10.33667/2078-5631-2021-21-101-114

Пробиотики: настоящее и будущее

Е. А. Никитина, С. В. Орлова, А. А. Орлова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

РЕЗЮМЕ

Адекватное взаимодействие между макроорганизмом и микробиотой лежит в основе правильного обмена веществ, роста и развития человека. Микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов, тесно связанную с организмом человека и оказывающую всестороннее влияние на его здоровье и функционирование. Дополнительное введение пробиотиков может способствовать целенаправленной коррекции метаболических нарушений, воспалительной реакции, иммунного ответа и устойчивости к действию неблагоприятных факторов. Вместе с тем необходимо учитывать, что эффективность пробиотика зависит от выбранного штамма микроорганизма, формы, дозы и длительности применения. Данный обзор посвящен современным данным о роли пробиотиков в профилактике и комплексной терапии соматических заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *микробиом, микробиота, пробиотики, лактобактерии, бифидобактерии, инфекции, сахарный диабет, ожирение, аллергия.*

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Probiotics: present and future

E. A. Nikitina, S. V. Orlova, A. A. Orlova

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

Adequate interaction between macroorganism and microbiota underlies the correct metabolism, growth and development of a human. The microbiome is a collection of microorganisms that is closely related to the human body and has a comprehensive impact on its health and function. Additional administration of probiotics can assist targeted correction of metabolic disorders, inflammation, immune response, and resistance to adverse factors. At the same time, it must be considered that the effectiveness of a probiotics depend on the selected strain of the microorganism, form, dose and duration of use. This review is devoted to current data on the role of probiotics in the prevention and adjuvant therapy of somatic diseases.

KEY WORDS: *microbiome, microbiota, probiotics, lactobacilli, bifidobacteria, infections, diabetes mellitus, obesity, allergy.*

CONFLICT OF INTEREST. *The authors declare no conflict of interest.*

This publication was supported by Peoples' Friendship University of Russia's Strategic Academic Leadership Program.

Микробиота, или микроорганизмы определенной области, среды обитания или геологического периода, и микробиом, как совокупность всех микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших и т. д.), их генетических элементов и взаимодействий с организмом человека, являются в настоящее время предметом пристального изучения врачей различных специальностей. За последние годы накапливается все больше данных о влиянии микробиома на здоровье человека в целом и отдельных органов и систем в частности. Установлена связь между состоянием микробиоты кишечника и структурой и активностью головного мозга, печени, мышц, почек, иммунной системы, кожи и т. д. Наш обзор посвящен новейшим данным о применении пробиотических препаратов для профилактики и комплексной терапии различных заболеваний.

Согласно определению ВОЗ, пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина [1]. Для того чтобы относиться пробиотикам, микроорганизм должен быть способен выживать в желудочно-кишечном тракте и размножаться в кишечнике, приносить пользу хозяину за счет размножения или проявляемой активности, быть нетоксичным и непатогенным, обеспечивать защиту от патогенных микроорганизмов и не передавать устойчивость к антибиотикам.

В кишечнике человека обитают триллионы бактерий, представляющих более 500 видов, принадлежащих к четырем основным типам: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Около 60% всех кишечных бактерий принадлежат к типу *Firmicutes*, включающему более 250 родов грамположительных бактерий, включая *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium* и *Mycoplasma*. Среди типа *Actinobacteria* (грамположительные бактерии) самым распространенным является род *Bifidobacterium*.

Пробиотиками могут быть микроорганизмы из группы бактерий или дрожжей, но большинство пробиотиков содержат грамположительные кокки и палочки родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Человек может получать пробиотические микроорганизмы в составе натуральных продуктов питания, в том числе дополнительно обогащенных, например, лактобактериями, в форме биологически активных добавок к пище (БАД) [2] или лекарственных препаратов. Натуральными источниками пробиотических микроорганизмов являются кисломолочные продукты, квашеные и соленые овощи, ферментированные соевые продукты, квас, хлеб на закваске и т. д.

В натуральных жидких кисломолочных продуктах содержание молочнокислых микроорганизмов должно составлять не менее 1×10^7 колониеобразующих единиц

(КОЕ)/мл (г). В обогащенной пищевой продукции, в названии которой, как правило, присутствует приставка «био-», допустимо содержание пробиотических микроорганизмов не менее 10^9 КОЕ /мл (г) [2]. В лекарственных средствах содержание пробиотических микроорганизмов может варьироваться в зависимости от формы препарата и установленной терапевтической дозы.

Влияние пробиотиков на человека опосредовано за счет нескольких механизмов. Пробиотики вступают в прямую конкуренцию с патогенными микроорганизмами, препятствуя их колонизации и размножению; способствуют обновлению и поддержанию барьерной функции слизистых оболочек; принимают участие в переваривании пищи, образовании витаминов и детоксикации ксенобиотиков; синтезируют метаболиты, оказывающие регулирующее действие на иммунную систему, обмен веществ, воспаление и функцию отдельных клеток организма человека.

Антимикробное действие пробиотических микроорганизмов было обнаружено одним из первых и на данный момент является наиболее изученным. Пробиотики используются как самостоятельные препараты для профилактики и лечения инфекционных заболеваний различных локализаций, а также в комбинации с антибиотиками для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, кандидоза и других осложнений.

Пробиотики выделяют антимикробные вещества, препятствуют или конкурируют за адгезию с патогенными микроорганизмами, стимулируют врожденный и приобретенный иммунный ответ, усиливают барьерную функцию слизистых оболочек и регулируют интенсивность воспалительной реакции [3]. Необходимо учитывать, что разные штаммы с разной степенью активности влияют на развитие разных патогенов. Например, *L. acidophillus La-14* подавляет развитие золотистого стафилококка и возбудителя сальмонеллеза *Salmonella typhimurium*, но мало активна в отношении кишечной палочки [4].

В настоящее время разработана концепция кишечно-органных или кишечно-системных осей, которая предполагает наличие двунаправленной связи и взаимной зависимости между состоянием микробиоты кишечника и функцией различных органов и тканей.

Пробиотики и периодонт

Пробиотические микроорганизмы могут подавлять размножение отдельных патогенных микроорганизмов в *ротовой полости*, оказывать иммуномодулирующее действие и предупреждать резорбцию костной ткани, что делает их важным средством для защиты зубов и десен [5]. Штаммы *L. brevis KABPTM-052* (*CECT 7480*) и *L. plantarum KABPTM-051* (*CECT 7481*) демонстрируют ингибирующую активность в отношении *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Fusobacterium nucleatum in vitro*, при этом обладают низкой ацидогенной активностью, что важно для профилактики кариеса, не переносят гены антибиотикорезистентности и хорошо колонизируют на слизистой оболочке ротовой полости при использовании пробиотика в форме жевательной резинки. Более высокий уровень *L. brevis* достоверно коррелировал со снижением индекса зубного налета. Среди пациентов, получавших пробиотик, количество пациентов с зубными налетами уменьшилось, в то время как в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось [6].

При хроническом периодонтите добавление пробиотиков может способствовать повышению эффективности нехирургических методов лечения, в частности удаления зубного камня и выравнивания поверхности корней зуба [7]. В ранних исследованиях применялись *L. reuteri* или комбинация *L. reuteri* с *L. salivarius* в форме пастилок или ополаскивателя для полости рта. В исследовании 2020 года исследовалось действие *B. lactis HN019* при периодонтите. Прием пастилок с пробиотиком способствовал уменьшению индекса зубного налета через 30 дней и кровоточивости десневой борозды через 90 дней после процедуры удаления зубного камня и выравнивания корня. *B. lactis HN019* снижал адгезию *Porphyromonas gingivalis* к клеткам слизистой оболочки ротовой полости и демонстрировал антимикробный потенциал против патогенных микроорганизмов, вызывающих воспаление парадонта [8].

Кишечно-легочная ось

Дендритные клетки, присутствующие в стенке кишечника, и макрофаги дыхательных путей могут собирать и представлять антигены лимфоцитам в соседних лимфоидных тканях. Циркулируя в лимфатической системе, эти локально активированные клетки модулируют системный иммунитет организма. Кокрейновский анализ 12 исследований, в которых приняли участие 3720 участников, включая детей, людей трудоспособного и пожилого возраста, рассмотрел применение пробиотиков при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ). Пробиотики в форме обогащенных пищевых продуктов и БАД к пище продемонстрировали как профилактический, так и терапевтический эффекты. Прием пробиотиков способствовал снижению числа заболевших на 47 % (ОР = 0,53; 95 % ДИ: 0,37–0,76; $p < 0{,}001$), продолжительности болезни – в среднем на 1,89 дня (95 % ДИ: -2,03 – -1,75; $p < 0{,}001$), количества прописываемых антибиотиков – на 35 % (ОР = 0,65; 95 % ДИ: 0,45–0,94) и пропусков занятий в школе по причине простуды – на 90 % (ОР = 0,10; 95 % ДИ: 0,02–0,47) [9]. В исследованиях применялись различные штаммы микроорганизмов: *L. plantarum, L. paracasei 8700: 2*, *L. rhamnosus* (*GG* или *HN001*), *L. casei Shirota, L. bulgaricus OLL 073R-1*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *S. thermophilus OLS3059*, *B. lactis BB-12*, *B. bifidum MF 20/5*, *B. animalis* и *B. longum SP 07/3* в количестве 10^9–10^{10} КОЕ в день, за исключением одного исследования, в котором использовались более низкие дозы – 5×10^7 КОЕ в день *L. gasseri PA 16/8*, *B. longum SP 07/3* и *B. bifidum MF 20/5*.

Эффективность пробиотиков была доказана в разных возрастных группах. Так, у людей старше 60 лет прием монокомпонентных пробиотиков как в форме обогащенных напитков, так и в составе БАД способствовал снижению заболеваемости и продолжительности ОРЗ [10].

Интересно, что снижение риска развития ОРЗ и влияние на симптомы простуды может быть опосредовано через разные механизмы. Например, *B. animalis ssp. lactis HN019*

NUTRILITE™

Exclusively from Amway

БАЛАНС ВНУТРИ

МИЛЛИАРДЫ ДРУЗЕЙ НА ЗАЩИТЕ

12+

Имеются противопоказания. Необходимо проконсультироваться со специалистом.

БАДы NUTRILITE™ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

и *L. paracasei Lpc-37* способствуют повышению фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов и усиливают противоопухолевые эффекты NK-клеток [11, 12]. Даже один и тот же штамм бактерий может вызвать различный иммунный ответ у людей разных возрастных групп. У людей 30–60 лет *L. plantarum DR 7* подавляла образование провоспалительных цитокинов ИФ-γ и ФНО-α и экспрессию CD4 и CD8, а у людей в возрасте до 30 лет стимулировала образование противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 и экспрессию CD44 и CD117, а также снижала интенсивность перекисного окисления в плазме по сравнению с плацебо [13].

Пробиотики и COVID-19

За последний год пробиотики активно использовались в комплексных программах лечения новой коронавирусной болезни COVID-19 [14]. Согласно полученным данным, добавление мультикомпонентного пробиотика к стандартной схеме лечения в восемь раз снижало риск развития дыхательной недостаточности у госпитализированных пациентов, у которых наблюдалось поражение более 50% площади легких, по данным томографии. В отличие от пациентов контрольной группы, никто из пациентов, получавших пробиотик, не умер и не был переведен в отделение интенсивной терапии. Препарат содержал *S. thermophilus DSM 32345*, *L. acidophilus DSM 32241*, *L. helveticus DSM 32242*, *L. paracasei DSM 32243*, *L. plantarum DSM 32244*, *L. brevis DSM 27961*, *B. Lactis DSM 32246*, *B. Lactis DSM 32247* и применялся в дозе 2,4 × 10^9 КОЕ в день [15]. После перенесенной инфекции происходит изменение состава и разнообразия микробиоты кишечника, которое сохраняется на протяжении полугода [16]. Снижается концентрация лакто- и бифидобактерий [17] и повышается численность условно патогенных микроорганизмов, включая *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* и *Morganella morganii* [14]. Таким образом, при COVID-19 пробиотики целесообразно использовать для профилактики дисбиоза, микробной транслокации и диареи [14, 15]. В настоящее время анонсированы более 20 исследований по включению пробиотиков в схему лечения новой коронавирусной болезни [18].

Пробиотики и кишечник

Известно, что диарея является второй причиной смерти в мире у детей в возрасте до 5 лет, ежедневно от нее умирает более 2 тысяч детей – больше, чем от СПИДа, малярии и кори вместе взятых [19]. Учитывая различную этиологическую природу инфекционных диарей, а также разнообразие форм и штаммов пробиотиков, объединенный обзор 82 исследований не доказал способность пробиотиков уменьшать количество пациентов, у которых диарея сохраняется 48 часов и более. Эффект в отношении продолжительности диареи оценивался как неопределенный [20]. Вместе с тем при вирусных гастроэнтеритах метаанализ 17 исследований (3082 пациента) показал, что прием пробиотиков снижает продолжительность диареи в среднем на 0,7 дня (95% ДИ: 0,31–1,09) и госпитализации – на 0,76 дня (95% ДИ: 0,61–0,92) [21]. У детей прием пробиотиков способствовал снижению риска ротавирусной диареи на 51%, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался у европеоидов по сравнению с азиатской популяцией. Данный метаанализ показал схожую эффективность ацидофильных бактерий и иных пробиотических микроорганизмов (*L. rhamnosus 19070–2*, *L. reuteri DSM 12246* и др.) [22]. При сальмонеллезе пробиотики также продемонстрировали эффективность [23].

В тропических странах у детей часто наблюдаются сезонные заболевания, связанные с особенностями влажного климата, который создает благоприятные условия для размножения патогенных бактерий. Прием пробиотика, содержащего *B. lactis HN019* 5 × 10^9 КОЕ в день или *L. paracasei Lpc-37* 2 × 10^9 КОЕ в день, способствовал снижению риска развития диареи и лихорадки у детей 2–5 лет в сезон дождей [24].

Профилактическое действие пробиотиков в отношении антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) было освещено в кокрейновском обзоре, объединившем 33 исследования и 6352 ребенка [25]. Было обнаружено, что прием пробиотиков снижает риск развития ААД в среднем на 55% (ОР = 0,45; 95% ДИ: 0,36–0,56; I^2 = 57%) и продолжительность диареи приблизительно на один день. В качестве пробиотиков использовались различные виды бактерий родов *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, а также сахаромицеты, *Clostridium butyricum* или *Leuconostoc cremoris* по отдельности или в комбинации. Наиболее выраженный защитный эффект продемонстрировали высокие дозы пробиотиков (≥ 5 × 10^9 КОЕ в день). Тяжелых негативных побочных реакций при приеме пробиотиков выявлено не было.

Пробиотики также снижают риск развития такого грозного осложнения антибиотикотерапии как колит, вызванный *Clostridium difficile*. В метаанализе, объединившем 19 исследований и 6261 госпитализированного пациента, вероятность развития инфекции снижалась на 57% при добавлении пробиотика, при этом наибольший эффект наблюдался при назначении препарата в первые 2 дня от начала антибиотикотерапии [26]. При уже развившейся инфекции прием комплекса *L. acidophilus NCFM*, *L. paracasei Lpc-37*, *B. lactis Bi-07* и *B. lactis Bl-04* способствовал сокращению времени диареи [27].

В метаанализе, объединившем результаты 140 исследований, добавление пробиотиков к стандартным схемам лечения язвенной болезни способствовало повышению уровня эрадикации *H. pylori* (84,1 против 70,5% в контрольной группе) и снижению частоты развития побочных эффектов (14,4 и 30,1% соответственно) [28]. В исследованиях применялись различные штаммы микроорганизмов – *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium butyricum*, *Saccharomyces boulardii*, *S. lactis*, *Bifidobacterium* и *Enterococcus*. Необходимо отметить, что не все пробиотики были равно эффективны при разных схемах стандартного лечения. Так, при 7-дневной эрадикационной терапии *L. reuteri* и *L. rhamnosus* не показали значимой эффективности по сравнению с контролем, также спорными были результаты, полученные при применении комбинации *Lactobacillus* + *Bifidobacterium*. При 14-дневной трехкомпонентной схеме

были неэффективны монокомпонентные препараты бифидобактерий и противоречивые результаты наблюдались при использовании комбинации *Enterococcus* + *Bacillus subtilis*. Профилактическое действие в отношении побочных эффектов также различалось у разных пробиотиков.

В метаанализе X. Shi с соавт. было показано, что наибольшей эффективностью обладает комбинация пробиотиков с четырехкомпонентной схемой эрадикационной терапии. Прием пробиотиков целесообразно начинать заранее, принимать их все время эрадикационной терапии и на протяжении более 2 недель. Лучшим выбором являются пробиотики на основе лактобактерий и комбинированные формы [29].

Пробиотики используются при различных формах синдрома раздраженного кишечника (СРК). Они включены в клинические рекомендации разных стран как препараты первой линии [30, 31]. Пробиотики, содержащие различные штаммы лакто- и бифидобактерий, способствуют уменьшению абдоминальных болей, вздутия и других симптомов СРК [32]. Предполагают, что наиболее эффективны могут быть монокомпонентные пробиотики с высокой концентрацией микроорганизмов ($\geq 10^{10}$ КОЕ в день) при средней продолжительности приема (< 8 недель). Согласно российским клиническим рекомендациям необходимо отдавать предпочтение пробиотикам с содержанием не менее 10^9 КОЕ в капсуле или таблетке на момент продажи, способствующим уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике без отрицательного влияния на другие полезные бактерии и покрытым оболочкой, обеспечивающей беспрепятственное прохождение по ЖКТ с последующей доставкой бактериальных клеток в кишку, или микроинкапсулированным препаратам [30]. Хорошо изучено действие *L. acidophilus NCFM*, которая оказывает обезболивающее действие за счет повышения экспрессии генов опиоидных и каннабиноидных рецепторов кишечника, а также уменьшает метеоризм [33, 34].

Психогенная диарея, возникающая на фоне стресса, невротического или депрессивного состояний, также может корректироваться с помощью пробиотиков. Прием 10^9 КОЕ в день *L. plantarum DR 7* на протяжении 12 недель уменьшал частоту дефекации по сравнению с плацебо и повышал разнообразие микробиоты кишечника [35]. Микроорганизмы, количество которых возрастало на фоне приема пробиотика, оказывают влияние на обмен дофамина и серотонина. Ранее у этого штамма было подтверждено анксиолитическое и антистрессорное действие. Наряду со снижением концентрации кортизола *L. plantarum DR 7* уменьшал ощущение стресса и тревоги, а в подгруппе людей старше 30 лет еще и улучшал отдельные показатели памяти и когнитивные способности у людей, находящихся в состоянии стресса [36].

Пробиотики по разному влияют на моторную функцию кишечника у детей и взрослых. В обзоре 2014 года было обнаружено, что у людей старше 18 лет с функциональным запором прием пробиотиков, содержащих *B. lactis*, *E. coli Nissle*, *L. reuteri*, *L. paracasei* или *B. Breve* + *L. plantarum*, сокращает время кишечного транзита, увеличивает частоту и улучшает консистенцию стула. При этом пробиотики, содержащие *L. casei Shirota*, не оказывали влияния на моторику кишечника [37]. Позднее метаанализ 15 исследований показал, что у взрослых время кишечного транзита сокращается в среднем на 13,75 часа, а частота стула увеличивается на 0,98 в неделю. Эффект наблюдался только при употреблении комплексных пробиотиков (не менее двух видов микроорганизмов) и не наблюдался при использовании монокомпонентных препаратов (*B. lactis* или *B. longum*). Поликомпонентные пробиотики также способствовали уменьшению вздутия и улучшали консистенцию стула [38]. Хорошо зарекомендовала себя комбинация *L. acidophilus NCFM* и *B. lactis HN019*, которая за 2 недели приема значительно сокращала время кишечного транзита у пациентов с хроническими запорами [39]. При хроническом запоре у пожилых людей пробиотики также продемонстрировали высокую эффективность [40]..

У детей прием пробиотиков при функциональном запоре показал противоречивые результаты. Наряду с отсутствием эффекта [41, 42] были работы, указывающие на возможное незначительное увеличение частоты стула (на 0,73 эпизода в неделю), в первую очередь в азиатской популяции [43]. В целом в настоящее время назначение пробиотиков детям с функциональным запором представляется нецелесообразным [44, 45].

У недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении пробиотики в среднем на 37% снижают риск развития некротизирующего энтероколита и сепсиса, а также снижают смертность на 20% [46]. Наибольшей активностью обладают комплексные пробиотики, включающие не менее одного штамма лакто- и не менее одного штамма бифидобактерий [47].

Кишечно-печеночная ось

Печень – это еще одна из хорошо изученных точек приложения пробиотиков. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из болезней цивилизации, развитие которой связано с особенностями жизни современного человека. Избыточное несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни и обусловленные ими ожирение и инсулинорезистентность приводят к развитию НАЖБП или, согласно новому адаптивному понятию, к «метаболически ассоциированной жировой болезни печени» (МАЖБП). К факторам риска развития НАЖБП относится синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией, обусловливающий повышенную проницаемость кишечного слизистотканевого барьера, а лечение НАЖБП включает коррекцию дисбиотических изменений. Согласно рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, при НАЖБП и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) для снижения уровня трансаминаз, уменьшения инсулинорезистентности или улучшения гистологических показателей необходимо использовать мультиштаммовые пробиотические продукты. При НАЖБП показал эффективность йогурт, обогащенный *L. acidophilus La5* и *B. lactis Bb12*, и комплексный пробиотик, содержащий *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* и *L. bulgaricus* с фруктоолигосахаридами (ФОС), не менее 10^7 КОЕ дважды в день. При НАСГ – таблетированные

пробиотики, содержащие *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* в количестве 5×10^8 КОЕ в день или *B. longum W11* 5×10^9 КОЕ в день + ФОС [48, 49].

Кишечно-урогенитальная ось

Влияние пробиотиков на урогенитальные инфекции неоднозначно и разнится в зависимости от половозрастной группы и схем применения. Пробиотики снижают риск развития или рецидива инфекции мочевых путей у детей, но только в комбинации с антибиотиками [50]. У людей с повреждением спинного мозга комбинации *L. reuteri RC-14* + *L. GR-1 (RC 14–GR 1)* и (или) *L. rhamnosus GG* + *Bifidobacterium BB*-12 не показали способность снижать риск развития инфекций мочевых путей (ИМП) [51].

У женщин в постменопаузальном периоде комплекс 10^9 КОЕ в день *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* эффективно снижал риск рецидива ИМП. На фоне приема пробиотиков число рецидивов ИМП сокращалось в среднем с 7,0 до 3,3 эпизода в год. Эффективность пробиотиков была сравнима с антибиотикотерапией триметоприм-сульфаметоксазолом, но, в отличие от последней, при приеме пробиотиков не развивалась антибиотикорезистентность [52]. У молодых женщин с рецидивирующими ИМП при обострении назначали антибиотикотерапию, за которой следовало применение пробиотиков в форме интравагинальных суппозиториев. Пробиотики способствовали колонизации *L. crispatus* и вдвое снижали частоту рецидивов по сравнению с плацебо [53].

Вульвовагиниты – распространенная проблема у женщин репродуктивного возраста, наиболее часто обусловленная кандидозной или бактериальной инфекцией. Кишечно-вагинальная ось хорошо изучена, однако поиск оптимального штамма и формы пробиотика продолжается. *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* считаются четырьмя основными вагинальными видами лактобактерий. Обычно во влагалищной флоре преобладает одна из этих бактерий, сопровождаемая менее многочисленными и менее часто обнаруживаемыми второстепенными видами, включая *L. acidophilus*, *L. johnsoni*, *L. vaginalis*, *L. fermentum* и *L. reuteri*.

Метаанализ 22 исследований (1788 небеременных женщин) показал, что добавление пробиотиков к антибактериальным или антимикотическим препаратам способствует повышению частоты излечения в два раза и снижению риска рецидива заболевания на 73 % [54]. Необходимо отметить, что прием пробиотиков способствовал клиническому и микробиологическому улучшению только в краткосрочной перспективе, и долгосрочная эффективность (3–6 месяцев после лечения) остается неоднозначной [54, 55]. В иностранных клинических рекомендациях пероральные и вагинальные формы пробиотиков рассматриваются как средство профилактики кандидозных вагинитов, в том числе рецидивирующих форм [56]. Так, добавление вагинального пробиотика *L. plantarum I1001* к клотримазолу способствует трехкратному снижению риска рецидива вульвовагинального кандидоза по сравнению с монопримененением антимикотика [57].

Комбинация *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* показала способность улучшать цитологические показатели мазка из шейки матки, не оказывая влияния на скорость клиренса вируса папилломы человека с высоким канцерогенным риском [58].

Стрептококк группы В является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности от менингита, сепсиса и пневмонии у детей на первой неделе жизни [59]. Этот вид стрептококка колонизирует желудочно-кишечный тракт и половые пути у 15–40 % беременных женщин. Для профилактики осложнений у ребенка таким женщинам показано проведение парентеральной антибиотикотерапии во время родов продолжительностью не менее 4 часов, что не всегда технически осуществимо. В связи с этим большое значение имеет коррекция микробиоценоза на этапе беременности. Было обнаружено, что во время беременности, за исключением воздействия на метаболические показатели, прием пробиотиков не оказывает существенного влияния на микробиом влагалища, течение и исход беременности [60–63]. Тем не менее определенные штаммы пробиотиков могут подавлять колонизацию стрептококка группы В во влагалище и прямой кишке во время беременности. Женщины, у которых на 35–37-й неделе обнаруживались положительные тесты на стрептококк группы В, принимали комплекс *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* до начала родов (в среднем 20 дней). К началу родов у 42,9 % женщин в группе пробиотиков и у 18,0 % в группе плацебо микробиологические тесты становились отрицательными [59].

Пробиотики и метаболизм

Пробиотические микроорганизмы принимают участие в обмене белков, жиров, углеводов, органических кислот и других соединений, влияя тем самым на развитие таких заболеваний, как саркопения, сахарный диабет, ожирение, мочекаменная болезнь и др.

Кишечно-мышечная ось

Участвуя в обмене белков, кишечная микробиота играет важную роль в поддержании физической работоспособности как в молодом, так и пожилом возрасте. В свою очередь, физические упражнения также способны влиять на разнообразие микробиоты кишечника [64, 65], замыкая так называемую кишечно-мышечную ось.

У молодых людей, занимающихся спортом, пробиотики ускоряют переваривание белков, в результате чего повышается концентрация аминокислот, стимулирующих синтез мышечных фибрилл [66]. Микротравмы и воспаление, возникающие после интенсивных физических упражнений, также могут быть скорректированы за счет приема соответствующих штаммов пробиотиков в восстановительном периоде [67, 68]. При чрезмерной тренировочной нагрузке, психологическом стрессе, смене часовых поясов у профессиональных спортсменов часто наблюдается снижение иммунной резистентности и увеличение проницаемости кишечной стенки, что может стать причиной развития инфекционных заболеваний. Определенные штаммы пробиотиков показали способность снижать

заболеваемость ОРЗ и повышать целостность кишечного барьера у спортсменов [69]. В настоящее время пробиотики рассматриваются как потенциально эффективный и безопасный способ повышения работоспособности, скорости восстановления и иммунитета в спорте высших достижений [69]. Основное внимание сосредоточено на поиске наиболее эффективных штаммов микроорганизмов.

У пожилых людей через кишечно-мышечную ось можно регулировать процессы, лежащие в основе развития саркопении: воспаление, обмен веществ и энергии в мышцах, иммунный дисбаланс, инсулинорезистентность и др. [70]. Пробиотики увеличивают доступность аминокислот, синтезируют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые стимулируют захват глюкозы миоцитами [71] и подавляют образование провоспалительных цитокинов, которые вызывают разрушение скелетной мускулатуры [72–74]. Было обнаружено, что у людей старше 45 лет при хроническом малоактивном воспалении прием пробиотиков способствует снижению концентрации ИЛ-6 в среднем на 0,68 пг/мл и С-реактивного белка – на 0,43 мг/л, превосходя по активности омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и метформин [75].

Пробиотики и углеводный обмен

Влияние пробиотической микробиоты на углеводный обмен опосредовано через несколько механизмов. Состав кишечной микробиоты может влиять на количество энергии, получаемой из съеденной пищи, мукозальный иммунитет, кишечную проницаемость, время транзита по кишечнику и системное воспаление, лежащие в основе развития сахарного диабета (СД) и его осложнений [76]. КЦЖК не только усиливают инсулин-опосредованное усвоение глюкозы, но и подавляют глюконеогенез в клетках [76, 77]. У пациентов с сахарным диабетом выявляются характерные изменения состава микробиоты кишечника, отличные от микробиома здорового человека. У пациентов с диабетом снижено количество *Firmicutes* и повышено количество *Betaproteobacteria*. Концентрация бетапротеобактерий положительно коррелирует с уровнем глюкозы в плазме. Соотношение между *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, *Bacteroidetes* и *Prevotella spp.*, *Clostridium coccoides* и *E. rectale* также выше у пациентов с диабетом и положительно и значительно коррелирует с уровнем гликемии [76].

Прием пробиотиков при СД 2 типа был проанализирован в большом количестве исследований. В метаанализе, объединившем 15 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что концентрация HbA1c% снижается в среднем на 0,24 % (95 % ДИ: -0,44 – -0,04; p = 0,02), глюкозы натощак – на 0,44 ммоль/л (95 % ДИ: -0,74 – -0,15; p = 0,003) и индекс HOMA-IR – на 1,07 (95 % ДИ: -1,58 – -0,56; p < 0,00001) при приеме пробиотиков [78]. Во всех исследованиях использовались пробиотики, содержащие лактобактерии в форме моно- или поликомпонентных формул, продолжительность приема составляла от 6 до 12 недель. В еще одном метаанализе 28 исследований также было подтверждено гипогликемическое действие пробиотиков, но было отмечено, что эффект наиболее выражен при краткосрочном приеме (менее 12 недель) и снижается при более длительном применении. Более выраженное влияние на углеводный обмен пробиотики оказывали у пациентов с исходно повышенной концентрацией глюкозы (> 130 мг/дл) и не получавших инсулин [79]. Предполагают, что наибольшей эффективностью обладают поликомпонентные пробиотики, содержащие от 7 до 100 миллиардов КОЕ *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* и (или) *B. lactis* [80]. Наряду с улучшением показателей углеводного обмена пробиотики способствуют снижению концентрации холестерина [80, 81] и улучшению антиоксидантного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [82].

У беременных женщин прием пробиотиков на ранних сроках снижает риск развития гестационного сахарного диабета (ГСД) на 48 % (Р = 0,003). Метаанализ 13 исследований показал, что пробиотики способствуют снижению концентрацию глюкозы натощак в среднем на 0,11 ммоль/л (p = 0,00030), инсулина – на 2,06 мкЕд/мл (p < 0,00001), индекса HOMA-IR – на 0,38 (p < 0,00001), а также снижают концентрацию общего холестерина и триглицеридов у беременных. Все эффекты были статистически значимы только при использовании поликомпонентных пробиотиков. Снижение концентрации глюкозы зависело от дозы (≥ 6×10^9 КОЕ в день), раннего начала приема, длительности приема (< 8 недель) и наблюдалось только у беременных, не имеющих ГСД [83]. При имеющемся ГСД прием пробиотиков на протяжении 6–8 недель не вызывал статистически значимого уменьшения концентрации глюкозы, но снижал величину индекса HOMA-IR на 0,69 (95 % ДИ: -1,24 – -0,14; p = 0,01) [84].

Исследований о применении пробиотиков при СД 1 типа меньше, однако и они свидетельствуют о положительном действии пробиотических микроорганизмов на углеводный обмен. Прием синбиотика, содержащего 10^9 КОЕ *L. sporogenes* GBI-30, на протяжении 8 недель способствовал снижению концентрации HbA1c, высокочувствительного С-реактивного белка, глюкозы натощак, повышению общей антиоксидантной способности и концентрации инсулина сыворотки [85]. У детей 2–12 лет с впервые выявленным СД 1 типа прием пробиотика на протяжении 3 месяцев способствовал снижению HbA1c, а также общей и болюсной дозы инсулина по сравнению с плацебо [86].

Согласно крупному многоцентровому исследованию TEDDY, раннее начало приема пробиотиков (в первые 27 день после родов) способствовало снижению риска развития сахарного диабета 1 типа на 34 % (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,46–0,94) у детей с генетической предрасположенностью (генотип HLA-DR-DQ) по сравнению с теми, кто не получал пробиотики или получал их позднее на первом году жизни [87].

Пробиотики и синдром поликистозных яичников

Развитие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) связано с нарушением гормонального обмена и формированием инсулинорезистентности. У женщин с СПКЯ было продемонстрировано выраженное положительное

влияние пробиотиков на углеводный и липидный обмен. Метаанализ 17 исследований с 1049 пациентками показал, что на фоне приема пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков уровень глюкозы в плазме натощак снижается в среднем на 1,35 (95% ДИ: -2,22 – -0,49; $p = 0,002$), инсулина натощак – на 0,68 (95% ДИ: -1,08 – -0,27; $p = 0,001$), HOMA-IR – на 0,73 (95% ДИ: -1,15 – -0,31; $p = 0,001$), ТГ – на 0,85 (95% ДИ: -1,59 – -0,11; $p = 0,024$), ОХ – на 1,09 (95% ДИ: -1,98 – -0,21; $p = 0,015$), ХС-ЛПНП – на 0,84 (95% ДИ: -1,64 – -0,03; $p = 0,041$) и ХС- ЛПОНП – на 0,44 (95% ДИ: -0,70 – -0,18; $p = 0,001$) [88]. В еще одном метаанализе было доказано влияние пробиотиков на массу тела, гирсутизм, гормональный и антиоксидантный статус [89].

Пробиотики и липидный обмен

Влияние пробиотиков на липидный обмен было изучено в большом количестве исследований [90]. Было обнаружено, что отдельные штаммы микроорганизмов способны взаимодействовать с холестерином в кишечнике, связывая его или встраивая в клеточную мембрану [91]. *L. plantarum DR 7* ассимилирует холестерин, предупреждает его накопление в клетках печени и кишечника, а также снижает экспрессию ГМГ-КоА редуктазы [92]. *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* синтезируют ферменты, которые катализируют превращение холестерина в метаболиты, которые затем выводятся с калом [93]. Другие пробиотические микроорганизмы (*B. bifidum ATCC 11863*, *B. infantis KL412*, *B. longum ATCC 15708* и т.д.) за счет гидролазы желчных солей деконъюгируют желчные кислоты, что уменьшает их энтерогепатическую циркуляцию и вынуждает организм мобилизовать холестерин из системного кругооборота в печень для синтеза желчных солей *de novo* [94]. Помимо этого, отдельные пробиотики могут изменять pH кишечника, влиять на образование мицелл, пути транспорта и метаболизм холестерина и липопротеинов [95–97].

Метаанализ 32 рандомизированных клинических исследований показал снижение концентрации общего холестерина (ОХ) на фоне приема пробиотиков. Эффект был более выражен при исходно повышенном уровне холестерина (более 200 мг/дл в сыворотке) и незначительным при нормохолестеринемии. В исследованиях использовались *L. plantarum*, комбинации *L. acidophilus* и *B. lactis*, а также поликомпонентный пробиотик, включающий четыре штамма лактобактерий (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* и *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus*), три штамма бифидобактерий (*B. longum*, *B. breve* и *B. infantis*) и термофильный стрептококк. Инкапсулированные формы были более эффективны, чем обогащенные кисломолочные продукты [98]. Необходимо отметить, что кисломолочные продукты, дополнительно обогащенные *L. acidophilus* и *B. lactis*, оказывают более выраженное гипохолестеринемическое действие, чем традиционные йогурты, сделанные на стандартной закваске [99].

Помимо этого, в двух метаанализах было показано, что, наряду со влиянием на концентрацию ОХ, пробиотики снижают содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), не воздействуя значительно на концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) или триглицеридов (ТГ) [100–103]. Эффективность повышалась при приеме пробиотиков более 4–6 недель и при использовании штаммов *L. acidophilus*, комбинации *Gaio* (*Enterococcus faecium* и два штамма *S.thermophilus*) [101], *L. plantarum* [100] или *L. reuteri* [102] у пациентов до 50 лет с исходно умеренной гиперхолестеринемией (5,18–6,22 ммоль/л) [100].

Пробиотики и ожирение

Известно, что для пациентов с ожирением характерно изменение состава микробиоты кишечника, в первую очередь увеличение представителей *Firmicutes*, к которым относятся лактобактерии, и уменьшение *Bacteroidetes* [104]. Увеличение соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, по-видимому, облегчает извлечение энергии из съеденной пищи и увеличивает запасы энергии в жировой ткани хозяина. Пробиотики способны оказывать влияние на антропометрические показатели человека. При этом влияние на массу тела зависит от штамма: например, прием *L. acidophilus* приводит к небольшой прибавке массы тела, в то время как *L. gasseri*, напротив, снижают массу тела у людей с ожирением и животных [105]. Разницей в используемых штаммах можно объяснить различия в заключениях метаанализов. Метаанализ, включивший 19 исследований и 1412 участников, не продемонстрировал влияния про- или синбиотиков на массу или индекс массы тела, но выявил снижение обхвата талии в среднем на 0,82 см (95% ДИ: -1,43 – -0,21) [106]. В другом метаанализе 20 рандомизированных исследований, включавших 1411 человек с избыточной массой тела или ожирением, было показано, что пробиотики снижают индекс массы тела в среднем на 0,73 кг/м^2 (95% ДИ: -1,31 – -0,16; $p = 0,0100$), обхват талии – на 0,71 см (95% ДИ: -1,24 – -0,19; $p = 0,0080$) и обхват бедер – на 0,73 см (95% ДИ: -1,16 – -0,30, $p = 0,0008$) [107]. При подгрупповом анализе было показано, что пробиотики эффективнее снижают массу тела при употреблении монокомпонентных форм, в составе пищевых продуктов и при продолжительности приема более 8 недель [108].

При исследовании пробиотиков на основе лактобактерий из 14 исследований в двух наблюдалось повышение массы тела, в трех не было обнаружено влияния на вес, в девяти масса тела снижалась. Способствовали снижению массы тела штаммы *L. gasseri*, *L. amylovorus*, комплекс из нескольких видов лактобактерий; комбинации *L. platarum* с *L. curvatus* или низкокалорийной диетой; *L. acidophilus* с *L. casei*, флавоноидами и низкокалорийной диетой; *L. rhamnosus* с низкокалорийной диетой [109].

У детей при избыточной массе тела и ожирении прием пробиотиков не оказывал значительного влияния на массу тела, антропометрические показатели, показатели углеводного или липидного обмена [110].

Вместе с тем у пациентов с метаболическим синдромом прием пробиотиков способствовал снижению концентрации только ОХ в среднем на 6,66 мг/дл (95% ДИ: -13,25 – -0,07; $p = 0,04$), не влияя на вес, индекс массы тела, окружность талии, концентрацию глюкозы в крови натощак, инсулина, ТГ, ЛПНП, ЛПВП и индекс HOMA-IR ($p > 0,05$) [111].

Пробиотики и артериальное давление

Помимо влияния на липидный спектр, пробиотики действуют и на другие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано, что прием пробиотиков способствует снижению величины артериального давления. Так в метаанализе 2014 года было показано, что пробиотики снижают систолическое АД в среднем на 3,56 мм рт. ст. (95% ДИ: -6,46 – -0,66), диастолическое АД – на 2,38 мм рт. ст. (95% ДИ: -2,38 – -0,93). Гипотензивный эффект наблюдался при приеме пробиотиков в дозе не менее 10^{11} КОЕ в день на протяжении не менее 8 недель и был более выражен при применении поликомпонентных пробиотиков и при исходном АД ≥130/85 мм рт. ст. [112].

Гипотензивный эффект особенно выражен у пациентов с СД 2 типа [113]. У пациентов с СД 2 типа прием пробиотиков наряду с улучшением углеводного обмена способствует снижению ОХ, ТГ, систолического АД – на 5,61 мм рт. ст. (95% ДИ: -9,78 – -1,45), диастолического АД – на 3,41 мм рт. ст. (95% ДИ: -6,12 – -0,69 мм рт. ст.), фактора некроза опухоли (ФНО) – α – на 6,92 пг/мл (95% ДИ: 5,95–7,89 пг/мл) [114].

Пробиотики и мочекаменная болезнь

Повышенное потребление с пищей солей щавелевой кислоты – оксалатов – является одним из факторов риска развития мочекаменной болезни. Было обнаружено, что ряд бактерий кишечника принимают участие в обмене оксалатов. Наибольшую активность проявляет *Oxalobacter formigenes*, для которой расщепление оксалата является основным способом получения энергии и углерода. Однако создать пробиотики на основе оксалобактера сложно, поскольку он является облигатным анаэробом. Были разработаны специальные штаммы лактобактерий (*L. acidophillus La-14*), которые обладают такой же высокой способностью разрушать оксалаты, как и *O. formigenes* [115].

При хронической болезни почек прием пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков был ассоциирован со снижением концентрации С-реактивного белка, улучшением антиоксидантного статуса и липидного спектра крови [116].

Кишечно-иммунная ось

Микробиота кишечника оказывает огромное влияние на состояние иммунной системы человека. Помимо участия в защите от инфекционных агентов, микробиота регулирует активность иммунной системы и воспалительной реакции при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. В настоящее время сформировалось понятие кожно-кишечно-легочной оси, объединяющее наиболее распространенные формы проявлений нарушения иммунной функции [117, 118]. Пробиотики способны оказывать свое влияние как в антенатальном периоде, так и на протяжении всей жизни человека. Необходимо учитывать, что один и тот же штамм может оказывать разное влияние на иммунитет в зависимости от принимаемой дозы [119]. Пробиотики могут быть использованы для повышения эффективности вакцинации. Было показано, что прием *L. acidophillus La-14* на протяжении 21 дня способствует более быстрому и выраженному подъему уровня антител IgA и IgG при введении холерной вакцины [4].

Пробиотики и атопический дерматит

Правильная закладка и развитие микробиоты кишечника у ребенка сами по себе оказывают антиаллергенное действие за счет влияния на ось «ИЛ-4 – ИЛ-13», активация которой способствует разрушению кожных покровов при атопическом дерматите [120, 12]. Вместе с тем разнообразие используемых форм и дозировок пробиотиков, разные сроки и продолжительность их приема затрудняют принятие решения об их эффективности и необходимости приема.

В 2014 году Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов (EAACI) на основе систематического обзора рандомизированных клинических исследований пришла к выводу, что нет достаточных доказательств в поддержку использования пробиотиков для профилактики пищевой аллергии [122].

Однако в опубликованном в 2015 году руководстве Всемирной аллергологической организации (WAO) указывается, что прием пробиотиков может быть полезен беременным, кормящим женщинам и детям из семей группы риска по развитию аллергических заболеваний с целью снижения риска развития аллергических заболеваний, в первую очередь экземы (атопического дерматита) [123].

В метаанализе 2018 года наряду с подтверждением профилактического действия в отношении экземы у детей до 4 лет были приведены данные о вероятном снижении риска развития аллергии к коровьему молоку у детей 1–2 лет жизни на фоне приема пробиотиков [124]. В 2020 году было показано, что прием пробиотиков именно матерью, а не ребенком, снижает риск развития экземы [125]. Полученные данные указывают на необходимость приема пробиотиков во время беременности и на протяжении первых 6 месяцев жизни младенца для профилактики атопического дерматита [126].

У пациентов с уже развившимся атопическим дерматитом отмечается снижение концентрации бифидобактерий и чаще встречается стафилококк, при этом концентрация бифидобактерий обратно коррелирует с тяжестью заболевания [127]. У детей с экземой прием пробиотиков способствовал снижению количества баллов по шкале оценки степени тяжести атопического дерматита (SCORAD). Наиболее выраженный эффект наблюдался у детей в возрасте от года до 18 лет, но не в младенческом периоде. Из используемых штаммов оказались эффективны *L. fermentum*, *L. salivarius* и поликомпонентные формулы, но не *L. rhamnosus GG* или *L. plantarum*. Прием пробиотиков показал эффективность в азиатских, но не европейских исследованиях [128]. В метаанализе 2020 года было показано снижение баллов SCORAD в среднем на 7,23 (95% ДИ: -10,59 – -3,88; $p < 0,0001$), при этом моно- и поликомпонентные пробиотики оказывали примерно одинаковый эффект и прием пробиотиков не влиял на пациентов моложе года (W. Jiang). Из монокомпонентных пробиотиков, хорошо зарекомендовавших себя при атопическом дерматите, можно выделить *L. sakei proBio65*, которая облегчает симптомы дерматита, оказывает выраженное противовоспалительное действие и увеличивает образование кожного сала, за счет чего улучшается барьерная функция кожи [129].

Пробиотики и аллергический ринит

Одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний являются аллергический ринит. По имеющимся данным, прием пробиотиков не снижает риск развития бронхиальной астмы [130]. Метаанализ 23 исследований показал, что прием пробиотиков может быть полезным для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с аллергическим ринитом, несмотря на гетерогенность результатов [131].

Интересно, что при поллинозе снижается концентрация бифидобактерий, клостридий и бактероидов. У пациентов с аллергией на пыльцу березы прием пробиотика, содержащего *L. acidophilus NCFM* и *B. lactis Bl-04*, на протяжении 4 месяцев снижал число страдающих от насморка и заложенности носа. На фоне приема пробиотика количество пациентов, у которых наблюдалась эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки носа, снижалось в 1,6 раза по сравнению с группой плацебо (57,1 против 95%), $p = 0{,}013$ [132].

Пробиотики и другие

В настоящее время пробиотики изучаются как один из способов оптимизации диетотерапии для профилактики деменции [133], кандидоза и остеопороза в постменопаузальном периоде у женщин [134–136], а также лечения неспецифического язвенного колита [137], паркинсонизма [138], рассеянного склероза [139], ревматоидного артрита [140], заболеваний кожи [141, 142], целиакии [143] и т.д.

Таким образом, в большом количестве исследований и системных анализов доказано профилактическое и лечебное действие пробиотиков при различных инфекционных, метаболических и иммунных заболеваниях. Однако не все пробиотические микроорганизмы действуют одинаково эффективно на различные патогенетические процессы, лежащие в основе развития соматической патологии. Различие в эффективности может быть обусловлено также неправильным выбором формы пробиотика, недостаточной дозой или продолжительностью приема. Вследствие этого необходимы дальнейшее изучение и разработка пробиотиков, обладающих выраженным узкоспециализированным профилактическим и терапевтическим действием, а также исследование оптимальных путей и схем их применения.

Список литературы / References

1. *FAO/WHO Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. [(Accessed on 21 November 2020)]; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002 Available online: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf*
2. *Технический регламент ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (с изменениями на 8 августа 2019 года) https://docs.cntd.ru/document/902320560.*
   Technical Regulations TR CU 021/2011 «On Food Safety» (As amended on August 8, 2019) https://docs.cntd.ru/document/902320560
3. *Lopez-Santamarina A, Lamas A, Del Carmen Mondragón A, Cardelle-Cobas A, Regal P, Rodriguez-Avila JA, Miranda JM, Franco CM, Cepeda A. Probiotic Effects against Virus Infections: New Weapons for an Old War. Foods. 2021 Jan 9; 10 (1): 130. DOI: 10.3390/foods10010130. PMID: 33435315; PMCID: PMC7827890.*
4. *Technical Memorandum L. acidophilus La-14. http://03a5bcb.netsolstores.com/images/research/Lacidophilus.pdf*
5. *Kumar G, Tewari S, Tagg J, Chikindas ML, Popov IV, Tiwari SK. Can Probiotics Emerge as Effective Therapeutic Agents in Apical Periodontitis? A Review. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021 Apr; 13 (2): 299–314. DOI: 10.1007/s12602–021–09750–2. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33580864.*
6. *Nart J, Jiménez-Garrido S, Ramírez-Sebastià A, Astó E, Buj D, Huedo P, Espadaler J. Oral colonization by Levilactobacillus brevis KABPTM-052 and Lactiplantibacillus plantarum KABPTM-051: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial (Pilot Study). J Clin Exp Dent. 2021 May 1; 13 (5): e433–e439. DOI: 10.4317/jced.57771. PMID: 33981389; PMCID: PMC8106927.*
7. *Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. J Investig Clin Dent. 2018 Aug; 9 (3): e12338. DOI: 10.1111/jicd.12338. Epub 2018 Mar 31. PMID: 29604177.*
8. *Invernici MM, Furlaneto FAC, Salvador SL, Ouwehand AC, Salminen S, Mantziari A, Vinderola G, Ervolino E, Santana SI, Silva PHF, Messora MR. Bifidobacterium animalis subsp lactis HN019 presents antimicrobial potential against periodontopathogens and modulates the immunological response of oral mucosa in periodontitis patients. PLoS One. 2020 Sep 22; 15 (9): e0238425. DOI: 10.1371/journal.pone.0238425. PMID: 32960889; PMCID: PMC7508403.*
9. *Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 3; (2): CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3. PMID: 25927096.*
10. *Strauss M, Mičetić-Turk D, Pogačar MŠ, Fijan S. Probiotics for the Prevention of Acute Respiratory-Tract Infections in Older People: Systematic Review. Healthcare (Basel). 2021 Jun 7; 9 (6): 690. DOI: 10.3390/healthcare9060690. PMID: 34200435; PMCID: PMC8228160.*
11. *Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. The Effect of Bifidobacterium animalis ssp. lactis HN019 on Cellular Immune Function in Healthy Elderly Subjects: Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2017 Feb 24; 9 (3): 191. DOI: 10.3390/nu9030191. PMID: 28245559; PMCID: PMC5372854.*
12. *Forssten S.D., Salazar N., López P., Nikkilä J., Ouwehand A. C., Patterson Ángeles, Ruas-Madiedo P., Suarez A., Gonzalez S., & Gueimonde M. (2011). Influence of a Probiotic Milk Drink, Containing Lactobacillus Paracasei Lpc-37, on Immune Function and Gut Microbiota in Elderly Subjects. European Journal of Nutrition & Food Safety, 1 (3), 159–172. Retrieved from https://www.journalejnfs.com/index.php/EJNFS/article/view/30011*
13. *Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT. Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Dairy Sci. 2019 Jun; 102 (6): 4783–4797. DOI: 10.3168/jds.2018–16103. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954261.*
14. *Peng J, Zhang M, Yao G, Kwok LY, Zhang W. Probiotics as Adjunctive Treatment for Patients Contracted COVID-19: Current Understanding and Future Needs. Front Nutr. 2021 Jun 10; 8: 669808. DOI: 10.3389/fnut.2021.669808. PMID: 34179059; PMCID: PMC8222530.*
15. *d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, Ruberto F, Rossi G, Celani L, Scagnolari C, Mastropietro C, Trinchieri V, Recchia GE, Mauro V, Antonelli G, Pugliese F, Mastroianni CM. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. Front Med (Lausanne). 2020 Jul 7; 7: 389. DOI: 10.3389/fmed.2020.00389. PMID: 32733907; PMCID: PMC7358304.*
16. *Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, Wu WR, Yang Y, Li Y, Xu KJ, Ding C, Luo R, Huang C, Yu L, Xu M, Yi P, Liu J, Tao JJ, Zhang H, Lv L, Wang B, Sheng J, Li L. Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. Gut. 2021 Apr 8: gutjnl-2021–324090. DOI: 10.1136/gutjnl-2021–324090. Epub ahead of print. PMID: 33833065.*
17. *Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J, Wang H, Yu L, Huang H, Qiu Y, Wei G, Fang Q, Zhou J, Sheng J, Liang T, Li L. [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020 Feb 21; 49 (1): 147–157. Chinese. DOI: 10.3785/j.issn.1008–9292.2020.02.02. PMID: 32096367.*
18. *Clinicaltrials.gov. Probiotics and COVID. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=probiotic&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search*
19. *Centers for Disease Control and Prevention. Global Diarrhea Burden. Diarrhea: Common Illness, Global Killer. https://www.cdc.gov/healthywater/global/diarrhea-burden.html*
20. *Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 8; 12 (12): CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub4. PMID: 33295643; PMCID: PMC8166250.*
21. *Ansari F, Pashazadeh F, Nourollahi E, Hajebrahimi S, Munn Z, Pourjafar H. A Systematic Review and Meta-Analysis: The Effectiveness of Probiotics for Viral Gastroenteritis. Curr Pharm Biotechnol. 2020; 21 (11): 1042–1051. DOI: 10.2174/1389201021666200416123931. PMID: 32297578.*
22. *Di JB, Gai ZT. Protective efficacy of probiotics on the treatment of acute rotavirus diarrhea in children: an updated meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Sep; 24 (18): 9675–9683. DOI: 10.26355/eurrev_202009_23057. PMID: 33015812.*
23. *Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON. Salmonella infection – prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. Microbiology (Reading). 2018 Nov; 164 (11): 1327–1344. DOI: 10.1099/mic.0.000709. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30136920.*
24. *Hemalatha R, Ouwehand AC, Forssten SD. A community-based randomized double blind controlled trial of lactobacillus paracasei and bifidobacterium lactis on reducing risk for diarrhea and fever in preschool children in an urban slum in India. Eur J Nutr Food Safety. 2014; 4 (4): 325–342. http://www.journalrepository.org/media/journals/EJNFS_30/2014/May/Hemalatha442013E-JNFS8280_1.pdf*
25. *Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Apr 30; 4 (4): CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub5. PMID: 31039287; PMCID: PMC6490796.*
26. *Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, Simon MS, Evans AT. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017 Jun; 152 (8): 1889–1900. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192108.*
27. *Barker AK, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, Safdar N. A randomized controlled trial of probiotics for Clostridium difficile infection in adults (PICO). J Antimicrob Chemother. 2017 Nov 1; 72 (11): 3177–3180. DOI: 10.1093/jac/dkx254. PMID: 28961980; PMCID: PMC5890711.*

28. *Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y, Liu J, Li J, Zhao Q. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 Sep; 41 (4): 466–475. DOI: 10.1016/j.clinre.2017.04.004. Epub 2017 May 25. PMID: 28552432.*
29. *Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Apr; 98 (15): e15180. DOI: 10.1097/MD.0000000000015180. PMID: 30985706; PMCID: PMC6485819.*
30. *Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации РФ 2013–2017 (Россия). https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC-%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D1%80%D1%84/15336.*
    Irritable Bowel Syndrome. Clinical guidelines of the Russian Federation 2013–2017 (Russia). https://diseases.medelement.com/disease/%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC-%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%BE-%D0%BA%D0%B8%D1%88%D0%B5%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8-%D1%80%D1%84/15336.
31. *Fukudo S, Okumura T, Inamori M, Okuyama Y, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Shiotani A, Naito Y, Fujikawa Y, Hokari R, Masaoka T, Fujimoto K, Kaneko H, Torii A, Matsueda K, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. J Gastroenterol. 2021 Mar; 56 (3): 193–217. DOI: 10.1007/s00535–020–01746-z. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538894; PMCID: PMC7932982.*
32. *Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2020 Apr 3; 11: 332. DOI: 10.3389/fphar.2020.00332. PMID: 32317962; PMCID: PMC7147251.*
33. *Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, Tarpila A, Lahtinen S, Ouwehand AC, Veijola L. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. World J Gastroenterol. 2016 Dec 28; 22 (48): 10631–10642. DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10631. PMID: 28082816; PMCID: PMC5192275.*
34. *Ringel-Kulka T, Palsson OS, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G, Ringel Y. Probiotic bacteria Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: a double-blind study. J Clin Gastroenterol. 2011 Jul; 45 (6): 518–25. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820ca4d6. PMID: 21436726; PMCID: PMC4372813.*
35. *Liu G, Chong HX, Chung FY, Li Y, Liong MT. Lactobacillus plantarum DR7 Modulated Bowel Movement and Gut Microbiota Associated with Dopamine and Serotonin Pathways in Stressed Adults. Int J Mol Sci. 2020 Jun 29; 21 (13): 4608. DOI: 10.3390/ijms21134608. PMID: 32610495; PMCID: PMC7370301.*
36. *Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Benef Microbes. 2019 Apr 19; 10 (4): 355–373. DOI: 10.3920/BM2018.0135. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30882244.*
37. *Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014 Oct; 100 (4): 1075–84. DOI: 10.3945/ajcn.114.089151. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25099542.*
38. *Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. Clin Nutr. 2020 Oct; 39 (10): 2960–2969. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.005. Epub 2020 Jan 14. PMID: 32005532.*
39. *Magro DO, de Oliveira LM, Bernasconi I, Ruela Mde S, Credidio L, Barcelos IK, Leal RF, Ayrizono Mde L, Fagundes JJ, Teixeira Lde B, Ouwehand AC, Coy CS. Effect of yogurt containing polydextrose, Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. Nutr J. 2014 Jul 24; 13: 75. DOI: 10.1186/1475–2891–13–75. PMID: 25056655; PMCID: PMC4113128.*
40. *Martínez-Martínez MI, Calabuig-Tolsá R, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. Arch Gerontol Geriatr. 2017 Jul; 71: 142–149. DOI: 10.1016/j.archger.2017.04.004. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28467916.*
41. *Koppen IJ, Benninga MA, Tabbers MM. Is There A Role for Pre-, Pro- and Synbiotics in the Treatment of Functional Constipation in Children? A Systematic Review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Jul; 63 Suppl 1: S27–35. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001220. PMID: 27380596.*
42. *Wojtyniak K, Szajewska H. Systematic review: probiotics for functional constipation in children. Eur J Pediatr. 2017 Sep; 176 (9): 1155–1162. DOI: 10.1007/s00431–017–2972–2. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28762070; PMCID: PMC5563334.*
43. *Huang R, Hu J. Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Apr 28; 7: 153. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00153. PMID: 28503492; PMCID: PMC5408016.*
44. *Harris RG, Neale EP, Ferreira I. When poorly conducted systematic reviews and meta-analyses can mislead: a critical appraisal and update of systematic reviews and meta-analyses examining the effects of probiotics in the treatment of functional constipation in children. Am J Clin Nutr. 2019 Jul 1; 110 (1): 177–195. DOI: 10.1093/ajcn/nqz071. PMID: 31127810.*
45. *Depoorter L, Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. Nutrients. 2021 Jun 24; 13 (7): 2176. DOI: 10.3390/nu13072176. PMID: 34202742; PMCID: PMC8308463.*
46. *Sun J, Marwah G, Westgarth M, Buys N, Ellwood D, Gray PH. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. Adv Nutr. 2017 Sep 15; 8 (5): 749–763. DOI: 10.3945/an.116.014605. PMID: 28916575; PMCID: PMC5593111.*
47. *Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. Gastroenterology. 2020 Aug; 159 (2): 467–480. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.096. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32592699; PMCID: PMC8014956.*
48. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Волынец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтиев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение.Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.*
    Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., Maev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Khlynova O.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinitskaya E.V., Volynets G.V., Eremina E. Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazyulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loranskaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefanyuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharhun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; 1 (1): 4. 52. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52
49. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf*
50. *Hosseini M, Yousefifard M, Ataei N, Oraii A, Mirzay Razaz J, Izadi A. The efficacy of probiotics in prevention of urinary tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol. 2017 Dec; 13 (6): 581. 591. DOI: 10.1016/j.jpurol.2017.08.018. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29102297.*
51. *Toh SL, Lee BB, Ryan S, Simpson JM, Clezy K, Bossa L, Rice SA, Marial O, Weber GH, Kaur J, Boswell-Ruys CL, Goodall S, Middleton JW, Tuderhope M, Kotsiou G. Probiotics [LGG-BB 12 or RC 14-GR 1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. Spinal Cord. 2019 Jul; 57 (7): 550. 561. DOI: 10.1038/s41393–019–0251-y. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30814670; PMCID: PMC6760555.*
52. *Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, de Reijke TM, Prins JM, Koeijers J, Verbon A, Stobberingh E, Geerlings SE. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2012 May 14; 172 (9): 704. 12. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.777. PMID: 22782199.*
53. *Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, Yarova-Yarovaya Y, Fiedler T, Cox M, Stamm WE. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a Lactobacillus crispatus probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. Clin Infect Dis. 2011 May; 52 (10): 1212. 7. DOI: 10.1093/cid/cir183. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21498386; PMCID: PMC3079401.*
54. *Jeng HS, Yan TR, Chen JY. Treating vaginitis with probiotics in non-pregnant females: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2020 Oct; 20 (4): 3749. 3765. DOI: 10.3892/etm.2020.9090. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32855726; PMCID: PMC7444381.*
55. *Xie HY, Feng D, Wei DM, Mei L, Chen H, Wang X, Fang F. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 23; 11 (11): CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2. PMID: 29168557; PMCID: PMC6486023.*
56. *Farr A, Effendy I, Tirri BF, Hof H, Mayser P, Petricevic L, Ruhnke M, Schaller M, Schäfer APA, Willinger B, Mendling W. Vulvovaginal Candidosis (Excluding Mucocutaneous Candidosis): Guideline of the German (DGGG), Austrian (OEGGG) and Swiss (SGGG) Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/072, September 2020). Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Apr; 81 (4): 398–421. DOI: 10.1055/a-1345–8793. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33867561; PMCID: PMC8046514.*
57. *Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of Lactobacillus plantarum I1001 (CECT7504). Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 Oct; 35 (10): 1701–8. DOI: 10.1007/s10096–016–2715–8. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27393491; PMCID: PMC 5035666.*
58. *Ou YC, Fu HC, Tseng CW, Wu CH, Tsai CC, Lin H. The influence of probiotics on genital high-risk human papilloma virus clearance and quality of cervical smear: a randomized placebo-controlled trial. BMC Womens Health. 2019 Jul 24; 19 (1): 103. DOI: 10.1186/s12905–019–0798-y. PMID: 31340789; PMCID: PMC6657108.*
59. *Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, Chiu TH. Oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016 Aug; 55 (4): 515–8. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.06.003. PMID: 27590374.*
60. *Husain S, Allotey J, Drymoussi Z, Wilks M, Fernandez-Felix BM, Whiley A, Dodds J, Thangaratinam S, McCourt C, Prosdocimi EM, Wade WG, de Tejada BM, Zamora J, Khan K, Millar M. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis. BJOG. 2020 Jan; 127 (2): 275–284. DOI: 10.1111/1471–0528.15675. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30932317; PMCID: PMC6973149.*
61. *Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? BMC Womens Health. 2019 Jan 31; 19 (1): 25. DOI: 10.1186/s12905–019–0723–4. PMID: 30704451; PMCID: PMC6357464.*
62. *Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, McDonald SD. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Jan 8; 18 (1): 14. DOI: 10.1186/s12884–017–1629–5. PMID: 29310610; PMCID: PMC5759212.*
63. *Pérez-Castillo ÍM, Fernández-Castillo R, Lasserrot-Cuadrado A, Gallo-Vallejo JL, Rojas-Carvajal AM, Aguilar-Cordero MJ. Reporting of Perinatal Outcomes in Probiotic Randomized Controlled Trials. A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2021 Jan 17; 13 (1): 256. DOI: 10.3390/nu13010256. PMID: 33477352; PMCID: PMC7830438.*
64. *Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S, Ahmadi-Vand Z, Marsden KR, Gibson DL. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. Microbiome. 2016; 4: 42. DOI: 10.1186/s40168–016–0189–7.*

65. Cerda B, Perez M, Perez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, Gonzalez-Soltero R, Larrosa M. Gut microbiota modification: another piece in the puzzle of the benefits of physical exercise in health? Front Physiol. 2016; 7: 51. DOI: 10.3389/fphys.2016.00051.
66. Maathuis AJ, Keller D, Farmer S. Survival and metabolic activity of the GanedenBC 30 strain of Bacillus coagulans in a dynamic in vitro model of the stomach and small intestine. Benefic Microbes. 2010; 1: 31–36. DOI: 10.3920/BM2009.0009.
67. Jäger R, Shields KA, Lowery RP, De Souza EO, Partl JM, Hollmer C, Purpura M, Wilson JM. Probiotic Bacillus coagulans GBI-30, 6086 reduces exercise-induced muscle damage and increases recovery. PeerJ. 2016 Jul 21; 4: e2276. DOI: 10.7717/peerj.2276. PMID: 27547577; PMCID: PMC4963221.
68. Nazemian V, Shadnoush M, Manaheji H, Zaringhalam J. Probiotics and inflammatory pain: a literature review study. Middle East J Rehab Health. 2016; 3: e36087.
69. Jäger R, Mohr AE, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Moussa A, Townsend JR, Lamprecht M, West NP, Black K, Gleeson M, Pyne DB, Wells SD, Arent SM, Smith-Ryan AE, Kreider RB, Campbell BI, Bannock L, Scheiman J, Wissent CJ, Pane M, Kalman DS, Pugh JN, Ter Haar JA, Antonio J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. J Int Soc Sports Nutr. 2019 Dec 21; 16 (1): 62. DOI: 10.1186/s12970–019–0329–0. PMID: 31864419; PMCID: PMC6925426.
70. Zhao J, Huang Y, Yu X. A Narrative Review of Gut-Muscle Axis and Sarcopenia: The Potential Role of Gut Microbiota. Int J Gen Med. 2021 Apr 13; 14: 1263–1273. DOI: 10.2147/IJGM.S301141. PMID: 33880058; PMCID: PMC8053521.
71. Frampton J, Murphy KG, Frost G, Chambers ES. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. Nat Metab. 2020 Sep; 2 (9): 840–848. DOI: 10.1038/s42255–020–0188–7. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32694821.
72. van Krimpen SJ, Jansen FAC, Ottenheim VL, Belzer C, van der Ende M, van Norren K. The Effects of Pro-, Pre-, and Synbiotics on Muscle Wasting, a Systematic Review-Gut Permeability as Potential Treatment Target. Nutrients. 2021 Mar 29; 13 (4): 1115. DOI: 10.3390/nu13041115. PMID: 33805286; PMCID: PMC8065581.
73. Cruz-Jentoft AJ, Dawson Hughes B, Scott D, Sanders KM, Rizzoli R. Nutritional strategies for maintaining muscle mass and strength from middle age to later life: A narrative review. Maturitas. 2020 Feb; 132: 57–64. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.11.007. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31883664.
74. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, Meschi T. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. Nutrients. 2019 Jul 17; 11 (7): 1633. DOI: 10.3390/nu11071633. PMID: 31319564; PMCID: PMC6683074.
75. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, Hincapie Echeverri J, Sabbà C, Beavers DP, Cauley JA, Espeland MA, Fielding RA, Kritchevsky SB, Liu CK, McDermott MM, Miller ME, Tracy RP, Newman AB, Ambrosius WT, Pahor M, Anton SD. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. 2018 Sep; 46: 42–59. DOI: 10.1016/j.arr.2018.05.004. Epub 2018 May 25. PMID: 29803716; PMCID: PMC6235673.
76. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, Rocha Ribeiro SM, Duarte Martino HS. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Nutr. 2017 Feb; 36 (1): 85–92. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.11.011. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26732026.
77. Tang R, Li L. Modulation of Short-Chain Fatty Acids as Potential Therapy Method for Type 2 Diabetes Mellitus. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2021 Jan 4; 2021: 6632266. DOI: 10.1155/2021/6632266. Erratum in: Can J Infect Dis Med Microbiol. 2021 Jun 4;2021:9756586. PMID: 33488888; PMCID: PMC7801078.
78. Tao YW, Gu YL, Mao XQ, Zhang L, Pei YF. Effects of probiotics on type II diabetes mellitus: a meta-analysis. J Transl Med. 2020 Jan 17; 18 (1): 30. DOI: 10.1186/s12967–020–02213–2. Erratum in: J Transl Med. 2020 Feb 28; 18 (1): 105. PMID: 31952517; PMCID: PMC6966830.
79. Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, Mueller NT, Li T. Probiotics Contribute to Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2021 Jun 1; 12 (3): 722–734. DOI: 10.1093/advances/nmaa133. PMID: 33126241; PMCID: PMC8166562.
80. Tiderencel KA, Hutcheon DA, Ziegler J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2020 Jan; 36 (1): e3213. DOI: 10.1002/dmrr.3213. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31465625.
81. Bock PM, Telo GH, Ramalho R, Sbaraini M, Leivas G, Martins AF, Schaan BD. The effect of probiotics, prebiotics or synbiotics on metabolic outcomes in individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2021 Jan; 64 (1): 26–41. DOI: 10.1007/s00125–020–05295–1. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33047170.
82. Ardeshirlarijani E, Tabatabaei-Malazy O, Mohseni S, Qorbani M, Larijani B, Baradar Jalili R. Effect of probiotics supplementation on glucose and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. Daru. 2019 Dec; 27 (2): 827–837. DOI: 10.1007/s40199–019–00302–2. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691101; PMCID: PMC6895351.
83. Han MM, Sun JF, Su XH, Peng YF, Goyal H, Wu CH, Zhu XY, Li L. Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. Ann Transl Med. 2019 Mar; 7 (5): 99. DOI: 10.21037/atm.2019.01.61. PMID: 31019949; PMCID: PMC6462661.
84. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, Kellow NJ. Effect of Probiotics on Metabolic Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2017 May 5; 9 (5): 461. DOI: 10.3390/nu9050461. PMID: 28475161; PMCID: PMC5452191.
85. Zare Javid A, Aminzadeh M, Haghighi-Zadeh MH, Jamalvandi M. The Effects of Synbiotic Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile, and Biomarkers of Oxidative Stress in Type 1 Diabetic Patients. A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Mar 2; 13: 607–617. DOI: 10.2147/DMSO.S238867. PMID: 32184640; PMCID: PMC7060036.
86. Kumar S, Kumar R, Rohilla L, Jacob N, Yadav J, Sachdeva N. A high potency multi-strain probiotic improves glycemic control in children with new-onset type 1 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, and placebo-controlled pilot study. Pediatr Diabetes. 2021 Jun 26. DOI: 10.1111/pedi.13244. Epub ahead of print. PMID: 34174128.
87. Uusitalo U, Liu X, Yang J, Aronsson CA, Hummel S, Butterworth M, Lernmark Å, Rewers M, Hagopian W, She JX, Simell O, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B, Krischer J, Norris JM, Virtanen SM; TEDDY Study Group. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. JAMA Pediatr. 2016 Jan; 170 (1): 20–8. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.2757. PMID: 26552054; PMCID: PMC4803028.
88. Li Y, Tan Y, Xia G, Shuai J. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021 Jul 21: 1–17. DOI: 10.1080/10408398.2021.1951155. Epub ahead of print. PMID: 34287081.
89. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Akbari M, Lankarani KB, Vakili S, Peymani P, Karamali M, Kolahdooz F, Asemi Z. The Effects of Probiotic Supplementation on Clinical Symptom, Weight Loss, Glycemic Control, Lipid and Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation, and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Probiotics Antimicrob Proteins. 2019 Jun 4. DOI: 10.1007/s12602–019–09559–0. Epub ahead of print. PMID: 31165401.
90. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev. 2017 Sep 1; 75 (9): 731–767. DOI: 10.1093/nutrit/nux047. PMID: 28938795.
91. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by Lactobacillus acidophilus. Appl Environ Microbiol. 1985 Feb; 49 (2): 377–81. DOI: 10.1128/aem.49.2.377–381.1985. PMID: 3920964; PMCID: PMC238411.
92. Lew LC, Choi SB, Khoo BY, Sreenivasan S, Ong KL, Liong MT. Lactobacillus plantarum DR7 Reduces Cholesterol via Phosphorylation of AMPK That Down-regulated the mRNA Expression of HMG-CoA Reductase. Korean J Food Sci Anim Resour. 2018 Apr; 38 (2): 350–361. DOI: 10.5851/kosfa.2018.38.2.350. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29805284; PMCID: PMC5960832.
93. Mistry P. Natural cholesterol-lowering products: focus on probiotics. Br J Community Nurs. 2014 Oct; Suppl Nutrition: S14–8. DOI: 10.12968/bjcn.2014.19.Sup11.S14. PMID: 25381921.
94. Kim GB, Yi SH, Lee BH. Purification and characterization of three different types of bile salt hydrolases from Bifidobacterium strains. J Dairy Sci. 2004; 87: 258–266.
95. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. Int J Mol Sci. 2010 Jun 17; 11 (6): 2499–522. DOI: 10.3390/ijms11062499. PMID: 20640165; PMCID: PMC2904929.
96. Tomaro-Duchesneau C, Jones ML, Shah D, Jain P, Saha S, Prakash S. Cholesterol assimilation by Lactobacillus probiotic bacteria: an in vitro investigation. Biomed Res Int. 2014; 2014: 380316. DOI: 10.1155/2014/380316. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25295259; PMCID: PMC4176637.
97. Zhang R, He L, Zhang L, Li C, Zhu Q. Screening of Cholesterol-lowering Bifidobacterium from Guizhou Xiang Pigs, and Evaluation of Its Tolerance to Oxygen, Acid, and Bile. Korean J Food Sci Anim Resour. 2016; 36 (1): 37–43. DOI: 10.5851/kosfa.2016.36.1.37. Epub 2016 Feb 28. PMID: 27499662; PMCID: PMC4973951.
98. Wang L, Guo MJ, Gao Q, Yang JF, Yang L, Pang XL, Jiang XJ. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2018 Feb; 97 (5): e9679. DOI: 10.1097/MD.0000000000009679. PMID: 29384846; PMCID: PMC5805418.
99. Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi Majd H, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. Ann Nutr Metab. 2009; 54 (1): 22–7. DOI: 10.1159/000203284. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19229114.
100. Mo R, Zhang X, Yang Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2019 Jun 21; 152 (12): 473–481. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.09.007. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30467077.
101. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. Meta-Analysis: Effects of Probiotic Supplementation on Lipid Profiles in Normal to Mildly Hypercholesterolemic Individuals. PLoS One. 2015 Oct 16; 10 (10): e0139795. DOI: 10.1371/journal.pone.0139795. PMID: 26473340; PMCID: PMC4608827.
102. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic Lactobacillus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. PLoS One. 2017 Jun 8; 12 (6): e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868. PMID: 28594860; PMCID: PMC5464580.
103. Pourrajab B, Fatahi S, Dehnad A, Kord Varkaneh H, Shidfar F. The impact of probiotic yogurt consumption on lipid profiles in subjects with mild to moderate hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020 Jan 3; 30 (1): 11–22. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.10.001. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31748179.
104. Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccah D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. PLoS One. 2009 Sep 23; 4 (9): e7125. DOI: 10.1371/journal.pone.0007125. PMID: 19774074; PMCID: PMC2742902.
105. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of Lactobacillus species on weight gain in humans and animals. Microb Pathog. 2012 Aug; 53 (2): 100–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2012.05.007. Epub 2012 May 24. PMID: 22634320.
106. Suzumura EA, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, da Silva JT, Coqueiro AY, Kuntz MGF, Chrispim PP, Weber B, Cavalcanti AB. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials. Nutr Rev. 2019 Jun 1; 77 (6): 430–450. DOI: 10.1093/nutrit/nuz001. PMID: 30924853.
107. Perna S, Ilyas Z, Giacosa A, Gasparri C, Peroni G, Faliva MA, Rigon C, Naso M, Riva A, Petrangolini G, A Redha A, Rondanelli M. Is Probiotic Supplementation Useful for the Management of Body Weight and Other Anthropometric Measures in Adults Affected by Overweight and Obesity with Metabolic Related Diseases? A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2021 Feb 19; 13 (2): 666. DOI: 10.3390/nu13020666. PMID: 33669580; PMCID: PMC7922558.
108. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmesaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2018 Feb; 19 (2): 219–232. DOI: 10.1111/obr.12626. Epub 2017 Oct 18. PMID: 29047207.
109. Crovesy L, Ostrowski M, Ferreira DMTP, Rosado EL, Soares-Mota M. Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects: a systematic review of randomized controlled clinical trials. Int J Obes (Lond). 2017 Nov; 41 (11): 1607–1614. DOI: 10.1038/ijo.2017.161. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28792488.
110. Mohammadi H, Ghavami A, Hadi A, Askari G, Symonds M, Miraghajani M. Effects of pro-/synbiotic supplementation on anthropometric and metabolic indices

in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med. 2019 Jun; 44: 269–276. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.05.008. Epub 2019 May 8. PMID: 31126565.

111. *Hadi A, Arab A, Khalesi S, Rafie N, Kafeshani M, Kazemi M. Effects of probiotic supplementation on anthropometric and metabolic characteristics in adults with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Nutr. 2021 Jul; 40 (7): 4662–4673. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.027. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34237694.*
112. *Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2014 Oct; 64 (4): 897–903. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25047574.*
113. *Chi C, Li C, Wu D, Buys N, Wang W, Fan H, Sun J. Effects of Probiotics on Patients with Hypertension: a Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Hypertens Rep. 2020 Mar 21; 22 (5): 34. DOI: 10.1007/s11906–020–01042–4. PMID: 32200440.*
114. *Liang T, Wu L, Xi Y, Li Y, Xie X, Fan C, Yang L, Yang S, Chen X, Zhang J, Wu Q. Probiotics supplementation improves hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes mellitus: An update of meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021; 61 (10): 1670–1688. DOI: 10.1080/10408398.2020.1764488. Epub 2020 May 21. PMID: 32436397.*
115. *Turroni S, Vitali B, Bendazzoli C, Candela M, Gotti R, Federici F, Pirovano F, Brigidi P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in Lactobacillus acidophilus. J Appl Microbiol. 2007 Nov; 103 (5): 1600–9. DOI: 10.1111/j.1365–2672.2007.03388.x. PMID: 17953571.*
116. *Zheng HJ, Guo J, Wang Q, Wang L, Wang Y, Zhang F, Huang WJ, Zhang W, Liu WJ, Wang Y. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the improvement of metabolic profiles in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2021; 61 (4): 577–598. DOI: 10.1080/10408398.2020.1740645. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329633.*
117. *Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. Br J Dermatol. 2018 Sep; 179 (3): 570–581. DOI: 10.1111/bjd.16734. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29761483.*
118. *Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. Australas J Dermatol. 2017 Feb; 58 (1): 18–24. DOI: 10.1111/ajd.12435. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26821151.*
119. *Wen K, Li G, Bui T, Liu F, Li Y, Kocher J, Lin L, Yang X, Yuan L. High dose and low dose Lactobacillus acidophilus exerted differential immune modulating effects on T cell immune responses induced by an oral human rotavirus vaccine in gnotobiotic pigs. Vaccine. 2012 Feb 1; 30 (6): 1198–207. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.11.107. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22178726; PMCID: PMC3269528.*
120. *Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, Gandhi S, Agarwal A, Zhang Y, Schünemann HJ. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol. 2015 Oct; 136 (4): 952–61. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.031. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044853.*
121. *Trikamjee T, Comberiati P, D'Auria E, Peroni D, Zuccotti GV. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. Front Pediatr. 2021 Jan 12; 8: 577413. DOI: 10.3389/fped.2020.577413. PMID: 33585361; PMCID: PMC7874114.*
122. *Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, Eigenmann PA, Grimshaw KE, Hoest A, Lack G, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Panesar S, Prescott S, Roberts G, de Silva D, Venter C, Verhasselt V, Akdis AC, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014 May; 69 (5): 590–601. DOI: 10.1111/all.12398. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24697491.*
123. *Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, Beyer K, Burks W, Canonica GW, Ebisawa M, Gandhi S, Kamenwa R, Lee BW, Li H, Prescott S, Riva JJ, Rosenwasser L, Sampson H, Spigler M, Terracciano L, Vereda-Ortiz A, Waserman S, Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Schünemann HJ. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. World Allergy Organ J. 2015 Jan 27; 8 (1): 4. DOI: 10.1186/s40413–015–0055–2. PMID: 25628773; PMCID: PMC4307749.*
124. *Garcia-Larsen V, Ierodiakonou D, Jarrold K, Cunha S, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, Ruparelia A, Devani P, Trivella M, Leonardi-Bee J, Boyle RJ. Diet during pregnancy and infancy and risk of allergic or autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2018 Feb 28; 15 (2): e1002507. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002507. PMID: 29489823; PMCID: PMC5830033.*
125. *Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, Li X. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Paediatr Drugs. 2020 Oct; 22 (5): 535–549. DOI: 10.1007/s40272–020–00410–6. PMID: 32748341.*
126. *Li L, Han Z, Niu X, Zhang G, Jia Y, Zhang S, He C. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Clin Dermatol. 2019 Jun; 20 (3): 367–377. DOI: 10.1007/s40257–018–0404–3. PMID: 30465329.*
127. *Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, Kumemura M. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. J Allergy Clin Immunol. 2003 Mar; 111 (3): 587–91. DOI: 10.1067/mai.2003.105. PMID: 12642841.*
128. *Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Sep 6; 7: 392. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00392. PMID: 28932705; PMCID: PMC5592329.*
129. *Rather IA, Kim BC, Lew LC, Cha SK, Lee JH, Nam GJ, Majumder R, Lim J, Lim SK, Seo YJ, Park YH. Oral Administration of Live and Dead Cells of Lactobacillus sakei proBio65 Alleviated Atopic Dermatitis in Children and Adolescents: a Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. Probiotics Antimicrob Proteins. 2021 Apr; 13 (2): 315–326. DOI: 10.1007/s12602–020–09654–7. PMID: 32949011.*
130. *Wei X, Jiang P, Liu J, Sun R, Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Asthma. 2020 Feb; 57 (2): 167–178. DOI: 10.1080/02770903.2018.1561893. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30656984.*
131. *Zajac AE, Adams AS, Turner JH. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the treatment of allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Jun; 5 (6): 524–32. DOI: 10.1002/alr.21492. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25899251; PMCID: PMC4725706.*
132. *Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. World J Gastroenterol. 2009 Jul 14; 15 (26): 3261–8. DOI: 10.3748/wjg.15.3261. PMID: 19598302; PMCID: PMC2710782.*
133. *Krüger JF, Hillesheim E, Pereira ACSN, Camargo CQ, Rabito EI. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr Rev. 2021 Jan 9; 79 (2): 160–170. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa037. PMID: 32556236.*
134. *Kim JM, Park YJ. Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. J Menopausal Med. 2017 Dec; 23 (3): 139–145. DOI: 10.6118/jmm.2017.23.3.139. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29354612; PMCID: PMC5770522.*
135. *Huidrom S, Beg MA, Masood T. Post-menopausal Osteoporosis and Probiotics. Curr Drug Targets. 2021; 22 (7): 816–822. DOI: 10.2174/1389450121666201027124947. PMID: 33109043.*
136. *Collins FL, Rios-Arce ND, Schepper JD, Parameswaran N, McCabe LR. The Potential of Probiotics as a Therapy for Osteoporosis. Microbiol Spectr. 2017 Aug; 5 (4): 10.1128/microbiolspec.BAD-0015–2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.BAD-0015–2016. PMID: 28840819; PMCID: PMC5710820.*
137. *Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Mar 4; 3 (3): CD005573. DOI: 10.1002/14651858.CD005573.pub3. PMID: 32128795; PMCID: PMC7059959.*
138. *Mirzaei H, Sedighi S, Kouchaki E, Barati E, Dadgostar E, Aschner M, Tamtaji OR. Probiotics and the Treatment of Parkinson's Disease: An Update. Cell Mol Neurobiol. 2021 Jul 20. DOI: 10.1007/s10571–021–01128-w. Epub ahead of print. PMID: 34283340.*
139. *Liu Y, Alookaran JJ, Rhoads JM. Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. Nutrients. 2018 Oct 18; 10 (10): 1537. DOI: 10.3390/nu10101537. PMID: 30340338; PMCID: PMC6213508.*
140. *Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, Turk T, Sakr N, M Khalil A, Abdelhalim M, Sawaf B, Hirayama K, Huy NT. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. Clin Rheumatol. 2017 Dec; 36 (12): 2697–2707. DOI: 10.1007/s10067–017–3814–3. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28914373.*
141. *Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. Folia Microbiol (Praha). 2020 Apr; 65 (2): 245–264. DOI: 10.1007/s12223–019–00759–3. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31773556; PMCID: PMC7090755.*
142. *Rather IA, Bajpai VK, Huh YS, Han YK, Bhat EA, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotic Lactobacillus sakei proBio-65 Extract Ameliorates the Severity of Imiquimod Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model. Front Microbiol. 2018 May 17; 9: 1021. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01021. PMID: 29867905; PMCID: PMC5968580.*
143. *Elsouri K, Arboleda V, Heiser S, Kesselman MM, Demory Beckler M. Microbiome in Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease: A Friend or Foe. Cureus. 2021 Jun 9; 13 (6): e15543. DOI: 10.7759/cureus.15543. PMID: 34277168; PMCID: PMC8269990.*

Статья поступила / Received 10.08.2021
Получена после рецензирования / Revised 18.08.2021
Принята в печать / Accepted 24.08.2021

Сведения об авторах

Никитина Елена Александровна, *к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000–0003–3220–0333*

Орлова Светлана Владимировна, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000–0002–4689–3591*

Орлова Анастасия Алексеевна, *студентка медицинского института. E-mail: 1032202909@rudn.ru*

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Автор для переписки: *Никитина Елена Александровна. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru*

About authors

Nikitina Elena A., *PhD Med, assistant professor at Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru. ORCID: 0000–0003–3220–0333*

Orlova Svetlana V., *DM Sci, professor, head of Dept of Dietetics and Clinical Nutritiology. E-mail: rudn_nutr@mail.ru. ORCID: 0000–0002–4689–3591*

Orlova Anastasia A., *student of Institute of Medicine. E-mail: 1032202909@rudn.ru*

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: *Nikitina Elena A. E-mail: nikitina-ea1@rudn.ru*

Для цитирования: Никитина Е.А., Орлова С.В., Орлова А.А. Пробиотики: настоящее и будущее. *Медицинский алфавит.* 2021;(21): 101–114. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-101-114

For citation: Nikitina E.A., Orlova S.V., Orlova A.A. Probiotics: present and future. *Medical alphabet.* 2021;(21): 101–114. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-21-101-114

V Юбилейный Когресс терапевтов Московской области

21–22 ОКТЯБРЯ 2021
WWW.MEDCON.RU

Приглашаем Вас принять участие в V-м Съезде терапевтов Московской области

Место проведения. Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы. • Правительство Московской области; • Министерство здравоохранения Московской области; • ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»

MedCon

Подписка на журнал 2021 год

Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Диетология и нутрициология»**

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).
Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес *medalfavit@mail.ru*.

ООО «Альфмед»
ИНН 7716213348
Рс № 40702810738090108773
ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит». Серия **«Диетология и нутрициология»** (2 выпуска в год).

Цена 1000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства.
   Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail *medalfavit_pr@bk.ru* или *podpiska.ma@mail.ru*.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/ в разделе *«Издательство медицинской литературы»*.