

Пробиотики для повседневного приема: польза и обдуманное применение

Ю.О. Шульпекова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>, jshulpekova@gmail.com

В.Ю. Русяев², <https://orcid.org/0000-0003-3373-0387>, slava.rusyaev@yandex.ru

¹ Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 107076, Россия, Москва, Потешная ул., д. 3

Резюме

В настоящем обзоре охарактеризовано действие пробиотиков и возможное влияние отдельных штаммов на общее состояние здоровья при ежедневном приеме.

Содержание и активность бактерий в пищевых продуктах должны регулироваться специальными предписаниями. При сбалансированном питании человек получает полезные для здоровья штаммы естественным путем. Повседневное потребление в составе функциональных продуктов питания определенных штаммов перспективно для профилактики ожирения, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени, функциональных кишечных расстройств, рака толстой кишки, сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии. Специального изучения требуют вопросы безопасности пробиотических штаммов бактерий, например *Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis Bl-04*, обладающих кислото-, пепсино- и желчеустойчивостью, а также пребиотики (как правило, инулин) и витамины группы В (В1, В2, В6 и В12), способствующие выживанию полезных бактерий. *L. acidophilus* широко распространен в естественной среде и продуктах питания, не установлено случаев антибиотикорезистентности этого вида. Штаммы *Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis Bl-04* обладают высокой способностью к адгезии, выраженным ингибирующим влиянием на кишечные патогены, включая грибки, противовоспалительным эффектом, способствуют выведению оксалатов. Таким образом, применение пробиотиков и синбиотиков – одно из самых перспективных профилактических направлений медицины.

Ключевые слова: пробиотики, лактобациллы, бифидумбактерии, инулин, витамины группы В

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Русяев В.Ю. Пробиотики для повседневного приема: польза и обдуманное применение. *Медицинский совет*. 2021;(15):136–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-136-143>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Daily probiotics: benefits and reasonable application

Yulia O. Shulpekova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>, jshulpekova@gmail.com

Vyacheslav Yu. Rusyaev², <https://orcid.org/0000-0003-3373-0387>, slava.rusyaev@yandex.ru

¹ Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3, Poteshnaya St., Moscow, 107076, Russia

Abstract

This article reviewed the mechanisms of action of probiotics and the possible effects of individual strains on the general well-being if they are taken daily.

The content and activity of bacteria in food products should be regulated by special guidelines. The balanced nutrition allows us to get healthy strains in a natural way. Daily consumption of certain strains as part of functional food products is promising for the prevention of obesity, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, functional intestinal disorders, colon cancer, cardiovascular diseases and depression. The issues of safety of novel probiotic strains newly introduced in clinical practice require careful consideration. Synbiotics can comprise probiotic strains of bacteria (*Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis Bl-04*) with tolerance to acid, pepsin and bile salts, as well as the prebiotic inulin and vitamins B1, B2, B6 and B12 contributing to survival of beneficial bacteria. *L. acidophilus* is a common probiotic that occurs in the natural environment and food products, no cases of antibiotic resistance of this species have been established. Strains *Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis Bl-04* have a high adhesion capacity, strong inhibitory effects on intestinal pathogens, including fungi, anti-inflammatory effects, help to eliminate oxalates. As can be seen from the above, the use of probiotics and synbiotics is one of the most promising preventive fields of medicine.

Keywords: probiotics, lactobacilli, bifidumbacteria, inulin, B vitamins

For citation: Shulpekova Yu.O., Rusyaev V.Yu. Daily probiotics: benefits and reasonable application. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-136-143>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многолетнее изучение кишечного микробиома привело к выводу о существовании т. н. гомеостатической микробиоты – совокупности микроорганизмов, необходимых для поддержания нормальных физиологических функций организма хозяина [1]. Интересно, что это не согласуется с представлениями одного из основоположников учения о микробиоме – крупнейшего русского биолога И.И. Мечникова, который представлял толстую кишку – основноеместилище кишечных микроорганизмов – как орган, не приносящий пользы, а скорее являющийся источником токсинов [2]. Однако именно Мечников и его последователи первыми указали на полезные свойства лактобактерий и других бактерий (например, *Escherichia coli Nissle*), которые обитают в кишечнике человека [3]. Их выделение и изучение их свойств положило начало медицинскому применению в целях укрепления общего здоровья и сопротивляемости инфекции; так постепенно родилось понятие «пробиотики».

ПОНЯТИЕ О ПРОБИОТИКАХ

Современное определение пробиотиков, утвержденное Всемирной организацией гастроэнтерологов, как живых микроорганизмов, приносящих пользу хозяину при введении в адекватных количествах, предложено R. Fuller в конце 1980-х гг. и утверждено Всемирной организацией гастроэнтерологов [4].

Пре- и пробиотики включают в состав лекарственных препаратов, пищевых добавок и продуктов функционального питания. В большинстве случаев в состав пробиотиков включают микроорганизмы шести родов, относящихся к царству прокариот: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, а также *Saccharomyces*, которые относятся к царству грибов [5]. Применяющиеся сегодня пробиотические штаммы выделены из состава кишечной микробиоты человека и молочных продуктов и других типов ферментированной пищи (сыры, квашеная капуста, соленые огурцы, капуста кимчи, чайный гриб, бобовая паста мисо, сырой нефильтранный яблочный уксус и напитки); многие из них также обитают во внешней среде, в частности на поверхности растений [6]. Существенно меньше известно о содержании пробиотиков в неферментированных продуктах (молоко, сырая растительная пища), однако эти продукты полезны и тем, что они содержат пребиотики.

Содержание и активность бактерий в пищевых продуктах, поступающих в продажу, должны регулироваться специальными предписаниями [7]. При качественном и сбалансированном питании человек получает эти штаммы (главным образом лактобациллы, как более устойчивые к воздействию кислорода) естественным путем; однако в условиях искусственного получения продуктов и при добавлении в пищу искусственных консервантов содержание живых пробиотических бактерий оказывается далеко не достаточным [8–10].

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

По современным представлениям, основное действие пробиотиков реализуется в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от конкретного вида и штамма пробиотика либо оказывают положительное влияние, проходя транзитом [11]. Пробиотические микроорганизмы обладают высокой способностью к симбиозу, при этом агрессивные качества у них практически отсутствуют. Интересно, что при изучении некоторых пробиотиков описан феномен эволюции генома, заключающийся в его упрощении и уменьшении активности генов, контролирующих процессы синтеза, при этом широко представлены гены, участвующие в утилизации различных углерод- и азот-содержащих молекул (гидролаз). Это вообще характерно для микроорганизмов, обитающих в предоставляемых хозяином питательных средах, например в кишечнике¹. Большинство пробиотиков обладает полезными общими механизмами действия, в частности, способностью сдерживать рост патогенных микроорганизмов, что реализуется благодаря нормализации кишечного транзита, выработки безвредных для человека антимикробных молекул (перекисей, бактериоцинов и короткоцепочечных жирных кислот), умеренного снижения pH в толстой кишке. Содержащиеся в естественно приготовленной пище штаммы лактобацилл значительно угнетают активность сальмонелл, стафилококка, листерий, кишечной палочки [9]. На слизистой оболочке и в просвете кишечника угнетение патогенных микробов также реализуется за счет непосредственного связывания микробов и их токсинов, конкуренции за места адгезии [9]. Свойства отдельных штаммов оценивают с помощью различных лабораторных методов. Способность к подавлению патогенных микроорганизмов оценивается в тесте с подавлением роста на агаре, исследование адгезии – на клеточных линиях Caco-2 и HT-29. Другие полезные свойства отчетливо выражены лишь у ограниченного числа видов и штаммов; к ним относится участие в расщеплении лактозы, трансформации желчных кислот, синтезе витаминов, укреплении кишечного барьера (благодаря стимуляции продукции слизи, иммуноглобулина А, поддержанию плотности межклеточных контактов). Эти эффекты помогают в лечении диареи и запора, вздутия живота, профилактике кишечной инфекции и антибиотикоассоциированной диареи.

Применение определенных штаммов перспективно для профилактики таких широко распространенных заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, функциональные кишечные расстройства, рак толстой кишки, сердечно-сосудистые заболевания и депрессия, которые имеют патогенетическую связь с нарушением функций кишечной микробиоты [12–14]. Как показали эксперименты с моделированием пищеварительной системы с помощью емкостей со средой, воспроизводящей условия

¹ *Proteomes – Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (strain BI-04/DGCC2908/RB 4825/SD5219). Available at: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000002343> (accessed on the 08/08/20920).

в терминальной подвздошной и толстой кишке, при сочетании пробиотических штаммов их жизнеспособность не снижается [15].

Еще более тонкие механизмы, присущие отдельным штаммам пробиотиков, включают иммуномодулирующее действие, а также воздействие на эндокринную систему. Иммуномодулирующее действие заключается во взаимодействии с дендритными клетками кишечника и другими иммунокомпетентными клетками и местной регуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Активированные дендритные клетки, а также лимфоциты и базофилы мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы и затем разносятся в другие органы и ткани. Некоторые штаммы преимущественно поддерживают продукцию цитокинов, стимулирующих Т-хелперы 1-го типа, и, таким образом, усиливают клеточное звено иммунитета и уменьшают склонность к аллергическим проявлениям [16]. В метаанализе влияния пробиотиков на маркеры воспалительного процесса показано, что в целом пробиотики отчетливо повышают секрецию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 и снижают содержание показателей воспаления – С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-6, -12, -4, что, вероятнее всего, обусловлено уменьшением кишечной проницаемости [17]. Противовоспалительный эффект комбинаций пробиотиков может быть достаточно мощным, что, например, продемонстрировано для пробиотического коктейля VSL # 3 (комбинация *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve* и *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*), который показал свою эффективность в предотвращении обострений язвенного колита. Добавление к этой комбинации *Streptococcus salivarius* способствует резкому снижению частоты рецидивов воспаления искусственно сформированного кишечного пауча [18]. Таким образом, пробиотики определенных штаммов могут проявлять несомненный иммуномодулирующий эффект.

Компоненты и метаболиты кишечной микробиоты (липополисахарид, пептидогликан, короткоцепочечные жирные кислоты, вещества с нейротрансмиттерной активностью (норадреналин, дофамин, гистамин и другие биологически активные амины, серотонин, ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, газы)) могут оказывать существенное влияние на состояние нервной системы, поэтому применение отдельных видов пробиотиков представляется перспективным в лечении поражения энтеральной и центральной нервной системы, в т. ч. психических заболеваний [19]. Кроме того, микробиота регулирует биодоступность серотонина и катехоламинов за счет их деглюкуронизации и десульфатирования [20]. Непатогенные микроорганизмы, в т. ч. пробиотические виды (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus salivarius*, невирулентные *Clostridia spp.*), преимущественно стимулируют выработку гамма-аминомасляной кислоты, гистамина и ацетилхолина, тогда как обладающие патогенными свойствами в большей степени ответственны за выработку катехоламинов; последние не только провоцируют нарушения перистальтики и возникновение тревоги, но и стимулируют вирулентность микробов – агрессоров, например, энтерогеморрагической *E. coli* [19, 20].

Некоторые пробиотические штаммы показали эффективность в профилактике и лечении метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа; этот эффект реализуется отчасти за счет повышения секреции глюкагон-подобного пептида-1, активации парасимпатических противовоспалительных влияний, изменения чувствительности хлоридных каналов и уменьшения степени окислительного повреждения островков Лангерганса. Например, убедительные данные в этом отношении показаны для *Lactobacillus casei* [21, 22]. Однако не все штаммы *Lactobacillus* обладают подобными свойствами, и в литературе можно встретить достаточно противоречивые данные о связи содержания бактерий этого рода с риском развития сахарного диабета 2-го типа. Более высокое общее содержание бифидумбактерий в кале коррелирует с пониженным риском сахарного диабета 2-го типа [23]. В систематических обзорах и метаанализе клинических исследований показано, что назначение пробиотиков, главным образом лактобацилл, на протяжении нескольких недель или месяцев лицам с избыточной массой тела и ожирением в большинстве случаев способствовало снижению массы тела и уменьшению степени развития жировой ткани [24, 25]. Однако есть и противоречивые данные – об отсутствии достоверного влияния пробиотиков и синбиотиков на индекс массы тела, хотя отмечено умеренное уменьшение окружности талии [26].

Одна из важнейших сфер применения пищевых добавок и функциональных продуктов питания, содержащих про- и пребиотики, – сдерживание патологических процессов, ассоциированных со старением и свойственными ему снижением содержания стероидных гормонов, иммунной защиты (активности Т- и NK-клеток, секреции IgA), повышением кишечной проницаемости и воспалительным состоянием, что, в свою очередь, повышает приверженность к развитию сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [27–29]. В исследованиях на животных и клинически работах показано, что дополнительный прием пробиотических штаммов из рода *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* может оказывать положительное влияние на состояние эпителиального барьера и иммунитет [27, 30]. В частности, они модулируют функциональную активность NK-клеток, макрофагов, гранулоцитов и Т-клеток, секрецию антител, повышают экспрессию белков плотных контактов [31, 32]. Отдельные штаммы оказывают более направленное воздействие на иммунитет. Например, *Lactococcus lactis H61* и *L. rhamnosus MTCC 5897* нормализуют возрастной дисбаланс Т-хелперов 1-го и 2-го типов и улучшают состояние антиоксидантной системы [33]. Штаммы *B. adolescentis BBMN23* и *B. longum BBMN68*, выделенные от здоровых долгожителей, усиливают функции врожденного и приобретенного иммунитета [34]. Введение немолодым мышам штамма *Lactobacillus paracasei NCC2461* повышает продукцию IgG в ответ на воздействие антигена [35]. *L. rhamnosus CRL1505* стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и секрецию IgA в кишечнике немолодых мышей [36]. Исследования *L. plantarum WCFS1*, *L. casei BL23* и *B. breve*

DSM20213 показало, что обусловленное старением уменьшение продукции слизи и напряженности иммунитета поддается коррекции путем передачи полезных бактерий от молодых особей [37]. Способность поддерживать функцию NK-клеток, снижать восприимчивость к инфекциям, улучшать трофологическое состояние в пожилом возрасте показали и различные другие штаммы: *B. lactis HN019*, *L. rhamnosus HN001*, *L. acidophilus NSFМ*, *L. casei DN-114001*, *L. johnsonii La1* и др. [28]. Подобные эффекты изучены главным образом в экспериментах, и широкое внедрение применения подобных штаммов требует оценки безопасности. Отчетливо выраженный иммуностимулирующий эффект некоторых штаммов молочнокислых бактерий, безусловно, открывает возможность их повседневного профилактического приема пожилыми людьми в составе функциональных продуктов или пищевых добавок.

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Принимая решение о назначении пациенту пробиотика, необходимо ознакомиться с информацией об эффективности и безопасности данного штамма. К сожалению, не все медицинские источники содержат данные о возможных побочных эффектах; один из самых достоверных – база доказательной медицины Кокрэйна (Cochrane) [38]. Применение пробиотика требует особенно серьезного осмысления у пациентов в тяжелом состоянии, с синдромом «острого живота», иммуносупрессией (в частности, при нейтропении, получающих химио- и лучевую терапию), у беременных, при наличии структурных поражений сердца, а также у недоношенных младенцев и у пожилых лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями; при всех этих состояниях отмечается повышенная кишечная проницаемость и недостаточная напряженность иммунитета и существует риск транслокации кишечных бактерий в кровотоки [39–41]. Зарегистрированы случаи фунгемии, бактериемии и ишемии кишечника на фоне применения пробиотиков у пациентов в тяжелом состоянии и с пониженным иммунитетом; в крови выделен принимаемый штамм микроорганизма [41]. В исследовании, проведенном в Финляндии в 1995–2000 гг., где потребление лактобацилл населением превышает 6 кг в год на человека, установлена частота бактериемии 0,3 случая на 100 000 населения [42].

Специального изучения требует влияние пробиотиков на экспрессию генов хозяина. При применении пробиотиков с высокой устойчивостью к антибиотикам возникает серьезный вопрос о возможной передаче генов антибиотикорезистентности другим бактериям; для изучения этого явления организованы научные проекты PROSAFE (англ. Biosafety Evaluation of Probiotic Lactic Acid Bacteria for Human Consumption), ACE-ART (англ. Assessment and Critical Evaluation of Antibiotic Resistance Transferability in the Food Chain) и др. [43, 44]. Особенно актуальна передача генетической резистентности к ванкомицину, что описано для *Enterococcus*. Многие виды лактобацилл обладают природной устойчивостью к ван-

комицину, однако это объясняется особенностями строения компонентов стенки этих бактерий, которая не передается в ходе генетического обмена [45, 46].

Большинство пробиотиков – молочнокислые бактерии, метаболизирующие углеводы с образованием молочной кислоты. В этом отношении важной характеристикой служит пропорция продуцируемых лево- и правовращающих изомеров лактата (L-и D-лактата). D-лактат усваивается слабее и может проявлять токсические свойства (вызывать лактат-ацидоз и энцефалопатию – заторможенность, нарушение когнитивных функций). Для каждого штамма желательно определять пропорцию вырабатываемых L/D-лактата. D-лактоацидоз был описан при лечении *Salmonella enteritidis* и применении пробиотиков у перенесших бариатрическое вмешательство [47]. Опасность колонизации тонкой кишки с развитием лактат-ацидоза повышена в условиях, предрасполагающих к избыточному бактериальному росту: при существенных нарушениях кишечной моторики, гипоацидности, на фоне приема опиоидов и ингибиторов протонной помпы [48, 49]. Настоятельно рекомендуется избегать назначать штаммы, продуцирующие D-лактат, младенцам до 12 мес.

Применение продуктов функционального питания и пищевых добавок, содержащих пробиотики с хорошо изученной безопасностью, может способствовать устранению расстройств функций кишечника, наблюдающихся на фоне неблагоприятных повседневных воздействий – нарушения стула, вздутия, недостаточно хорошей переносимости лактозы, диареи путешественников, диареи при приеме антибиотиков. Кроме того, профилактический прием пробиотиков в составе продуктов функционального питания и пищевых добавок может быть полезен для снижения частоты таких распространенных проблем, как респираторные инфекции и бактериальный вагиноз. Некоторые синбиотики содержат пребиотик инулин и три пробиотических штамма бактерий (*Lactobacillus acidophilus La-14*, *Lactobacillus rhamnosus Lr-32*, *Bifidobacterium lactis Bl-04*), обладающих кислото-, пепсино- и желчеустойчивостью (поэтому отсутствует необходимость заключения бактерий в защитную капсулу), а также содержит витамины B₁, B₂, B₆ и B₁₂.

Lactobacillus – самый распространенный род молочнокислых пробиотиков, предназначенный для повседневного приема и классифицирующийся международными органами по надзору за качеством пищевой и фармацевтической продукции как «в целом безопасный» (англ. Generally Recognized as Safe, GRAS). Лактобациллы отличаются высокой способностью к выработке бактериоцинов и экзополисахаридов [50]. Экзопполисахариды необходимы для формирования биопленки; эти же вещества придают молочнокислым продуктам характерную густую консистенцию. Способность к колонизации и адгезии с образованием биопленки играет важную роль в устойчивости молочнокислых бактерий к агрессивным факторам в кишечнике и защите от патогенных видов [51]. Образование биопленок зависит от химического состава среды, pH, наличия желчных кислот, муцина или питательных компонентов (пребиотиков) и в условиях поврежде-

ния и воспаления, а также нерационального питания может существенно нарушаться, вследствие чего эффективность от применения лечебных штаммов может значительно варьировать [52].

Среди наиболее широко применяющихся видов – *L. acidophilus*, обитающий в ротовой полости, кишечнике, влагалище, а также содержащийся в молоке и продуктах, изготавливаемых путем заквашивания. В исследовательском проекте PROSAFE не установлено случаев антибиотикорезистентности этого вида [43, 44]. *Lactobacillus acidophilus La-14* по фенотипу и генотипу относится к гомологической группе A I и выделена из кишечника человека. Она характеризуется очень высокой устойчивостью к соляной кислоте (>90% выживает в течение 3 ч при pH3) и желчными кислотами, высокой устойчивостью к действию пепсина и панкреатина. *L. acidophilus La-14* обладает очень высокой способностью к адгезии к кишечному эпителию, выраженным ингибирующим влиянием на *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, несколько менее выраженным – на *E. coli* и *Listeria monocytogenes*. Пропорция выработки L/D-лактата составляет в молярном отношении 60/40. Данный штамм обладает высокой способностью к деградации оксалатов благодаря наличию у него оксалил-коэнзим А-декарбоксилазы, поэтому может быть полезен в отношении заболеваний, ассоциированных с нарушениями обмена оксалата: гипероксалурии, мочекаменной болезни, хронической болезни почек, кардиомиопатии с нарушениями проводимости [53, 54]. В исследованиях на животных показано, что введение мышам с антибиотик-ассоциированной диареей *L. acidophilus La-14* и ее супернатанта способствует значительному повышению содержания лактобацилл и бифидобактерий, при этом угнетается аномально возросшая популяция кишечной палочки и энтерококка. In vitro *L. acidophilus La-14* в сравнении с *L. plantarum* вызывала значительно меньшую продукцию интерлейкина-10, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ , но более высокую продукцию интерлейкина-12 (индуктора Т-хелперов 1-го типа, оказывающего противоопухолевое, противовирусное действие и противодействующее аллергическим реакциям). Даже чистая ДНК бактерии может оказывать подобный эффект [16]. В моделях колита также показано, что *Lactobacillus acidophilus La-14* не вызывает высокой продукции провоспалительного цитокина интерлейкина-10; поэтому штамм рассматривают не как подавляющий воспалительную реакцию, а, скорее, как усиливающий защиту от инфекций и противодействующий аллергии. В исследованиях на здоровых добровольцах применение штамма способствовало быстрому нарастанию уровня защитных иммуноглобулинов в крови после вакцинации.

Bifidobacterium animalis subsp. lactis (штамм BI-04) – анаэробная грамположительная молочнокислая бактерия, выявленная в строго анаэробной среде толстой кишки здорового человека, она является наиболее распространенной бифидобактерией, используемой в качестве пробиотика в коммерческих молочных продуктах в Северной Америке и Европе. *B. animalis subsp. lactis* устойчивы к кислотному и окислительному стрессу. In vitro

показано, что *B. animalis subsp. lactis* обладают высокой способностью к эпителиальной адгезии, способны модулировать иммунный ответ хозяина, усиливать барьерные функции кишечника, предотвращать микробный гастроэнтерит и колит, оказывают выраженный противокандидозный эффект [55]. Широкий спектр углеводных гидролаз *B. animalis subsp. lactis* предполагает способность к переработке разнообразных углеводов, в т. ч. галактозидов молока и растительных олигосахаридов².

Естественный пребиотик инулин по химическому строению представляет собой фруктан – полимерное соединение β -D-фруктозы, содержащее также одну молекулу α -D-глюкозы. Инулином и другими фруктанами богаты многие растения, особенно корнеплоды (в частности, лук, чеснок, артишок). В промышленных целях инулин производится из корня цикория, топинамбура и агавы. В молекулу инулина входит от нескольких до 60 фруктозных остатков; инулин цикория характеризуется средней степенью полимеризации (10–20 сахаридных звеньев). К инулину близки по физиологическому значению короткоцепочечные фруктаны – левулен, олигофруктоза и некоторые другие. Олигосахариды устойчивы к действию человеческих ферментов и не способны всасываться в тонкой кишке. В толстой кишке они являются основным источником питания бифидумбактерий. В процессе их метаболизма в кишечнике образуются короткоцепочечные жирные кислоты, которые улучшают защитную функцию кишечника и иммунный ответ организма.

Комбинация лактобацилл и бифидобактерий, в т. ч. с инулином, как правило, хорошо переносится даже при длительном ежедневном приеме [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема пробиотиков продолжает развиваться. Применение пробиотиков и синбиотиков как средств, наиболее приближенных к естественным, – одно из самых перспективных профилактических направлений медицины. Но и оно, представляясь на первый взгляд безопасным, требует постоянного переосмысления, особенно у пациентов в тяжелом состоянии. Дор сих пор существует чрезвычайная неопределенность в отношении безопасности этих вмешательств у пожилых людей с серьезными сопутствующими заболеваниями, больных в критическом состоянии, младенцев и лиц с ослабленным иммунитетом [39]. Наряду с узнаванием новых уникальных свойств пробиотических штаммов и пребиотиков, появляются новые данные о возможных нежелательных эффектах. Совершенствуется понимание о наиболее оптимальных временных нишах применения пробиотиков в ходе болезни. По всей вероятности, в будущем назначение пробиотиков будет носить персонализированный характер.



Поступила / Received 27.04.2021
Поступила после рецензирования / Revised 31.05.2021
Принята в печать / Accepted 01.06.2021

² *Proteomes – Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (strain BI-04/DGCC2908/RB4825/SD5219). Available at: <https://www.uniprot.org/proteomes/UP000002343>.

- Haak B.W., Prescott H.C., Wiersinga W.J. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02042>.
- Мечников И.И. *Записки старого биолога. О том, как нужно жить и когда умирать.* М.: Родина; 2020. Режим доступа: <https://iknigi.net/avtor-ilya-mechnikov/184683-zapiski-starogo-biologa-o-tom-kak-nuzhno-zhit-i-kogda-umirat-ilya-mechnikov/read/page-1.html>.
- Scaldefferi F., Gerardi V., Mangiola F., Lopetuso L.R., Pizzoferrato M., Petito V. et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol.* 2016;22(24):5505–5511. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i24.5505>.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666378>.
- Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G., Merenstein D., 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;11:506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Hogan D.E., Ivanina E.A., Robbins D.H. Probiotics: a review for clinical use. *Gastroenterology & Endoscopy News.* 2018;1–7. Available at: <https://www.gastroendonews.com/Review-Articles/Article/05-21/Probiotics-for-Clinical-Use/63435>.
- Laulund S., Wind A., Derx P.M.F., Zuliani V. Regulatory and Safety Requirements for Food Cultures. *Microorganisms.* 2017;5(2):28. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020028>.
- Bernardeau M., Guguen M., Vernoux J.P. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiology Reviews.* 2006;30(4):487–513. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00020.x>
- Angelescu I., Zamfir M., Stancu M. et al. Identification and probiotic properties of lactobacilli isolated from two different fermented beverages. *Ann Microbiol.* 2019;69:1557–1565. <https://doi.org/10.1007/s13213-019-01540-0>.
- Gultekin F., Oner M.E., Savas H.B., Dogan B. Food additives and microbiota. *North Clin Istanb.* 2020;7(2):192–200. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.92499>.
- Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirdes S. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell.* 2018;174(6):1388–1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>.
- Hills R.D., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients.* 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut.* 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
- Fontané L., Benaiges D., Goday A., Llauradó G., Pedro-Botet J. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30(6):271–279. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>.
- Forssten S.D., Ouweland A.C. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis.* 2017;28(1):1378061. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1378061>.
- Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Rizzello F., Caramelli E. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;38(2):165–172. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00144-5).
- Milajerdi A., Mousavi S.M., Sadeghi A., Salari-Moghaddam A., Parohan M., Larijani B., Esmailzadeh A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):633–649. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01931-8>.
- Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., Venturi A., Lammers K., Brigidi P. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1202–1209. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00171-9).
- Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>.
- Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol.* 2019;10:504. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00504>.
- Zhang Y., Guo X., Guo J., He Q., Li H., Song Y., Zhang H. Lactobacillus casei reduces susceptibility to type 2 diabetes via microbiota-mediated body chloride ion influx. *Sci Rep.* 2014;4:5654. <https://doi.org/10.1038/srep05654>.
- Parekh P.J., Nayi V.R., Johnson D.A., Vinik A.I. The Role of Gut Microflora and the Cholinergic Anti-inflammatory Neuroendocrine System in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00055>.
- Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D.B., Morgun A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020;51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>.
- Crovesy L., Ostrowski M., Ferreira D.M.T.P., Rosado E.L., Soares-Mota M. Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(11):1607–1614. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161>.
- Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J., Hertel J.K., Hjelmæsæth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018;19(2):219–232. <https://doi.org/10.1111/obr.12626>.
- Suzumura E.A., Bersch-Ferreira A.C., Torreglosa C.R., da Silva J., Coqueiro A., Kuntz M. et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutr Rev.* 2019;77(6):430–450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001>.
- Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging.* 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.
- Landete J.M., Gaya P., Rodríguez E., Langa S., Peiróten Á., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
- Malaguarnera L., Cristaldi E., Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(1):40–60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.06.002>.
- Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
- Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: An investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 2001;21(4):264–271. <https://doi.org/10.1023/a:1010979225018>.
- Sultana R., McBain A.J., O'Neill C.A. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by lactobacillus and bifidobacterium lysates. *Applied and Environmental Microbiology.* 2013;79(16):4887–4894. <https://doi.org/10.1128/AEM.00982-13>.
- Sharma R., Kapila R., Dass G., Kapila S. Improvement in Th1/Th2 immune homeostasis, antioxidative status and resistance to pathogenic *E. coli* on consumption of probiotic Lactobacillus rhamnosus fermented milk in aging mice. *Age.* 2014;36:9686–9703. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9686-4>.
- Yang H.Y., Liu S.L., Ibrahim S.A., Zhao L., Jiang J.L., Sun W.F., Ren F.Z. Oral administration of live Bifidobacterium strains isolated from healthy centenarians enhanced immune function in BALB/c mice. *Nutr Res.* 2009;29(4):281–289. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.03.010>.
- Vidal K., Benyacoub J., Moser M., Sanchez-Garcia J., Serrant P., Segura-Roggero I. et al. Effect of Lactobacillus paracasei NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. *Rejuvenation Res.* 2008;11(5):957–964. <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0780>.
- Molina V., Médici M., Villena J., Font G., Taranto M.P. Dietary Supplementation with Probiotic Strain Improves Immune-Health in Aged Mice. *Open J Immunol.* 2016;6(3):73–78. <https://doi.org/10.4236/oji.2016.63008>.
- van Beek A.A., Sovran B., Hugenholtz F., Meijer B., Hoogerland J.A., Mihailova V. et al. Supplementation with *Lactobacillus plantarum* WCF51 Prevents Decline of Mucus Barrier in Colon of Accelerated Aging *Ercc1-Δ7* Mice. *Front Immunol.* 2016;7:408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00408>.
- Neunze M., Goldman M., Ghezzi P. Online Information on Probiotics: Does It Match Scientific Evidence? *Front Med (Lausanne).* 2020;6:296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00296>.
- Davison J.M., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019;59:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.017>.
- Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., Morelli L., Cabana M., Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: Is it safe? *Benef Microbes.* 2015;6(1):3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0079>.
- Doron S., Snyderman D.R. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2 Suppl.):129–134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>.
- Salminen M., Tynkynen S., Rautelin H., Saxelin M., Vaara M., Ruutu P. et al. Lactobacillus Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1155–1160. <https://doi.org/10.1086/342912>.
- Сухорукова М.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Козлов П.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов бактерий, входящих в состав пробиотика Линекс. *Клиническая микробиология*

- и антимикробная химиотерапия. 2012;14(3):245–251. Режим доступа: <https://смас-journal.ru/publication/2012/3/смас-2012-t14-n3-p245>.
44. Захарова Н.В., Симаненков В.И. Эффективность и безопасность пробиотической терапии. *Врач*. 2014;(1):8–12. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=292182>.
 45. Delcour J, Ferain T, Deghorain M, Palumbo E, Hols P. The biosynthesis and functionality of the cell-wall of lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1999;76(1–4):159–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532377>.
 46. McGuinness W.A., Malachowa N., DeLeo F.R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med*. 2017;90(2):269–281. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656013>.
 47. Gigante A., Sardo L., Gasperini M.L., Molinaro A., Riggio O., Laviano A., Amoroso A. D-Lactic acidosis 25 years after bariatric surgery due to *Salmonella enteritidis*. *Nutrition*. 2012;28(1):108–111. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.005>.
 48. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S., Andino N.M. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(6):162. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0030-7>.
 49. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valesin J., Rao S.S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(11):1103–1111. <https://doi.org/10.1111/apt.12304>.
 50. De Angelis M., Gobbetti M. *Lactobacillus* SPP.: General Characteristics. In: *Reference Module in Food Science*. 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.00851-9>.
 51. Kaplan H., Hutkins R.W. Fermentation of fructooligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66(6):2682–2684. <https://doi.org/10.1128/aem.66.6.2682-2684.2000>.
 52. Emanuel V., Adrian V., Diana P. Microbial Biofilm Formation under the Influence of Various Physical-Chemical Factors. *Biotech & Biotech Equip*. 2010;24(3):1993–1996. <https://doi.org/10.2478/V10133-010-0056-9>.
 53. Bendazzoli C., Turrone S., Gotti R., Olmo S., Brigidi P., Cavrini V. Determination of oxalyl-coenzyme A decarboxylase activity in *Oxalobacter formigenes* and *Lactobacillus acidophilus* by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B*. 2007;854(1–2):350–356. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.04.027>.
 54. Giardina S., Scilironi C., Michelotti A., Samuele A., Borella F., Daglia M., Marzatico F. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci*. 2014;79(5):384–390. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12344>.
 55. Toh M., Liu S.Q. Impact of coculturing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 with yeasts on microbial viability and metabolite formation. *J Appl Microbiol*. 2017;123(4):956–968. <https://doi.org/10.1111/jam.13571>.
 56. Morovic W., Roper J.M., Smith A.B., Mukerji P., Stahl B., Rae J.C., Ouwehand A.C. Safety evaluation of HOWARU® Restore (*Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bl-04 and *B. lactis* Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors and acute toxicity. *Food Chem Toxicol*. 2017;110:316–324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.037>.
-
- ## References
1. Haak B.W., Prescott H.C., Wiersinga W.J. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol*. 2018;9:2042. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02042>.
 2. Mechnikov I.I. An old biologist's sketches. How to live and when to die. Moscow: Rodina; 2020. (In Russ.) Available at: <https://iknigi.net/avtor-ilya-mechnikov/184683-zapiski-starogo-biologa-o-tom-kak-nuzhno-zhit-i-kogda-umirat-ilya-mechnikov/read/page-1.html>.
 3. Scaldaferrri F., Gerardi V., Mangiola F., Lopetuso L.R., Pizzoferrato M., Petito V. et al. Role and mechanisms of action of *Escherichia coli* Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol*. 2016;22(24):5505–5511. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i24.5505>.
 4. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*. 1989;66(5):365–378. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2666378>.
 5. Hill C., Guarner F., Reid G., Gibson G., Merenstein D., 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;11:506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
 6. Hogan D.E., Ivanina E.A., Robbins D.H. Probiotics: a review for clinical use. *Gastroenterology & Endoscopy News*. 2018;1–7. Available at: <https://www.gastroendonews.com/Review-Articles/Article/05-21/Probiotics-for-Clinical-Use/63435>.
 7. Laulund S., Wind A., Derxk P.M.F., Zuliani V. Regulatory and Safety Requirements for Food Cultures. *Microorganisms*. 2017;5(2):28. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020028>.
 8. Bernardeau M., Guéguen M., Vernoux J.P. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiology Reviews*. 2006;30(4):487–515. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00020.x>
 9. Angelescu I., Zamfir M., Stancu M. et al. Identification and probiotic properties of lactobacilli isolated from two different fermented beverages. *Ann Microbiol*. 2019;69:1557–1565. <https://doi.org/10.1007/s13213-019-01540-0>.
 10. Gultekin F., Oner M.E., Savas H.B., Dogan B. Food additives and microbiota. *North Clin Istanb*. 2020;7(2):192–200. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.92499>.
 11. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashirades S. et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018;174(6):1388–1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>.
 12. Hills R.D., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>.
 13. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., Hermes G.D.A., Hirschfield G.M., Hold G. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330–339. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309990>.
 14. Fontané L., Benaiges D., Goday A., Llauradó G., Pedro-Botet J. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. Influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(6):271–279. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>.
 15. Forssten S.D., Ouwehand A.C. Simulating colonic survival of probiotics in single-strain products compared to multi-strain products. *Microb Ecol Health Dis*. 2017;28(1):1378061. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1378061>.
 16. Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., Caramelli E. et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;38(2):165–172. [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(03\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(03)00144-5).
 17. Milajerdi A., Mousavi S.M., Sadeghi A., Salari-Moghaddam A., Parohan M., Larjani B., Esmailzadeh A. The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Nutr*. 2020;59(2):633–649. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01931-8>.
 18. Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U., Venturi A., Lammers K., Brigidi P. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1202–1209. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00171-9).
 19. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015>.
 20. Sudo N. Biogenic Amines: Signals Between Commensal Microbiota and Gut Physiology. *Front Endocrinol*. 2019;10:504. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00504>.
 21. Zhang Y., Guo X., Guo J., He Q., Li H., Song Y., Zhang H. *Lactobacillus casei* reduces susceptibility to type 2 diabetes via microbiota-mediated body chloride ion influx. *Sci Rep*. 2014;4:5654. <https://doi.org/10.1038/srep05654>.
 22. Parekh P.J., Nayi V.R., Johnson D.A., Vinik A.I. The Role of Gut Microflora and the Cholinergic Anti-inflammatory Neuroendocrine System in Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:55. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00055>.
 23. Gurung M., Li Z., You H., Rodrigues R., Jump D.B., Morgun A., Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 2020;51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>.
 24. Crovesy L., Ostrowski M., Ferreira D.M.T.P., Rosado E.L., Soares-Mota M. Effect of *Lactobacillus* on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(11):1607–1614. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161>.
 25. Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J., Hertel J.K., Hjelmestaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2018;19(2):219–232. <https://doi.org/10.1111/obr.12626>.
 26. Suzumura E.A., Bersch-Ferreira A.C., Torreglosa C.R., da Silva J., Coqueiro A., Kuntz M. et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutr Rev*. 2019;77(6):430–450. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz001>.
 27. Kumar M., Babaei P., Ji B., Nielsen J. Human gut microbiota and healthy aging: Recent developments and future prospective. *Nutr Healthy Aging*. 2016;4(1):3–16. <https://doi.org/10.3233/NHA-150002>.

28. Landete J.M., Gaya P, Rodríguez E., Langa S., Peirotén Á., Medina M., Arqués J.L. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5939818. <https://doi.org/10.1155/2017/5939818>.
29. Malaguarnera L., Cristaldi E., Malaguarnera M. The role of immunity in elderly cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(1):40–60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.06.002>.
30. Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J., Keen C.L., Gershwin M.E. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
31. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: An investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol.* 2001;21(4):264–271. <https://doi.org/10.1023/a:1010979225018>.
32. Sultana R., McBain A.J., O'Neill C.A. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by lactobacillus and bifidobacterium lysates. *Applied and Environmental Microbiology.* 2013;79(16):4887–4894. <https://doi.org/10.1128/AEM.00982-13>.
33. Sharma R., Kapila R., Dass G., Kapila S. Improvement in Th1/Th2 immune homeostasis, antioxidative status and resistance to pathogenic E. coli on consumption of probiotic Lactobacillus rhamnosus fermented milk in aging mice. *Age.* 2014;36:9686–9703. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9686-4>.
34. Yang H.Y., Liu S.L., Ibrahim S.A., Zhao L., Jiang J.L., Sun W.F., Ren F.Z. Oral administration of live Bifidobacterium parastreains isolated from healthy centenarians enhanced immune function in BALB/c mice. *Nutr Res.* 2009;29(4):281–289. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.03.010>.
35. Vidal K., Benyacoub J., Moser M., Sanchez-Garcia J., Serrant P., Segura-Roggero I. et al. Effect of Lactobacillus paracasei NCC2461 on antigen-specific T-cell mediated immune responses in aged mice. *Rejuvenation Res.* 2008;11(5):957–964. <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0780>.
36. Molina V., Médiçi M., Villena J., Font G., Taranto M.P. Dietary Supplementation with Probiotic Strain Improves Immune-Health in Aged Mice. *Open J Immunol.* 2016;6(3):73–78. <https://doi.org/10.4236/oji.2016.63008>.
37. van Beek A.A., Sovran B., Hugenholtz F., Meijer B., Hoogerland J.A., Mihailova V. et al. Supplementation with *Lactobacillus plantarum* WCFS1 Prevents Decline of Mucus Barrier in Colon of Accelerated Aging *Ercc1-Δ7* Mice. *Front Immunol.* 2016;7:408. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00408>.
38. Neunez M., Goldman M., Ghezzi P. Online Information on Probiotics: Does It Match Scientific Evidence? *Front Med (Lausanne).* 2020;6:296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00296>.
39. Davison J.M., Wischmeyer P.E. Probiotic and synbiotic therapy in the critically ill: State of the art. *Nutrition.* 2019;59:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.07.017>.
40. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., Morelli L., Cabana M., Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: Is it safe? *Benef Microbes.* 2015;6(1):3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0079>.
41. Doron S., Snyderman D.R. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2 Suppl):129–134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>.
42. Salminen M., Tynkynen S., Rautelin H., Saxelin M., Vaara M., Ruutu P. et al. *Lactobacillus* Bacteremia during a Rapid Increase in Probiotic Use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;35(10):1155–1160. <https://doi.org/10.1086/342912>.
43. Sukhorukova M.V., Timokhova A.V., Edelstein M.V., Kozlov R.S. Antimicrobial susceptibility of bacterial strains contained in the probiotic preparation "Linex" (Sandoz). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;14(3):245–251. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2012/3/cmac-2012-t14-n3-p245>.
44. Zakharova N.V., Slmanenkov V.I. Efficiency and safety of probiotic therapy. *Vrach = Vrach (The Doctor).* 2014;(1):8–12. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=292182>.
45. Delcour J., Ferain T., Deghorain M., Palumbo E., Hols P. The biosynthesis and functionality of the cell-wall of lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999;76(1–4):159–184. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10532377>.
46. McGuinness W.A., Malachowa N., DeLeo F.R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med.* 2017;90(2):269–281. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28656013>.
47. Gigante A., Sardo L., Gasperini M.L., Molinaro A., Riggio O., Laviano A., Amoroso A. D-Lactic acidosis 25 years after bariatric surgery due to Salmonella enteritidis. *Nutrition.* 2012;28(1):108–111. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.07.005>.
48. Rao S.S.C., Rehman A., Yu S., Andino N.M. Brain fogging, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):162. <https://doi.org/10.1038/s41424-018-0030-7>.
49. Jacobs C., Coss Adame E., Attaluri A., Valestin J., Rao S.S. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(11):1103–1111. <https://doi.org/10.1111/apt.12304>.
50. De Angelis M., Gobbetti M. Lactobacillus SPP.: General Characteristics. In: *Reference Module in Food Science.* 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.00851-9>.
51. Kaplan H., Hutkins R.W. Fermentation of fructooligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(6):2682–2684. <https://doi.org/10.1128/aem.66.6.2682-2684.2000>.
52. Emanuel V., Adrian V., Diana P. Microbial Biofilm Formation under the Influence of Various Physical-Chemical Factors. *Biotech & Biotech Equip.* 2010;24(3):1993–1996. <https://doi.org/10.2478/V10133-010-0056-9>.
53. Bendazzoli C., Turrone S., Gotti R., Olmo S., Brigidi P., Cavrini V. Determination of oxalyl-coenzyme A decarboxylase activity in Oxalobacter formigenes and Lactobacillus acidophilus by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B.* 2007;854(1–2):350–356. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.04.027>.
54. Giardina S., Scilironi C., Michelotti A., Samuele A., Borella F., Daglia M., Marzatico F. In vitro anti-inflammatory activity of selected oxalate-degrading probiotic bacteria: potential applications in the prevention and treatment of hyperoxaluria. *J Food Sci.* 2014;79(3):384–390. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12344>.
55. Toh M., Liu S.Q. Impact of coculturing Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 with yeasts on microbial viability and metabolite formation. *J Appl Microbiol.* 2017;123(4):956–968. <https://doi.org/10.1111/jam.13571>.
56. Morovic W., Roper J.M., Smith A.B., Mukerji P., Stahl B., Rae J.C., Ouwehand A.C. Safety evaluation of HOWARU® Restore (Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium animalis subsp. lactis Bl-04 and B. lactis Bi-07) for antibiotic resistance, genomic risk factors and acute toxicity. *Food Chem Toxicol.* 2017;110:316–324. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.10.037>.

Информация об авторах:

Шульпекова Юлия Олеговна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1; jshulpekova@gmail.com

Русяев Вячеслав Юрьевич, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского; 107076, Россия, Москва, Потешная ул., д. 3; slava.rusyaev@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia O. Shulpekova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 1, Bldg. 1, Pogodinskaya St., Moscow, 119991, Russia; jshulpekova@gmail.com

Vyacheslav Yu. Rusyaev, Clinical Resident, Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology; 3, Poteshnaya St., Moscow, 107076, Russia; slava.rusyaev@yandex.ru