

Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии

И.В. Андреева, О.У. Стецюк

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Микроорганизмы *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5 являются широко изученными штаммами пробиотиков. В данном обзоре представлены сведения об эффективности использования штаммов BB-12 и LA-5 и их комбинации при различных гастроэнтерологических состояниях: при лечении диареи, профилактике антибиотик-ассоциированной диареи, адъювантной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, лечении функциональных запоров и нормализации

функции кишечника, а также о влиянии BB-12 и LA-5 на функционирование иммунной системы (снижение частоты инфекций дыхательных путей у детей, профилактика развития и лечение атопических заболеваний). Особое внимание уделено вопросам безопасности применения пробиотиков, в том числе у уязвимых категорий пациентов.

Ключевые слова: пробиотики, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

Efficacy and Safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium lactis* BB-12 Combination in Gastroenterology, Pediatrics and Allergology

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiuk

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Bifidobacterium lactis BB-12 and *Lactobacillus acidophilus* LA-5 are the well-known probiotic strains. This review presents data on efficacy of the administration of BB-12 and LA-5 strains in several GI tract disorders: treatment of diarrhea, prevention of antibiotic-associated diarrhea, adjuvant therapy of *Helicobacter pylori*-associated diseases, treatment of functional constipation, and normalization of bowel function. The data on multiple

effects of BB-12 and LA-5 strains on immune system function (decrease in rate of respiratory tract infections in children, prevention and treatment of atopic diseases) are also described. A focus on safety of probiotic administration, including the use in vulnerable patient populations, is made.

Key words: probiotic, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*.

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: Irina.Andreeva@antibiotic.ru

Введение

Организм человека состоит из более чем 10 трл клеток. В то же время количество бактерий, населяющих организм человека, превышает это количество в 10 раз [1]. В связи с этим вполне естественно, что микроорганизмы играют важнейшую роль в поддержании нормального функционирования макроорганизма. Наибольшее количество бактерий (>50% от общего числа) живет в кишечнике человека, в связи с чем значительное число научных исследований посвящено изучению именно кишечной микробиоты. Было установлено, что кишечник населяет множество «полезных» бактерий, которые выполняют целый ряд важных для макроорганизма функций: препятствуют избыточному размножению патогенных бактерий, участвуют в синтезе витаминов и аминокислот, поддерживают работу иммунной системы и т. д. [1].

В течение последних нескольких лет было проведено большое количество исследований, продемонстрировавших, что определенные живые микроорганизмы (пробиотики), введенные в организм человека извне в адекватных количествах, могут оказывать благоприятный эффект на здоровье [2]. Исходя из приведенного выше определения, пробиотик должен соответствовать, по меньшей мере, трем критериям: во-первых, микроорганизмы во время приема внутрь должны быть живыми; во-вторых, микроорганизмы должны поступать в организм в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать полезный эффект (как правило, не менее 10^8 – 10^9 КОЕ в сутки) [3]; в-третьих, микроорганизмы должны приносить пользу макроорганизму [1].

На сегодняшний день пробиотики широко используются во всем мире, при этом некоторые из них зарегистрированы в качестве официальных лекарственных средств, другие используются в качестве биологически активных добавок (БАД) к пище или функциональных пищевых продуктов (как правило, йогуртов с пробиотиками). Популярность пробиотиков можно объяснить их высокой эффективностью в лечении и профилактике целого ряда как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности, удобством использования и приемлемой стоимостью [2, 4, 5].

Подавляющее большинство пробиотиков — это бифидобактерии и лактобактерии, которые являются наиболее типичными представителями нормальной микрофлоры человека. Следует отметить, что род лактобактерий довольно многочисленный и насчитывает 56 видов, а род бифидобактерий

включает в себя 32 вида [6]. Основными положительными эффектами пробиотиков являются: повышение противoinфекционной защиты организма за счет антагонизма с патогенными бактериями и формирования защитной пленки на поверхности слизистой оболочки кишечника; иммуномодуляция; улучшение метаболических и синтетических процессов (например, усиливается синтез витаминов группы В, К и С, а также незаменимых аминокислот); улучшение барьерных свойств слизистой оболочки кишечника и дезинтоксикационные эффекты (нейтрализация экзогенных и эндогенных токсинов) [7, 8].

Следует особо подчеркнуть, что пробиотики, даже относящиеся к одному роду, по-разному влияют на организм человека. В связи с этим нельзя переносить полезные свойства какого-либо штамма на других представителей этого рода микроорганизмов, т. е. полезные эффекты пробиотиков являются штаммоспецифичными [9]. В таблице 1 представлены основные эффекты штаммов пробиотиков, применявшихся в монокультуре, полезность которых была доказана в рамках клинических исследований.

Среди столь значительного количества штаммов пробиотических микроорганизмов, эффективность которых для профилактики и лечения самых различных заболеваний доказана в клинических исследованиях, особо следует отметить *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5. Эти два штамма, несмотря на серьезную доказательную базу, подтверждающую их полезность, в Российской Федерации являются несколько недооцененными.

B. lactis является представителем вида *Bifidobacterium animalis*, который входит в состав рода *Bifidobacterium* (семейство *Bifidobacteriaceae*). Полное название подвида *B. lactis* — *Bifidobacterium animalis lactis*. *B. lactis* содержится в естественной биопленке кишечника здоровых людей и обеспечивает колонизационную резистентность (т. е. устойчивость к колонизации кишечника патогенными микроорганизмами) [10]. Наиболее известным пробиотическим штаммом является *Bifidobacterium animalis lactis* BB-12 ATCC 25527 (входит в состав многих продуктов питания и лекарственных препаратов). Впервые штамм BB-12 был использован компанией Chr.Hansen для приготовления пробиотических молочных продуктов питания [1]. В настоящее время, благодаря хорошей способности вызывать ферментацию молочных продуктов, устойчивости к воздействию кислорода, желчи и кислоты, отсутствию влияния на органолептические свойства продуктов, штамм BB-12 стал одним из наиболее востребованных в производстве пробиотических продуктов питания [1, 11].

Таблица 1. Положительные эффекты пробиотиков на организм человека [9]

Штамм пробиотика	Эффективность при различных патологических состояниях
<i>L. rhamnosus</i> GG	Усиление иммунного ответа, профилактика и лечение инфекций дыхательных путей у детей, профилактика и лечение инфекционной диареи у детей, профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, профилактика возникновения атопического дерматита у детей, улучшение эрадикации <i>H.pylori</i>
<i>L. reuteri</i> SD2112	Усиление иммунного ответа, профилактика инфекций дыхательных путей у взрослых, лечение ротавирусной диареи
<i>L. casei</i> DN-114001	Усиление иммунного ответа, лечение диареи
<i>L. acidophilus</i> LA-5	Снижение непереносимости лактозы, уменьшение выраженности синдрома избыточного бактериального роста, профилактика и лечение инфекций дыхательных путей у взрослых и детей, профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, лечение диареи у детей, улучшение эрадикации <i>H.pylori</i> , влияние на липидный профиль
<i>L. plantarum</i> 299V	Применение при синдроме раздраженного кишечника, участие в восстановительном периоде после хирургических вмешательств
<i>L. casei</i> Shirota YIT9029	Профилактика рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря, усиление иммунного ответа
<i>L. salivarius</i> UCC118	Применение при воспалительных заболеваниях кишечника
<i>B. lactis</i> BB-12	Профилактика инфекций дыхательных путей у детей, профилактика и лечение инфекционной диареи и желудочно-кишечных расстройств у детей, профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, влияние на липидный профиль
<i>B. infantis</i> 35624	Применение при синдроме раздраженного кишечника
<i>B. longum</i> BB536	Лечение атопической экземы, улучшение эрадикации <i>H.pylori</i> , лечение неспецифического язвенного колита
<i>B. lactis</i> HN019 (DR10)	Усиление иммунного ответа, особенно у пожилых
<i>B. animalis</i> DN173–010	Нормализация времени прохождения пищи по кишечнику
<i>L. johnsonii</i> La1 (Lj1)	Улучшение эрадикации <i>H.pylori</i> , усиление иммунного ответа
<i>S. boulardii</i>	Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи, лечение диареи у детей и взрослых
<i>S. thermophilus</i> (большинство штаммов)	Снижение непереносимости лактозы

Одной из особенностей *B. lactis* является его способность ингибировать активность различных патогенных микроорганизмов. В исследовании F. Martins и соавт. (2009 г.) *in vitro* изучалась способность четырех различных пробиотических микроорганизмов, включая BB-12, проявлять антагонизм в отношении следующих патогенов: *Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* тип A, *Escherichia coli* ATCC4328, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium*, *S. enterica* серовар *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* и *Candida albicans* [12]. Было установлено, что BB-12, наряду с еще одним пробиотическим штаммом, обладали наиболее выраженным антагонизмом в отношении протестированных микроорганизмов, при этом в большинстве случаев зона ингибирования роста патогенов (за исключением *Shigella flexneri*) у BB-12 была больше, чем у других протестированных пробиотиков [12].

В другом исследовании *in vitro* изучалась способность пробиотиков замещать и ингибировать патогены (*Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *C. difficile*, *E. coli* K2, *Enterobacter aerogenes*, *L. monocytogenes*, *S. enterica* серовар *Typhimurium* и *Staphylococcus aureus*) в иммобилизированной человеческой слизи [13]. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что BB-12 способен хорошо удерживаться в человеческой слизи и ингибировать все патогены, за исключением *E. coli*. В наибольшей степени BB-12 способен замещать *C. difficile*, *B. vulgatus*, *E. aerogenes*, *L. monocytogenes*, менее выраженным эффектом BB-12 обладал в отношении *C. histolyticum*, *S. enterica* и *S. aureus* [13].

Лактобактерии — это грамположительные факультативно анаэробные или микроаэрофильные неспорообразующие палочки, относящиеся к роду *Lactobacillus* семейства *Lactobacillaceae* [6]. В норме лактобактерии присутствуют в желудочно-кишеч-

ном тракте, ротовой полости и влагалище человека и животных. Одним из достаточно хорошо изученных штаммов лактобактерий является *L. acidophilus* LA-5. В процессе своей жизнедеятельности *L. acidophilus* ферментирует глюкозу с образованием молочной и уксусной кислот и перекиси водорода, что способствует подавлению роста и размножения болезнетворных микроорганизмов [14]. Благодаря образованию кислот *L. acidophilus* LA-5 играет важную роль в поддержании pH кишечника, препятствуя тем самым размножению гнилостной микрофлоры. Наряду с этим, *L. acidophilus* LA-5 продуцирует бактериоцин CN5, который характеризуется не только широким антибактериальным спектром, но и проявляет активность в отношении некоторых дрожжевых грибов [15].

В исследовании M.V. Tejada-Simon и соавт. мышей в течение 3 недель кормили йогуртом, обогащенным LA-5 и BB-12, или йогуртом без пробиотиков и двукратно иммунизировали холерным токсином (разовая доза 10 мкг внутрь) [16]. Оказалось, что у мышей, получавших пробиотики, в крови и фекалиях были обнаружены более высокие титры холерных токсин-специфичных антител по сравнению с группой животных, получавших плацебо [16].

В России с 2012 г. зарегистрирован комплексный пробиотик Линекс® Форте (компания SANDOZ, d. d.), являющийся лекарственным средством и содержащий штаммы — типичные представители нормальной микрофлоры кишечника человека — *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12). Данное сочетание лакто- и бифидобактерий является целесообразным и обоснованным с научной точки зрения. Во-первых, адгезия BB-12 к слизистой оболочке кишечника возрастает более чем в 2 раза в присутствии лактобактерий [17, 18]. Кроме того, именно комбинация лактобактерий и бифидобактерий наиболее эффективно способствует снижению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [19]. Во-вторых, совместное применение *L. acidophilus* и BB-12 повышает продукцию противовоспалительного цитокина *интерлейкина-10* (IL-10), что способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [20]. В-третьих, штаммам *B. lactis* и *L. acidophilus* посвящено большое количество публикаций (более 400) в научной медицинской литературе, при этом более 200 из них отражают результаты клинических исследований [1]. Следует отметить, что эффективность и безопасность данных пробиотических штаммов изучалась

у пациентов разных возрастных групп — от недоношенных новорожденных до лиц пожилого возраста. Линекс® Форте разрешен для применения у детей с рождения и у взрослых пациентов для профилактики и лечения различных типов дисбиоза кишечника, в том числе и связанного с антибактериальной терапией.

Регулирование функции кишечника

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что пробиотики способны улучшать функционирование кишечника, влияя на активность перистальтики и консистенцию стула.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 209 пожилых пациентов, находившихся в доме престарелых, изучалось влияние ферментированного овсяного напитка, обогащенного BB-12 или двумя штаммами *B. longum* (1×10^9 КОЕ/сутки), на функцию кишечника [21]. Длительность приема напитка составляла от 1 до 7 месяцев. Оказалось, что в группе пациентов, получавших напиток с BB-12, нормальный стул был в течение большего количества дней, чем у тех, кто получал плацебо (26,9% vs 20%). Наряду с этим, на 112% увеличилось количество пациентов, у которых нормальный стул наблюдался в течение 30% времени наблюдения [21].

Исследования с участием здоровых добровольцев позволили установить, что BB-12 способствует увеличению частоты стула и делает его более мягким. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании молодые здоровые женщины получали в течение двух недель ферментированное молоко, обогащенное BB-12 в дозе 1×10^9 КОЕ/сутки [22]. Было выявлено, что средняя частота стула у участников исследования, получавших BB-12, составляла 8,8 раз в течение 14 дней, а в группе плацебо величина данного показателя составляла 8 раз [22].

Еще в одном исследовании с аналогичным дизайном принимали участие 35 молодых женщин, получавших в течение двух недель BB-12 в дозировке 4×10^9 КОЕ/сутки [23]. Было установлено, что у женщин, склонных к запору, назначение BB-12 позволило во время его приема статистически достоверно увеличить среднюю частоту стула с 4,3 до 7,5 раз за две недели, в группе плацебо аналогичный показатель увеличился до 6,3 раз за две недели ($p < 0,01$) [23].

Влияние BB-12 на частоту дефекаций и чувство абдоминального дискомфорта изучалось в крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 1248 взрослых

пациентов, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [24]. Пациенты первой группы получали капсулы с пробиотиком BB-12 в дозировке 1×10^9 КОЕ/сутки; второй группе были назначены капсулы с BB-12 в дозировке 10×10^9 КОЕ/сутки; пациенты третьей группы получали капсулы с плацебо. Длительность лечения составляла 4 недели. *Отношение шансов* (ОШ) увеличения частоты дефекаций на $\geq 50\%$ по сравнению с показателем до начала лечения среди получавших пробиотик составило 1,31, при этом доза пробиотика не оказывала влияния на частоту дефекации. В ходе работы было установлено значимое влияние изучаемого лечения на среднее количество дефекаций ($p=0,0065$), при этом частота дефекаций была статистически достоверно выше в группах применения пробиотиков в целом на протяжении 4 недель лечения. Было также установлено отсутствие различий между группами по влиянию на чувство абдоминального дискомфорта, что свидетельствует о хорошем профиле переносимости пробиотика BB-12 [24].

Кишечные колики — это довольно частая проблема, встречающаяся у детей раннего возраста. В течение первых трех месяцев жизни частота их возникновения у детей особенно высока и может достигать 30% [25]. В некоторых клинических исследованиях было показано, что воздействие на кишечную микробиоту путем добавления пробиотиков может уменьшать частоту и выраженность кишечных колик у детей. Так, в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 118 здоровых детей в возрасте от 3 до 24 месяцев было установлено, что длительное (в течение более чем 200 дней) применение штаммов *B. lactis* BB-12 и *S. thermophilus* в составе молочной смеси обеспечивает статистически достоверное ($p < 0,001$) уменьшение числа эпизодов кишечной колики или симптомов раздражительности у детей, получавших пробиотики, по сравнению с контрольной группой, а также снижает частоту назначения антибиотиков на фоне использования пробиотиков ($p < 0,001$). Данное исследование продемонстрировало также хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности пробиотических штаммов при длительном применении [26].

Таким образом, приведенные данные демонстрируют положительное влияние BB-12 на функцию кишечника у субъектов, относящихся к различным возрастным группам.

Профилактика и лечение диареи у детей

Диарея является одной из ведущих причин детской заболеваемости. В связи с этим профилактика и лечение диареи у детей являются важными зада-

чами современной медицины. Одним из подходов к решению данной проблемы является применение пробиотиков.

Целью многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было изучить эффективность молочной смеси, обогащенной BB-12, для профилактики острой диареи у 90 здоровых детей в возрасте до 8 месяцев, находящихся в учреждениях круглосуточного ухода или в патронажных семьях [27]. На фоне приема смеси с BB-12 была выявлена тенденция к уменьшению заболеваемости диареей (28,3% vs 38,7% в группе плацебо). Кроме того, у детей, получавших бифидобактерии, в случае возникновения диареи ее продолжительность была меньше, чем в группе плацебо ($5,1 \pm 3,3$ дней vs $7 \pm 5,5$ дней) [27].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучалась эффективность *Bifidobacterium* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* для профилактики диареи у детей, госпитализированных в стационар [26]. Частота развития диареи у детей, получавших пробиотики, составляла 7%, в то время как в группе получавших плацебо — 31%.

Таким образом, применение пробиотиков позволяет более чем в 4 раза уменьшить частоту развития диареи у детей [28].

Антибиотик-ассоциированная диарея

Антимикробная терапия может сопровождаться целым рядом нежелательных лекарственных реакций, из которых *антибиотик-ассоциированная диарея* (ААД) является одной из наиболее распространенных. Как правило, антибиотики широкого спектра действия приводят к нарушению состава кишечной микробиоты, что, в свою очередь, проявляется диареей. В настоящее время доказано, что пробиотики, назначаемые одновременно с антибактериальной терапией, способны уменьшить частоту развития ААД [1].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 343 пациентов изучалась эффективность комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium lactis* BB-12 для профилактики ААД у взрослых пациентов [29]. Длительность курса антибиотикотерапии составляла 7 дней, при этом пробиотики назначались в течение 7–14 дней одновременно с приемом антибиотика и 7 дней после окончания курса антибиотикотерапии. Оказалось, что в группе пациентов, получавших пробиотики, частота ААД составляла 10,8%, в группе плацебо — 15,6% ($p=0,19$). Следует отметить, что пробиотики позволяли уменьшить продолжительность диареи в 2 раза по сравнению с плацебо (2,3 дня vs 4,6 дней; $p=0,01$). Помимо дли-

тельности диареи пробиотики оказывали влияние и на ее тяжесть. Так, было установлено, что у пациентов, получавших пробиотики, доля случаев тяжелой диареи составляла 31,6%, в то время как у пациентов, получавших плацебо, в 96% случаев диарея была расценена как тяжелая ($p < 0,001$) [29]. Таким образом, комбинация пробиотиков LA-5 и BB-12 по сравнению с плацебо достоверно уменьшает риск возникновения ААД, а в случае ее развития способствует сокращению продолжительности и уменьшению тяжести заболевания.

Высокая эффективность пробиотиков для профилактики ААД у детей была показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [30]. Дети в возрасте от 1 до 12 лет одновременно с антибиотиками получали 2 раза в день по 100 г йогурта, содержащего *Lactobacillus rhamnosus* GG (средняя доза $5,2 \times 10^9$ КОЕ/сутки), *Bifidobacterium lactis* BB-12 (средняя доза $5,9 \times 10^9$ КОЕ/сутки) и *L. acidophilus* LA-5 (средняя доза $8,3 \times 10^9$ КОЕ/сутки), или йогурт без пробиотиков (плацебо). Назначение пробиотиков позволило значительно уменьшить частоту развития диареи. Так, в группе плацебо частота диареи составляла 75%, а в группе детей, получавших пробиотики, 3% ($p < 0,001$) [30]. Наряду с этим, частота развития *нежелательных явлений* (НЯ) у получавших пробиотики детей составляла 8,8% (по одному случаю головной боли, боли в животе и рвоты), а у пациентов в группе плацебо — 30,6% (6 случаев боли в животе, 4 случая потери аппетита и 1 случай тошноты) [30].

Аналогичные данные были получены в плацебо-контролируемом исследовании С. Wenus и соавт., в котором госпитализированные взрослые пациенты в течение 14 дней получали молочный напиток, обогащенный *L. rhamnosus* GG, *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 [29]. Оказалось, что ААД была зарегистрирована у 5,9% пациентов, получавших пробиотики, а у пациентов, получавших плацебо, диарея отмечалась в 27,6% случаев ($p = 0,035$) [31].

В ряде клинических исследований была доказана польза пробиотиков при проведении эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 88 пациентов, инфицированных *H. pylori*, изучался эффект ферментированного молока с добавлением *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 на частоту развития нежелательных лекарственных реакций (в частности, диареи) при проведении эрадикационной терапии [32]. На фоне приема пробиотиков

у пациентов было отмечено сокращение длительности диареи (4 дня) по сравнению с пастеризованным ферментированным молоком (10 дней) и молоком с добавлением молочной кислоты (10 дней) ($p < 0,05$) [32].

Еще в одном рандомизированном исследовании принимали участие 160 пациентов с симптомами диспепсии, у которых при эндоскопическом исследовании желудка был выявлен *H. pylori* [33]. Для эрадикации *H. pylori* пациентам на 7 дней назначалась тройная эрадикационная терапия, при этом половина пациентов дополнительно получала йогурт, содержащий *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5, вторая половина участников исследования получала только эрадикационную терапию. Следует отметить, что длительность назначения пробиотиков составляла 5 недель (1 неделю одновременно с эрадикационной терапией, затем 4 недели после ее окончания). Полный курс лечения завершили 67,5% пациентов, которые получали пробиотики, и 43,8% пациентов, получавшие только эрадикационную терапию ($p < 0,05$). Как оказалось, добавление пробиотиков к тройной эрадикационной терапии сопровождалось достоверно более высокой частотой эрадикации *H. pylori* (91,3% vs 78%, $p = 0,045$). Наряду с этим у пациентов, не получавших пробиотики, частота НЯ была достоверно выше, чем среди получавших йогурт с *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 (66,3% vs 18,8%, $p < 0,05$) [33]. Таким образом, комбинация пробиотиков BB-12 и LA-5 позволяет повысить эффективность и улучшить переносимость тройной эрадикационной терапии *H. pylori*.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно сделать вывод о том, что комбинация пробиотиков *B. lactis* BB-12 и *L. acidophilus* LA-5 достоверно снижает частоту развития ААД, уменьшает ее тяжесть и длительность, а также повышает эффективность эрадикации *H. pylori*, при этом нивелируя побочные эффекты эрадикационной терапии.

Инфекции дыхательных путей

Пробиотики за счет влияния на иммунную систему способны повышать сопротивляемость организма инфекционным заболеваниям и уменьшать выраженность симптомов и/или длительность инфекционного заболевания [1].

Так, в исследовании Т.Д. Smith и соавт. изучалось влияние комбинации пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 на продолжительность простуды, тяжесть заболевания и влияние симптомов на повседневную жизнь студентов колледжа [34]. Участники исследования ($n = 231$) случайным образом были разделены на две груп-

пы: студенты первой группы ($n=114$) в течение 12 недель получали *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 в дозировке по 1×10^9 КОЕ/сутки; студенты второй группы ($n=117$) получали плацебо. Настоящее исследование позволило установить, что средняя продолжительность простуды в группе пробиотиков была на два дня меньше, чем в группе плацебо. Наряду с этим, у тех студентов, которые получали пробиотики, заболевание протекало в менее тяжелой форме (средняя сумма баллов была на 34% ниже при оценке по шкале выраженности симптомов инфекции верхних дыхательных путей), по сравнению с теми, кто получал плацебо ($p=0,001$) [34].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 109 здоровых детей в возрасте одного месяца изучалась эффективность *B. lactis* BB-12 в дозировке 10 млрд КОЕ в сутки для предотвращения респираторных инфекций [35]. Длительность применения пробиотика составляла 7 месяцев. Оказалось, что назначение BB-12 сопровождалось меньшей частотой развития респираторных инфекций: 64% vs 94% в группе плацебо; *отношение рисков* (ОР) 0,69, 95% *доверительный интервал* (ДИ) 0,53–0,89, $p=0,014$. Однако следует отметить, что назначение пробиотиков не влияло на частоту развития *острого среднего отита* (ОСО) и потребность в назначении антибиотиков [35].

В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено уменьшение частоты инфекций у детей, находящихся на искусственном вскармливании [36]. Детям в возрасте двух месяцев в течение 10 месяцев давали смесь, обогащенную пробиотиками *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12, или плацебо. В течение первых 7 месяцев жизни 22% детей, получавших пробиотики, и 50% детей, получавших плацебо, перенесли ОСО (ОР 0,44, 95% ДИ 0,21–0,9; $p=0,014$), при этом частота назначения антибиотиков у детей, получавших пробиотики, была в 2 раза ниже по сравнению с плацебо (31% vs 60%, $p=0,015$). Следует отметить, что в течение первого года жизни у 28% детей, которые получали пробиотики, наблюдались рецидивирующие респираторные инфекции, в то же время в группе плацебо величина данного показателя достигала 55% (ОР 0,51, 95% ДИ 0,27–0,95; $p=0,022$). Результаты этого исследования свидетельствуют об эффективности комбинации пробиотиков *L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12 для предотвращения ОСО и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей и о её положительном влиянии на частоту назначения антибиотиков [36].

Профилактика и лечение атопических заболеваний

На сегодняшний день в качестве одной из возможных причин возникновения атопических заболеваний рассматриваются качественные и количественные изменения кишечной микрофлоры. Это предположение подтверждается результатами ряда исследований, согласно которым у лиц, страдающих атопическими заболеваниями, обнаруживается повышенное содержание клостридий и сниженное содержание бифидобактерий в стуле [37, 38].

В настоящее время опубликованы результаты клинических исследований, посвященных оценке профилактического и лечебного эффекта бифидо- и лактобактерий при атопических заболеваниях. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 62 пары (матери и дети с высоким риском возникновения атопии). Во время беременности и кормления грудью женщины получали пробиотики (*L. rhamnosus* GG и *B. lactis* BB-12) [39]. Было показано, что назначение пробиотиков значительно снижало риск возникновения у ребенка атопической экземы в течение первых двух лет жизни по сравнению с плацебо (15% vs 47% соответственно; ОР 0,32, $p=0,0098$). Необходимо отметить тот факт, что наиболее выраженный эффект от применения пробиотиков у матерей отмечался у детей с повышенным уровнем IgE в пуповинной крови [39].

В рамках другого исследования с аналогичным дизайном 27 детей (средний возраст 4,6 мес) с атопической экземой, находившихся на грудном вскармливании, перевели на искусственное вскармливание молочной смесью с добавлением одного из двух штаммов пробиотиков: *L. rhamnosus* GG ATCC 53103 и *B. lactis* BB-12 или без пробиотика [40]. Длительность назначения пробиотиков составляла 6 месяцев. Основными оцениваемыми критериями были распространенность, тяжесть и субъективные симптомы атопической экземы (зуд и нарушение сна), оцениваемые с помощью шкалы SCORAD. До начала лечения оценка по шкале SCORAD составляла 16 баллов. Спустя два месяца балльная оценка тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD уменьшилась в обеих лечебных группах по сравнению с контрольной группой ($p=0,002$): так, в группе детей, получавших смесь, обогащенную *B. lactis* BB-12, сумма баллов уменьшилась до 0, а в группе *L. rhamnosus* GG — до 1 балла, по сравнению с 13,4 баллами в контрольной группе [40].

Учитывая доказанную эффективность пробиотиков в профилактике атопических заболеваний,

их прием рекомендован Американской академией дерматологии (American Academy of Dermatology — AAD) женщинам во время беременности и кормления грудью в случае, если имеются факторы риска развития атопии у их ребенка [41]. Российским обществом дерматовенерологов и косметологов рекомендовано назначение пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом в последние недели беременности и/или новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни, а также детям с атопическим дерматитом [42].

Лечение дислипидемии

Известно, что повышенное содержание холестерина и *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП) в крови является значимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся одной из ведущих причин смертности в мире [43]. Следует отметить, что снижение уровня холестерина плазмы крови на 1% сопровождается уменьшением риска развития ишемической болезни сердца на 2–3% [44].

Одним из подходов к снижению уровня холестерина в плазме крови является назначение пробиотиков, содержащих лакто- или бифидобактерии. Возможными механизмами гиполипидемического эффекта пробиотиков являются бактериальная ассимиляция в кишечнике и деконъюгация солей желчных кислот [45]. Наряду с этим было установлено, что короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые лактобактериями, способны ингибировать синтез холестерина в печени и его транспорт в плазму крови [46].

Эффективность пробиотиков, проявляющаяся в снижении уровня холестерина, была подтверждена в ряде клинических исследований. Так, в работе L.V. Topucci и соавт. у пациентов с сахарным диабетом II типа изучалось влияние комбинации пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 на гликемический контроль, липидный профиль, оксидативный стресс и содержание короткоцепочечных жирных кислот [47]. Через 6 недель у пациентов, получавших пробиотики, отмечалось снижение уровня фруктозамина ($-9,91$ ммоль/л; $p=0,04$) и гликированного гемоглобина ($-0,67\%$; $p=0,06$) по сравнению с показателями до начала приема пробиотиков. Была выявлена значительная разница между группами относительно средних значений уровня гликированного гемоглобина ($+0,31$ плацебо vs $-0,65$ пробиотики, $p=0,02$), общего холестерина ($+0,55$ плацебо vs $-0,15$ пробиотики; $p=0,04$) и ЛПНП ($+0,36$ плацебо vs $-0,20$ пробиотики; $p=0,03$) [47]. Таким

образом, у пациентов с сахарным диабетом II типа 6-недельный курс пробиотиков *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 обеспечивает достоверное снижение уровней общего холестерина и ЛПНП, а также улучшает гликемический контроль.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 44 пациента с сахарным диабетом II типа, у которых уровень ЛПНП составлял ≥ 100 мг/дл [48]. Включенные в исследование пациенты были распределены на две группы: пациенты первой группы в течение 8 недель получали йогурт с пробиотиками (*L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12), во второй группе назначался йогурт без пробиотиков. В первой группе отмечалось статистически значимое уменьшение соотношения ЛПНП/ЛПВП (*липопротеиды высокой плотности*) с $3,13 \pm 1,0$ до $2,07 \pm 0,71$ ($p=0,016$). Также у получавших пробиотики наблюдалось увеличение уровня ЛПВП с $43,66 \pm 6,8$ мг/дл перед назначением пробиотиков до $50,42 \pm 6,64$ мг/дл после окончания приема пробиотиков ($p=0,023$), при этом в группе плацебо уровень ЛПВП увеличился незначительно (с $44,33 \pm 6,03$ до $45,19 \pm 7,72$ мг/дл) [6]. Не было выявлено статистически значимых различий между группой, получавшей пробиотики, и плацебо-группой по уровням триглицеридов и общего холестерина после курса приема йогурта [48].

В ходе еще одного исследования, проведенного на базе Университета медицинских наук в г. Тебриз (Иран), оценивалось влияние йогурта, обогащенного пробиотиками, и обычного йогурта на липидный профиль пациентов с сахарным диабетом [7]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимали участие 60 пациентов с сахарным диабетом II типа и уровнем ЛПНП $>2,6$ ммоль/л. Участники исследования были распределены на две группы: пациенты первой группы получали ежедневно в течение 6 недель 300 г пробиотического йогурта, содержащего *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12, во второй группе использовался обычный йогурт [49]. Как оказалось, в группе применения пробиотического йогурта отмечалось снижение уровня общего холестерина на 4,54% и уровня ЛПНП на 7,45% по сравнению с контрольной группой [49].

На основании приведенных выше исследований можно предположить, что возможно в ближайшее время пробиотики могут стать альтернативным вариантом терапии дислипидемий.

Безопасность пробиотиков

Принимая во внимание тот факт, что большинство пробиотических штаммов микроорганизмов является частью нормальной микрофлоры организ-

ма млекопитающих или присутствует в пищевых продуктах, широко употребляемых людьми во всем мире, ВОЗ, Администрация США по продуктам питания и лекарственным средствам (Food and Drug Administration – FDA) и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству Организации Объединенных Наций (The Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) делают вывод о том, что пробиотики, в целом, считаются безопасными и имеют GRAS статус (Generally Regarded As Safe). Наличие последнего означает, что пробиотики могут использоваться без ограничения в пищевой и фармацевтической промышленности [50].

Тем не менее, применение пробиотиков может приводить к ряду нежелательных лекарственных реакций: развитию системных инфекций; нарушению метаболических процессов в кишечнике; чрезмерной стимуляции иммунитета у чувствительных лиц; переносу энтерококками генов резистентности к ванкомицину [51].

Следует отметить, что для некоторых пробиотиков (например *L. rhamnosus* GG) зарегистрированы случаи развития системных инфекций (эндокардит, сепсис, менингит, бактериемия, пневмония) у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими заболеваниями или серьезными нарушениями со стороны иммунной системы [52–55]. В то же время не было зарегистрировано случаев инфекционных осложнений, вызванных бифидобактериями. Предрасполагающими факторами возникновения системных инфекций при применении пробиотиков являются выраженная иммуносупрессия, предшествующая длительная госпитализация, предшествующее хирургическое вмешательство, а главным предиктором летальности являлись тяжелые основные заболевания [54].

Безопасность пробиотиков у разных категорий пациентов (взрослые, дети, беременные женщины, пациенты с иммунодефицитом) изучалась в целом ряде клинических исследований и систематических обзоров.

Так, в 2011 г. были опубликованы результаты крупного систематического обзора, включившего данные 622 исследований, в котором оценивалась безопасность различных пробиотических штаммов [56]. Оказалось, что пробиотики не приводили к статистически значимому росту НЯ (ОР 1,0; 95% ДИ 0,93–1,07, $p=0,999$), при этом наиболее частыми побочными эффектами на фоне использования пробиотиков были нарушения со стороны ЖКТ; на втором месте по частоте были инфекции и инвазии; на третьем – «другие» симптомы, которые было невозможно отнести к определенному органу, системе или виду НЯ [56].

Представляют интерес результаты исследования безопасности пробиотиков и синбиотиков у детей первых двух лет жизни [57]. В данной работе проводился анализ 57 клинических исследований и 8 исследований последующего наблюдения, в которых приняли участие 10 056 детей, из них 5643 получали пробиотики (наиболее часто *L. rhamnosus* GG), остальные 4413 – плацебо. Средняя доза пробиотика составляла от 2×10^7 до 2×10^{12} КОЕ/сутки. Было установлено, что применение пробиотиков не вызывало неблагоприятных эффектов у детей до двух лет, в том числе у недоношенных [57].

В работе с аналогичным дизайном был выполнен анализ 74 клинических исследований с участием 15 885 детей в возрасте от 0 до 18 лет, из которых 8472 получали пробиотики или синбиотики (наиболее часто – лактобактерии), остальные 7413 – плацебо [58]. Наиболее частыми НЯ были нарушения со стороны ЖКТ, причем в контрольной группе они регистрировались более часто, чем в группе применения пробиотиков. Таким образом, было установлено, что применение пробиотиков или синбиотиков не приводит к повышению риска для здоровья детей в возрасте от 0 до 18 лет [58].

Высокий профиль безопасности пробиотиков у такой сложной категории пациентов, как лица с иммунодефицитом, был подтвержден в анализе 57 клинических исследований, включавших 4914 пациентов, из них 2563 получали пробиотики, а 2351 человек – плацебо [59]. Средняя длительность лечения пробиотиками составила 28 дней, в большинстве случаев пробиотики применялись менее 3 месяцев. В исследованиях, включенных в анализ, принимали участие пациенты с ВИЧ-инфекцией, пациенты в критическом состоянии, госпитализированные больные, пациенты с тяжелой травмой, заболеваниями печени и почек, аутоиммунной патологией и др. Общее число зафиксированных НЯ составило 1997, при этом в группе пациентов, получавших пробиотики, было выявлено 831 НЯ, а в контрольной группе – 1166 НЯ. Полученные данные свидетельствуют о безопасности пробиотиков у взрослых иммунокомпрометированных пациентов [59].

Целью систематического обзора и метаанализа, выполненного J.J. Dugoua и соавт., было изучение безопасности пробиотиков при назначении беременным женщинам [60]. В метаанализ было включено 6 исследований, в которых приняли участие около 1,5 тыс. женщин, получавших лактобактерии ± бифидобактерии на 32–34-й неделе гестации для профилактики атопических заболеваний у детей. Было установлено, что применение пробиотиков во время беременности не оказывало неблаго-

приятного влияния на исходы беременности, частоту проведения кесарева сечения (ОШ 0,88; 95% ДИ 0,65–1,19), гестационный возраст (различия с плацебо 0,4 недели) и массу тела новорожденного при рождении (различия с плацебо 45 г) [60].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что пробиотики могут безопасно применяться у самых разнообразных категорий пациентов, включая уязвимые категории, а именно у детей, иммунокомпрометированных пациентов и беременных женщин.

Заключение

Пробиотики с момента своего открытия являются объектом многочисленных научных исследований. Большое количество клинических исследований подтверждают высокую эффективность штам-

мов *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 в лечении и профилактике диареи, в том числе ААД и нормализации функции кишечника. Также применение данной комбинации пробиотиков повышает эффективность эрадикации *H. pylori* и улучшает переносимость антибактериальной терапии, являющейся неотделимым компонентом эрадикационных схем. Комбинация *L. acidophilus* LA-5 и *B. lactis* BB-12 улучшает функционирование иммунной системы, что, с одной стороны, способствует уменьшению частоты инфекций дыхательных путей у детей, а с другой стороны — помогает предотвратить развитие атопических заболеваний.

Необходимо отметить благоприятный профиль безопасности бифидо- и лактобактерий, что позволяет применять их у детей, беременных женщин, пожилых людей и лиц с иммунодефицитом.

Литература

- Jungersen M., Wind A., Johansen E., et al. The science behind the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms* 2014; 2:92-110.
- Reid G. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. *FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, Argentina. 2001:1-34.
- Saavedra J.M. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 200; 73:1147S-51S.
- Reid G., Jass J., Sebulsky M.T., et al. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:658-72.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324:1361.
- Holzappel W.H., Haberer P., Geisen R., et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:365-73.
- Marcos A., Warnberg J., Nova E., et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN-114001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr* 2004; 43:381-9.
- Monachese M., Burton J.P., Reid G. Bioremediation and tolerance of humans to heavy metals through microbial processes: a potential role for probiotics? *Appl Environ Microbiol* 2012; 78:6397-404.
- Андреева И.В., Стецюк О.У. О штаммоспецифичности пробиотиков. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12:253-4.
- van der Waaij D. Colonization resistance of the digestive tract — mechanism and clinical consequences. *Nahrung* 1987; 31:507-17.
- Vernazza C.L., Gibson G.R., Rastall R.A. Carbohydrate preference, acid tolerance and bile tolerance in five strains of *Bifidobacterium*. *J Appl Microbiol* 2006; 100:846-53.
- Martins F.S., Silva A.A., Vieira A.T., et al. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. *Arch Microbiol* 2009; 191:623-30.
- Collado M.C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol* 2007; 45:454-60.
- Gorbach S.L. Lactic acid bacteria and human health. *Ann Med* 1990; 22:37-41.
- Plockova M., Tomanova J., Chumchalova J. Inhibition of mould growth and spore production by *Lactobacillus acidophilus* CH5 metabolites. *Bull Food Res* 1997; 36:237-47.
- Tejada-Simon M.V., Lee J.H., Ustunol Z., et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin A responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci* 1999; 82:649-60.
- Ouwehand A.C., Salminen S., Tölkö S., et al. Resected human colonic tissue: new model for characterizing adhesion of lactic acid bacteria. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:184-6.
- Juntunen M., Kirjavainen P.V., Ouwehand A.C., et al. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(2):293-6.
- Collado M.C., Jalonen L., Meriluoto J., et al. Protection mechanism of probiotic combination against human pathogens: in vitro adhesion to human intestinal mucus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15(4):570-5.
- Kekkonen R. Immunomodulatory Effects of Probiotic Bacteria In Healthy Adults. *Academic Dissertation*. Helsinki. 2008. 122 p.
- Pitkala K.H., Strandberg T.E., Finne Soveri U.H., et al. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes

- bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2007; 11:305-11.
22. Uchida K., Akashi K., Kusunoki I., et al. Effect of fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* BB-12® on stool frequency, defecation, fecal microbiota and safety of excessive ingestion in healthy female students. *J Nutr Food* 2005; 8:39-51.
 23. Nishida S., Gotou M., Akutsu S., et al. Effect of yogurt containing *Bifidobacterium lactis* BB-12 on improvement of defecation and fecal microflora of healthy female adults. *Milk Sci* 2004; 53:71-80.
 24. Eskesen D., Jespersen L., Michelsen B., et al. Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12(R), 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; 114:1638-46.
 25. Kainifar H., Ahanchian H., Grover Z., et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2014; 50:801-5.
 26. Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., et al. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:261-7.
 27. Chouraqui J.P., Van Egroo L.D., Fichot M.C. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:288-92.
 28. Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., 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.
 29. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray 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. *J Assoc Physicians India* 2013; 61:708-12.
 30. Fox M.J., Ahuja K.D., Robertson I.K., et al. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMJ Open* 2015; 5: e006474.
 31. Wenus C., Goll R., Loken E.B., et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:299-301.
 32. 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 diarrhoea and *Helicobacter pylori* activity. *J Dairy Res* 2011; 78:396-403.
 33. Sheu B.S., Wu J.J., Lo C.Y., et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1669-75.
 34. Smith T.J., Rigassio-Radler D., Denmark R., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG(R) and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12(R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr* 2013; 109:1999-2007.
 35. Taipale T., Pienihakkinen K., Isolauri E., et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr* 2011; 105:409-16.
 36. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 101:1722-6.
 37. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4:270-5.
 38. Kalliomaki M., Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:15-20.
 39. Rautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:119-21.
 40. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-10.
 41. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/ American Academy of Dermatology Association «Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines». *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:391-404.
 42. Прошутинская Д.В., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015-35с.
 43. Lee Y.K., Salminen S. Handbook of Probiotics and Prebiotics. 2nd ed: Wiley-Interscience; 2009.
 44. Manson J.E., Tosteson H., Ridker P.M., et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406-16.
 45. Klaver F.A., van der Meer R. The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacilli and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-deconjugating activity. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59:1120-4.
 46. Pereira D.I., Gibson G.R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37:259-81.
 47. Tonucci L.B., Olbrich Dos Santos K.M., Licursi de Oliveira L., et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr* 2015.
 48. Mohamadshahi M., Veissi M., Haidari F., et al. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci* 2014; 19:531-6.
 49. Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A., et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011; 94:3288-94.
 50. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Joint FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/

- World Health Organisation) Working Group. London, Ontario, Canada: 2002.
51. Marteau P. Safety aspects of probiotic products. *Scand J Nutr* 2001; 45:22-4.
 52. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C., et al. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:290-2.
 53. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1159-60.
 54. Salminen M.K., Rautelin H., Tynkkynen S., et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004; 38:62-9.
 55. Land M.H., Rouster-Stevens K., Woods C.R., et al. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115:178-81.
 56. Hempel S., Newberry S., Ruelaz A., et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2011; 200:1-645.
 57. van den Nieuwboer M., Claassen E., Morelli L., et al. Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age. *Benef Microbes* 2014; 5:45-60.
 58. van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., et al. Safety of probiotics and synbiotics in children under 18 years of age. *Benef Microbes* 2015; 6:615-30.
 59. Van den Nieuwboer M., Brummer R.J., Guarner F., et al. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes* 2015; 6:3-17.
 60. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X., et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:542-52.

RU1606492693