

С.В. Бельмер, д-р мед. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

ПРОБИОТИКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: пробиотики, пребиотики, кишечные инфекции, диарея, запоры, воспалительные заболевания кишечника

Keywords: probiotics, prebiotics, intestinal infections, diarrhea, constipation, inflammatory bowel diseases

Резюме. Идея применения микроорганизмов с положительным действием на организм человека для профилактики и лечения заболеваний возникла давно. В статье анализируются данные различных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности пробиотических продуктов при острых кишечных инфекциях, антибиотико-ассоциированной диарее, воспалительных заболеваниях кишечника, функциональных нарушениях моторики тонкой и толстой кишки и др.

Summary. The idea of using microorganisms with a positive effect on the human body for the prevention and treatment of diseases arose a long time ago. The article analyzes the data of various studies devoted to evaluating the effectiveness and safety of probiotic products in acute intestinal infections, antibiotic-associated diarrhea, inflammatory bowel diseases, functional disorders of the motility of the small and large intestines, etc.

Для цитирования: Бельмер С.В. Пробиотики в клинической практике. Практика педиатра 2021;(3):52–7.

For citation: Belmer S.V. Probiotics in clinical practice. *Pediatrician's Practice* 2021;(3):52–7. (In Russ.)

Тема пробиотиков активно обсуждается на протяжении последних десятилетий, хотя концепция применения живых микроорганизмов с целью укрепления здоровья человека и лечения некоторых заболеваний зародилась достаточно давно. Ее основоположником по праву считается великий русский ученый И.И. Мечников. В своем классическом труде «Этюды оптимизма» (1907) он писал, в частности: «В борьбе против кишечного гниения следует вводить в организм разводки молочнокислых бактерий. Так как эти бактерии способны акклиматизироваться в кишечном канале человека, находя в нем для питания вещества, содержащие сахар, то они могут производить обеззараживающие вещества и служить на пользу организма, в котором они живут» [1]. Свои заключения он сделал, в частности, на основе изучения распространенного на Балканах кисломолочного продукта «яурт», получаемого в результате брожения молока, как было им установлено, при участии *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*. В дальнейшем были описаны многие

другие микроорганизмы, обладающие полезными для человека свойствами, а первый в современном понимании коммерческий пробиотический продукт был создан на основе штамма *Lactobacillus casei strain Shirota*, выделенного в 1930 г. Minoru Shirota (Киото, Япония) [2]. Однако сам термин «пробиотик» появился позже: в 1965 г. D.M. Lilly и R.H. Stillwell впервые использовали его для описания феномена синтеза ростовых факторов одним видом простейших в отношении другого вида [3]. В современном понимании пробиотики – это «живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточных количествах оказывают положительный эффект на здоровье организма-хозяина» [4]. Сегодня известно достаточно большое число штаммов микроорганизмов с доказанным пробиотическим действием. Большинство из них являются бифидобактериями и лактобациллами, но среди них есть также энтерококки, стрептококки и некоторые другие.

За последние десятилетия проведено значительное число исследований, демонстрирующих полез-

ные свойства указанных микроорганизмов. Идея применения пробиотических продуктов широко распространилась среди населения, в связи с чем растет интерес к пробиотикам среди производителей молочной продукции. Так, мировой рынок пробиотиков оценивался в 40 млрд долл. США в 2017 г. и, по прогнозам, вырастет до 64 млрд долл. к 2023 г. [5]. В то же время не все сообщения о положительном действии пробиотиков на здоровье человека и возможности их применения для профилактики и лечения заболеваний являются бесспорными, а результаты исследований часто противоречивы. Тем не менее пробиотики заняли прочное место в медицине, а дальнейшее их изучение, безусловно, даст ответы на существующие вопросы.

Обсуждая тему пробиотиков, важно дать определение термину «**пребиотики**» – это «субстрат, который избирательно используется микроорганизмами хозяина, принося пользу для здоровья последнего» [6], а также «**синбиотики**» – это комбинация пробиотиков с пребиотиками. Пребиотики представляют собой компоненты питания, которые не перевариваются в тонкой кишке ферментативными системами макроорганизма, но утилизируются нормальной кишечной микрофлорой, в первую очередь толстой кишки. К пребиотикам, в частности, относятся пищевые волокна – гетерогенная группа соединений, основу которых составляют полимеры углеводов. Также используются термины «**симбиотик**» (комбинация пробиотических штаммов) и «**постбиотик**» (неживые бактериальные продукты и продукты метаболизма пробиотических микроорганизмов, которые обладают положительной биологической активностью в отношении организма-хозяина). В последние годы активно разрабатываются **метабиотики**, представляющие собой совокупность продуктов метаболизма пробиотических микроорганизмов, обладающих положительным действием в отношении организма-хозяина (постбиотик без самих микроорганизмов).

Большинство эффектов пробиотических микроорганизмов штаммоспецифичны, и не всегда положительное действие одного штамма следует распространять на всю группу микроорганизмов. Тем не менее, если обобщить, то можно считать, что доказаны положительные эффекты пробиотиков при острых кишечных инфекциях, антибиотико-ассоциированной диарее, воспалительных заболеваниях кишечника, функциональных нарушениях моторики тонкой и толстой кишки (например, при синдроме раздраженного кишечника), обсуждается применение пробиотиков при аллергических заболеваниях. В целом можно говорить, что пробиотики полезны для профилактики и коррекции наруше-

ний микрофлоры кишечника (дисбиоза). При этом следует иметь в виду, что дисбиоз является не диагнозом, а патологическим состоянием, и он всегда вторичен. Обсуждая коррекцию дисбиоза, начинать следует всегда с лечения того заболевания, которое вызвало его развитие, а затем дополнить и усилить это лечение пробиотиками и пребиотиками. В некоторых случаях, однако, назначение пробиотиков имеет первостепенное значение.

Значительное число исследований по указанной теме посвящено применению пробиотиков для профилактики и лечения **острых кишечных инфекций**.

В меморандуме Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и специалистов по питанию (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition), который подготовили Н. Szajewska и соавт., рассмотрены результаты 63 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с суммарным участием 8 тыс. пациентов, в основном детей. Продемонстрировано статистически значимое влияние пробиотиков на первичный результат лечения острых кишечных инфекций: при их применении продолжительность диареи сокращалась в среднем на 24 ч по сравнению таковой на фоне приема плацебо. Поскольку побочных эффектов не наблюдалось, авторы пришли к выводу, что пробиотики целесообразно вводить в схему лечения острых кишечных инфекций наряду с растворами для оральной регидратации. На основании многочисленных исследований и метаанализов эксперты общества сформулировали соответствующие рекомендации [7].

В эксперименте было показано, что *Lactobacillus acidophilus*, выделенные из стула здорового взрослого, при введении в культуру клеток кишечника Caco-2/TC7, инфицированную энтеропатогенной *Escherichia coli* (Afa/Dr DAEC) C1845, снижают жизнеспособность последней, а также уменьшают выраженность повреждения энтероцитов по результатам оценки продукции указанными клетками F-актина, сахаразы-изомальтазы, дипептидилпептидазы IV, щелочной фосфатазы и транспортера фруктозы [8].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась эффективность молочной смеси для искусственного вскармливания детей первых месяцев жизни с содержанием *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 у 90 здоровых младенцев. На протяжении первых 8 мес жизни продемонстрирована тенденция к снижению частоты эпизодов диареи: острая диарея наблюдалась у 28,3% младенцев, получавших смесь, по сравнению с 38,6% в группе плацебо. Количество дней с диареей было статистически значимо меньше в группе детей, получавших смесь. Авторы сделали

обоснованный вывод, что исследуемые пробиотики обладают профилактическим действием против диареи [9].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.M. Saavedra и соавт. дети были случайным образом распределены по группам, одна из которых получала стандартную детскую смесь, другая – ту же смесь с добавками BB-12 и *Streptococcus thermophilus TH-4*. Наблюдение продолжалось 17 мес. Диарея наблюдалась у 31% детей, получавших контрольную смесь, и 7% детей, получавших смесь с пробиотиками [10].

Представленные исследования доказывают, что пробиотики могут положительно влиять как на частоту, так и на продолжительность диареи, связанной с острой кишечной инфекцией, у детей различного возраста и у взрослых. Применение пробиотиков наряду с оральной регидратацией закреплено в ряде федеральных рекомендаций, к которым, в частности, относятся клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, больным аденовирусным и астровирусным гастроэнтеритом, норовирусной и ротавирусной инфекцией. Применение пробиотиков при ОКИ представлено и в рекомендациях Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и специалистов по питанию [7].

Серьезной проблемой в современной медицине, в том числе в педиатрии, является **антибиотико-ассоциированная диарея** (ААД). От ААД страдает не менее 1/3 детей, получающих антибиотики. В метаанализе, в который включено 23 РКИ с участием почти 4 тыс. детей, было выявлено статистически значимое снижение частоты ААД с 19% в группе плацебо до 8% у пациентов, параллельно с антибиотикотерапией получавших пробиотики [11].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Chatterjee и соавт., в котором оценивалась эффективность применения *Bifidobacterium BB-12* и *Lactobacillus acidophilus LA-5* в профилактике ААД у 343 пациентов в течение 7 дней антибиотикотерапии, на 14-й день приема пробиотиков частота ААД в основной группе была значительно ниже (10,8%), чем в группе плацебо (15,56%). Продолжительность диареи была значительно меньше – 2,32 и 4,58 дня соответственно. Частота тяжелой диареи была значительно выше в группе плацебо (96%), чем в группе детей, получавших пробиотики (31,6%). Эти результаты показывают, что пробиотики могут эффективно уменьшить продолжительность и тяжесть ААД [12].

Наиболее тяжелое течение ААД связано с активацией в кишечнике токсигенных штаммов *Clostridium difficile*. Лечение антибиотиками является основным

фактором риска данного заболевания, а пробиотики предотвращают ее развитие, если их назначать в дополнение к антибиотикам. Трансплантация фекальной микробиоты также зарекомендовала себя как эффективный метод лечения. Действительно, в метаанализе, в который были включены 19 РКИ с участием 6300 пациентов, выявлено значительное снижение частоты случаев инфекции *C. difficile* с 3,9% в контрольной группе до 1,6% в группе, в которой назначали пробиотики одновременно с антибиотиками [13].

«**Диарея путешественников**» – распространенное заболевание, которым страдают взрослые и дети, отправляющиеся в развивающиеся страны. Оно вызвано патогенными бактериями, в частности энтеротоксигенной кишечной палочкой. В исследовании H. Kollaritsch и соавт. было зарегистрировано снижение заболеваемости диареей путешественников с 43% (в группе плацебо) до 32% у туристов, принимавших большие количества *S. boulardii* [14].

Пробиотики оказались эффективным средством профилактики и лечения функциональных нарушений моторики органов пищеварения. Метаанализ четырех РКИ показал, что применение при **младенческих коликах** *L. reuteri DSM 17938* статистически значимо сокращает продолжительность ежедневного плача со 160 (плацебо) до 140 (пробиотик) мин у детей, находящихся на грудном вскармливании, но не у детей на искусственном вскармливании [15, 16]. В другом исследовании, проведенном при коликах у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, получены сходные результаты: продолжительность плача сократилась в 2 раза [17]. Смесь 8 различных пробиотиков привела к сокращению времени ежедневного плача с 98 (плацебо) до 68 (пробиотик) мин в исследовании M.E. Baldassarre и соавт. [18].

Роль микрофлоры в развитии синдрома раздраженного кишечника (СРК) можно считать доказанной. В исследовании с участием 113 пациентов с целиакией, у которых, несмотря на безглютеновую диету, наблюдался СРК, введение пробиотиков (комбинация *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium animalis*, *B. lactis*, *B. breve*) уменьшило выраженность симптомов СРК по сравнению с плацебо, однако улучшение не сохранялось после прекращения лечения [19]. В метаанализе, в который включены 53 РКИ с участием 5500 пациентов, было показано, что некоторые пробиотики оказывали положительный эффект при СРК. К ним относились *Lactobacillus spp.* (уменьшение метеоризма) и *Bifidobacterium spp.* (уменьшение выраженности боли в животе) [20].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании P. Ducrotte и соавт. больные СРК ежедневно принимали пробиотик, содержащий *L. plantarum*

299v (DSM 9843) или плацебо в течение 4 нед. Через 4 нед выраженность боли была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших пробиотик, чем в группе плацебо; аналогично изменилась выраженность вздутия живота. На 4-й неделе 78,1% пациентов, получавших пробиотик, оценивали эффект от лечения как отличный или хороший (по сравнению с 8,1% в группе плацебо, $p < 0,01$). Таким образом, 4-недельное лечение с применением *L. plantarum* 299v (DSM 9843) обеспечило эффективное уменьшение выраженности симптомов, особенно болей в животе и вздутия живота, у пациентов с СРК [21].

М.М. Tabbers и соавт. включили в исследование 20 детей (75% мальчиков, средний возраст 7,4 года) с целью оценки эффективности применения *Bifidobacterium breve* при **функциональных** запорах. Частота дефекации в течение срока наблюдения увеличилась с 0,9 (0–2) на исходном уровне до 4,9 (0–21) на 4-й неделе ($p < 0,01$). Средняя частота стула увеличилась с 2,6 (2–4) на исходном уровне до 3,5 (1–6) на 4-й неделе ($p = 0,03$). Количество эпизодов боли в животе в неделю также значительно снизилось с 4,2 (0–7) на исходном уровне до 1,9 (0–7) на 4-й неделе ($p = 0,01$). Побочных эффектов не наблюдалось. Авторы делают вывод, что *Bifidobacterium breve* эффективна у детей с функциональными запорами. Кроме того, ее применение положительно влияет на консистенцию стула и частоту эпизодов боли в животе [22].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании К.Н. Pitkala и соавт. прием *Bifidobacterium BB-12* улучшал опорожнение кишечника на 35%. Число лиц, у которых наблюдалась нормальная дефекация более 30% дней, увеличилось на 114% в группе, получавшей пробиотик [23].

В метаанализе, посвященном оценке эффективности пробиотиков в лечении функциональных запоров, в который вошли 14 РКИ (1182 пациента), было установлено, что пробиотики значимо сокращают время кишечного транзита на 12,4 ч (95% ДИ 222,3–22,5 ч) и увеличивают частоту стула на 1,3 в неделю (95% ДИ 0,7–1,9 испражнения в неделю), наиболее значительно – при применении *Bifidobacterium lactis* (увеличение частоты стула на 1,5 в неделю; 95% ДИ 0,7–2,3 испражнения в неделю). Пробиотики улучшали консистенцию стула, также особенно значительно для *B. lactis*. О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Таким образом, пробиотики могут уменьшить время кишечного транзита, увеличить частоту стула и улучшить его консистенцию [24].

В исследовании М. Amenta и соавт. была продемонстрирована эффективность включения в лечение хронического запора симбиотического средства

с содержанием *Bifidobacterium longum* W11 и фруктоолигосахарида Actilight у пациентов, соблюдающих диету для похудения [25].

Метаанализ позволил выявить положительный эффект в отношении ремиссии при **язвенном колите** [26].

Также метаанализы, посвященные вопросу о применении пробиотиков в качестве **дополнения к стандартной эрадикации** *Helicobacter pylori*, показали снижение частоты побочных эффектов антихеликобактерной терапии [27, 28].

Известно, что употребление йогуртов и других кисломолочных продуктов и продуктов с пробиотическими бактериями улучшает **переваривание лактозы** и устраняет симптомы ее непереносимости. Эти положительные эффекты обусловлены, в частности, микробной β -галактозидазой в этих продуктах. Неповрежденные стенки бактериальных клеток, по существу, действуют как механическая защита для микробной лактазы во время транзита через желудок. Высвобождение фермента в тонкой кишке из такого «контейнера» является определяющим фактором данного феномена. Пробиотические бактерии, а также йогуртовые культуры могут облегчить клинические симптомы, которые вызваны нерасщепленной лактозой, поступающей в толстую кишку [29].

Пробиотики оказывают положительное влияние на антиинфекционную защиту ребенка в целом. Анализ литературы показал, что введение в питание продуктов, обогащенных *Lactobacillus plantarum* и *L. casei* или *L. gasseri*, *Bifidobacterium longum* и *B. bifidum*, а также йогуртов (закваски с *Lactobacillus delbrueckii* и *Streptococcus thermophilus*) снижало частоту, продолжительность и выраженность симптомов **респираторных инфекций** [30]. В метаанализах была показана возможность повышения эффективности вакцинации от гриппа при применении пробиотиков [31].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании было изучено влияние *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 на функции иммунной системы здоровых людей на модели вакцинации. В этом исследовании 106 субъектов получали бифидобактерии или плацебо в течение 6 нед. Через 2 нед проводилась вакцинация от гриппа. Образцы плазмы и слюны были собраны на исходном уровне и через 6 нед для определения уровня специфических антител к вирусу гриппа. BB-12 усиливала продукцию антител к вирусу гриппа по сравнению с плацебо, а число лиц, у которых наблюдалось двукратное повышение уровня антител, было значительно больше в группе принимавших пробиотики [32].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании изучалось влияние *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* на риск острых инфекций у младенцев. *Bifidobacterium BB-12* или плацебо назначили 109 младенцам в возрасте от 2 до 8 мес. Регистрировались симптомы острых инфекций. Меньшее количество случаев респираторных инфекций было зарегистрировано в группе *Bifidobacterium BB-12* по сравнению с плацебо [33].

Сепсис представляет серьезную проблему при выхаживании недоношенных детей. В метаанализе S.C. Рао и соавт., в который были включены 37 РКИ с участием 9400 детей, было продемонстрировано значительное снижение частоты развития позднего сепсиса с 16,3% в группе плацебо до 13,9% в группе детей, получавших пробиотики с профилактической целью [34].

Пробиотики прочно вошли в нашу жизнь как средство для профилактики заболеваний и их лечения, а также как составляющая здорового образа жизни. Пробиотики представлены на фармрынке в большом разнообразии и как лекарственные препараты, и как биологически активные добавки к пище.

Перспективы применения пробиотиков весьма разнообразны и многообещающи. На повестке дня, в частности, стоят вопросы о возможности коррекции метаболических процессов, например включения пробиотиков в схемы лечения ожирения, атеросклероза, сахарного диабета. Их применение возможно с целью повышения эффективности лечения аутоиммунных заболеваний, болезней кожи, нервной системы и урогенитальной патологии. Эти и многие другие направления так или иначе разрабатываются специалистами во всем мире, и, несомненно, впереди нас ждет немало открытий, имеющих не только научное, но и непосредственное практическое значение. ■

Литература

1. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М., 1988. С. 155.
2. Vasiljevic T., Shah N.P. Probiotics – from Metchnikoff to bioactives. *Int Dairy J* 2008;18:714–28.
3. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147:747–8.
4. FAO/WHO. 2002 Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Accessed Mar. 30, 2017. URL: <http://ftp.fao.org/es/esn/food/wgreport2.pdf>.
5. Reid G., Gadir A.A., Dhir R. Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol* 2019;10:424. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00424.
6. Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(8):491–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.
7. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I. et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(4):531–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000320.
8. Liévin-Le Moal V., Amsellem R., Servin A.L., Coconnier M.H. *Lactobacillus acidophilus* (strain LB) from the resident adult human gastrointestinal microflora exerts activity against brush border damage promoted by a diarrhoeagenic *Escherichia coli* in human enterocyte-like cells. *Gut* 2002;50(6):803–11. DOI: 10.1136/gut.50.6.803.
9. 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. DOI: 10.1097/00005176-200403000-00011.
10. 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. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
11. Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub4.
12. Chatterjee S., Kar P., Das T. 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.
13. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L. et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology* 2017;152(8):1889–900.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003.
14. Kollaritsch H., Holst H., Grobara P., Wiedermann G. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr Med* 1993;111(9):152–6.
15. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D. et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics* 2018;141(1):e20171811. DOI: 10.1542/peds.2017-1811.
16. Gutiérrez-Castrellón P., Indrio F., Bolio-Galvis A. et al. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(51):e9375. DOI: 10.1097/MD.00000000000009375.
17. Savino F., Garro M., Montanari P. et al. Crying time and RORγ/FOXP3 expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-treated infants with colic: a randomized trial. *J Pediatr* 2018;192:171–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062.
18. Baldassarre M.E., Di Mauro A., Tafuri S. et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile

- colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients* 2018;10(2):E195. DOI: 10.3390/nu10020195.
19. Francavilla R., Piccolo M., Francavilla A. et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol* 2019;53(3):e117–25. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001023.
 20. Ford A.C., Harris L.A., Lacy B.E. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1044–60. DOI: 10.1111/apt.15001.
 21. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18(30):4012–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
 22. Tabbers M.M., de Milliano I., Roseboom M.G., Benninga M.A. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J* 2011;10:19. DOI: 10.1186/1475-2891-10-19.
 23. 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.
 24. Dimidi E., Christodoulides S., Fragkos K.C. et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100(4):1075–84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151.
 25. Amenta M., Cascio M.T., Di Fiore P., Venturini I. Diet and chronic constipation. Benefits of oral supplementation with symbiotic zir fos (*Bifidobacterium longum* W11 + FOS Actilight). *Acta Biomed* 2006;77(3):157–62.
 26. Astó E., Méndez I., Audivert S. et al. The efficacy of probiotics, prebiotic inulin-type fructans, and synbiotics in human ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019;11(2):E293. DOI: 10.3390/nu11020293.
 27. Lu C., Sang J., He H. et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:23522. DOI: 10.1038/srep23522.
 28. Lü M., Yu S., Deng J. et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11(10):e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743.
 29. De Vrese M., Stegelmann A., Richter B. et al. Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):421S–9S. DOI: 10.1093/ajcn/73.2.421s.
 30. Khalesi S., Bellissimo N., Vandelanotte C. et al. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr* 2019;73(1):24–37. DOI: 10.1038/s41430-018-0135-9.
 31. Lei W.T., Shih P.C., Liu S.J. et al. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017;9(11):E1175. DOI: 10.3390/nu9111175.
 32. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12 and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2012;107:876–84. DOI: 10.1017/S000711451100420X.
 33. 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. DOI: 10.1038/pr.2015.174.
 34. Rao S.C., Athalye-Jape G.K., Deshpande G.C. et al. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016;137(3):e20153684. DOI: 10.1542/peds.2015-3684.