

Метабиотики как естественное развитие пробиотической концепции

М.Д.Ардатская¹, Л.Г.Столярова²,
Е.В.Архипова, О.Ю.Филимонова

¹Учебно-научный медицинский центр
Управления делами Президента РФ, Москва

²Российская медицинская академия
последипломного образования, Москва

Поддержание функциональной активности микрофлоры, постоянства кишечного гомеостаза является прерогативой нормального физиологического состояния организма. В последние годы выделяется группа метабиотиков, содержащих продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов. Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника. Метабиотики характеризуются высокой биодоступностью, не вступают в конфликт с собственной микробиотой, начинают работать, как только попадают в ЖКТ.

Ключевые слова: микробиота человека, метабиотики, пробиотики, Бактистатин.

Metabiotics as a Natural Development of a Probiotic Concept

M.D.Ardatskaya¹, L.G.Stolyarova², E.V.Arhipova,
O.Yu. Filimonova

¹Educational and Scientific Medical Center
of the Presidential Administration of the
Russian Federation, Moscow

²Russian Medical Academy of Postgraduate
Education, Moscow

Maintaining the functional activity of microflora, the constancy of intestinal homeostasis is the prerogative of the normal physiological state of the organism. In recent years, a group of metabiotic substances containing metabolic products or structural components of probiotic microorganisms has been isolated. The use of metabiotics makes it possible to create a controlled intestinal microbiocenosis. Metabiotics are characterized by high bioavailability, they do not conflict with their own microbiota, they start working as soon as I get into the digestive tract.

Keywords: human microbiota, metabiotics, probiotics, Bactistatin.

Введение

Микрофлора ЖКТ человека представляет собой экосистему, метаболические функции и колонизационная резистентность которой, имеют жизненно важное значение для благополучия хозяина и производства жизненно важных метаболитов, а также профилактики инфекций [1].

Микроорганизмы, расселяясь по различным отделам пищеварительного тракта, занимают экологические ниши, которые больше соответствуют их питательным потребностям. Это позволяет им избежать конкуренции за пищевые ресурсы или свести ее к минимуму, а также вступать в симбиотные отношения, обмениваясь метаболитами и сигнальными молекулами. В противном случае, сосуществование огромного числа видов микроорганизмов в сравнительно ограниченном пространстве вряд ли было бы возможным и фактически произошло бы то, что экологи называют «конкурентным исключением» [2].

Микробиота человека имеет индивидуальный характер как на родовом, видовом, так и на штаммовом уровнях.

Нормальная микробиота человека оказывает влияние практически на все жизненно важные процессы и функции организма. Функции микробиоты осуществляются путем внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.); дистанционных («сигнальные молекулы») и контактных взаимодействий [3].

При внутриклеточных взаимодействиях достигается эффект обмена клеточным материалом. В результате этого микробиота приобретает рецепторы и другие антигены, присущие «хозяину» и делаящие ее «своей» для иммунной системы макроорганизма. Эпителиальные клетки в результате такого обмена приобретают бактериальные антигены.

Некоторые метаболиты и компоненты клеток микробиоты играют роль регуляторов, медиаторов и т.д. («сигнальные молекулы»). К ним относятся:

- Г-аминомасляная кислота, гистамин, тирамин, серотонин, путресцин, агматин, кадаверин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, цАМФ, цГМФ, короткоцепочечные жирные кислоты¹.
- Стероиды, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот.
- N-ацетилгексапептиды, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину, кальцитонину.
- Инсулиноподобные белки, белки, подобные гонадотропным гормонам и пролактину.
- Бактериоцины, микроцины.
- Токсины.
- Нуклеиновые кислоты, прежде всего ДНК бактериальных хромосом, перемещающиеся элементы (транспозоны), плазмиды.

Именно эти «сигнальные молекулы» обеспечивают дистанционные взаимодействия между микрофлорой и макроорганизмом.

На поверхности эпителия (контактные взаимодействия) активный анализ нормальной микрофлоры, патогенных бактерий и др. антигенов осуществляют иммуночувствительные клетки разных типов. Энтероциты, представляют эфферентные датчики «сигналов опасности» в микросреде, которые секрети-

¹Короткоцепочечные жирные кислоты (фракции C2-C6 с изомерами) продуцируются различными родами сахаролитической микрофлоры толстой кишки в процессе микробного пищеварения и оказывают антибактериальный эффект, осуществляют блокировку адгезии патогенов к эпителию, активируют фагоцитоз, усиливают местный иммунитет, принимают участие в регулировании моторной активности кишечника, пролиферации и дифференцировке и энергообеспечении эпителия и др. [2-5].

руя дефенсина, IgA, хемо- и цитокины, регулируют неспецифическую резистентность и специфические иммунные ответы.

Таким образом, поддержание функциональной активности микрофлоры, постоянства кишечного гомеостаза является прерогативой нормального физиологического состояния организма.

Большое количество исследований, опубликованных в последние годы, демонстрирует положительную роль пробиотиков в комплексной терапии многих заболеваний ЖКТ, а также заболеваний, не связанных напрямую с органами пищеварения. Тем не менее, молекулярные механизмы, лежащие в основе эффекта пробиотиков, в значительной степени неизвестны и плохо изучены. В настоящее время по-прежнему не сложилось единой и четкой классификации средств, применяемых для коррекции дисбиоза кишечника, происходит концептуальный пересмотр представлений о пробиотиках. На их смену приходит концепция метабиотиков, важнейшей составляющей которых являются клеточные компоненты, метаболиты и сигнальные молекулы пробиотических культур.

Понимание того, как пробиотики оказывают положительные эффекты, имеет решающее значение для установления определенных критериев отбора для дальнейших стратегий в конкретных клинических условиях.

Классификация

По последним версиям продукты, применяемые для восстановления нормальной микрофлоры кишечника, принято подразделять на 3 основные группы: пробиотики, пребиотики и метабиотики. Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов (симбиотики).

Однако часто три группы (пробиотики, симбиотики, метабиотики) рассматриваются под общим названием «пробиотики» [3, 6].

Пробиотики – это живые микроорганизмы, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса.

Можно выделить несколько групп микроорганизмов, которые используются в лечебных препаратах –

пробиотиках и пищевых (пробиотических) продуктах:

- бифидобактерии (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. animals*, *B. thermophilum*);
- лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarium*, *L. casei* spp. *ramnosus*, *L. brevis*, *L. delbrueckii* spp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*);
- лактококки (*Lactococcus* spp. *cremonis*, *L. lactis* spp. *lactis*);
- кишечная палочка (*Escherichia coli*),
- энтерококки (*Enterococcus faecium*, *E. Faecalis*);
- стрептококки (*Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus*, *S. cremoris*, *S. lactis*, *S. diaacetylactis*, *S. intermedius*);
- пропионибактерии (*Propionibacterium acnes*), бациллы (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. licheniformis*);
- грибы – сахаромицеты (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae*).

Пробиотики могут содержать как монокультуру, так и комбинацию из нескольких видов микроорганизмов (симбиотики).

Выделяют 4 поколения пробиотиков. К 1-му поколению пробиотиков относят монокомпонентные препараты (Колибактерин, Бифидумбактерин, Лактобактерин), содержащие 1 штамм бактерий.

Препараты 2-го поколения (Бактисубтил, Биоспорин, Споробактерин и др.) основаны на использовании неспецифических для человека микроорганизмов и являются самоэлиминирующимися антагонистами.

Препараты 3-го поколения включают поликомпонентные пробиотики, содержащие несколько симбиотических штаммов бактерий одного вида (Ацилакт, Аципол и др.) или разных видов (Линекс, Бифиформ).

К 4-му поколению относят иммобилизованные на сорбенте бифидосодержащие препараты (Бифидумбактерин форте, Пробиформ). Сорбированные бифидобактерии эффективно колонизируют слизистую оболочку кишечника, оказывая более выраженное протективное действие, чем несорбированные аналоги.

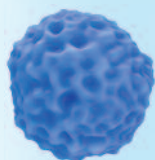
Следует согласиться с мнением авторов, что с расширением объема знаний о сложности и многообразии экосистемы кишечника – концепция примене-

Информация о препарате	Бактистатин Капсулы, 500 мг
<p>Бактистатин – комплекс дополняющих друг друга 3-х природных компонентов.</p> <p>СОСТАВ: биологически активные метаболиты бесклеточной культуральной жидкости бактерий <i>Bacillus subtilis</i> штамм 3 (содержащей в том числе витамин E*), носитель цеолит, ферментированный гидролизат соевой муки.</p> <p>Метаболиты <i>Bacillus subtilis</i> содержат комплекс биологически активных веществ:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Метаболиты с антибактериальной активностью (бактериоцины, лизоцим) угнетают патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, не влияя при этом на полезную микрофлору кишечника. 2. Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению. 3. Иммуноактивные факторы стимулируют синтез интерферона, повышают иммунозащитные функции организма человека. <p>Природный сорбент (цеолит):</p> <ul style="list-style-type: none"> • избирательно сорбирует и выводит токсины и аллергены, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами; 	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшает различные виды интоксикации; • нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы. <p>Пребиотический компонент (гидролизат соевой муки)</p> <ul style="list-style-type: none"> • обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника <p>Генетически модифицированные линии сои НЕ используются!</p> <p>ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ: в качестве биологически активной добавки к пище – источника биологически активных метаболитов пробиотических микроорганизмов, дополнительного источника витамина E, содержащей цеолит.</p> <p>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: взрослым по 1–2 капсулы 2–3 раза в день во время еды; детям с 6 лет по 1 капсуле 2 раза в день во время еды. Продолжительность приема: 2–3 нед.</p> <p>Полная информация представлена в инструкции по применению.</p>

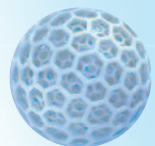
БАКТИСТАТИН® — ПРЕДСТАВИТЕЛЬ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ БИОТИКОВ — МЕТАБИОТИК*



БАКТИСТАТИН® — комплекс дополняющих друг друга 3-х природных компонентов**:



Метаболиты *Bacillus subtilis* — способствуют полноценному пищеварению



Природный сорбент цеолит — уменьшает различные виды интоксикации, нормализует перистальтику кишечника



Пребиотический компонент — обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника

* Шендеров Б.А. Метабиотики: новая идея или естественное развитие пробиотической концепции: Материалы симпозиума «Современное состояние и перспективы развития концепции пробиотикотерапии». Москва, 30.09.2013.

** Листок вкладыш — информация для потребителей «БАКТИСТАТИН®» биологически активная добавка к пище.

СГР № RU.77.99.88.003. E.010166.11.14 от 05.11.2014 г.

АО «НИЖФАРМ», 119017, Москва, ул. Большая Ордынка, 44, с. 4

Реклама.



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ния пробиотиков как факторов длительной колонизации находит все меньше сторонников. [1, 3, 4, 6].

II. Пребиотики – это препараты или биологические активные добавки немикробного происхождения, неперевариваемые в кишечнике, способные оказывать позитивный эффект на организм через стимуляцию роста и/или метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Многочисленные исследования показали, что пребиотическим эффектом, т.е. способностью стимулировать рост и активность симбионтной микрофлоры, обладает большое число соединений. Основными представителями этой группы препаратов являются:

- олиго- и полисахариды натурального происхождения (например, пищевые волокна злаковых, овощей, фруктов (в частности инулин), трав (псиллиум);
- дисахариды искусственного происхождения (лактолоза);
- парааминобензойная кислота;
- лизоцим;
- кальция пантотенат.

В последние годы отдельно выделяется группа метабиотиков, содержащих продукты метаболизма или структурные компоненты пробиотических микроорганизмов.

Более точное определение этой группы было сформулировано Б.А.Шендеровым [7, 15]: Метабиотики являются структурными компонентами пробиотических микроорганизмов и/или их метаболитов, и/или сигнальных молекул с определенной (известной) химической структурой, которые способны оптимизировать специфичные для организма хозяина физиологические функции, регуляторные, метаболические и/или поведенческие реакции, связанные с деятельностью индигенной микробиоты организма-хозяина

Применение метабиотиков позволяет создать управляемый микробиоценоз кишечника, поскольку метаболические, сигнальные, транспортные и другие функции представителей индигенной микробиоты имеют большее значение, чем количественное содержание в биотопе микроорганизмов тех или иных видов. [7]

Как класс метабиотики выделены в практических рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации, в определениях Экспертного комитета ФАО и ВОЗ еще в 2008 г.

Одним из представителей последнего класса средств является Бактистатин. В его состав входят активные метаболиты *B. subtilis* (пробиотическая составляющая), цеолит (энтеросорбент), гидролизат соевой муки (пребиотическая составляющая).

В состав Бактистатина входят не сами бактерии *Bacillus subtilis*, а содержатся только продукты их жизнедеятельности – активные метаболиты, действующие сразу при попадании в кишечник.

Сенная палочка (*Bacillus subtilis*) – грамположительная спорообразующая аэробная бактерия. Встречается повсеместно в почве, в воздушной пыли. Согласно санитарно-эпидемиологическому правилу СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» (приложение №1) не относится к патогенным для человека микроорганизмам.

Bacillus subtilis является антагонистом патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как сальмонелла, протей, стафилококки, стрептококки, дрожжевые грибки. Поэтому сенная палочка продуцирует метаболиты с антибактериальной актив-

ностью, в первую очередь, направленные против переносимых бактерий. Данное свойство *Bacillus subtilis* используют для продукции полипептидных антибиотиков, получаемых промышленно.

Бактерии рода *Bacillus* характеризуются полиферментативными свойствами. Клетки бацилл включают набор ферментов различных классов, что обеспечивает им возможность существовать в разнообразных субстратах. Данное свойство *Bacillus subtilis* используют для продукции ферментов (амилазы, протеазы), получаемых промышленно [8].

Bacillus subtilis является чужеродной для организма человека, поэтому компоненты клеток, содержащиеся в Бактистатине, повышают колонизационную резистентность организма без риска транслокации микроорганизмов в другие локусы, что повышает профиль безопасности продукта.

Комплексный состав Бактистатина позволяет работать сразу в нескольких направлениях:

- Метаболиты с антибактериальной активностью воздействуют на патогенную и условно-патогенную флору и способствуют укреплению иммунитета.
- Метаболиты с ферментной активностью (гидролитические энзимы) способствуют полноценному пищеварению.
- Сорбент цеолит селективно поглощает вредные вещества с низкой молекулярной массой (сероводород, аммиак и т.д.), тем самым снижая интоксикацию.
- Пребиотический компонент, гидролизат соевой муки, является естественным источником аминокислот и олигосахаров, обеспечивает благоприятные условия для роста и восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

Бактистатин – комплекс трех дополняющих друг друга природных компонентов, его действие направлено на восстановление собственной нормальной микрофлоры, которая уникальна у каждого человека.

Таким образом, в метабиотиках не сами пробиотические бактерии, а продукты их жизнедеятельности осуществляют взаимодействие с микрофлорой и клетками ЖКТ человека, сопровождающееся улучшением колонизации слизистой оболочки, образованием дополнительных рецепторов для прилипания, производством кворума микроорганизмов, способного считывать сигнальные молекулы, общие с индигенной микрофлорой, производством низкомолекулярных белков, подобных белкам индигенной микрофлоры. При этом в ходе метаболических реакций происходит активное взаимодействие через обмен сигнальными молекулами, энзимами, питательными веществами и т. п.

Обсуждение

На сегодняшний день тема метабиотиков рассматривается в качестве одного из перспективных направлений развития пробиотиков, в будущем как новый класс метабиотиков (постбиотиков).

Создание нового класса метабиотиков обусловлено основными проблемами применения пробиотиков:

- До толстой кишки (основной ареал обитания нормальной микрофлоры) в среднем доходит живой всего 1 из 1 000 000 принятых внутрь микробных клеток в составе пробиотика. Выживаемость живых клеток при транзите по желудочно-кишечному тракту составляет менее одной десятитысячной доли процента. И никакие кислотоустойчивые капсулы, применяемые в некоторых пробиотиках, не

спасают ситуацию, – выживает не 1, а 4–5 клеток.

- У каждого человека в кишечнике находятся свои индивидуальные штаммы (аутоштаммы) лакто-, бифидобактерий, кишечной палочки и т.д. Пробиотики изготавливают на основе «универсальных» производственных штаммов микробов. Дошедшие живыми до толстой кишки пробиотические клетки, более чем в 70% случаев вступают в антагонистические взаимоотношения с аутоштаммами микроорганизмов пациента, проще говоря, обладают бионесовместимостью [9, 10].
- Пробиотические клетки к тому же чувствительны к большинству антибиотиков даже в тех небольших концентрациях, которые создаются антибиотиками в крови, а в кишечнике концентрации антибиотиков создаются в десятки – сотни раз выше. В последние десять лет появились доказательства, что пробиотические бактерии участвуют в горизонтальном переносе генов антибиотикорезистентности [11].
- Хотя безопасность использования пробиотических препаратов, добавок и продуктов питания является установленным фактом, появились отдельные сообщения о возникновении различных осложнений у лиц, длительно принимающих живые пробиотические микроорганизмы. Имеются наблюдения, что молочнокислые бактерии, включая бифидобактерии, могут выступать (хотя и редко) в качестве возбудителей оппортунистических инфекций (эндокардиты, сепсис, бактериемии, пневмонии, кишечные абсцессы, менингиты, урологические инфекции). Эти же бактерии могут быть ответственны за аллергические и аутоиммунные патологии. Могут увеличивать агрегацию тромбоцитов, усиливая клинические проявления гемолитического уремического синдрома, некоторые из них могут быть источником токсических биогенных аминов [12–14].

Очевидно, что действие пробиотиков не решает всей полноты проблемы нарушения микробиоценоза кишечника.

Выводы

Исходя из вышеперечисленных проблем, дальнейшее развитие традиционных пробиотиков будет связано с улучшением этого поколения путем производства метабиотиков, сильными сторонами которых являются:

- Высокая биодоступность, т.к. метабиотические вещества доходят до толстой кишки на 95–97% в неизменном виде (у пробиотиков – менее 0,0001%).
- Не вступают в конфликт (антагонистические взаимоотношения) с собственной микробиотой человека, в отличие от пробиотических микробов.
- Находятся в активной форме и начинают работать сразу, попадая в ЖКТ.
- В будущем возможно создание запрограммированного метабиотического препарата в зависимости от типа нарушения микробиоценоза кишечника и особенностей жизнедеятельности конкретных патогенных или условно патогенных штаммов кишечника.

Литература

1. Sutherland J.B., Cerniglia C.E. Effects of treatment with antimicrobial agents on the human colonic microflora. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4 (6) 1343–1357.
2. Бабин В.Н., Домарадский И.В., Дубинин А.В. и др. Биохимические и молекулярные аспекты симбиоза человека и его микрофлоры. *Российский химический журнал*. 1994; 38: 6: 66–78. / Babin V.N., Domaradskij I.V., Dubinin A.V. et al. *Biokhimicheskie i molekularnyye aspekty simbioza cheloveka i ego mikroflory*. *Rossijskij himicheskij zhurnal*. 1994; 38: 6: 66–78. [Russian]
3. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский Совет*. 2015; 13: 94–99. / Ardatskaja M.D. *Probiotiki, prebiotiki i metabiotiki v korrrekcii mikrojekologicheskikh narushenij kishchnika*. *Medicinskij Sovet*. 2015; 13: 94–99. [in Russian]
4. Шендеров Б.А. Мишени и эффекты короткоцепочечных жирных кислот. *Современная медицинская наука*. 2013; 1–2: 21–50. / Shenderov B.A. *Misheni i jeffekty korotkocepochechnykh zhirnykh kislot*. *Sovremennaja medicinskaja nauka*. 2013; 1–2: 21–50. [in Russian]
5. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. Докт. дисс. М.: 2003; 48. / Ardatskaja M.D. *Klinicheskoe znachenie korotkocepochechnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludочно-kishchnogo trakta*. *Avtoref. Dokt. diss. M.: 2003; 48.* [in Russian]
6. Hallm A., Cole C.B., Smith S.L., et al. Factors influencing the presence of faecal lactobacilli in early infancy. *Arch Dis Child*. 1990; 65: 185–8.
7. Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы*. 2014; 5: 72–80. / Shenderov B.A. *Mikrobnaja jekologija cheloveka i ee rol' v podderzhanii zdorov'ja* // *Metamorfozy*. 2014; 5: 72–80. [in Russian]
8. Леляк А.А., Штерншис М.В.. Антагонистический потенциал сибирских штаммов *Bacillus* spp. в отношении возбудителей болезней животных и растений. *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2014; 1 (25): 42–55. / Leljak A.A., Shternshis M.V. *Antagonisticheskij potencial sibirskih shtammov Bacillus spp. v otnoshenii vozbuditelej boleznej zhivotnyh i rastenij*. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologija*. 2014; 1 (25): 42–55. [in Russian]
9. Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека. *Кишечная микробиота: тезисы инновационных научных статей*. 2013; 2: 4–15. / Darmov I.V., Chicherin I.Ju., Pogorelskij I.P., Lundovskih I.A. *Vyzhivaemost' mikroorganizmov probiotikov v uslovijah in vitro, imitirujushhij process pishhevarenija u cheloveka*. *Kishechnaja mikrobiota: tezisy innovacionnyh nauchnyh statej*. 2013; 2: 4–15. [in Russian]
10. Сателлитный симпозиум. Коррекция и профилактика дисбактериоза. Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы / Под ред. Н.А.Токаревой. Эффект. фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2011; 3: 77–84. / *Satellitnyj simpozium. Korrekcija i profilaktika disbakterioza*. *Novye podhody k terapii zabojevanij zheludочно-kishchnoj sistemy* / Pod red. N.A.Tokarevoj. *Jefferkt. farmakoterapija. Gastrojenterologija*. 2011; 3: 77–84. [in Russian]
11. Bourdichon F., Berger B., Casaregola S., Farrokh C., Frisvad J.C., Gerds M.L. et al. Safety Demonstration of Microbial Food Cultures in Fermented Food Products. *Bulletin of the International Dairy Federation*. 455/2012; 7–8.
12. Hochman J.A., Simms C. The role of small bowel bacterial overgrowth in infantile colic. *J. Pediatr*. 2005.
13. Bourdichon F., Berger B., Casaregola S., Farrokh C., Frisvad J.C., Gerds M.L. et al. Safety Demonstration of Microbial Food Cultures in Fermented Food Products. *Bulletin of the International Dairy Federation*. 2012; 455: 7–8.
14. Cannon J.P., Lee T.A., Balanos J.T., Sanziger L.N. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24: 31–40.
15. Shenderov B.A. *Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception*. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013.

Сведения об авторах:

Ардатская Мария Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления Делами Президента РФ, Москва

Столярова Лидия Григорьевна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва