

© Коллектив авторов, 2010

Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Е.А. Лобанова, Т.В. Габруская

ПРОБИОТИКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИЕТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава»
(ректор Леванович В.В.), Санкт-Петербург

Исследования пробиотиков (ПБ) дают основания предполагать у них множество положительных свойств. Наиболее часто в качестве ПБ используются штаммы лакто- и бифидобактерий, которые являются достаточно безопасными для питания даже детей грудного и раннего возраста. Представлены пути, посредством которых ПБ реализуют лечебный эффект. Показано, что ПБ эффективны при многих заболеваниях, включая острые кишечные инфекции и другие воспалительные болезни кишечника, течение аллергического процесса, расстройства иммунитета.

Ключевые слова: дети, пробиотики, пробиотические продукты, кишечная флора, иммунитет.

Study of probiotics (PB) permits to suppose presence of a great number of their positive effects. Strains of *Lactobacteria* and *Bifidobacteria* are essentially used as PB and they are rather safe for feeding of neonate or infant. Authors describe pathways of realization of PB therapeutic effect. They show that PB are effective in cases of various diseases, including acute infectious diarrhea and other inflammatory bowel diseases, presentation of allergic process, immunity disorders.

Key words: children, probiotics, food products with probiotics, intestinal microflora, immunity.

В последние десятилетия во всем мире наблюдается повышенный интерес к пробиотикам (ПБ) и их использованию для сохранения и поддержания здоровья, а также лечения ряда заболеваний. Фундаментальные исследования, подтвердившие важную роль индигенной флоры в формировании адекватного иммунного ответа, позволили специалистам задать закономерный вопрос: «Возможно ли с помощью сапплементации пробиотиками предотвращать развитие болезней аллергии, атопии, такого грозного заболевания недоношенных детей как некротический энтероколит (NEC), воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных нарушений, например, таких как диабет?»

Задолго до масштабных научных исследований последнего столетия было известно, что кисломолочные продукты усваиваются лучше простого молока, помогают при нарушениях пищеварения, ускоряют процессы выздоровления после инфекционных заболеваний. Еще в начале XX столетия

русский ученый И.И. Мечников обратил внимание на пользу кисломолочных продуктов, содействующих повышению устойчивости организма к инфекциям и образованию опухолей, благотворному влиянию на нервную систему, обмен веществ, защите от преждевременного старения [1].

В последние два десятилетия прошлого века сведения о положительном влиянии симбиотной микрофлоры послужили основой для развития нового направления в индустрии детского питания – создания продуктов «функционального» питания. Этот термин, введенный впервые в Японии в 1984 г., означает включение в рацион человека таких продуктов или веществ естественного происхождения, которые при систематическом употреблении оказывают определенное регулирующее воздействие на организм в целом или его определенные системы и органы. Основными категориями функционального питания являются пищевые волокна, эйкозопентаеновая и докозогексаеновая

Контактная информация:

Булатова Елена Марковна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава», главный специалист по питанию детей Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
Адрес: 194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
Тел.: (812) 542-51-21, E-mail: bulatova2008@gmail.com
Статья поступила 1.03.10, принята к печати 31.03.10.

жирные кислоты, продукты, содержащие про- и (или) пребиотики. Значительное место на мировом рынке занимают пищевые продукты, обладающие пробиотическим действием.

Выделяют два способа производства подобных продуктов. Первый – применение микроорганизмов-ПБ в качестве заквасок в так называемых «ферментированных» или кисломолочных продуктах, второй – обогащение ПБ пресных молочных смесей [2].

Ферментированные продукты на основе коровьего молока только тогда могут быть отнесены в разряд функционального питания, когда в качестве заквасок для их приготовления используются специально селектированные микроорганизмы человеческого происхождения, придающие молоку доказанные лечебно-профилактические свойства. В питании детей старше 1 года большое место отводится кисломолочным продуктам, приготовленным путем сквашивания адаптированных молочных смесей специально подобранными штаммами молочнокислых бактерий (лакто- и бифидобактерий). В процессе жизнедеятельности молочнокислых бактерий, вносимых с закваской, в кисломолочных продуктах накапливается комплекс биологически активных веществ: ферменты, аминокислоты, молочная и уксусная кислоты, витамины, антибиотические вещества, оказывающие на растущий организм ребенка значительное количество положительных эффектов.

Термин ПБ, означающий «для жизни», происходит из греческого языка. Впервые он был использован учеными Lilly и Stillwell в 1965 г. для описания субстанций, стимулирующих рост и развитие других микроорганизмов, и тем самым, противопоставлен термину антибиотик. Более точное современное определение ПБ первым предложил Parker (1974). Он определил ПБ как «организмы и субстанции», которые содействуют микробиологическому балансу желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3].

В настоящее время под ПБ понимают живые микробные ингредиенты пищи, которые благоприятно влияют на организм человека путем формирования полноценного барьера слизистой оболочки кишечника, препятствующего прикреплению к ней патогенов, модуляции защитных механизмов организма и улучшения баланса кишечной микрофлоры [4].

Использование ПБ в питании грудных детей и детей раннего возраста возможно только при соблюдении ряда требований, предъявляемых к «штаммам-кандидатам». В детской практике в силу незрелости защитного барьера слизистой оболочки ЖКТ важнейшим из этих требований является безопасность. Производственные штаммы должны иметь человеческое происхождение, обладать достаточной антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, жизнеспособностью, обус-

ловленной устойчивостью к действию кислот и ферментов ЖКТ. Производственные штаммы микроорганизмов должны быть способны к прочной адгезии на слизистой оболочке толстого кишечника, иметь стабильные генетические характеристики, в частности, не должны содержать R-плазмид, т.е. внехромосомных генетических элементов, детерминирующих множественную устойчивость к антибиотикам. Плазмидные фрагменты ДНК, содержащие R-гены, опасны в плане вероятного распространения их на другие микроорганизмы в нормальной микрофлоре. Штаммы не должны иметь аллергизирующие или иные нежелательные антигенные свойства, обладать быстрой сквашивания молочной основы с образованием гомогенного сгустка. Самое важное требование – полезное оздоравливающее действие продукта на организм в целом и, что особенно важно, положительное влияние на микробиоценоз кишечника должно быть доказано объективными данными в процессе углубленной клинической оценки [5–9]. Столь высокий объем требований, предъявляемых к производственным штаммам пробиотических микроорганизмов, затрудняет их широкое внедрение при изготовлении стартовых формул заменителей грудного молока (ЗГМ), ориентированных на питание младенцев с первых дней жизни.

К микроорганизмам-ПБ прежде всего относят бактерии, свойственные нормальной микрофлоре ЖКТ человека: различные виды лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*), бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. animalis*), термофильный (молочный) стрептококк. Некоторые авторы в этот ряд включают и микроорганизмы, не являющиеся постоянными обитателями толстого кишечника человека, но оказывающие положительное влияние на функции ЖКТ и рост индигенной кишечной микрофлоры. Например, сахаромицеты, некоторые штаммы сенной палочки – *Bacillus subtilis* [2].

Безопасность традиционно используемых бактерий-ПБ обычно не вызывает серьезных опасений. Молочнокислые бактерии применялись в питании человека без каких-либо побочных действий на протяжении многих столетий. В одном из последних обзоров этой проблемы проведен анализ 143 клинических исследований ПБ в период с 1961 по 1998 гг. с вовлечением более 7500 здоровых и больных людей. Анализ продемонстрировал безопасность использования ПБ в питании взрослых и детей старшего возраста [10]. В то же время следует проявлять осторожность при добавлении в пробиотические продукты большого количества жизнеспособных штаммов, присутствующих в кишечнике человека и других животных и способных там размножаться [11].

ПБ являются живыми микроорганизмами, которые при возникновении особых условий со сто-

роны организма-хозяина могут оказывать нежелательные и побочные эффекты. Теоретически ПБ могут быть ответственны за 4 типа побочных эффектов у восприимчивых людей: инфекционные осложнения, продукцию вредных метаболитов, чрезмерную иммунную стимуляцию, трансгенные реакции. К настоящему времени зарегистрировано очень немного случаев генерализации пробиотических штаммов микроорганизмов, причем эти эпизоды описаны у тяжелых пациентов с иммунодефицитными состояниями [12]. Применение ПБ у больных с дисбиотическими нарушениями далеко не всегда сопровождается положительным клиническим эффектом, а в ряде случаев способствует обострению заболевания. Это обусловлено низкой способностью введенных извне лиофилизированных микроорганизмов к выживанию в кишечнике, созданием ими дополнительной антигенной нагрузки и нежелательной сенсibilизации организма [13].

Независимый совет экспертов США и Codex Alimentarius, основываясь на имеющихся научных данных и информации, пришел к заключению, что лишь микроорганизмы рода *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum* – BB-536; *Bifidobacterium lactis* – *B_L* BB-12), *Lactobacillus rhamnosus* – ATCC-53103 (LGG) и *Streptococcus thermophilus* в достаточной степени безопасны и могут добавляться в детские смеси и в молоко для детей раннего возраста [14, 15].

Выживаемость различных пробиотических штаммов, их адгезивные свойства и способность колонизировать слизистую оболочку кишечника могут значительно различаться.

Уровень выживаемости бифидо- и лактобактерий колеблется от 20 до 40% для различных видов [16–18]. Основным препятствием для выживания данных микроорганизмов является желудочный сок, соли желчных кислот и панкреатические ферменты [19–21]. Наиболее резистентными являются *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium lactis*. Они способны выдержать действие соляной кислоты и желчных кислот и колонизировать толстый кишечник. Бифидобактерии, принятые однократно через рот, в фекалиях появляются на 2-й день, достигая стабильного уровня на 3-й [22]. При многократном приеме бифидобактерий их выделение с фекалиями увеличивается примерно в 30 раз. В кишечнике новорожденных хорошо приживляется *B. bifidum* [23].

Лактобактерии лучше сохраняют жизнеспособность при прохождении через желудок в тех случаях, когда поступают с пищей или молочными продуктами. Высоким уровнем устойчивости к низким значениям pH в желудке и органическим кислотам обладают *L. acidophilus*, *L. plantarum*, в то время как *L. bulgaricus* очень чувствителен к кислотности желудочного сока и сильному детергентному действию желчных кислот [19, 21, 24, 25].

В фекалиях уровень лактобактерий на протяжении периода их употребления остается высоким, но быстро снижается после завершения приема. Установлено, что ежедневно с фекалиями выделяется около 1% от принятой дозы лактобактерий.

Максимальный пробиотический эффект может быть достигнут, если микроорганизмы адгезируются на слизистой оболочке кишечника. Однако не является доказанным, что экзогенно введенные ПБ приживаются в ЖКТ, а не проходят транзитно. Таким образом, чтобы достичь желаемого эффекта пробиотические культуры должны поступать в организм постоянно [16].

Научно доказанными пробиотическими свойствами обладают *L. rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *B. bifidum 12*, *B. longum*, *Enterococcus SF68* и *L3*, *Saccharomyces boulardii* [26].

Очень важно при введении ПБ учитывать возрастные особенности состава кишечной микрофлоры ребенка с доминированием тех или иных штаммов у детей данной возрастной группы. Так, назначение *B. bifidum* и *B. longum* целесообразно детям первых лет жизни и вплоть до 7-летнего возраста, то есть в период становления кишечной микробиоты [26].

Действие ПБ не сводится к простому заселению кишечника, их влияние более сложное и многоплановое.

Использование ПБ должно осуществляться в форме, максимально способствующей проявлению их полезных свойств. Является доказанным, что введение в организм пробиотических штаммов в составе продуктов функционального питания клинически более эффективно по сравнению с приемом их в качестве лекарственных форм. Повышение терапевтической активности пробиотических штаммов при введении их в состав молочных продуктов обусловлено более интенсивным размножением бактериальных клеток, закислением среды и, как следствие, денатурацией молекул казеина – основного белка коровьего молока. Денатурированные казеиновые молекулы в виде муфты окружают бактериальные пробиотические клетки, предохраняя их от разрушения пищеварительными ферментами, желчными кислотами и солями. Таким образом, в кисломолочном продукте бактериальные клетки пробиотических штаммов присутствуют в активном метаболическом состоянии, которое сохраняется при прохождении через всю кишечную трубку. Такое объяснение не противоречит биохимической и физико-химической сущности процессов метаболизма пробиотических продуктов и вполне соответствует полученным позитивным результатам клинических исследований. Например, применение кисломолочных продуктов, содержащих лактобактерии, вызывает стимуляцию продукции интерферона γ (INF γ) мононуклеарными клетками периферической крови. INF γ усиливает захват

антигенов в Пейеровых бляшках, что индуцирует IgA-синтезирующие клетки и повышает продукцию IgA [27].

Установлено несколько путей, посредством которых ПБ реализуют лечебный эффект:

1) изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза. Протеазы ПБ разрушают казеин коровьего молока. При этом изменяются его иммуногенные свойства. Следует обратить внимание на тот факт, что казеин усиливает продукцию медиатора межклеточного взаимодействия IL4 и INF γ у детей, сенсibilизированных к коровьему молоку. Однако казеин, расщепленный *Lactobacillus rhamnosus*, снижает продукцию IL4 и не влияет на высвобождение INF γ . Это свидетельствует о возможности действия ПБ на ингибирование синтеза IgE и активацию эозинофилов;

2) снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике. Например, назначение *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103) снижает уровень фактора некроза опухоли α (TNF α) в кале у больных, страдающих атопическим дерматитом и аллергией к коровьему молоку;

3) снижение интестинальной проницаемости за счет улучшения интестинального иммунологического барьера через повышение синтеза sIgA против чужеродных агентов, токсинов, патогенных бактерий и вирусов;

4) направление антигена к Пейеровым бляшкам, где INF способствует их захвату, а именно в них генерируются IgA-продуцирующие клетки. Вероятно лактобактерии, повышающие синтез INF, способствуют этому процессу. В то же время повышение системного и секреторного IgA показано при оральном введении лактобацилл. Прием *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus bulgaricus* снижает фагоцитарную активность у детей с пищевой аллергией. У неаллергиков ПБ усиливают фагоцитарную активность;

5) повышение неиммунологического защитного барьера кишечника, включающего конкуренцию с другими бактериями за эпителиальные рецепторы и пищевые субстанции, синтез веществ с антимикробным действием (перекиси водорода, пироглютамата, углекислого газа и др.), а также ацидификацию химуса, стимуляцию выработки муцина и регенерацию эпителия;

6) в последнее время выявлена роль симбионтной флоры в усилении фагоцитарных функций и воздействии на дифференцировку Т-хелперов [28]. В зависимости от входящего в продукт штамма может быть достигнуто повышение уровня Th1 и, соответственно, синтеза противовоспалительных цитокинов, либо повышение синтеза Th2 и, соответственно, – провоспалительных цитокинов [28, 29].

Лечебно-профилактический эффект продуктов-ПБ основан на свойственном каждому конкретному виду и штамму биологическом действии. Доказанная пробиотическая активность какого-

либо штамма *in vitro* не может переноситься *in vivo* без соответствующих клинико-лабораторных плацебо-контролируемых исследований.

Клинические эффекты использования пробиотиков

В исследованиях, проведенных Fang H. et al. [30], отмечено достоверное увеличение уровня сывороточного IgA на фоне приема *L. ramosus* (LGG) по сравнению с плацебо. Адгезия *Bifidobacterium lactis* (BB12) к слизистой оболочке кишечника повышается более чем в 2 раза в присутствии *Lactobacillus GG* [30]. В работе Е.А. Корниенко и соавт. [31] показано иммуномодулирующее действие *L. ramosus* (LGG) и *Bifidobacterium lactis* (BB12), которое заключалось в усилении фагоцитарной активности и выработки sIgA, подавлении провоспалительных цитокинов (IL1, TNF) и снижении уровня IgE.

Показана способность *L. ramosus* (LGG) предотвращать цитокин-продуцированный апоптоз в моделях кишечных клеток через ингибирование TNF, индуцирующего активность проапоптотического митоген-активного белка [32].

В обзорной статье Richard N. Fedorak и Karen L. Madsen [33] приведены данные о роли *L. ramosus* (LGG), *L. casei*, *L. reuteri* и *B. lactis* в терапии остро развившихся диарей. Ротавирусная инфекция, как причина острой диареи, была диагностирована в 66% случаев. Для купирования диарейного синдрома наиболее эффективным оказалось назначение *L. ramosus* (LGG).

Влияние *L. casei* штамма DN-114001 («Actimel», компания Данон) на уровень гуморального иммунитета (sIgA, IgA, IgG) и состав кишечной микрофлоры изучено в работе А.В. Горелова и соавт. [34]. Исследование показало, что включение пробиотического кисломолочного продукта, обогащенного *L. casei* DN-114001, в комплексную терапию детей с острой кишечной инфекцией способствовало улучшению состава кишечной микрофлоры за счет стабилизации роста лакто- и бифидобактерий и уменьшения содержания *St. aureus* и грибов рода *Candida*. При исследовании мукозального иммунитета получены данные о статистически достоверном иммуномодулирующем эффекте пробиотического штамма *L. casei* DN-114001 (нарастание уровня IgA в слюне, тенденция к повышению уровня sIgA).

В работе R.A. Rastall [35] изучена активность *L. acidophilus* в подавлении роста *Clostridium perfringens* и *Campilobacter* в кишечнике домашних животных. В свою очередь, исследования, проведенные Felley C, Michetti P [36] и Hamilton-Miller JM [37], демонстрируют эрадикационный эффект *L. acidophilus* по отношению к *Helicobacter pylori* в организме человека.

Антиканцерогенный механизм *Bifidobacterium* 420, *B. bifidum* (BB-12), *L. plantarium*, *L. bulgaris*,

Enterococcus faecium, *Streptococcus thermophilus* изучен в работе Burus AJ [38], в которой показано, что воздействие на ДНК клетки аденокарциномы имеют все вышеназванные микроорганизмы, кроме *Streptococcus thermophilus*, но максимально защитный эффект оказывают *B. bifidum* (BB-12), *L. plantarium*.

Исследования, посвященные оценке эффективности ПБ при аллергии, выявили снижение риска развития атопической экземы на первом году жизни у детей из группы риска по сравнению с группой плацебо. При этом уровень общего и специфических IgE не различался [39]. Отмечено снижение риска развития атопической экземы в течение первых 2 лет жизни у детей, матери которых получали ПБ, по сравнению с группой плацебо. Отмечено повышение количества в молоке трансформирующий фактора роста (TGFβ₂) [40]. Использование пробиотических препаратов у детей-атопиков привело к снижению индекса SCORAD (индекс тяжести поражения кожи при атопическом дерматите), уровня TNFα, эозинофильного протеина X и повышению уровня IL10 [41–43]. Перорально вводимая *Lactobacillus rhamnosus GG* у детей с атопическим дерматитом и непереносимостью коровьего молока приводила к увеличению IL10 и уменьшению клинических проявлений заболевания. Наряду с этим снижался и характерный для этих больных высокий уровень TNFα. Недавно было показано, что бактерии *L. casei Shirota* способны активировать клеточный иммунитет и подавлять продукцию IgE. Продолжительный прием молока, обогащенного *Lactobacillus GG*, снижает заболеваемость респираторными инфекциями у детей, посещающих детский сад.

Показаны возможности профилактики болезней атопии с помощью применения пробиотических штаммов микроорганизмов. В работах [39, 44] на большом клиническом материале с позиций доказательной медицины утверждается, что использование ПБ в периоде новорожденности сокращает риск развития атопической экземы у младенцев.

В мультицентровых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в Финляндии, показано, что саплементация рациона беременных женщин и кормящих матерей в течение не менее 2 месяцев такими пробиотическими штаммами, как *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) и *B. bifidum* (BB-12), приводит к увеличению содержания в молоке матери sCD14. Выявлена положительная

корреляция между концентрацией sCD14 в молоке матери и активностью синтеза иммуноглобулинов (IgM, IgA и IgG) у их младенцев. Также было отмечено, что ПБ, применяемые во время беременности и кормления грудью, способны усилить иммунопротективный потенциал грудного молока и защитить ребенка от атопического дерматита в течение первых 2 лет жизни. При этом у матерей отмечается увеличение уровня противовоспалительных цитокинов (IL10 и TGFβ) и снижение уровня TNFβ в грудном молоке. Этот факт свидетельствует о наличии синергического эффекта женского молока и пробиотических бактерий по отношению к развитию гуморального иммунного ответа у младенцев [39, 44]. Увеличение концентрации sCD14 в грудном молоке на фоне пробиотической саплементации рациона кормящей женщины является условием, содействующим снижению риска возникновения воспалительных заболеваний в кишечнике новорожденного за счет увеличения численности В-клеток и более активной их дифференцировки [45].

А.В. Ноуос [46] отметил сокращение на 75% риска возникновения некротического энтероколита при ежедневном использовании смеси, обогащенной ПБ по сравнению со стандартной формулой в случае искусственного вскармливания недоношенных детей. Однако в ряде исследований, в том числе мультицентровом испытании, проведенном в 12 отделениях интенсивной терапии в Италии на 565 пациентах, не установлено статистически значимого эффекта включения в рацион питания детей пробиотических штаммов микроорганизмов [47]. Остаются не вполне понятными противоположные результаты этих исследований. Возможно, они связаны с использованием различных ПБ, не идентичных подходов к диагностике и терапии болезней новорожденных, а также отсутствием учета роли грудного молока в последнем исследовании [47]. В работе R.J. Schanler [48] и A. Lucas [49] доказана роль грудного молока в снижении риска некротического энтероколита у детей, рожденных ранее 29-й недели гестации, за счет колонизации кишки нормальной микрофлорой.

Таким образом, адекватное использование пробиотических продуктов людьми разных возрастных периодов, в том числе детьми, может способствовать оптимизации становления кишечной микрофлоры и иммунного ответа, что, безусловно, послужит профилактике различных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mechnikof E. Prolongation of life. Ed. G.P. Putnams, Sons. NY, 1908.
2. Ладодо К.С. Руководство по лечебному питанию детей. Продукты-пробиотики. М.: Медицина, 2000: 69–76.
3. Jurgen Schrezenmeir, Michael de Vrese. Probiotics, prebiotics, and synbiotics – approaching a definition. Am. J. Clin. Nutr. 2001; 73 (suppl): 361S–364S.
4. Конценсус научного общества гастроэнтерологов. М., 2004.
5. Roberfried M. Functional foods and the intestine: concepts, strategies and examples. Eds. L.A. Hansen, R.H. Yolken. In: Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Nestle Nutrition Workshop Series, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999.

6. *Isolauri E.* Immune effects of probiotics. Eds. L.A. Hansen, R.H. Yolken. In: Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Nestle Nutrition Workshop Series, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
7. *Tamura Z.* Nutriology of *bifidobacteria*. *Bifidobacteria Microflora*. 1983; 2: 3–16.
8. *Королюк А.М.* Пробиотики и пробиотические продукты функционального питания: требования к качеству и практическое применение. Информационно-аналитический вестн. 2002; 2: 8–12.
9. *Shortt C.* The probiotic century: historical and current perspectives. *Trends Food Sci Tech*. 1999; 10: 411–417.
10. *Naidu FS, Bidlack WR, Clemens RA.* Probiotic spectra of lactic acid bacteria. Ed. Clydesdale F.V. In: Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Boca Raton (FL): CRC Press LLC, 1999: 13–126.
11. *Saavedra JM.* Icrobes ro fight microbes: a not so novel approach to controlling diarrheal disease. *JPGN*. 1995; 21: 125–129.
12. *Marteau P, Seksik P.* Tolerance of probiotics and prebiotics. *J. Clin. Gastroenterol*. 2004; 38 (Suppl. 6): S67–69.
13. *Гриневич В.В. и др.* Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга. Теоретическое и практическое обоснование клинического применения препарата эубикор при заболеваниях органов пищеварения. Методическое пособие. Санкт-Петербург, 2002: 7–9.
14. *Flamm G, Gold BD, Hoover DG et al.* The General recognition of safety of *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* and *Streptococcus thermophilus* for use in infant formula. Expert Panel Findings, Draft Report, 1996.
15. *Хашке Ф., Ванг В., Пунг Г. и др.* Клинические доказательства безопасности и эффективности пробиотического штамма бифидобактерий Bb12 в составе последующих молочных смесей и молока для детей раннего возраста. *Вопр. дет. диетологии*. 2004; 2 (1):14–17.
16. *Bezkorovainy A.* Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am. J. Clin. Nutr*. 2001; 73 (suppl): 399S–405S.
17. *Marteau P, Pochart P, Bouhnik Y et al.* Survival of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* sp ingested in a fermented milk in the small intestine: a rational basis for the use of probiotics in man. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1992; 16: 25–28.
18. *Knothe H, Dette GA, Shah PM.* Impact of injectable cephalosporines on the gastrointestinal microflora: observations in healthy volunteers and hospitalized patients. *Infection*. 1985; 13 (Suppl.): S129–133.
19. *Marteau P, Rambaud JC.* Protential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbial. Rev*. 1993; 12: 207–220.
20. *Bergogne-Berezin E.* Impact ecologique de l'anriobiotherapie, place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques. *Presse Med*. 1995; 24: 145–156.
21. *Gilliland SE, Staley TE, Bush LJ.* Importance of bile tolerance of *Lactobacillus acidophilus* used as dietary adjunct. *J. Dairy Sci*. 1984; 67: 3045–3051.
22. *Bouhnik Y, Pochart P, Marteau P et al.* Fecal recovery in humans of viable *Bifidobacterium* sp ingested in fermented milk. *Gastroenterology*. 1992; 102: 875–878.
23. *Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M et al.* Survival of *Lactobacillus* sp. (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci*. 1992; 37: 121–128.
24. *Conway PL, Gorbach SL, Goldin BR.* Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cell. *J. Dairy Sci*. 1987; 7: 1–12.
25. *Alm L, Petterson.* Survival rate of *Lactobacilli* during digestion. A in vitro study. *Am. J. Clin. Nutr*. 1980; 33: 2543–2550.
26. *Корниенко Е.А.* Проблемные вопросы коррекции кишечного биоценоза у детей. *Вопр. совр. пед.* 2005; 4 (1): 72–75.
27. *Воробьев А.А., Гершанович М.Л., Петров Л.Н.* Пробиотики в комплексной терапии онкологических больных. М., 1998.
28. *Shanahan F.* Immunology. Therapeutic manipulation of gut flora. *Science*. 2000; 232: 1311–1312.
29. *Щеплягина Л.А., Непребенко О.К.* Детские молочные смеси: ближе к «золотому стандарту». Обзор материалов ежегодного семинара Нестле по детскому питанию. Nestle Nutrition Workshop, Sardinia, 2000: 35–37.
30. *Fang H, Elina T et al.* Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2000; 29: 47–52.
31. *Корниенко Е.А., Дроздова С.Н., Серебряная Н.Б.* Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей. *Фарматека*. 2005; 7: 68–70.
32. *Yan F, Polk DB.* Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem*. 2002; 277: 50959–50965.
33. *Fedorak RN, Madsen KL.* Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2004; 20: 146–155.
34. *Горелов А.В., Усенко Д.В., Елезова Л.И. и др.* Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей. *Вопр. совр. пед.* 2005; 4 (2): 47–52.
35. *Rastall RA.* Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance. *J. Nutr*. 2004; 134 (8 Suppl): 2022S–2026S.
36. *Felley C, Michetti* Probiotics and *Helicobacter pylori*. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2003; 17: 785–791.
37. *Hamilton-Miller JM.* The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2003; 22: 360–366.
38. *Burns AJ, Rowland IR.* Antigenotoxicity of probiotics and prebiotics on faecal water-induced DNA damage in human colon adenocarcinoma cells. *Mutat. Res*. 2004; 551 (1–2): 233–243.
39. *Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2001; 357 (9262): 10769.
40. *Kalliomaki M, Isolauri EJ.* Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109 (1): 11921.
41. *Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al.* Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30 (11): 160410.
42. *Majamaa H, Isolauri E.* Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1997; 99 (2): 17985.
43. *Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E.* Interleukin 10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30 (12): 18048.
44. *Jones CA, Holloway JA, Popplewell EJ et al.* Reduced soluble CD14 levels in amniotic fluid and breast milk are associated with the subsequent development of atopy, eczema, or both. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 858–866.
45. *Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M et al.* Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J. Pediatr*. 2005; 147: 192–196.
46. *Hoyos AB.* Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int. J. Infect. Dis*. 1999; 3: 197–202.
47. *Dani C, Biadaioli R, Bertini G et al.* Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a prospective double-blind study. *Biol. Neonate*. 2002; 82: 103–108.
48. *Schanler RJ.* The use of human milk for premature infants. *Pediatr. Clin. North Am*. 2001; 48: 207–219.
49. *Lucas A, Cole TJ.* Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519–1523.