

# Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине

Е.А.Ушкалова<sup>✉</sup>, С.К.Зырянов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>✉</sup>eushk@yandex.ru

В статье излагаются современные взгляды на ассоциацию организма человека с микроорганизмами – эукариотами, бактериями, археями и вирусами. Также приводятся данные о роли этой ассоциации в поддержании здоровья и развитии заболеваний. Применение пробиотиков – один из вариантов нормализации микрофлоры и поддержания здоровья. Приводятся результаты исследований с применением пробиотиков, содержащих разные штаммы микроорганизмов в разнообразных клинических ситуациях. Сопоставляются показания к применению пробиотиков, метабиотиков и пребиотиков.

**Ключевые слова:** пробиотики, пребиотики, метабиотики, микробиота.

**Для цитирования:** Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2: 37–42.

## Place of drugs that affect the intestinal microbiota in modern medicine

E.A.Ushkalova<sup>✉</sup>, S.K.Zyrianov

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

<sup>✉</sup>eushk@yandex.ru

The article presents modern views on the association of the human body with microorganisms – eukaryotes, bacteria, archaea and viruses. Data on the role of this association in the maintenance of health and the development of diseases are also given. The use of probiotics is one of the options for normalizing microflora and maintaining health. Results of studies using probiotics containing different strains of microorganisms in a variety of clinical situations are presented. Comparison of indications for the use of prebiotics, metabiotics and probiotics.

**Key words:** probiotics, prebiotics, metabiotics, microbiota.

**For citation:** Ushkalova E.A., Zyrianov S.K. Place of drugs that affect the intestinal microbiota in modern medicine. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 2: 37–42.

В настоящее время человек рассматривается как суперорганизм, представляющий собой ассоциацию эукариот, бактерий, архей и вирусов [1]. Многочисленные микроорганизмы, входящие в состав этой ассоциации, функционируют как сложные экстракорпоральные физиологические системы, играющие фундаментальную роль в поддержании здоровья и развитии заболеваний. Совместно с клетками хозяина микробиота работает на благо всему организму и его отдельным компонентам в конкретных условиях окружающей среды. Неблагоприятные биотические и абиотические факторы (диета, возраст, пол, лекарственные препараты, хирургические вмешательства и др.), способные нарушать микроэкологию, могут вызывать нарушения в функционировании тканей, органов и регуляторных систем, приводя к развитию заболеваний [2–4]. Показано, что нарушения микробиоты (дисбиоз) предрасполагают к развитию различных болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), атонии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, ревматоидного артрита, злокачественных новообразований и, возможно, других патологий [5, 6]. Значение микрофлоры кишечника в поддержании здоровья человека и возможность ее нормализации с помощью полезных бактерий были впервые отмечены И.И.Мечниковым более века назад, однако в последние десятилетия терапевтические подходы, направленные на поддержание и восстановление микробиоты – применение пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков, – вызывают все больший интерес как исследователей, так и практических врачей.

Самая многочисленная и наиболее изученная группа этих веществ – пробиотики – представляет собой согласно определению Всемирной организации здравоохранения и Продовольственной и сельскохозяйственной организации (Food and Agriculture Organization – FAO) живые непатогенные микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах приносят пользу здоровью человека [7]. Пробиотики в форме диетических продуктов, биологических доба-

вок к пище или лекарственных средств используются в медицине для профилактики и лечения различных заболеваний уже на протяжении 50 лет. За это время были проведены многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ) и метаанализы, в целом подтвердившие их эффективность в качестве средств для профилактики или лечения многих заболеваний, однако разработать рекомендации по применению пробиотиков во многих клинических ситуациях не позволяет разнообразие пробиотических микроорганизмов, их штаммов, доз и продолжительности курсов лечения. Например, в большом метаанализе (82 РКИ, 11 811 участников), продемонстрировавшем наличие статистически достоверной ассоциации между назначением пробиотиков и снижением частоты антибиотикоассоциированной диареи – ААД (относительный риск 0,58, 95% доверительный интервал – ДИ 0,5–0,68;  $p < 0,001$ ), выявить наиболее эффективные препараты этой группы и категории пациентов, которым они показаны в первую очередь, не удалось [8]. Тем не менее обширная доказательная база эффективности пробиотиков в профилактике и/или терапии разных патологий позволила разработать рекомендации по их применению у взрослых и детей и по мере получения новых данных регулярно их пересматривать. Современные рекомендации по применению пробиотиков, разработанные разными экспертными группами в 2015 г., представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из таблиц, наряду с монокомпонентными препаратами значительное место в рекомендациях отводится препаратам, содержащим комбинации разных штаммов микроорганизмов. Потенциальные преимущества мультиштаммовых пробиотиков перед монокомпонентными препаратами до конца еще не изучены, но предположительно связаны с тем, что разные микроорганизмы могут выполнять различные функции и проявлять синергидный эффект при совместном применении [11–13]. Доказано, что лакто- и бифидобактерии потенцируют действие друг друга. Например, было показано, что адгезия *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BB-12) возрастает более чем в

2 раза в присутствии лактобактерий. Несмотря на недостаток непосредственных сравнительных исследований, более высокая эффективность мультиштаммовых пробиотиков по сравнению с монокомпонентными препаратами в некоторых клинических ситуациях, например при *Clostridium difficile*-ассоциированной диарее, доказана [14, 15]. Кроме того, есть данные, что развитие некротизирующего энтероколита наиболее эффективно предотвращают комбинации пробиотиков, содержащие 2–3 (но не более) штамма, прежде всего *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus*, а также их сочетания с *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum* [16]. Отдавать предпочтение мультиштаммовым пробиотикам также рекомендуется при язвенном колите, болезни Крона и,

возможно, других заболеваниях ЖКТ [11]. Однако при выборе комбинированного пробиотика следует учитывать, что между различными штаммами микроорганизмов возможны не только синергидные, но и антагонистические взаимоотношения, поэтому следует назначать только хорошо изученные препараты, доказавшие свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях именно при данной патологии.

Среди комбинированных препаратов, находящихся на российском фармацевтическом рынке, к наиболее изученным как в клинических исследованиях, так и при применении в реальной медицинской практике относятся Линекс® Форте (*L. acidophilus* LA-5 и *B. animalis* subsp. lactis BB-12). Штаммы *L. acidophilus* LA-5 и *B. animalis* subsp. lactis BB-12 прошли фено- и генотипиче-

Таблица 1. Обновленные рекомендации по применению пробиотиков рабочей группы Йельского и Гарвардского университетов [9]		
Клиническое состояние	Эффективность	Штаммы микроорганизмов
<b>Диарея</b>		
Лечение инфекционной диареи у детей	A	LGG, <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> SD 2112
Профилактика инфекции	B	<i>S. boulardii</i> , LGG
Профилактика ААД	A	<i>S. boulardii</i> , LGG, комбинация <i>Lactobacillus casei</i> DN 114 G01, <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , snf; <i>S. thermophilus</i>
Профилактика рецидивирующей <i>C. difficile</i> -ассоциированной диареи	B/C	<i>S. boulardii</i> , LGG, FMT
	B/C	LGG, <i>S. boulardii</i>
<b>Воспалительные заболевания толстого кишечника</b>		
Поушит		
Профилактика и поддержание ремиссии	A	VSL#3
Индукция ремиссии	C	VSL#3
Язвенный колит		
Индукция ремиссии	B	<i>Escherichia coli</i> Nissle, VSL#3
Поддерживающая терапия	A	<i>E. coli</i> Nissle, VSL#3
Болезнь Крона	C	<i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> , LGG
<b>Синдром раздраженного кишечника</b>		
	B	<i>Bifidobacterium infantis</i> B 5624, VSL#3
	C	<i>B. animalis</i> 54, <i>Lactobacillus plantarum</i> 299V
<b>Некротизирующий энтероколит</b>		
	B	<i>L. acidophilus</i> NCDO1748, <i>B. bifidum</i> NCDO1453
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ 2008 Г.</b>		
<b>Иммунный ответ</b>		
	A	LGG, <i>L. acidophilus</i> LAFT1, <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i>
<b>Аллергия</b>		
Атопическая экзема, ассоциированная с аллергией на коровье молоко		LGG, <i>B. lactis</i>
Лечение	A	LGG, <i>B. lactis</i>
Профилактика	A	LGG, <i>B. lactis</i>
<b>Радиационный энтерит</b>		
	C	VSL#3, <i>L. acidophilus</i>
<b>Вагиноз и вагинит</b>		
	C	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>Lactobacillus reuteri</i> RC 14
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ 2015 Г.</b>		
<b>Заболевания печени</b>		
Печеночная энцефалопатия	A	VSL#3
Неалкогольная жировая болезнь печени	C	VSL#3, комбинация <i>L. plantarum</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>
Неалкогольная жировая болезнь печени у детей	C	VSL#3, LGG 17
Алкогольная болезнь печени	C	VSL#3, LGG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> с олигосахаридами
<p><b>Примечание.</b> LGG – <i>Lactobacillus GG</i>; FMT – трансплантация фекальной микробиоты; VSL#3 – комбинированный пробиотик, содержащий 8 штаммов <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> и <i>Streptococcus</i> spp.; А – положительные результаты адекватных исследований, В – положительные результаты в контролируемых исследованиях при наличии некоторых отрицательных результатов в других исследованиях, С – положительные результаты в исследованиях, но недостаточное количество данных для подтверждения достоверности.</p>		



**Таблица 2. Рекомендации латиноамериканских экспертов по применению пробиотиков при заболеваниях ЖКТ у детей [10]**

Заболевание или состояние	Уровень доказательности	
	Профилактика	Лечение
Острая инфекционная диарея	1b – <i>B. lactis</i> , LGG, <i>L. reuteri</i>	1a – LGG и <i>S. boulardii</i> , 1b – <i>L. reuteri</i>
Нозокомиальная диарея	1b – <i>B. lactis</i> BB-12, <i>B. bifidum</i> , LGG и <i>S. thermophiles</i>	–
Диарея путешественников	1a – <i>L. reuteri</i> DSM 17938, 1b – <i>S. boulardii</i>	–
ААД	1b – LGG и <i>S. boulardii</i>	–
Младенческие колики	1a – <i>L. reuteri</i> DSM 17938	1b – <i>L. reuteri</i> DSM 17938
Некротизирующий энтероколит	1a – <i>Bifidobacterium breve</i> , смеси <i>Bifidobacterium</i> и <i>Streptococcus</i> , LGG, <i>L. acidophilus</i> и <i>L. reuteri</i> DSM 17938	–
Язвенный колит	–	Индукция и поддержание ремиссии: 1b – VSL#3
Синдром раздраженного кишечника	–	2c – LGG и VSL#3

**Примечание.** 1a – данные, полученные в систематических обзорах гомогенных РКИ; 1b – данные, полученные в отдельных клинических исследованиях (с узким ДИ); 2c – данные, полученные в исследованиях «исходов», экологических исследованиях.

**Таблица 3. Механизмы взаимодействия пробиотиков и пребиотиков с организмом хозяина [27]**

Пробиотики		Пребиотики	
<b>Иммунологические эффекты</b>	• Активация локальных макрофагов и увеличение презентации антигенов В-лимфоцитов, увеличение продукции секреторного иммуноглобулина А местно и системно	<b>Метаболические эффекты</b>	• Продукция короткоцепочечных жирных кислот
	• Модуляция цитокинового профиля		• Метаболизм жиров
	• Индукция гипореактивности к пищевым антигенам		• Абсорбция ионов (Ca, Fe, Mg)
<b>Неиммунологические эффекты</b>	• Переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами	<b>Усиление иммунитета хозяина</b>	• Продукция иммуноглобулина А
	• Изменение локального уровня кислотности и создание неблагоприятной среды для развития патогенов		
	• Продукция бактериоцинов, подавляющих патогены		
	• Устранение супероксидных радикалов		
	• Стимуляция продукции эпителиального муцина		
	• Усиление барьерной функции кишечника		
	• Конкуренция с патогенами за адгезию		
• Модификация токсинов патогенов	• Модуляция цитокинов и др.		

скую идентификацию (имеют паспорт штамма). Эффективность штаммов, входящих в Линекс® Форте, показана в клинических исследованиях при острой инфекционной диарее и диарее, развивающейся на фоне хронических заболеваний ЖКТ, в качестве средства для профилактики и лечения диареи путешественников и ААД, средства симптоматической терапии у больных с хроническими заболеваниями печени и адьювантного препарата для применения в комплексной терапии хеликобактериоза [17–24]. Также было доказано, что штаммы *L. acidophilus* LA-5 и *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 восстанавливают нормальную работу кишечника у детей и взрослых, в том числе при запорах [25, 26].

Основные эффекты Линекс® Форте обусловлены входящими в его состав лакто- и бифидобактериями, однако его терапевтическим эффектам могут способствовать и вспомогательные вещества (инулин и олигосахариды), относящиеся к группе пребиотиков – веществ, не перевариваемых в кишечнике и способных оказывать позитивный эффект путем стимуляции роста и/или метаболической активности его нормальной микрофлоры. Таким образом, Линекс® Форте можно рассматривать как синбиотик, т.е. препарат, содержащий пробиотики и пребиотики. Линекс® Форте показан для профилактики и лечения дисбактериозов различной этиологии, облегчения запоров и как дополнение к стандартной эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* у взрослых и детей старше 12 лет.

Механизмы взаимодействия пробиотиков и пребиотиков с организмом хозяина представлены в табл. 3.

Концепция пребиотиков разработана 20 лет назад, однако некоторые аспекты этой концепции остаются не до конца ясными [28]. В частности, до сих пор не до-

стигнут консенсус по поводу того, какие вещества следует относить к группе пребиотиков и в какой мере они должны быть селективными и специфичными [28]. Кроме того, изменения кишечной микробиоты, возникающие под влиянием пребиотиков, автоматически не гарантируют положительного эффекта для здоровья человека [29]. Все это осложняет изучение пребиотиков, анализ и обобщение полученных результатов, а также их внедрение в практические рекомендации [30].

Пребиотики значительно хуже изучены, чем пробиотики. Большинство доказательств их благоприятного влияния на здоровье было получено в экспериментальных исследованиях на животных и в небольших клинических исследованиях [31]. Наиболее изученными являются фруктаны типа инулина и фруктоолигосахариды. Кроме того, свойствами пребиотиков обладают пищевые волокна и лактулоза, относящиеся к классу слабительных средств [31].

Показания к применению пребиотиков с позиций доказательной медицины также значительно уже, чем для пробиотиков (табл. 4).

Самой новой группой препаратов, влияющих на микробиоту, являются метабиотики. Под этим термином понимают «полезные метаболические продукты пробиотических бактерий, создающие для них наиболее благоприятную окружающую среду, обеспечивающие питание кишечного эпителия, поддерживающие целостность кишечного барьера и стимулирующие противовоспалительные функции иммунной системы человека» [32]. Особенностью метабиотиков является отсутствие в их составе живых культур микроорганизмов и присутствие продуктов обмена веществ представителей нормальной микрофлоры человека с разными

Таблица 4. Рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации по применению пребиотиков [27]

Заболевание	Рекомендуемый пребиотик	Доза	Уровень доказательств
Профилактика <i>C. difficile</i> -ассоциированной диареи у взрослых	Олигофруктоза	4 г, 3 раза в сутки	1b
Синдром раздраженной толстой кишки (облегчение некоторых симптомов)	Короткоцепочечные фруктоолигосахариды	5 г/сут	2b
	Галактоолигосахариды	3,5 г/сут	2b
Запор (лечение)	Лактулоза *	20–40 г/сут	1a
	Олигофруктоза	>20 г/сут	2a
Печеночная энцефалопатия	Лактулоза*	45–90 г/сут	1a

\*Не является собственно пребиотиком.

типами метаболизма – сахаролитическим и протеолитическим [33].

К этой группе веществ относят бактериоцины, продуцируемые нормальной микрофлорой кишечника, короткоцепочечные жирные кислоты, другие органические кислоты, биогенные поверхностно-активные вещества, полисахариды, пептидогликаны, тейхоевые кислоты, липо- и гликопротеины, витамины, антиоксиданты, нуклеиновые кислоты, различные белки, включая ферменты и др. [34].

Предполагается, что метабиотики обладают более быстрым началом действия по сравнению с пробиотиками, обусловленным наличием готовых активных метаболитов естественной микрофлоры. Однако данный факт не подтвержден сравнительными исследованиями с пробиотиками.

В отличие от метабиотиков механизмы действия пробиотиков не ограничиваются только свойствами активных метаболитов. Поскольку пробиотики содержат живые бактерии, они обладают более широким спектром механизмов действия: синтезируют метаболиты, конкурируют с патогенными бактериями за места адгезии на слизистой кишечника и питательные вещества, синтезируют витамины группы В, К, аскорбиновую кислоту, повышая тем самым резистентность организма к неблагоприятным факторам внешней среды, поддерживают пищеварение и участвуют в метаболизме желчных пигментов и жирных кислот, повышают иммунную реактивность организма, стимулируя продукцию лизоцима и иммуноглобулина и др. Вклад каждого из множества механизмов пробиотических штаммов в их терапевтический эффект при разных патологиях остается неясным.

В настоящий момент метабиотики остаются плохо изученными препаратами. Поиск в Pubmed по термину «метабиотик» позволяет найти только 11 публикаций, среди которых лишь одна работа отечественных ученых посвящена изучению этих препаратов у людей [33]. Естественно, что ни один представитель метабиотиков не входит в рекомендации по профилактике/лечению каких-либо заболеваний. Для определения их места в лечении и/или профилактике определенных патологий необходимо проведение РКИ, в том числе сравнительных с пробиотиками.

Таким образом, влияние на микробиоту кишечника является перспективным направлением в лечении и профилактике различных заболеваний. Наиболее изученными препаратами, влияющими на микробиоту, остаются пробиотики, применение которых на основании данных доказательной медицины может быть рекомендовано при ряде патологий ЖКТ и атопий. Продолжающиеся исследования пробиотиков могут расширить показания к их применению. С целью определения их места в клинической практике прежде всего необходимо уточнение концепции данной группы препаратов, над чем в настоящее время работают международные эксперты. В связи с недостатком адекватных клинических исследований, в том числе сравнительных с пробиотиками, место метабиотиков в профилактике и терапии остается неясным.

#### Литература/References

- Shenderov BA. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis* 2013; 24.
- Holmes E, Li JV, Athanasiou T et al. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol* 2011; 19: 349–59.
- Pflughoeft KJ, Versalovich J. Human microbiome in health and disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 2012; 7: 99–122.
- Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: potential implications in health and age-related diseases. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63 (4): 776–81.
- Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5: 71–86.
- Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A, Cammarota G. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives. *Curr Drug Targets* 2014; 15 (8): 762–70.
- Sanders ME, Gibson G, Gill HS et al. Probiotics: their potential to impact human health. *CAST Issue Paper* 2007; 36.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307 (18): 1959–69.
- Floch MH, Walker WA, Sanders M et al. Recommendations for Probiotic Use – 2015 Update: Proceedings and Consensus Opini. on. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49 (Suppl. 1): S69–73.
- Cruchet S, Furnes R, Maruy A et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by latin-american experts. *Paediatr Drugs* 2015; 17 (3): 199–216.
- Hudson LE, Anderson SE, Corbett AH, Lamb TJ. Gleaning Insights from Fecal Microbiota Transplantation and Probiotic Studies for the Rational Design of Combination Microbial Therapies. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30 (1): 191–231.
- Singhi SC, Kumar S. Probiotics in critically ill children. *F1000Res* 2016; 5, pii: F1000 Faculty Rev-407.
- Timmerman HM, Koning G, Mulder L et al. Monostrain, multistain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004; 96 (3): 219–33.
- Hell M, Bernhofer C, Stalzer P et al. Probiotics in Clostridium difficile infection: reviewing the need for a multistain probiotic. *Benef Microbes* 2013; 4 (1): 39–51.
- Goldberg EJ, Bhalodia S, Jacob S et al. Clostridium difficile infection: A brief update on emerging therapies. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72 (12): 1007–12.
- Downard CD, Renaud E, St Peter SD et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (11): 2111–22.
- Wenus C et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 299–301.
- Chatterjee S et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *JAPI* 2013; 61: 708–12.
- Saavedra JM et al. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046–9.
- Манкевич Р.Н. и др. Опыт применения «Линекс Форте» у детей с ротавирусной инфекцией. Материалы XXIII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. 2016; с. 245–6. / Mankevich R.N. i dr. Opyt primeneniia «Lineks Forte» u detei s rotavirusnoi infektsiei. Materialy XXIII Mezhdunarodnogo kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. 2016; s. 245–6. [in Russian]
- Kajander K et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (1): 48–57.
- Wang KY, Li SN, Liu CS et al. Effects of ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt in subjects with colonized Helicobacter pylori. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737–41.

23. Chatterjee S, Kar P, Das T et al. Randomised placebo-controlled double blind multi-centric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *J Assoc Physicians India* 2013; 61 (10): 708–12.
24. De Vrese M, Kristen H, Rautenberg P et al. Probiotic lactobacilli and bifidobacteria in a fermented milk product with added fruit preparation reduce antibiotic associated diarrhea and Helicobacter pylori activity. *J Dairy Res* 2011; 78 (4): 396–403.
25. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998; 42 (1–2): 39–44.
26. Eskesen D et al. Effect of the probiotic strain Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Br J Nutr* 2015; 114 (10): 1638–46.
27. Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46 (6): 468–81.
28. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12 (5): 303–10.
29. Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30 (1): 27–37.
30. Sanders ME, Lenoir-Wijnkoop I, Salminen S et al. Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1309: 19–29.
31. Quigley EM. Probiotics and prebiotics: their role in the management of gastrointestinal disorders in adults. *Nutr Clin Pract* 2012; 27 (2): 195–200.
32. Huffnagle GB, Wernick S. *The Probiotics Revolution: The definitive guide to safe, natural health solutions using probiotic and prebiotic foods and supplements*. NY: Bantam Books, 2007.
33. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Место метаболитных пробиотиков в практике клинициста. *РМЖ*. 2014; 22 (3): 232–6. / Ploskireva A.A., Gorelov A.V. Mesto metabolitnykh probiotikov v praktike klinitsista. *RMZh*. 2014; 22 (3): 232–6. [in Russian]
34. Плоскирева А.А. Метаболитная терапия нарушений микробиоценозов различных биотопов организма человека. *Лечащий врач*. 2016; 6: 21–4. / Ploskireva A.A. Metabolitnaia terapiia narushenii mikrobiotsenozov razlichnykh biotopov organizma cheloveka. *Lechashchii vrach*. 2016; 6: 21–4. [in Russian]
35. Demidov DA, Demidova TI, Nechaev AP et al. Combined pectin containing drugs in the treatment of intestinal insufficiency syndrome. *Eksp Klin Gastroenterol* 2012; 2: 60–6.

**Сведения об авторах**

**Ушкалова Елена Андреевна** – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: eushk@yandex.ru  
**Зырянов Сергей Кенсариневич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН