

# Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта

К.м.н. Ю.В. Евсютина

ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В 2012 г. широкой аудитории были представлены результаты проекта «Микробиом человека». Это помогло значительно улучшить понимание микрофлоры и ее роли в поддержании здоровья и патогенезе заболеваний. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) содержит наибольшее количество бактерий, поэтому множество исследований посвящено изучению его микробиома. Установлено, что микробиота выполняет разнообразные функции, главными из которых являются: участие в метаболических и пищевых процессах, регуляция адаптивного иммунного ответа, защита от патогенных микроорганизмов, участие в сигнальных путях при воспалительных процессах. В настоящее время активно исследуются методы воздействия на кишечный микробиом, а именно применение антибиотиков, пробиотиков, пребиотиков и трансплантация фекальной микробиоты. Пробиотики благоприятно воздействуют на кишечную микрофлору за счет модуляции иммунной системы слизистой оболочки, подавления роста патогенных бактерий, снижения воспаления. В данном обзоре рассматриваются опыт применения пробиотиков и пребиотиков при различных патологиях ЖКТ, а также требования, предъявляемые к пробиотикам.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженной кишки, кишечный микробиом, пробиотик, пребиотик, синбиотик, диарея.

**Для цитирования:** Евсютина Ю.В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // РМЖ. 2018. № 3. С. 18–22.

## ABSTRACT

Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract  
Evsyutina Yu.V.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow

In 2012, the results of the project «Human Microbiome» were presented to a wide audience. It significantly improved the understanding of microflora and its role in maintaining the health and pathogenesis of diseases. The gastrointestinal tract (GIT) contains the greatest number of bacteria, so many researches are devoted to the study of its microbiota. It is established, that the microbiota performs a variety of functions, the main of which are: participation in metabolic and food processes, regulation of the adaptive immune response, protection from pathogenic microorganisms, participation in signaling pathways in inflammatory processes. At present, methods of influencing the intestinal microbioma, namely the use of antibiotics, probiotics, prebiotics and transplantation of fecal microbiota are being actively studied. Probiotics favorably affect the intestinal microflora due to modulation of the immune system of the mucosa, suppression of the growth of pathogenic bacteria, reducing inflammation. In this review, the experience of using probiotics and prebiotics in various pathologies of the digestive tract, as well as the requirements for probiotics, are considered.

**Key words:** inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, intestinal microbioma, probiotic, prebiotic, synbiotic, diarrhea.

**For citation:** Evsyutina Yu.V. Probiotics in the prevention and treatment of diseases of the gastrointestinal tract // RMJ. 2018. № 3. P. 18–22.

## ВВЕДЕНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — самый густо населенный бактериями человеческий орган (в толстой кишке их число достигает  $10^{14}$  КОЕ) [1]. Микробиота (совокупность микроорганизмов) ЖКТ играет важную роль как в поддержании здоровья, так и в развитии патологических реакций [2]. Микробиота выполняет разнообразные функции, главными из которых являются участие в метаболических и пищевых процессах, регуляция адаптивного иммунного ответа, защита от патогенных микроорганизмов, участие в сигнальных путях при воспалительных процессах [3].

Роли кишечной микробиоты в развитии заболеваний посвящено огромное число исследований, в части из них ми-

кробиом изучается в качестве терапевтической мишени. В настоящее время рассматривают 4 способа воздействия на кишечную микробиоту: назначение антибиотиков, пребиотиков (пищевых ингредиентов, которые индуцируют рост и метаболическую активность полезных бактерий), пробиотиков (полезных живых бактерий) и трансплантация фекальной микробиоты. Помимо этого, возможно использование комбинированной терапии — синбиотиков, которые включают пребиотики и пробиотики.

Пробиотики привлекают внимание исследователей на протяжении многих лет. К настоящему времени получены данные о положительных эффектах пробиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК),

паучитом, синдромом раздраженной кишки (СРК), антибиотикоассоциированной диареей, инфекционной диареей, печеночной энцефалопатией и аллергическими заболеваниями [4–7].

Наиболее изученными пробиотическими культурами являются молочнокислые бактерии *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* (в частности, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus GG (LGG)*, *L. casei*), непатогенные штаммы *Escherichia coli*, к примеру, *E. coli Nissle 1917*, *Streptococcus (S. salivarius* и *S. thermophilus)*, *Clostridium butyricum* и *Saccharomyces boulardii*. Помимо пробиотиков, получаемых из пищевых продуктов, ученые разрабатывают генно-инженерные штаммы, которые могут секретировать иммуномодуляторы (такие как интерлейкин-10 (IL-10), трефоловые факторы, дефензины) или продуцировать поверхностные белки, к примеру, липотейхоевую кислоту [8].

Результаты исследований наглядно продемонстрировали несколько положительных механизмов действия пробиотиков. Отмечаются подавление роста и эпителиальной адгезии/инвазии патогенных бактерий; улучшение барьерной кишечной функции; модулирование иммунной системы, поскольку пробиотики могут индуцировать синтез протективных цитокинов, включая IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), и подавлять синтез провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )) в слизистой оболочке у пациентов с паучитом, язвенным колитом (ЯК), болезнью Крона (БК). По данным исследований на животных, *S. boulardii* могут ограничивать миграцию Т-хелперов 1 типа в кишечной зоне воспаления при ВЗК. Пробиотики способны изменять восприятие боли — некоторые штаммы *Lactobacillus* индуцируют экспрессию микроопиоидных и каннабиноидных рецепторов в кишечном эпителии и обеспечивают обезболивание в кишечнике аналогично эффектам морфина [9–12].

Остановимся более подробно на опыте применения пробиотиков и пребиотиков при паучите, ВЗК, инфекционной диарее, *Clostridium difficile*-ассоциированных заболеваниях, СРК.

### Паучит

У некоторых пациентов с ЯК и семейным аденоматозным полипозом в качестве хирургического лечения проводят удаление ободочной и прямой кишки с образованием резервуара, сделанного из петли тонкой кишки и выполняющего роль прямой кишки. Такая операция носит название илеоанального резервуарного анастомоза. Резервуарный илеит (паучит) — это воспаление хирургически сформированного резервуара [13]. Наиболее часто встречающимися симптомами паучита являются повышение частоты стула, тенезмы (чувство постоянной потребности в дефекации), недержание, боль в животе, повышение температуры тела. Распространенность паучита составляет примерно 20% у пациентов с ЯК в течение первого года после формирования анастомоза и 50% после 5 лет, при этом у больных семейным аденоматозным полипозом частота осложнения не превышает 1%.

Изучение микробиома у пациентов с паучитом выявило повышение количества *Clostridium perfringens* и отсутствие *Streptococcus* [14, 15]. Результаты небольших контролируемых исследований свидетельствуют, что комбинированный пробиотик, содержащий 4 штамма *Lactobacillus (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus* и *L. delbrueckii subsp. bulgaricus)*,

3 штамма *Bifidobacterium (B. longum, B. breve* и *B. infantis)* и *Streptococcus thermophilus*, может быть эффективен в профилактике рецидивов паучита после антибиотикотерапии. Так, T. Mimura et al. изучали эффективность данного пробиотика у 36 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным паучитом [16]. После достижения ремиссии пациенты были рандомизированы в группу плацебо или пробиотика, принимаемых 1 раз в день. Терапия продолжалась на протяжении 1 года. Анализ показал, что в группе пробиотической терапии большое число пациентов находилось в ремиссии (85% в сравнении с 6%), также у данной группы пациентов было достоверно выше качество жизни. В другом исследовании пациенты с ЯК получали данный комбинированный пробиотик в дозе 3 г/сут или плацебо сразу после закрытия илеостомы на протяжении 1 года. Отмечено, что на фоне терапии пробиотиком пациенты имели меньше эпизодов паучита (10% по сравнению с 40% соответственно) [17]. Необходимо отметить, что систематический обзор также продемонстрировал эффективность комбинированного пробиотика в профилактике как дебюта, так и рецидивов паучита [18].

### Язвенный колит

У пациентов с ЯК изучалось применение пробиотиков и пребиотиков. К примеру, *E. coli Nissle 1917* показал эффективность, аналогичную таковой низкой дозы 5-аминосалициловой кислоты, в профилактике рецидива ЯК у взрослых и у детей [19, 20]. В другом рандомизированном исследовании терапия с применением *B. longum* была ассоциирована с улучшением гистологической картины и показателей иммунной активации [21].

Эффективность вышеупомянутого пробиотика, содержащего 8 штаммов бактерий (4 штамма *Lactobacillus*, 3 штамма *Bifidobacterium* и *Str. thermophilus*), была изучена в рандомизированном клиническом исследовании с участием 77 пациентов. Было установлено, что пробиотик эффективнее плацебо снижает активность заболевания и индуцирует ремиссию (43% и 16% соответственно) [22]. Аналогичные результаты были получены в рандомизированном исследовании A. Tursi, включавшем 144 пациента [23].

В другом исследовании, оценивающем эффективность приема пробиотика *L. reuteri* у детей с ЯК, показано статистически значимое снижение клинической и эндоскопической активности заболевания в сравнении с таковым при применении плацебо [24]. Однако не все исследования по изучению пробиотиков демонстрируют положительный результат. В работе S. Wildt et al. применение *L. acidophilus* и *B. animalis subsp. lactis* не привело к улучшению контроля за ремиссией при сравнении с плацебо [25].

Несмотря на большое количество изучаемых штаммов и положительный результат отдельных исследований, в двух систематических обзорах было сделано заключение, что на настоящий момент мы имеем недостаточное количество данных для того, чтобы рекомендовать пробиотики для индукции и поддержания ремиссии при ЯК [26, 27].

### Болезнь Крона

Эффективность пробиотиков в качестве дополнения к традиционной терапии для индукции клинической ремиссии изучалась в 4 относительно небольших исследованиях. Это были пробиотики *S. boulardii*, *LGG*, *B. longum*, *B. breve*, *L. casei*. В 3 из 4 исследований было показано симптоматическое улучшение [28].

Эффективность различных пробиотиков в поддержании ремиссии была изучена в 9 исследованиях. У пациентов с БК оценивали эффекты *S. boulardii*, *E. coli Nissle*, комбинированного пробиотика, содержащего 8 штаммов бактерий, и *LGG*. В большинстве из работ не было выявлено преимуществ от применения пробиотиков [28].

В 6 исследованиях оценивали эффективность пробиотических штаммов в поддержании хирургически индуцированной ремиссии у пациентов с БК. В частности, исследователи определяли влияние комбинированного пробиотика, содержащего 8 штаммов бактерий, *LGG*, *L. johnsonii*. Данные оказались разочаровывающими, т. к. эффективность различных штаммов не нашла подтверждения [28].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что применение пробиотиков не рекомендовано для индукции клинической ремиссии у пациентов с БК. За некоторым исключением (подтверждена целесообразность применения *Saccharomyces boulardii* у некурящих пациентов) пробиотики не оказывают влияния на поддержание лекарственно-индуцированной ремиссии у пациентов с колитом и энтероколитом [28]. Также важно отметить, что получено недостаточное количество данных для назначения пробиотиков с целью профилактики послеоперационного рецидива БК.

### ИНФЕКЦИОННАЯ ДИАРЕЯ

Результаты многочисленных систематических обзоров демонстрируют умеренную эффективность пробиотиков в уменьшении продолжительности инфекционной диареи. Метаанализ 2010 г., включавший 63 рандомизированных контролируемых исследования, показал, что у детей и взрослых пробиотики снижают риск диареи длительностью 4 дня или более на 59% (относительный риск (ОР) 0,41, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,32–0,53) и средний период диареи на 25 ч (95% ДИ 16–34 ч). Двумя наиболее изученными пробиотиками являются *LGG* и *S. boulardii* [29].

Еще один метаанализ 9 исследований, который оценивал эффективность некоторых штаммов лактобактерий в снижении длительности симптомов у детей с острой инфекционной диареей, заслуживает нашего внимания [30]. Пробиотическая терапия была ассоциирована со снижением длительности диареи на 0,7 дня (95% ДИ 0,3–1,2) и частоты диареи с 2 до 1,6 в день. Важно отметить, что для достижения положительного результата в виде снижения продолжительности диареи на полдня минимальная доза пробиотика в течение первых 48 ч составила 10 млрд КОЕ.

Пробиотики могут играть определенную роль в ускоренном выздоровлении при острой ротавирусной диарее у детей [30–32]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 230 детей пробиотик, содержащий 8 штаммов бактерий, достоверно снизил частоту стула [30]. В другом рандомизированном исследовании *LGG* продемонстрировала дозозависимое снижение количества ротавируса в кале [33].

### СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

СРК — одно из самых часто встречающихся функциональных гастроинтестинальных заболеваний, поражающее 11% населения всего мира. В патогенезе СРК немаловажную роль играет нарушение микробиома, поэтому

применение у таких пациентов пробиотиков и пребиотиков активно изучается.

Метаанализ 16 рандомизированных контролируемых исследований показал, что большинство из них имели методологические ограничения. В двух исследованиях продемонстрирована эффективность *B. infantis* [34]. Действие пробиотика *B. infantis* также было изучено в 4-недельном исследовании, где он сравнивался с плацебо у 362 пациентов. Анализ продемонстрировал достоверное клиническое преимущество в группе, получавшей пробиотик, однако четкого дозозависимого эффекта выявлено не было [35]. Еще в одном исследовании, включавшем 60 пациентов с СРК, сравнивалась эффективность *L. plantarum* и плацебо [36]. На фоне пробиотической терапии отмечены снижение метеоризма и абдоминальной боли, а также поддержание лучшего функционирования ЖКТ на протяжении последующих 12 мес. Снижение интенсивности абдоминальной боли и тенденция к нормализации частоты дефекаций на фоне применения *L. plantarum* у пациентов с СРК и запором продемонстрированы в плацебо-контролируемом исследовании I. M. Carroll et al. [37].

У пациентов с СРК изучалось применение и других пробиотических штаммов. Так, J. S. Yoon et al. показали, что назначение в течение 4 нед. комбинации *B. longum*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Streptococcus thermophilus* ассоциировано с уменьшением абдоминальной боли и дискомфорта, а также вздутия живота [38]. Однако не все исследования демонстрируют эффективность пробиотиков. Примером может служить двойное слепое перекрестное исследование, в котором сравнивались *LGG* и плацебо. Анализ не выявил статистически значимых различий между группами по динамике интенсивности и частоты боли, тенезмов и вздутия [39].

### CLOSTRIDIUM DIFFICILE-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Clostridium difficile* представляет собой одну из самых частых госпитальных инфекций. Необходимо отметить, что назначение антибиотиков является основным фактором риска развития активного заболевания. При этом инфекция *C. difficile* может проявляться как умеренной диареей, так и развитием псевдомембранозного колита. Лечение *C. difficile*-ассоциированных заболеваний включает применение метронидазола или ванкомицина, однако в последние годы наблюдается рост резистентности к данным антибиотикам. С учетом высокой заболеваемости и смертности на фоне инфекции *C. difficile* особую важность приобретает разработка мер ее профилактики.

Какую же нишу занимают пробиотики в профилактике клостридиальной инфекции? В крупном исследовании, результаты которого опубликованы в журнале *Lancet* в 2013 г., оценивалась эффективность *L. acidophilus* и *B. bifidum* у 2900 пациентов, получавших антибиотики. К сожалению, не было выявлено достоверного снижения риска развития инфекции (ОР 0,71; 95% ДИ 0,34–1,47) [40]. В другом двойном слепом рандомизированном исследовании, включавшем 477 госпитализированных пациентов, не была выявлена эффективность *S. boulardii* [41]. Однако результаты метаанализа 20 рандомизированных исследований показали противоположный результат — снижение частоты *C. difficile*-ассоциированных заболеваний на 66% (ОР 0,34; 95% ДИ 0,24–0,49) [42].

Аналогичные данные были продемонстрированы в систематическом обзоре, включавшем 19 исследований с более чем 6200 пациентами. Анализ результатов, опубликованный в 2017 г. в журнале *Gastroenterology*, указывал на снижение риска *C. difficile*-ассоциированных заболеваний на 68% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,30–0,57) [43].

Обобщая данные исследований по профилактике *C. difficile*-ассоциированных заболеваний, необходимо отметить, что эффективность продемонстрировали комбинация *L. acidophilus* и *L. casei*, а также *S. boulardii* и *L. rhamnosus*. Результаты исследований также свидетельствуют о том, что для успешной профилактики необходимая доза пробиотика должна составлять >10 млрд КОЕ в день [42].

Применение пробиотиков также изучалось в качестве метода лечения нетяжелых *C. difficile*-ассоциированных заболеваний. В двух метаанализах, опубликованных в 2012 г., оценивалась эффективность пробиотиков у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей [44, 45]. Статистический анализ показал, что для достижения положительного результата у одного из пациентов необходимо пролечить 13 человек (т. е. положительный эффект наблюдается в 1 из 13 случаев).

В литературе иногда можно встретить сообщения о развитии бактериемии или фунгемии на фоне пробиотической терапии, например, на фоне применения *S. boulardii* и LGG [46–49]. Однако клинических исследований на этот счет не проводилось. Важно отметить, что у большинства пациентов имели место коморбидные заболевания, они получали иммуносупрессивные препараты, имели в анамнезе недавние хирургические вмешательства или длительное время находились в стационаре.

#### Йогурт и пробиотики

Согласно данным National Institutes of Health survey (США), число американцев, использующих пробиотики и пребиотики, увеличилось в 4 раза — с 865 тыс. в 2007 г. до 4 млн в 2012 г. Многие из них покупают йогурты и сыры с содержанием пробиотических культур. Необходимо отметить, что на выживание полезных бактерий в ферментируемых продуктах оказывают влияние многие факторы: условия и время хранения, выбранный штамм, взаимодействие между бактериями, кислотность, доступность питательных веществ, наличие индукторов роста, концентрация сахара и др. Существует ряд нормативных требований к пробиотическим йогуртам, в частности, к числу жизнеспособных бактерий и показателю pH [50]. Результаты исследований на людях и животных демонстрируют, что количество живых клеток не менее 10<sup>6</sup> КОЕ/мл оказывает положительное действие. Однако проведенные работы свидетельствуют о более низком содержании пробиотиков в йогуртах и об их низкой способности противостоять агрессивным внутренним факторам. Так, к примеру, в двух исследованиях N. P. Shah et al. показали, что в изученных ими йогуртах содержится небольшое количество *L. acidophilus* и *Bifidobacteria* [51, 52].

#### ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К ПРОБИОТИКАМ

В 2001 г. была предпринята первая попытка стандартизировать требования к пробиотикам. Рабочая группа Joint Food and Agriculture Organization, относящаяся к Организации Объединенных Наций и Всемирной организации здравоохранения, разработала соответствующие рекомендации [53]. Основными положениями рекомендаций являлись необходимость определения рода и вида пробиотического штамма при помощи фенотипических и генотипических тестов; исследования *in vitro* для определения пробиотического эффекта; обоснование клинической пользы пробиотического штамма в исследованиях на людях. Помимо этого, к пробиотическим штаммам предъявляются минимальные требования по безопасности — данные об антимикробной резистентности, метаболической активности, нежелательных явлениях во время клинических исследований, продукции токсинов и отсутствия осложнений в виде проявления пробиотическими штаммами патогенных свойств в исследованиях на животных [53].

Помимо вышеуказанных требований, пробиотики должны отвечать еще нескольким критериям. Так, на момент продажи в препарате должно содержаться не менее 1 млрд бактериальных клеток, в препарате не должно содержаться вещества, не указанные на этикетке (дрожжи, плесень и др.), капсула или оболочка таблетки должна обеспечивать доставку бактериальных клеток в кишечник. Всем вышеуказанным требованиям отвечает Максилак®. Это синбиотик, содержащий в 1 капсуле 9 пробиотических штаммов (*Lactobacillus helveticus*,

# МАКСИЛАК®

## Бэби

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД  
К ПОДДЕРЖАНИЮ  
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ

9 ВИДОВ  
ПОЛЕЗНЫХ  
БАКТЕРИЙ

для детей с  
4  
месяцев



1 САШЕ  
В СУТКИ

НЕ СОДЕРЖИТ  
ЛАКТОЗУ

Реклама

СПОСОБСТВУЕТ:  
УЛУЧШЕНИЮ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
УКРЕПЛЕНИЮ ИММУНИТЕТА

[www.maxilac.ru](http://www.maxilac.ru)

obc pharm

РЕКЛАМА СГР № RU.77.99.11.003.E.002459.06.17 от 01.06.2017 г.

Детям с 4-х месяцев до 2-х лет – 1 саше в сутки, старше 2-х лет и взрослым – 2 саше в сутки. Необходима консультация специалиста.

*Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*) и пребиотический компонент олигофруктозу [54]. Максилак® является самым высокодозированным продуктом с 9 штаммами пробиотиков, содержащим 4,5 млрд полезных бактерий в 1 капсуле. Для обеспечения доставки бактерий в кишечник при производстве синбиотика Максилак® используется инновационная технология MURE® (Multi Resistant Encapsulation), которая защищает содержимое капсул и сохраняет их жизнеспособность даже при воздействии агрессивных факторов внешней и внутренней среды. Важно отметить, что эффективность технологии MURE® была доказана в исследовании *in vitro*. Согласно его результатам, пробиотические штаммы, содержащиеся в синбиотике Максилак®, устойчивы к воздействию соляной кислоты желудка, солей желчных кислот и ферментов поджелудочной железы. Помимо защиты от внутренних агрессивных факторов оболочка MURE® также защищает бактерии от воздействия агрессивных факторов внешней среды, благодаря чему Максилак® можно хранить при комнатной температуре. Хорошо известно, что лактазная недостаточность нередко встречается у пациентов — в европейской популяции ее распространенность достигает 25%. Ошибочно считать, что лактазная недостаточность обусловлена только генетическими мутациями. Причинами вторичной лактазной недостаточности являются поражения слизистой оболочки ЖКТ (ВЗК, энтериты, целиакия, синдром короткой кишки, СПК и др.). При назначении терапии пациентам с лактазной недостаточностью нужно помнить, что в состав многих препаратов входит лактоза. При назначении синбиотика Максилак® этого можно не опасаться — он не содержит лактозу, а значит, не противопоказан таким пациентам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение микробиоты играет важную роль в развитии заболеваний ЖКТ. Одним из перспективных методов коррекции микрофлоры является назначение пробиотиков и пребиотиков. Положительные эффекты пробиотиков заключаются в изменении иммунной системы слизистой оболочки, подавлении роста патогенных бактерий, а также снижении восприятия боли. Добавление пребиотиков к пробиотикам оказывает положительное влияние на исход терапии, т. к. пребиотики активируют рост и метаболическую активность полезных бактерий.

## Литература

- Hilty M., Burke C., Pedro H. et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways // *PLoS One*. 2010. Vol. 5 (1): e8578.
- Blaser M. J. The microbiome revolution // *J Clin Invest*. 2014. Vol. 124 (10). P. 4162–4165.
- Belkaid Y., Hand T. W. Role of the microbiota in immunity and inflammation // *Cell* 2014. Vol. 157 (1). P. 121–141.
- Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species // *Science*. 2011. Vol. 331. P. 337–341.
- Hansen J. J., Sartor R. B. Therapeutic Manipulation of the Microbiome in IBD: Current Results and Future Approaches // *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2015. Vol. 13. P. 105–120.
- Shen J., Zuo Z. X., Mao A. P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials // *Inflamm Bowel Dis*. 2014. Vol. 20. P. 21–35.
- Ritchie M. L., Romanuk T. N. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases // *PLoS One*. 2012. Vol. 7: e34938.
- Mohamadzadeh M., Pfeiler E. A., Brown J. B. et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108. Suppl 1. P. 4623–4630.
- Yan F., Cao H., Cover T. L. et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. P. 562–575.

- Ng S. C., Plamondon S., Kamm M. A. et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis*. 2010. Vol. 16 (8). P. 1286–1290.
- Dalmasso G., Cottrez F., Imbert V. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131. P. 1812–1825.
- Rousseaux C., Thuru X., Gelot A. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // *Nat Med*. 2007. Vol. 13. P. 35–37.
- Singh S., Stroud A. M., Holubar S. D. et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis // *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015. Issue 11. CD001176.
- Komanduri S., Gillevet P. M., Sikaroodi M. et al. Dysbiosis in pouchitis: evidence of unique microfloral patterns in pouch inflammation // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 5 (3). P. 352–360.
- Sokol H., Lay C., Seksik P., Tannock G. W. Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: what has it revealed? // *Inflamm Bowel Dis*. 2008. Vol. 14. P. 858–867.
- Mimura T., Rizzello F., Helwig U. et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 108–114.
- Gionchetti P., Rizzello F., Helwig U. et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124. P. 1202–1209.
- Holubar S. D., Cima R. R., Sandborn W. J. et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Issue 11. CD001176.
- Kruis W., Fric P., Pokrotnieks J. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 1617–1623.
- Henker J., Müller S., Laass M. W. et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study // *Z Gastroenterol*. 2008. Vol. 46. P. 874–875.
- Furrie E., Macfarlane S., Kennedy A. et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial // *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 242–249.
- Sood A., Midha V., Makharia G. K. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009. Vol. 7. P. 1202–1209.
- Tursi A., Brandimarte G., Papa A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Am J Gastroenterol*. 2010. Vol. 105. P. 2218–2227.
- Oliva S., Di Nardo G., Ferrari F. et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 35. P. 327–334.
- Wildt S., Nordgaard L., Hansen U. et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 for maintenance of remission in ulcerative colitis // *J Crohns Colitis*. 2011. Vol. 5. P. 115–121.
- Mallon P., McKay D., Kirk S., Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. Issue 4. CD005573.
- Naidoo K., Gordon M., Fagbemi A. O. et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Issue 12. CD007443.
- Lichtenstein L., Avni-Biron I., Ben-Bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016. Vol. 30 (1). P. 81–88.
- Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V., Dans L. F. Probiotics for treating acute infectious diarrhea // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Issue 11. CD003048.
- Van Niel C. W., Feudtner C., Garrison M. M., Christakis D. A. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis // *Pediatrics*. 2002. Vol. 109. P. 678–684.
- Dubey A. P., Rajeshwari K., Chakravarty A., Famularo G. Use of VSL#3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results // *J Clin Gastroenterol*. 2008. Vol. 42. Suppl. 3. Pt. 1. P. S126–S129.
- Teran C. G., Teran-Escalera C. N., Villarroel P. Nitazoxanide vs. probiotics for the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: a randomized, single-blind, controlled trial in Bolivian children // *Int J Infect Dis*. 2009. Vol. 13. P. 518–523.
- Fang S. B., Lee H. C., Hu J. J. et al. Dose-dependent effect of *Lactobacillus rhamnosus* on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children // *J Trop Pediatr*. 2009. Vol. 55. P. 297–301.
- Brenner D. M., Moeller M. J., Chey W. D., Schoenfeld P. S. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Am J Gastroenterol*. 2009; Vol. 104. P. 1033–1049.
- Whorwell P. J., Altringer L., Morel J. 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.
- Nobaek S., Johansson M. L., Molin G. et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome // *Am J Gastroenterol*. 2000. Vol. 95. P. 1231–1238.
- Carroll I. M., Ringel-Kulka T., Keku T. O. 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. 799–807.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>