

КАРЛОС ЛИФШИЦ¹, доктор медицины, И.Н. ЗАХАРОВА², д.м.н., профессор, Ю.А. ДМИТРИЕВА², к.м.н.¹ Больница Italiano, Буэнос-Айрес, Аргентина² Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Кишечный микробиом играет существенную роль в регуляции моторики кишечника, оказывает определенное влияние на функционирование иммунной системы, течение метаболических процессов, а также формирование некоторых аспектов поведения. Имеются данные о том, что материнская микрофлора способна оказывать влияние на плод путем транслокации бактерий или бактериальных частиц через плацентарный барьер, хотя, безусловно, основная колонизация кишечника младенца происходит в процессе естественных родов под воздействием вагинальной и кишечной флоры матери. У детей, рожденных путем операции кесарева сечения, нормальный процесс колонизации кишечника нарушается, что может определять более высокий риск развития у них в дальнейшем некоторых иммуноопосредованных заболеваний, а также сахарного диабета 1-го типа и ожирения. Изменения в составе фекальной микрофлоры, которые принято называть дисбиозом, часто пытаются корректировать применением пробиотиков. В дополнение к хорошо известным эффектам пробиотиков в лечении острой диареи у детей данные препараты в настоящее время все чаще используются для профилактики некротизирующего энтероколита новорожденных, несмотря на то что доказательств эффективности их рутинного применения недостаточно. Ряд исследований продемонстрировали, что некоторые пробиотики могут быть эффективными в профилактике атопических заболеваний, предотвращении и лечении антибиотик-ассоциированной диареи, сокращении частоты и тяжести некротизирующего энтероколита, купировании младенческих колик и терапии запоров. Учитывая роль микробиоты в развитии ожирения, некоторые пробиотики были использованы и показали свою эффективность в снижении веса. Относительно недавно начали применять трансплантацию фекальной микрофлоры для лечения *Clostridium difficile*-инфекции и воспалительных заболеваний кишечника. В настоящем обзоре обсуждаются актуальные данные о кишечной микробиоте, ее становлении, функциях, нарушениях состава и возможных способах их коррекции.

Ключевые слова: микробиота кишечника, колонизация кишечника, пробиотики, трансплантация фекальной микробиоты.

CARLOS LIFSHITZ¹, MD, I.N. ZAKHAROVA², MD, Prof., Y.A. DMITRIEVA², PhD in medicine¹ Italiano Hospital, Buenos-Aires, Argentina² Russian Medical Post-Graduate Academy, Moscow

EFFECT OF INTESTINAL MICROBIOME IN NORM AND PATHOLOGY ON HUMAN HEALTH

The intestinal microbiome plays a significant role in the regulation of peristalsis, exerts some influence on the functioning of the immune system, course of metabolic processes and formation of some aspects of behavior. There is evidence that maternal microflora can exert an influence on the fetus by translocation of bacteria or bacterial particles through the placental barrier, although, of course, the main colonization of the intestine of the infant occurs in the process of natural childbirth under the influence of the vaginal and intestinal flora of the mother. In children born by cesarean section the normal colonization of the gut is disturbed, which can determine a higher risk of developing in the future of some immune-mediated diseases, Type 1 diabetes mellitus and obesity. Medical men often try to adjust dysbiosis or changes in the composition of the fecal microflora called dysbiosis by the use of probiotics. In addition to the well-known effects of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children, these drugs currently are being increasingly used for prevention of necrotizing enterocolitis of the newborn, despite the fact that evidence of the effectiveness of their routine use is not sufficient. A number of studies have shown that some probiotics may be effective in the prevention of atopic diseases, prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea, reducing the frequency and severity of necrotizing enterocolitis, relief of infant colic, and therapy of constipation. Given the role of microbiota in the development of obesity, some probiotics have been used and showed their effectiveness in weight loss. The fecal microflora transplantation was introduced relatively recently to treat *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. In this review we discuss current data on the intestinal microbiota, its formation, functions, disturbance of the composition and possible ways of their correction.

Key words: gut microbiota, intestinal colonization, probiotics, fecal microbiota transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Микробиом человека включает в себя бактерии, грибы и археи, присутствующие на поверхности и в глубоких слоях кожи, конъюнктиве, в слюне, на слизистой оболочке полости рта и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). У взрослого человека количество бактериальных клеток

примерно в 10 раз превышает число его собственных, при этом большая их часть (около 70%) находится в ЖКТ, составляя 10^{10} – 10^{12} КОЭ/г фекалий [1].

Принимая во внимание роль бактерий в регуляции множества физиологических процессов в организме, микробиоценоз стали рассматривать как составляющую генома человека. Это привело к образованию термина

«микробиом», обозначающего совокупный геном микроорганизмов, обитающих в определенной среде. Термин «дисбиоз» можно отнести к нежелательным изменениям в микробиоме, приводящим к дисбалансу между комменсалами и патогенными бактериями, а также повышенному риску развития иммуноопосредованных и аллергических патологических состояний. Дисбиоз может быть результатом нарушения колонизации кишечника у младенцев вследствие оперативных родов или искусственного вскармливания, а также явиться результатом антибактериальной терапии. В настоящее время дисбиоз признан причиной многих патологических состояний со стороны ЖКТ, а также системных заболеваний человека. Нормальная микробиота демонстрирует собой большое видовое разнообразие и способна противостоять изменениям в условиях физиологического стресса. В то же время патологическая микробиота определяется как менее разнообразная, с меньшим количеством «полезных» бактерий и/или наличием патогенов.

Процесс формирования кишечного микробиома начинается еще во внутриутробном периоде. Известно, что пренатально материнские иммунные клетки способны проникать через плаценту и определять формирование иммунного ответа у плода. Это, в свою очередь, инициирует процесс микробной колонизации в раннем детстве [2]. В дальнейшем на формирование кишечной микрофлоры и преобразование ее во взрослый тип оказывают влияние средовые факторы, среди которых ведущее значение принадлежит характеру вскармливания.

ПРОЦЕСС КОЛОНИЗАЦИИ И РАЗВИТИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиом ЖКТ формирует тесную взаимосвязь с кишечным эпителием и лимфоидной тканью, стимулируя развитие как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [3, 4]. Естественный процесс колонизации кишечника лежит в основе формирования оральной толерантности – физиологического снижения активности клеточного и гуморального иммунитета по отношению к бактериям-комменсалам и небактериальным антигенам, поступающим перорально [5]. Данный процесс обеспечивает возможность восприятия чужеродных белков. В исследованиях было продемонстрировано, что оральная толерантность не формируется у стерильных животных [6]. Для запуска данного процесса необходимо обеспечить исходно стерильным животным нормальный процесс колонизации кишечника в неонатальном периоде [7]. В распознавании бактериального воздействия и формировании про- или противовоспалительного ответа важную роль играют Toll-подобные рецепторы (TLR), которые способны идентифицировать специфические микробные компоненты, такие как липополисахариды и липотейхоевая кислота, различать симбиотические и патогенные бактерии и инициировать иммунный ответ при проникновении патогенов в слизистую оболочку кишечника [8]. Кроме того, TLR играют важную роль в поддержании эпителиального гомеостаза, защите эпителия от повреждения и восстановлении слизи-

стой оболочки [9]. Известно, что воздействие микробной ДНК внутриутробно способно приводить к изменению экспрессии генов, кодирующих Toll-подобные рецепторы в кишечнике плода. По этой причине возможность регуляции материнской микробиоты во время беременности может стать перспективным направлением в плане антенатальной профилактики ряда состояний, в частности атопических заболеваний.

Наиболее физиологичный процесс формирования микрофлоры отмечается у доношенных младенцев, рожденных естественным путем и находящихся на исключительно грудном вскармливании. Следы микроорганизмов, в т. ч. микробные ДНК и клеточные структуры кишечных бактерий, были обнаружены в плаценте, амниотической жидкости и плодных оболочках при физиологически протекающей доношенной беременности до начала родов при отсутствии разрыва плодных оболочек [10–13]. В то же время недоношенность, оперативные роды, неоднократное применение антибиотиков на первом году жизни, а также искусственное вскармливание могут негативно повлиять на раннюю микробную колонизацию и состояние здоровья ребенка в последующем [14]. Так, Grönlund MM с соавт. наблюдали задержку колонизации *Bifidobacteria* и *Bacteroides fragilis* у детей, рожденных путем кесарева сечения, по сравнению с младенцами, рожденными естественным путем. В возрасте 6 мес. показатель колонизации бактероидами у детей, рожденных оперативно, составил 36% по сравнению с 76% у рожденных естественным путем ($p = 0,009$). Наоборот, более высокий уровень колонизации *Clostridium perfringens* в возрасте 1 месяца наблюдался среди детей, рожденных путем кесарева сечения (57 и 17%, $p = 0,003$). В исследовании Eggesbo и соавт. описана достоверная взаимосвязь между аномальной микробной колонизацией, оперативными родами и повышением частоты астмы, аутоиммунных и других заболеваний в последующем [15].

Характер вскармливания и сроки введения прикорма также играют важную роль в формировании микробиома кишечника как в количественном, так и в качественном отношении [16]. В случае естественного вскармливания живые бактерии, содержащиеся в грудном молоке, выполняют роль пробиотиков, а неперевариваемые олигосахариды в составе углеводной фракции оказывают пребиотическое действие, являясь особой питательной средой для развития микробиоты. Известно, что грудное вскармливание ассоциировано с меньшим риском некротизирующего энтероколита, инфекций ЖКТ и дыхательных путей, снижением частоты астмы, гиперхолестеринемии, сахарного диабета 2-го типа и ожирения, а также с более высоким уровнем когнитивного развития ребенка [17]. Грудное молоко содержит множество пробиотических микроорганизмов, таких как молочнокислые бактерии, *Bifidobacteria*, *Staphylococci*, *Streptococci*, количество которых варьирует в диапазоне $10^3 - 10^5$ в мл грудного молока. Наличие *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* в грудном молоке имеет важное значение в процессе колонизации, поскольку данные микроорганизмы ответственны за активацию клеток, продуцирующих IgA в кишечнике в неонатальном периоде. *Bifidobacteria*

доминируют в составе кишечной микрофлоры у младенцев, находящихся на исключительно на грудном вскармливании [18], при этом их количество почти в 2 раза превышает содержание аналогичных представителей у искусственно вскармливаемых детей [19]. Sjögren с соавт. продемонстрировали, что ранняя колонизация *Bifidobacteria* может ускорять созревание секреторного иммуноглобулина А (SIgA) в кишечнике ребенка [20]. Исследователи показали, что количество видов *Bifidobacteria* в образцах фекалий младенцев достоверно коррелирует с уровнем SIgA в слюне в возрасте шести месяцев. В то же время количество *Bacteroides fragilis* остается обратно пропорциональным уровню воспалительных цитокинов и хемокинов, индуцированных липополисахаридами (например, ИЛ-6 и ССL4 (макрофагальный белок воспаления 1β)). У младенцев на искусственном вскармливании отмечаются отличия в составе микрофлоры, в частности, за счет содержания энтеробактерии, *Enterococcus* и *Bacteroides* [21, 22].

Повторное применение антибиотиков на первом году жизни, особенно препаратов широкого спектра действия, связано с увеличением частоты астмы и воспалительных заболеваний кишечника [23, 24].

Другие факторы также могут повлиять на развитие микробиома младенца. Известно, например, что состав грудного молока зависит от иммунологического и метаболического статуса матери. Показано, что молоко матерей с ожирением содержит более высокое суммарное число *Staphylococcus* и *Lactobacillus* и меньшее количество *Bifidobacterium* по сравнению с молоком женщин с нормальным весом [25]. Кроме того, имеются данные, что способ родоразрешения также влияет на бактериальный состав грудного молока. Образцы молока матерей, перенесших плановое (не экстренное) кесарево сечение, содержали меньшее количество *Leuconostocaceae* и большее количество *Carnobacteriaceae* по сравнению с женщинами после вагинальных родов. Это может говорить о том, что не сама операция, а скорее отсутствие физиологического стресса или гормональных сигналов способствует нарушению процесса транслокации микроорганизмов в грудное молоко.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Кишечная микробиота играет важную роль в регуляции энергетического гомеостаза. Чрезмерная калорийность рациона может влиять на состав кишечной микробиоты, которая, в свою очередь, регулирует энергетический баланс хозяина, и может способствовать избыточному набору веса [26]. Кишечная микробиота хорошо адаптируется к поглощению калорий, способствуя развитию «микробиоты ожирения», которая позволяет хозяину запасаться дополнительной энергией. Кроме того, некоторые бактериальные штаммы способны вызывать неспецифическое воспаление, что приводит к типичным для ожирения метаболическим изменениям [27–29]. Ожирение и чрезмерный набор веса во время беременности оказывают негативное влияние на бактериальный состав грудного молока [30].

Многочисленные клинические исследования указывают на то, что пребиотики и некоторые пробиотики или их комбинации, известные как синбиотики, способны корректировать дисбиоз, создавая баланс между условно-патогенными и полезными бактериями. Kadooka с соавт. [31] применяли штамм *Lactobacillus gasseri* SBT2055 (LG2055) у пациентов с избыточным весом и наблюдали значительное снижение массы тела и других параметров, связанных с ожирением. Другое исследование показало способность пробиотических штаммов снижать и поддерживать вес у полных женщин при отсутствии аналогичного эффекта среди мужчин [32].

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ И ШТАММ LACTOBACILLUS REUTERI

У детей грудного возраста, особенно первых шести месяцев жизни, часто встречаются такие состояния, как срыгивания, кишечные колики и функциональные запоры. Более чем у половины детей они наблюдаются в различных комбинациях, реже – как один изолированный симптом. Поскольку причины, приводящие к функциональным нарушениям, оказывают влияние на различные процессы в ЖКТ, сочетание симптомов у одного ребенка представляется вполне закономерным.

По данным F. Savino (2007), частота кишечных колик у младенцев колеблется от 3 до 28%. Младенческие колики характеризуют как чрезмерно интенсивный и длительный плач на протяжении более 3 ч в день в течение 3 и более дней в неделю. Даже если колики отмечаются непостоянно и носят недлительный характер, они становятся причиной расстройства родителей, тревоги и депрессии у матери и даже жестокости по отношению к ребенку [33, 34]. Некоторые исследования продемонстрировали снижение плача у грудных детей, принимающих *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) [35, 36]. Другое исследование показало эффективность штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG, ATCC 53103) в предотвращении плача и нервозности у недоношенных младенцев [37].

Кроме того, доказано профилактическое применение капель *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) у новорожденных в ОИТН для снижения частоты некротизирующего энтероколита. Была показана и эффективность применения *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938) у беременных, получивших антибактериальную терапию.

Varbaga с соавт. [38] определили 3 механизма, с помощью которых микробиота может влиять на моторику кишечника: (1) путем высвобождения бактериальных веществ или конечных продуктов бактериальной ферментации, (2) через нейроэндокринные факторы кишечника и (3) косвенно, благодаря влиянию медиаторов, высвобождаемых иммунными клетками. Показано, что разнообразие бактериальных компонентов и продуктов их ферментации влияет на перистальтику [38]. В частности, потенциал короткоцепочечных жирных кислот и деконъюгированных желчных солей в стимуляции моторики был достоверно продемонстрирован на моделях животных и человека [39].

Эффективность смеси пробиотиков (VSL#3) у детей и подростков с синдромом раздраженного кишечника (СРК) исследовали в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования в 7 детских гастроэнтерологических центрах [40]. Хотя плацебо был эффективен по некоторым измеряемым параметрам у половины пациентов, VSL#3 значительно превосходил плацебо ($p < 0,05$) в субъективной оценке облегчения симптомов, а также в оценке снижения боли/дискомфорта в животе ($p < 0,05$), вздутия/газообразования ($p < 0,05$) и оценке членами семьи нарушения привычной жизни ($p < 0,01$). Ни у одного из пациентов не было зафиксировано побочных эффектов в ходе эксперимента.

Штамм *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) в ходе клинических исследований продемонстрировал положительный эффект по сравнению с плацебо в отношении частоты дефекации, но не в консистенции стула [41]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном параллельном клиническом исследовании *Lactobacillus casei rhamnosus* 35 (Lcr 35) сравнивали с оксидом магния (MgO) и плацебо у детей с хроническим запором [42]. Оба препарата приводили к увеличению частоты дефекации ($p = 0,03$), снижению частоты использования глицериновых клизм ($p = 0,04$) и формированию менее твердого стула ($p = 0,01$) по сравнению с плацебо. Группа пробиотиков реже испытывала боль в животе, чем пациенты, принимавшие MgO и плацебо.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ФЕКАЛЬНОЙ МИКРОБОТЫ

В настоящее время активный научный и практический интерес представляет возможность проведения трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) [43]. Практически процедура ТФМ состоит в капельном введении жидкой суспензии стула от здорового донора к реципиенту через назогастральную или назоюнональную трубку в процессе

гастроскопии или колоноскопии или с помощью ретенционной клизмы. Большинство описанных к настоящему времени случаев относятся к лечению инфекции *Clostridium difficile* (CDI) [44], а также воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника и даже ожирения [45]. В 2011 г. был опубликован систематический обзор литературы, который включал 317 пациентов с рецидивирующей CDI, прошедших ТФМ [46]. У 92% пациентов симптомы исчезли (у 89% после однократного лечения, у 5% после повторного), а у 4% произошел рецидив после трансплантации. Зарегистрировано 13 (4%) летальных случаев в течение периода наблюдения, 3 (1%) из которых произошли по причине CDI. Тем не менее ни одно из исследований, представленных в данном систематическом обзоре, не являлось рандомизированным. Результаты первого рандомизированного исследования ТФМ для лечения рецидивирующей CDI были опубликованы в 2013 г. [47]. Исследования у детей в настоящее время ограничены и относятся преимущественно к пациентам с СРК и CDI [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кишечная микробиота играет важную роль в становлении иммунной системы, и нарушение ее формирования может иметь стойкие негативные последствия. Тип родо-разрешения, неоднократное использование антибиотиков на первом году жизни, характер вскармливания и метаболические нарушения могут оказать негативное влияние на микробиом кишечника. Некоторые пробиотики, в частности содержащие *Lactobacillus Reuteri* (DSM 17938), показали свою эффективность при ряде заболеваний, ассоциированных с дисбиозом. Трансплантация фекальной микробиоты может быть показана некоторым пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника и рецидивирующей инфекцией *Clostridium difficile*.



ЛИТЕРАТУРА

- Gorbach SL. Microbiology of the Gastrointestinal Tract. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996. Chapter 95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7670/>.
- Rautava S, Luoto R, Salminen S, et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 565-576.
- Marques TM, Wall R, Ross RP et al. Programming infant gut microbiota: influence of dietary and environmental factors. *Curr Opin Biotechnol*, 2010, 21: 149-156.
- Weng M, Walker WA.: The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*, 2013, 4: 203-214.
- Spiekermann G, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 32: 237-255.
- Sudo N, Sawamura SA, Tanaka LA, et al. The requirement of intestinal flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol*, 1997, 159: 1739-1745.
- Karlsson MR, Kahu H, Hanson LA et al. Neonatal colonization of rats induces immunological tolerance to bacterial antigens. *Eur J Immunol*, 1999, 29: 109-118.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2009, 136: 65-80.
- Rakoff-Nahoum S, Paglino J, ESLami-Varzaneh F et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 2004, 118: 229-241.
- Jimenez E, Fernandez L, Marin ML et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*, 2005, 51: 270-274.
- Perez PF, Dore J, Leclerc M et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*, 2007, 119: 724-732.
- Satokari R, Gronroos T, Laitinen K et al. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*, 2009, 48: 8-12.
- Rautava S, Collado MC, Salminen S et al. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology*, 2012, 102: 178-184.
- Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Caesarean section delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28: 19-25.
- EGgesbø M, Botten G, Stigum H et al. Is delivery by cesarean section a risk factor for food allergy? *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112: 420-426.
- Jost T, Lacroix C, Braegger CP, et al. New insights in gut microbiota establishment in healthy breast fed neonates. *PLoS One*, 2012, 7: e44595.
- Rautava S, Luoto R, Salminen S et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 565-576.
- Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S et al. Breast-milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*, 2007, 92: 64-66.
- Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Assessment of bacterial diversity in breastmilk using culture-dependent and culture independent approaches. *Br J Nutr*, 2013, 110: 1253-62.
- Sjögren YM, Tomicic S, Lundberg A et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009, 39: 1842-1851.

21. Jost T, Lacroix C, Braegger C et al. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68: 219-226.
22. Roger LC, Costabile A, Holland DT et al. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology*, 2010, 156: 3329-3341.
23. Marra F, Marra CA, Richardson K et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics*, 2009, 123: 1003-1010.
24. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics*, 2012, 130: 794-703.
25. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96: 544-551.
26. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15718-15723.
27. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 979-984.
28. Schwartz A, Taras D, Schafer S et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Epidemiology*, 2009, 18: 190-195.
29. Velagapudi VR, Hezaveh R, Reigstad CS et al. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice. *J Lipid Res*, 2010, 51: 1101-1112.
30. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, et al. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res*, 2012, 72: 77-85.
31. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasserii* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64: 636-643.
32. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*, 2014, 111: 1507-19.
33. Miller AR, Barr RG, Eaton WO. Crying and motor behavior of six-week-old infants and postpartum maternal mood. *Pediatrics*, 1993, 92: 551-558.
34. Akman I, Kuscü K, Ozdemir N et al. Mothers' postpartum psychological adjustment and infantile colic. *Arch Dis Child*, 2006, 91: 417-419.
35. Savino F, Cordisco L, Tarasco V et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*, 2010, 126: 526-33.
36. Szajewska H, Gyrzczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*, 2013, 162: 257-262.
37. Pärty A, Luoto R, Kalliomäki M et al. Effects of Early Prebiotic and Probiotic Supplementation on Development of Gut Microbiota and Fussing and Crying in Preterm Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr*, 2013: 1272-7.
38. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2560-2568.
39. Kamath PS, Phillips SF, Zinsmeister AR. Short-chain fatty acids stimulate ileal motility in humans. *Gastroenterology*, 1988, 95: 1496-1502.
40. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51: 24-30.
41. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*, 2010, 157: 598-602.
42. Bu LN, Chang MW, Ni YH. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr 35 in children with chronic constipation. *Pediatr. Internat.*, 2007, 49: 485-490.
43. Bakken JS, Borody TB, Lawrence J et al. Treating *Clostridium difficile* Infection With Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9: 1044-1049.
44. Mattila E, Uusitalo-Seppala R et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*, 2012, 142: 490-496.
45. Reviewed in Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2126-2132.
46. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*, 2011, 53: 994-1002.
47. van Nood E, Vrieeze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013, 368: 407-15.
48. Kunde S, Pham A, Bonczyk S et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56: 597-601.
49. Russell GH, Kaplan JL, Youngster I, et al. Fecal Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Children With and Without Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58: 588-592.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.remedium.ru