдрома раздраженного кишечника	Метаанализ (IA) [10], обзорная статья (IIA) [11]
<i>B. breve</i> Bb99, <i>B. longum</i> BB536H	Лечение хронического запора у пожилых пациентов	Систематический обзор (4 метаанализа, 5 наблюдений, IIB) [12]
<i>L. rhamnosus</i> GG	Лечение неспецифического язвенного колита	Экспериментальное исследование (IIIC) [13]
<i>L. acidophilus</i> La5, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> LA1	В качестве дополнительного средства для эрадикации <i>H. pylori</i> у взрослых	Метаанализ (IA) [14]
<i>L. rhamnosus</i> GG и <i>L. acidophilus</i> LA1	В качестве дополнительного средства для эрадикации <i>H. pylori</i> у детей	Метаанализ (IA) [15]
<i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactis</i> BB-12	Профилактика колоректального рака	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (IIB) [16]
<i>L. rhamnosus</i> GR-1 и <i>L. reuteri</i> RC	В качестве дополнительного средства к терапии бактериального вагиноза	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (IIB) [17]
<i>L. rhamnosus</i> GR-1 и <i>L. fermentum</i> RC-14		Обзорная статья (IIA) [18]
<i>S. thermophilus</i> TH4 и <i>B. lactis</i> BB-12	Для нормализации кишечной микрофлоры у детей с лактазной недостаточностью и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке	Двойное плацебо-контролируемое исследование (IIIC) [19]

пробиотиков были штаммы *B. infantis* 35624, *B. breve* Bb99 и *B. longum* BB536H, причем наибольшая эффективность была у пробиотиков, в составе которых были *B. longum* BB536H. Результаты данного обзора показывают, что добавление пробиотика, содержащего *B. longum* BB536H, может являться средством для лечения хронических запоров у пожилых людей [12]. Также показана целесообразность использования пробиотических препаратов в терапии воспалительных заболеваний кишечника, в частности неспецифического язвенного колита (НЯК). В исследовании С. Pagnini и соавт. (2018 г.) оценивалась способность *L. rhamnosus* GG к адгезии к воспаленному кишечному эпителию и проявлять противовоспалительные свойства [13]. В эксперименте *ex vivo* были включены 98 участников (68 пациентов с НЯК и 30 здоровых людей). Были собраны биоптаты слизистой кишки, на которых оценивалась способность *L. rhamnosus* GG адгезироваться и проявлять противовоспалительные свойства. В модели *ex vivo* у *Lactobacillus rhamnosus* GG отмечалась постоянная адгезия к эпителию дистального и проксимального отделов толстой кишки у здоровых пациентов и пациентов с НЯК с тенденцией к более высоким концентрациям в дистальном отделе. Кроме того, в биоптатах слизистой кишечника от пациентов с НЯК было обнаружено снижение экспрессии фактора некроза опухоли (TNF α) и IL-17, что свидетельствует о противовоспалительной активности пробиотика.

В клиническое исследование были включены 42 пациента (20 пациентов с НЯК, 22 здоровые), которые принимали перорально монокомпонентный пробиотик, в составе которого были *L. rhamnosus* GG, в течение 7 дней. После недельного приема препарата адгезия к слизистой оболочке толстой кишки была оценена с по-

мощью полимеразной цепной реакции и была сравнена с контрольной биопсией от пациентов, которые не принимали препарат. В результате *in vivo* *L. rhamnosus* GG обнаруживались в толстой кишке только у тех пациентов, которые принимали пробиотик. Пациенты, которые принимали двойную дозу препарата, имели повышенную концентрацию бактерий в слизистой оболочке и выраженное снижение экспрессии TNF α и IL-17 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,005$). В конечном итоге в обеих моделях была продемонстрирована выраженная способность *L. rhamnosus* GG адгезироваться на воспаленной слизистой и оказывать противовоспалительную активность [13].

Пробиотики показывают неплохую эффективность в качестве дополнительной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori*. В России число людей, инфицированных *H. pylori*, составляет 78,5% (67,1–89,9%) [29]. Современные схемы эрадикационной терапии становятся все более неэффективными ввиду развития у *H. pylori* резистентности к основным антимикробным препаратам, таким как кларитромицин на 17,6% и метронидазол на 45–50% [30]. Хотя эксперты Торонтского консенсуса (Маастрихт V) высказались против рутинного применения пробиотиков для снижения побочных эффектов и повышения эффективности эрадикации, они не могли не отметить положительный эффект отдельных пробиотиков (*Lactobacillus* spp.) на снижение побочных эффектов во время проведения эрадикационного лечения [31]. Например, J. Tong и соавт. [14] в метаанализе оценивали показатели эрадикации и побочные эффекты при добавлении пробиотиков к стандартной терапии. После отбора и статистического анализа авторы пришли к выводу, что показатель эрадикации

H. pylori составил 83,6% (95% ДИ 80,5–86,7) для пациентов, принимавших пробиотики, и 74,8% (95% ДИ 71,1–78,5) для тех, кто их не принимал. Общее количество побочных эффектов составило 24,7% для тех, кто принимал пробиотики (95% ДИ 20,0–29,4), и 38,5% для тех, кто их не принимал (95% ДИ 33,0–44,1). Наиболее частыми пробиотическими штаммами, которые применялись в составе препаратов, были *L. acidophilus* La5, *L. rhamnosus* GG [14].

H. pylori поражает не только взрослых, но и детей. Инфекция *H. pylori* у детей преимущественно распространена в развивающихся странах Африки, Азии и Южной Америки. В развитых странах частота инфицирования *H. pylori* среди детей составляет 1,2–12,2%. Низкий социально-экономический статус и высокая плотность населения являются наиболее значимыми факторами риска заражения *H. pylori* у детей [32]. В проведенном мета-анализе [15] было показано, что добавление пробиотиков к стандартной терапии увеличивает эрадикацию *H. pylori* по сравнению с теми детьми, которые не получали пробиотики (84,0% у принимающих пробиотики детей, 71,4% у не принимающих пробиотики детей, 95% ДИ 1,07–1,33). Так же, как и у взрослых, пробиотики состояли в основном из *Lactobacillus* GG, *L. acidophilus* LA1. Учитывая результаты метаанализов, можно прийти к выводу, что наиболее эффективными и безопасными пробиотиками как у взрослых, так и у детей в качестве дополнительной терапии *H. pylori* могут выступать *L. rhamnosus* GG и *L. acidophilus* LA1 [15].

Пробиотики активно изучаются в качестве препаратов для лечения и профилактики колоректального рака. Во всем мире колоректальный рак является третьим среди наиболее часто диагностируемых видов онкопатологии у мужчин и вторым из самых распространенных видов рака у женщин [33]. Было проведено несколько исследований, в которых одним из факторов риска образования колоректального рака являлось нарушение микробиоты кишечника [34, 35]. Недавние исследования показали, что микробиом здорового человека значительно отличается от микробиома пациента с колоректальным раком [36]. Пробиотики привлекательны в качестве потенциального дополнительного средства лечения колоректального рака после хирургического, лучевого или химического вмешательства, потому что они достаточно дешевые и не имеют побочных действий. Например, в исследовании с участием 168 пациентов, обследованных после оперативного лечения колоректального рака, у пациентов, получавших поликомпонентный пробиотик, состоявший из *L. acidophilus* LA-5, *L. plantarum*, *B. lactis* BB-12, *Saccharomyces boulardii*, была значительно снижена частота всех основных послеоперационных осложнений по сравнению с группой плацебо (28,6 против 48,8%, $p=0,010$) [16]. Тем не менее проспективные исследования, оценивающие клинический эффект применения пробиотиков у больных колоректальным раком, в настоящее время немногочисленны, и необходимо больше доказательств для подтверждения эффективности пробиотиков.

Несмотря на то, что пробиотики чаще всего применяются для лечения различных заболеваний органов ЖКТ, они показывают свою эффективность и при заболеваниях других органов и систем. Так, пробиотики неплохо зарекомендовали себя в качестве дополнительной терапии такого заболевания, как бактериальный вагиноз. Бактериальный вагиноз – клинический полимикробный невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микробиоты влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов, например *Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *G. vaginalis* и др. [37]. Было проведено множество исследований, в которых отмечено, что при добавлении к антибактериальной терапии как пероральных, так и вагинальных форм пробиотиков, содержащих лактобациллы, достоверно увеличивался процент пациенток, достигающих полного выздоровления. Например, К. Anukam и соавт. [17] в своем исследовании показали, что группа женщин, которые дополнительно к стандартной терапии получали перорально капсулу, содержащую *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC, в 88% случаев достигали полного излечения, в то время как контрольная группа, не получавшая пробиотик, достигала излечения лишь в 40% случаев ($p<0,001$). А. Нотаюони и соавт. в своей обзорной статье пришли к выводу, что как пероральные, так и вагинальные формы лактобацилл, особенно *L. rhamnosus* GR-1 и *L. fermentum* RC-14, в качестве адьюванта к стандартной терапии значительно увеличивают количество выздоровевших, нормализуют микрофлору влагалища, а также предотвращают рецидивы бактериального вагиноза [18].

Использование пробиотиков в различных видах пищевой продукции, включая биологически активные добавки к пище

Как уже было сказано выше, для того, чтобы пробиотик мог применяться в пищевой продукции, в том числе в составе БАД к пище, ему должен быть присвоен специальный статус GRAS. В России данный статус не присваивается, но в статье 4 «Определения» ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», а также в Методических указаниях 2.3.2.2789-10 «Методические указания по санитарно-эпидемиологической оценке безопасности и функционального потенциала пробиотических микроорганизмов, используемых для производства пищевых продуктов», утвержденных Главным государственным санитарным врачом РФ 06.12.2010, изложены основные требования к используемым штаммам в составе пищевой продукции, включая БАД к пище. Кроме этого, согласно современным требованиям, пробиотические бактерии должны находиться в живом виде и в большом количестве, сохранять жизнеспособ-

ность на протяжении всего срока хранения продукта, выживать в ЖКТ человека, а также быть безопасными и быть способными приносить пользу здоровью человека [38].

Первый пробиотик, который был использован компанией «Chr. Hansen» для производства пробиотических молочных продуктов, – *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 ATCC 25 527 [39]. В настоящее время из-за выраженной способности вызывать ферментацию молочных продуктов, отсутствия влияния на органолептические свойства продуктов штамм BB-12 стал одним из наиболее востребованных в пищевой промышленности. *Streptococcus thermophilus* TH4 – единственный вид термофильных молочных кокков, который используется в пищевой промышленности, в частности в качестве закваски при производстве йогурта, сметаны, ряженки, некоторых видов сыров [40]. *S. thermophilus* способен поглощать и перерабатывать лактозу, а значит, может быть эффективен при лактазной недостаточности [19]. Кроме того, *S. thermophilus* способен снижать рН химуса, тем самым оказывая бактерицидный эффект в отношении патогенной флоры, и усиливать адгезию бифидобактерий BB-12 к кишечному эпителию [41]. *S. thermophilus* TH4 часто включают в состав комбинированных пробиотических препаратов. Были опубликованы исследования по комбинированному применению *S. thermophilus* TH4 и *B. lactis* BB-12 у 67 детей в возрасте от 1 до 4 мес со вторичной лактазной недостаточностью и избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке [19]. Все пациенты были разделены на 2 группы: основная группа получала содержащую эти микроорганизмы БАД к пище и сорбент, пациенты контрольной группы получали лактозосодержащий пробиотик, ферментные препараты и сорбент. В результате у пациентов основной группы в период с 9-х по 16-е сутки зарегистрировано купирование симптомов лактазной недостаточности, в то время как в контрольной группе к 15-м суткам показатели копрограммы имели незначительные изменения [19].

Среди лактобактерий самым изученным и применяемым пробиотиком считается *L. rhamnosus* ATCC 53103 (синонимы *Lactobacillus* GG и LGG). Он был выделен из кишечника здорового человека в 1983 г. и запатентован в 1985 г. S. Gorbach и B. Goldin (аббревиатура GG в наименовании штамма взята от первых букв их фамилий) [41]. В патенте и в более поздних публикациях S. Gorbach и B. Goldin отмечают, что данный штамм устойчив к воздействию соляной кислоты желудочного сока и желчи, поэтому после приема внутрь *L. rhamnosus* GG остается жизнеспособным при прохождении через ЖКТ, обладает высокой способностью к адгезии к эпителию слизистой оболочки кишки и продуцирует молочную кислоту [42]. *Lactobacillus rhamnosus* разрешен к использованию в пищевой промышленности. В настоящее время выпускается большое количество различных йогуртов, кисломолочных продуктов и напитков, содержащих *Lactobacillus rhamnosus* GG. Примечательно, что *L. rhamnosus* GG способен

оказывать опосредованное влияние на иммунную систему – стимулировать выработку иммуноглобулинов к некоторым инфекционным агентам, повышать активность CD4⁺-Т-лимфоцитов [43].

Анализ БАД к пище, входящих в Реестр продукции, прошедшей госрегистрацию (сайт Роспотребнадзора), показал, что большинство из зарегистрированных в нашей стране добавок на данный момент являются многокомпонентными, имеют в своем составе несколько пробиотических штаммов.

В последнее время производителями БАД к пище большое внимание уделяется инновационным подходам, повышающим выживаемость полезных бактерий и позволяющим длительное время сохранять бифидо- и лактобактерии, которые чувствительны к факторам внешней и внутренней среды и могут легко подвергаться воздействию при производстве, хранении и приеме препарата. Для этого разрабатываются технологии двойного покрытия и высвобождения. Так, компания «Юнифарм» в новом пробиотике в качестве внешнего слоя оболочки, которая защищает молочнокислые бактерии от влаги, тепла и механического давления в процессе производства, хранения и транспортировки, использует гидроколлоидную полисахаридную матрицу. Внутренний слой оболочки, состоящий из белков и пептидов, защищает лакто- и бифидобактерии от желудочного сока и желчных солей в желудке и двенадцатиперстной кишке, обеспечивая их доставку в тонкую кишку. При попадании в кишку с нейтральной средой активизируется рН-зависимый механизм высвобождения бактерий.

В БАД к пище нового поколения используется сочетание различных видов пробиотических микроорганизмов: бифидобактерий *Bifidobacterium longum* (CBT BG7), *Bifidobacterium lactis* (CBT BL3), *Bifidobacterium bifidum* (CBT BF3), лактобактерий *Lactobacillus acidophilus* (CBT LA1), *Lactobacillus rhamnosus* (CBT LR5), молочнокислых бактерий *Streptococcus thermophilus* (CBT ST3), с включением пребиотиков (фруктоолигосахариды) и других биологически активных веществ (витамин С и др.). При отсутствии в составе лактозы, производных молока и казеина такие продукты могут применяться при непереносимости лактозы и аллергии на молочные продукты.

Заключение

Большинство пробиотических препаратов имеет регистрационный статус лекарственного средства или БАД к пище, которые разрешены к применению в соответствии с требованиями FAO/ВОЗ, FDA, Всемирной организации гастроэнтерологов. В России к нормативно-правовым документам, которые регулируют пробиотики как лекарственные средства, можно отнести Государственную фармакопею. В случае если пробиотики применяются как БАД к пище, таким документом выступает Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». В ряде клини-

ческих исследований продемонстрирована безопасность и эффективность большого количества штаммов пробиотиков, в том числе *B. breve* Bb99, *B. lactis* BB-12, *B. infantis* 35624, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* LA1 и др. В лечении многих заболеваний, таких как СРК, ко-

лоректальный рак и др., использование поликомпонентных пробиотиков более предпочтительно, чем использование монокомпонентных. Научные исследования по дальнейшему изучению свойств пробиотиков активно продолжаются.

Сведения об авторах

Дроздов Владимир Николаевич (Vladimir N. Drozdov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: vndrozdov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Астаповский Александр Алексеевич (Aleksandr A. Astapovskiy) – клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: al.astapovskii@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7430-3341>

Сереброва Светлана Юрьевна (Svetlana Yu. Serebrova) – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: svetasurebrova@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-7163-7119>

Лазарева Наталья Борисовна (Lazareva Natalia B.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: natalia.lazareva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Ших Евгения Валерьевна (Evgenia V. Shikh) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: chih@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Литература

- Lilly D., Stillwell R. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms // *Science*. 1965. Vol. 147, N 3659. P. 747–748. DOI: 10.1126/science.147.3659.747.
- Ventura M., Turrone F., Sinderen D. Bifidobacteria of the human gut: Our special friends. Diet-microbe interactions in the gut. Effects on human health and disease. 2015. P. 41–51. DOI: 10.1016/B978-0-12-407825-3.00004-6. URL: https://books.google.ru/books?id=MQR0AwAAQBAJ&pg=PA41&lpg=PA41&dq=DOI.org/10.1016/B978-0-12-407825-3.00004-6&source=bl&ots=iwaetdsOps&sig=ACfU3U2bWnMOggCwkEb6Yv_BhwvRyzGXSQ&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewjNwL7q6ovoAhWpxMQBHUFrBQMq6AEwAXoECAsQAQ#v=onepage&q=DOI.org%2F10.1016%2FB978-0-12-407825-3.00004-6&f=false
- De Angelis M., Gobbetti M. *Lactobacillus* Spp.: general characteristics // Reference Module in Food Science. Elsevier, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-08-100596-5.00851-9.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. February 2017. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
- Degnan F.H. The US Food and Drug Administration and Probiotics: Regulatory Categorization // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 46, suppl. 2. P. S133–S136. DOI: 10.1086/523324.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11, N 8. P. 506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- URL: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/>
- FAO/WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. URL: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
- Fda.gov [Electronic resource]. Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. URL: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.
- Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35 624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* 2017. Vol. 33, N 7. P. 1191–1197. DOI: 10.1080/03007995.2017.1292230.
- Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011. Vol. 17, N 3. P. 252–266. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.252.
- Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2017. Vol. 71. P. 142–149. DOI: 10.1016/j.archger.2017.04.004.
- Pagnini C., Corleto V.D., Martorelli M., Lanini C., D’Ambra G., Di Giulio E. et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study // *World J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 24, N 41. P. 4652–4662. DOI: 10.3748/wjg.v24.i41.4652.
- Tong J., Ra Z., She J., Zhan C., Xiao S. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 25, N 2. P. 155–168. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
- Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. J. Pediatr.* 2019. Vol. 178, N 1. P. 7–16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z.
- Kotzampassi K., Stavrou G., Damoraki G., Georgitsi M., Baudanis G., Tsousi G. et al. A four-probiotics regimen reduces postop-

- erative complications after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *World J. Surg.* 2015. Vol. 39. P. 2776–2783. DOI: 10.1007/s00268-015-3071-z.
17. Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G., Bruce A.W. et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial // *Microbes Infect.* 2006. Vol. 8. P. 1450–1454. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.01.003.
 18. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Ghalibaf M., Mortazavian A.M. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review // *J. Low Genit. Tract Dis.* 2014. Vol. 18, N 1. P. 79–86. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
 19. Тарасова Л.А., Данилова В.Н., Воронина Л.Н. Опыт коррекции нарушения баланса микробиоты кишечника у младенцев на фоне вторичной лактазной недостаточности // *Педиатрическая фармакология.* 2011. Т. 8, № 4. С. 122–124.
 20. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 123. P. 2108–2131. DOI: 10.1053/gast.2002.37095.
 21. Spiller R., Aziz Q., Creed F., Emmanuel A., Houghton L., Hungin P. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut.* 2007. Vol. 56, N 12. P. 1770–1798. DOI: 10.1136/gut.2007.119446.
 22. Hulisz D. The burden of illness of irritable bowel syndrome: current challenges and hope for the future // *J. Manag. Care Pharm.* 2004. Vol. 10, N 4. P. 299–309. DOI: 10.18553/jmcp.2004.10.4.299.
 23. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O., Chang Y.H., Packey C.D., Sartor R.B. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 301. P. G799–G807. DOI: 10.1152/ajpgi.00154.2011.
 24. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* 2012. Vol. 24, N 6. P. 521–530.e248. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x.
 25. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O'Mahony L. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 1581–1590. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x.
 26. Soares N., Ford A. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106, N 9. P. 1582–1591; quiz P. 1581, 1592. DOI: 10.1038/ajg.2011.164.
 27. Dennison C., Prasad M., Lloyd A., Bhattacharyya S.K., Dhawan R., Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation // *PharmacoEconomics.* 2005. Vol. 23, N 5. P. 461–476. DOI: 10.2165/00019053-200523050-00006.
 28. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation // *Can. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 25, suppl. B. P. 11B–15B. DOI: 10.1155/2011/974573.
 29. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 153, N 2. P. 420–429. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 30. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., Manes G., Vannella L., Panella C. et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review // *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010. Vol. 19, N 4. P. 409–414.
 31. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции // *Consilium Medicum.* 2017. № 8.1. С. 8–27.
 32. Mehrabani S. *Helicobacter pylori* infection in children: a comprehensive review // *Maedica (Buchar).* 2019. Vol. 14, N 3. P. 292–297. DOI: 10.26574/maedica.2019.14.3.292.
 33. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
 34. Peterson C.T., Sharma V., Elmén L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Vol. 179, N 3. P. 363–377. DOI: 10.1111/cei.12474
 35. Muszer M., Noszczyńska M., Kasperkiewicz K. et al. Human microbiome: when a friend becomes an enemy // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015. Vol. 63, N 4. P. 287–298. DOI: 10.1007/s00005-015-0332-3.
 36. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H. et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing analyses // *Oncol. Rep.* 2016. Vol. 35. P. 325–333. DOI: 10.3892/or.2015.4398.
 37. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд., испр. и доп. / Состав экспертного совета Российского общества акушеров-гинекологов. Москва, 2019. ISBN-978-5-89084-052-3.
 38. Fuller R. Probiotic foods. Current use and future developments // *Int. Food Inqred.* 1993. Vol. 3. P. 23–26.
 39. 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. Vol. 2. P. 92–110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092.
 40. Зимняков В.М., Гаврюшина И.В. Заквасочная культура – технологический инструмент высококачественных молочных продуктов // *Инновационная техника и технология.* 2014. № 4. С. 8–12.
 41. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987. Vol. 31, N 8. P. 1231–1233. DOI: 10.1128/aac.31.8.1231.
 42. Gorbach S.L., Goldin B.R. *Lactobacillus* strains and methods of selection. US Patent. N 4839281.
 43. Doron S., Snyderman D.R., Gorbach S.L. *Lactobacillus* GG: bacteriology and clinical applications // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2005. Vol. 34, N 3. P. 483–498, ix. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.05.011.

References

1. Lilly D., Stillwell R. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965; 147 (3659): 747–8. DOI: 10.1126/science.147.3659.747.
2. Ventura M., Turroni F., Sinderen D. Bifidobacteria of the human gut: Our special friends. Diet-microbe interactions in the gut. Effects on human health and disease. 2015: 41–51. DOI: 10.1016/B978-0-12-407825-3.00004-6. URL: https://books.google.ru/books?id=MQR0AwAAQBAJ&pg=PA41&lpg=PA41&dq=D.OI.org/10.1016/B978-0-12-407825-3.00004-6&source=bl&ots=iwaetdsOps&sig=ACfU3U2bWnMOggCwkEb6Yv_BhwRyzGXsQ&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKewjNwL7q6ovoAhWpxMQBHUFrBQMq6AEWAx0ECAsQAQ#v=onepage&q=DOI.org%2F10.1016%2FB978-0-12-407825-3.00004-6&f=false
3. De Angelis M., Gobbetti M. *Lactobacillus* Spp.: general characteristics. In: Reference Module in Food Science. Elsevier, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-08-100596-5.00851-9.
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. February 2017. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>
5. Degan F.H. The US Food and Drug Administration and Probiotics: Regulatory Categorization. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 (suppl 2): S133–6. DOI: 10.1086/523324.
6. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G.R., Merenstein D.J., Pot B., et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11 (8): 506–14. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
7. URL: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/>
8. FAO/WHO. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada,

- April 30 and May 1, 2002. URL: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
9. Fda.gov [Electronic resource]. Generally Recognized as Safe (GRAS). 2019. URL: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>.
 10. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35 624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33 (7): 1191–7. DOI: 10.1080/03007995.2017.1292230.
 11. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011; 17 (3): 252–66. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.252.
 12. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017; 71: 142–9. DOI: 10.1016/j.archger.2017.04.004.
 13. Pagnini C., Corleto V.D., Martorelli M., Lanini C., D’Ambra G., Di Giulio E., et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (41): 4652–62. DOI: 10.3748/wjg.v24.i41.4652.
 14. Tong J., Ra Z., She J., Zhan C., Xiao S. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25 (2): 155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x.
 15. Fang H.R., Zhang G.Q., Cheng J.Y., Li Z.Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr.* 2019; 178 (1): 7–16. DOI: 10.1007/s00431-018-3282-z.
 16. Kotzampassi K., Stavrou G., Damoraki G., Georgitsi M., Basdanis G., Tsaousi G., et al. A four-probiotics regimen reduces postoperative complications after colorectal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *World J Surg.* 2015; 39: 2776–83. DOI: 10.1007/s00268-015-3071-z.
 17. Anukam K., Osazuwa E., Ahonkhai I., Ngwu M., Osemene G., Bruce A.W., et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect.* 2006; 8: 1450–4. DOI: 10.1016/j.micinf.2006.01.003.
 18. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S., Mohammad-Alizadeh-Charandabi S., Ghalibaf M., Mortazavian A.M., et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis.* 2014; 18 (1): 79–86. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.
 19. Tarasova L.A., Danilova V.N., Voronina L.N. Experience in the correction of the intestine microbiotadysdysbalance on the background of secondary lactase deficiency. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2011; 8 (4): 122–4. (in Russian)
 20. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 123: 2108–31. DOI: 10.1053/gast.2002.37095.
 21. Spiller R., Aziz Q., Creed F., Emmanuel A., Houghton L., Hungin P., et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut.* 2007; 56 (12): 1770–98. DOI: 10.1136/gut.2007.119446.
 22. Hulisz D. The burden of illness of irritable bowel syndrome: current challenges and hope for the future. *J Manag Care Pharm.* 2004; 10 (4): 299–309. DOI: 10.18553/jmcp.2004.10.4.299.
 23. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O., Chang Y.H., Packey C.D., Sartor R.B., et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 301: G799–807. DOI: 10.1152/ajpgi.00154.2011.
 24. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Siddle J.P., Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24 (6): 521–30.e248. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x.
 25. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., Bond Y., Charbonneau D., O’Mahony L., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1581–90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x.
 26. Soares N., Ford A. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (9): 1582–91; quiz P. 1581, 1592. DOI: 10.1038/ajg.2011.164.
 27. Dennison C., Prasad M., Lloyd A., Bhattacharyya S.K., Dhawan R., Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23 (5): 461–76. DOI: 10.2165/00019053-200523050-00006.
 28. Sanchez M.I., Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011; 25 (suppl B): 11B–5B. DOI: 10.1155/2011/974573.
 29. Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017; 153 (2): 420–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
 30. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., Manes G., Vannella L., Panella C., et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010; 19 (4): 409–14.
 31. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Maastricht V/Florentine consensus recommendations for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Consilium Medicum.* 2017; (8.1): 8–27. (in Russian)
 32. Mehrabani S. *Helicobacter pylori* infection in children: a comprehensive review. *Maedica (Buchar).* 2019; 14 (3): 292–7. DOI: 10.26574/maedica.2019.14.3.292.
 33. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
 34. Peterson C.T., Sharma V., Elmén L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.* 2014; 179 (3): 363–77. DOI: 10.1111/cei.12474
 35. Muszer M., Noszczyńska M., Kasperkiewicz K., et al. Human microbiome: when a friend becomes an enemy. *Arch Immunol Ther Exp.* 2015; 63 (4): 287–98. DOI: 10.1007/s00005-015-0332-3.
 36. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H., et al. Comparison of human gut microbiota in control subjects and patients with colorectal carcinoma in adenoma: terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing analyses. *Oncol Rep.* 2016; 35: 325–33. DOI: 10.3892/or.2015.4398.
 37. Prilepskaya V.N., Kira E.F., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the female genital tract. 2nd ed. correct. and suppl. In: Members of the expert Council of the Russian society of obstetricians and gynecologists. Moscow, 2019. ISBN-978-5-89084-052-3. (in Russian)
 38. Fuller R. Probiotic foods. Current use and future developments. *Int Food Ingrid.* 1993; 3: 23–6.
 39. 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.
 40. Zimnyakov V.M., Gavryushina I.V. Impact on technological properties of prebiotics dairy and meat products. *Innovatsionnaya tekhnika i tekhnologiya* [Innovative Equipment and Technology]. 2014; (4): 8–12. (in Russian)
 41. Silva M., Jacobus N.V., Deneke C., Gorbach S.L. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31 (8): 1231–3. DOI: 10.1128/aac.31.8.1231.
 42. Gorbach S.L., Goldin B.R. *Lactobacillus* strains and methods of selection. US Patent. N 4839281.
 43. Doron S., Snyderman D.R., Gorbach S.L. *Lactobacillus* GG: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34 (3): 483–98, ix. DOI: 10.1016/j.gtc.2005.05.011.