

УДК 579.8+579.676+57.063.8+616.34-008.87-009.11+613.22+615.015.26]-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.27.16.002

ПРОБИОТИКИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ШТАММА *L. RHAMNOSUS* ПРИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОГО ТРАКТА

© Наталья Михайловна Богданова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194

Для цитирования: Богданова Н.М. Пробиотики. Использование штамма *L. Rhamnosus* при неинфекционных поражениях гастроинтестинального тракта // Children's medicine of the North-West. 2023. Т. 11. № 1. С. 18–31. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.27.16.002>

Поступила: 11.09.2022

Одобрена: 17.11.2022

Принята к печати: 15.01.2023

Резюме. Пробиотики — это живые, апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивающие восстановление нормальной микробиоты. Не любому микроорганизму может быть присвоен статус «пробиотик», а только тем, которые считаются безопасными и соответствуют определенным критериям. Несмотря на то что большая часть пробиотиков представлена изолятами индигенной микробиоты, механизм их действия в бионизмах человека не эквивалентен эндогенным микроорганизмам. Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) широко распространены среди детей любого возраста. Изменения в «паспорте» микробиома кишечника способны затронуть ключевые механизмы, связанные с симптомами ФГИР. Очень часто причины пищеварительного дискомфорта (абдоминальная боль, вздутие живота, метеоризм, флатуленция и диарея) связаны с непереносимостью лактозы (НЛ). Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) характеризуются двунаправленной взаимосвязью между дисбиозом кишечника, хроническим воспалением и прогрессированием заболевания. В настоящее время мало клинических научных исследований с высокой степенью доказательности, что прием штаммоспецифичных пробиотиков обеспечивает должный биопротективный и биотерапевтический эффект при неинфекционных заболеваниях пищеварительного тракта. Хотя присутствуют как экспериментальные, так и клинические работы, в которых показано, что назначение *LGG* может оказать положительный эффект при этих нарушениях.

Ключевые слова: пробиотик; штаммоспецифичность; *L. rhamnosus* (*LGG*); функциональные гастроинтестинальные расстройства; запор; колики; срыгивание; абдоминальная боль; непереносимость лактозы; воспалительные заболевания кишечника; болезнь Крона; неспецифический энтероколит.

PROBIOTICS. USE OF THE *L. RHAMNOSUS* STRAIN IN NON-INFECTIOUS DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

© Natalia M. Bogdanova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4516-4194

For citation: Bogdanova NM. Probiotics. Use of the *L. Rhamnosus* strain in non-infectious diseases of the gastrointestinal tract. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2023;11(1):18-31. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.27.16.002>

Received: 11.09.2022

Revised: 17.11.2022

Accepted: 15.01.2023

Abstract. Probiotics are living, apatogenic bacteria for humans that have antagonistic activity against pathogenic and conditionally pathogenic bacteria that ensure the restoration of normal microbiota. Not every microorganism can be assigned the status of "probiotic", but only those that are considered safe and meet certain criteria. Despite the fact that most of the probiotics are represented by isolates of the indigenous microbiota, the mechanism of their action in human bionishes is not equivalent to endogenous microorganisms. Functional gastrointestinal disorders (FGID) are widespread among children of any age. Changes in the "passport" of the intestinal microbiome can affect the key mechanisms associated with the symptoms of FGIR. Very often, the causes of digestive discomfort (abdominal pain, bloating, flatulence, flatulence and diarrhea) are associated with lactose intolerance (NL). Inflammatory bowel diseases (IBD) are characterized by bidirectional mutual.

Key words: probiotic; strain-specificity; *L. rhamnosus* (*LGG*); functional gastrointestinal disorders; constipation; colic; regurgitation; abdominal pain; lactose intolerance; inflammatory bowel diseases; Crohn's disease; nonspecific enterocolitis.

ИСТОРИЯ ПРОБИОТИКОВ

Началом эры пробиотиков можно считать середину XIX столетия, когда французский микробиолог Louis Pasteur доказал, что порча пищевых продуктов вызывается микроорганизмами [1–3], а британский ученый Joseph Lister выделил из прогорклого молока *Streptococcus lactis* (ныне известный как *Lactococcus lactis*) [4–7].

Огромный вклад в изучение пробиотиков внес лауреат Нобелевской премии И.И. Мечников, который, путешествуя по Болгарии, обнаружил, что йогурт, являющийся повседневной пищей болгар, содержит специфические бактерии и предположил, что «здоровье и долголетие можно достичь, манипулируя кишечной микробиотой, то есть заменяя вредные микробы полезными» [8–12]. Он установил, что молочнокислые бактерии, содержащиеся в йогурте, попадая в кишечник, создают кислую среду, благодаря чему препятствуют развитию гнилостных бактерий, которые вызывают распад белков пищи до образования индола, скатола и других веществ, являющихся ядами. Эти вещества, всасываясь в кровь, нарушают жизнедеятельность организма.

В 1954 году немецкий ученый Ferdinand Vergin использовал термин «пробиотика» для описания «активных веществ, необходимых для здоровья», а также подчеркнул неблагоприятное воздействие антибиотиков на полезную микробиоту кишечника [13, 14]. Позднее американские ученые D.M. Lilly и R.H. Stillwell (1965) ввели термин «пробиотик» в противоположность термину антибиотик и характеризовали его как микробный фактор, стимулирующий пролиферативный рост других микроорганизмов [15].

В 1974 году R. Parker описал пробиотики как «организмы и вещества, которые способствуют кишечному микробному балансу» [16]. Затем R. Fuller (1980) подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею об их позитивном воздействии на здоровье пациентов [17, 18]. А в 2014 году Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics — ISAPP) подтвердила предположение R. Fuller и определила пробиотики как «живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью хозяина» [19].

По определению ВОЗ (2005), пробиотики — это живые, апатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, которые обеспечивают восстановление нормальной микробиоты.

Исследования последних лет демонстрируют эффективность не только живых микробов, но

и определенных компонентов микроорганизмов, в частности, их ДНК [20].

Для производства пробиотиков отбирают комменсальные микроорганизмы, обитающие в кишечнике здорового человека (бифидобактерии, лактобациллы), а также бактерии, активно используемые в пищевой промышленности (лактококки, молочнокислые стрептококки, пропионовокислые бактерии и сахаромикеты (пивные и пекарские дрожжи)). Именно поэтому матрицей их доставки служат не только лекарственные формы, биологически активные добавки, но и различные виды пищевых продуктов, например, молочнокислые, мороженое, сыры, хлебобулочные и др. Учитывая это, Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority — EFSA) рекомендовало проводить анализ последовательности всего генома (WGS) для микроорганизмов, предназначенных для использования в пищевой цепи [21].

Не любому из представленных видов (родов) микробов может быть присвоен статус «пробиотик», а только тем, которые отвечают определенным критериям.

КРИТЕРИИ, КОТОРЫМ ДОЛЖНЫ СООТВЕТСТВОВАТЬ ПРОБИОТИКИ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ЧЕЛОВЕКА

1. Происхождение пробиотического штамма должно соответствовать месту его обитания в организме хозяина. Только изоляты человеческого происхождения, а именно тонкой и(или) толстой кишки, а также грудного молока одобрены для производства пробиотиков в целях использования человеком [22].

2. Изоляты должны быть тщательно охарактеризованы и исследованы на предмет их полезного действия [19, 22].

3. Согласно рекомендациям Европейского управления по безопасности пищевых продуктов (EFSA), все микроорганизмы должны иметь уровни таксономической идентификации рода, вида и штамма [19, 21, 23, 24].

4. Любой штамм должен пройти строгую оценку безопасности [19, 22, 25–27].

5. Для приготовления пробиотиков требуется анализ на основе последовательности всего генома (WGS) штаммов-кандидатов [21].

6. Для отбора штамма-кандидата необходимо оценить его механизмы действия в имитируемых условиях ЖКТ (*in vitro*). Кандидаты на пробиотики должны обладать кислото- и желчеустойчивостью, переносить осмотические колебания, чтобы сохранять жизнеспособность при транзите по желудочно-кишечному тракту [28].

7. Штаммы-кандидаты для производства пробиотиков нуждаются в подтверждении с помощью доклинических испытаний, за которыми следуют двойные слепые и рандомизированные клинические испытания на людях [29].

8. Рекомендуемая доза пробиотика составляет от 10^8 (сто миллионов) до 10^{11} (сто миллиардов) жизнеспособных колониеобразующих единиц (КОЕ/мл/г) в день [29].

Несмотря на то что большая часть пробиотиков представлена изолятами индигенной микробиоты, механизм их действия в бионшах человека не эквивалентен эндогенным микроорганизмам. Скорее всего, это связано с тем, что экзогенные «чужие» микробы несовместимы с резидентными бактериями макроорганизма [30].

МЕХАНИЗМЫ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ФЕНОТИПА ЗДОРОВЬЯ

1. Конкуренция за питательные вещества, которые в противном случае потреблялись бы энтеропатогенными микроорганизмами [31–33].

2. Синтез противомикробных соединений [34]. Различные виды *Bifidobacteria* и *Lactobacilli* продуцируют разные типы бактериоцинов и другие противомикробные соединения, подавляющие размножение патогенов [35, 36].

3. Модифицирование (ферментация) субстратов в пользу хозяина [35–39], т.е. образование большого количества органических и летучих жирных кислот [40]. Сообщается, что опосредованная пробиотиками биоконверсия метаболитов обладает антимикробной, противораковой, противовоспалительной и антиоксидантной активностью.

4. Иммунная стимуляция. Пробиотики проявляют иммуномодулирующую активность, подавляя воспалительные реакции, активируя NK (естественные киллеры) и DC (дендритические клетки), модулируя экспрессию TLR (Toll-подобных рецепторов), секрецию специфического иммуноглобулина A (IgA), регулируя пролиферацию лимфоцитов и уравнивание соотношения Т-хелперов (Th1/Th2) клеток [41]. Структурные компоненты кишечной микробиоты представляют большой интерес для биофилактики и биотерапевтических подходов, поскольку они оказывают иммуностимулирующее действие и могут использоваться вместо антибиотиков, в качестве адъювантов вакцин или для улучшения когнитивных функций [42].

5. Укрепление барьера слизистой оболочки кишечника за счет [43–45]:

- пробиотических бактерий, конкурирующих за места клеточной адгезии;
- улучшения трансэпителиального электрического сопротивления (TEER);
- повышения уровня бутирата;

- усиления регуляции белков плотных соединений (ТJ) (ZO-1, окклюдин и клаудин-1);
- повышения секреция слизи (путем усиления регуляции MUC1, MUC2 и MUC3 в эпителиальных клетках толстой кишки);
- модуляции микробиоты кишечника.

Многие исследования продемонстрировали, что пробиотики регулируют воспалительные пути, стимулируют экспрессию генов, связанных с иммунитетом, и модулируют уровни иммунологических маркеров [46, 47].

Несмотря на постоянно растущий спектр продуктов на основе пробиотиков, методов лечения, направленных на микробиоту, и связанной с ними литературы, эффективность конкретных штаммов пробиотиков при многих заболеваниях до конца не изучена.

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS (LGG) В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) широко распространены, поражая около трети населения. Даже у младенцев первого года жизни частота встречаемости ФГИР составляет 20–30% [48]. Оценка заболеваемости и популярности данной проблемы варьирует в зависимости от диагностических критериев и условий.

Этиология этих расстройств до конца не выяснена. К факторам, влияющим на патогенез ФГИР, относят: нарушение моторики, висцеральную гиперчувствительность, минимальные воспалительные модификации в слизистой оболочке кишечника и иммунной функции. В последнее время ФГИР рассматривают как продукт взаимодействия психосоциальных факторов и измененной физиологии гастроинтестинального тракта через ось микробиота–кишечник–мозг (ОМКМ).

Установлено, что кишечный микромир влияет на развитие и функции как энтеральной нервной системы (ЭНС), так и головного мозга, через рецепторы распознавания паттерна (PRR) и Toll-подобные рецепторы (TLR), продукты бактериального метаболизма (короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), продукты обмена триптофана), синтеза и высвобождения нейромедиаторов (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, ацетилхолин, дофамин и др.), которые проникают через стенку кишечника и преодолевают гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не только при повышенной проницаемости, но и в обычных условиях [49].

Таким образом, дисбаланс в структуре кишечной микробиоты ведет к повреждению в оси МКМ и формированию порочного круга в развитии ФГИР. Существует мнение, что прием штаммоспе-

цифичных пробиотиков *Escherichia coli* DSM17252, *Bifidobacterium animalis* DN-173, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175, *Enterococcus faecium* NCIMB 30176 поможет восстановить функционирование по оси MKM [50, 51].

Изучение рентабельности пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) при ФГИР проводили на отделении детской гастроэнтерологии и питания Варшавского медицинского университета. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали диагностическим критериям Rome II. Общее число участников составило 104 ребенка в возрасте 6–16 лет. В течение 4 недель одна часть детей два раза в день принимала LGG 3×10^9 КОЕ, другая — плацебо [52].

В целом 18 из 104 (17%) респондентов сообщили об успешном лечении. Пациенты из группы LGG имели больше шансов на успех лечения, чем из группы плацебо (25% против 9,6%; RB 2,6; 95% ДИ 1,05–6,6, NNT 7, 95% ДИ 4–123). Критерием успешного лечения считали исчезновение болевых приступов по окончании курса терапии. Авторы не обнаружили существенных различий между группами по любому другому критерию исхода [52].

В 2018 г. проведен метаанализ, оценивающий действенность различных подходов в лечении пациентов с функциональной абдоминальной болью (ФАБ) [53].

Многообещающим методом исцеления ФАБ, по данным метаанализа, явился прием пробиотиков, содержащих *L. rhamnosus* GG и мультибиотик (VSL#3). В состав мультибиотика входит восемь штаммов: *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* [54, 55].

Анализ 15 исследований с участием 1123 детей, страдающих разными синдромами ФГИР, показал, что наиболее часто применяли следующие изоляты пробиотиков: *Lactobacillus rhamnosus* GG (5 испытаний); *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (5 испытаний); существенно реже — *Bacillus coagulans* с фрукто- и олигосахаридами (ФОГС) (2 испытания); мультипробиотик VSL#3 (1 испытание); комбинацию трех штаммов *Bifidobacterium*: *B. longum* BB536, *B. infantis* M-63 и *B. breve* M-16 V (1 испытание) и еще в одном случае назначали *L. plantarum* LP299 V. Продолжительность лечения составляла от 4 до 12 недель. В большинстве исследований оценивались краткосрочные результаты — в первые 3 месяца после вмешательства. В 9 исследованиях отмечено, что на фоне применения пробиотиков происходило уменьшение частоты эпизодов и интенсивности боли [56–62].

Одна из первых европейских рандомизированных научных работ (ПСКИ), выполненная под руководством N. Pedersen (2014) в Herlev Hospital, University of Copenhagen, Дания, изучала влияние диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов, полиолов (FODMAP) и пробиотика *L. rhamnosus* GG (LGG) в дозе $1,2 \times 10^{11}$ КОЕ при синдроме раздраженного кишечника (СРК). СРК проявлялся рецидивирующей абдоминальной болью (СРК-A), запором (СРК-C) или диареей (СРК-D). В исследование вошло 123 пациента, преимущественно женщин — 90 (73%). Средний возраст испытуемых — 37 лет, диапазон 18–74 года. Все пациенты до включения в исследование соответствовали диагностическим критериям Rome III, имели отрицательный результат колоноскопии, у них отсутствовали антитела к трансклутаминазе и тест на ген непереносимости лактозы. Длительность исследования — 6 недель. Итогом проделанной работы стало заключение, что соблюдение диеты, как и прием LGG, эффективны при лечении пациентов с СРК, особенно при подтипах СРК-D и СРК-A.

Вероятно, действенность изолята *L. rhamnosus* GG вызвана его способностью снижать стимулированные ацетилхолином сокращения толстой кишки и регулировать серотонинергическую систему, обеспечивая прокинетический эффект [63]. Воздействие *Lactobacillus* на рецепторы серотонина и механизмы захвата серотонина может сыграть ключевую роль в продвижении эффективных методов лечения ФГИР, связанных с висцеральной гиперчувствительностью [64].

Таким образом, изменения в «паспорте» микробиома кишечника способны затронуть ключевые механизмы, связанные с симптомами ФГИР: проницаемость кишечного барьера, нарушенная моторика кишки и висцеральная гиперчувствительность. Однако необходима дальнейшая оценка приверженности к FODMAP-диете, удовлетворенности рекомендациями диетологов и улучшения симптомов как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [65].

Метаанализ 2015 г. подтвердил ранее проведенные единичные исследования о том, что пробиотическое вмешательство уменьшает симптомы СРК [66]. Изучения последующих лет выявили результативность таких пробиотических изолятов, как *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *S. thermophile*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *B. bifidum*, *B. longum* (*L. casei* W56, *L. acidophilus* W22, *L. paracasei* W20, *L. salivarius* W24, *L. plantarum* W62, *L. lactis* W19, *B. lactis* W51, W52, *B. bifidum* W23) в терапии СРК [67, 68].

Несколько иное мнение прослеживается в работах С. Hill (2014) и Н. Szajewska (2020). Авторы

отмечают, что группировка нескольких видов пробиотиков в таком анализе дает мало информации об эффективности отдельных штаммов, поскольку они, как правило, оказывают специфические клинические эффекты [19, 69].

Считается, что молочнокислые бактерии ускоряют кишечный транзит и улучшают консистенцию стула при запоре, поскольку могут модулировать моторику кишечника, стимулируя эпителиальные клетки или непосредственно воздействуя на энтеральную нервную систему. Экспериментальные исследования показали, что неидентифицированные продукты ферментации на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* способны купировать постинфекционные нарушения моторики кишечника. Тем не менее в опубликованном систематическом обзоре сделан вывод, что имеющихся данных по применению *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *B. lactis* и *Bifidobacterium longum* недостаточно для подтверждения использования пробиотиков при лечении запоров у детей [70]. Согласно международным клиническим рекомендациям и документам ESPGHAN и NASPGHAN, ни один штамм не получил достоверных доказательств достаточной эффективности при функциональных запорах [71, 72].

ФГИР у младенцев, особенно первого года жизни, характеризуются отличительной особенностью: появление клинических симптомов происходит без участия психосоциального фактора. Наиболее часто встречаются такие состояния, как срыгивания, кишечные колики и функциональные запоры.

В профилактике и коррекции ФГИР штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 является наиболее изученным и перспективным [73–76].

Отбор литературы по рентабельности пробиотических изолятов у младенцев с синдромом срыгиваний проводился с использованием MEDLINE, CINAHL и Кокрановского Центрального регистра контролируемых исследований. Результаты поиска выявили шесть рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась профилактика или лечение пробиотиками срыгиваний у детей первых месяцев жизни. Метаанализ трех РКИ показал статистически значимое снижение эпизодов срыгивания в группе пробиотиков по сравнению с группой плацебо. При этом выборка изучения была невелика и имела высокую гетерогенность (96%). Заключение, сделанное исследователями, свидетельствует о том, что терапия пробиотиками представляется многообещающей при срыгивании у младенцев с некоторыми доказательствами пользы [77].

Эквивалентом функциональной абдоминальной боли у малышей считаются колики. Результаты раз-

работок с участием 89 детей в возрасте 7–12 недель основаны на попытке связать воедино состав кишечной микробиоты, беспокойство и продолжительность крика. В двойном слепом РКИ дети в течение двух месяцев получали LGG: первый месяц в дозе 10^9 КОЕ/день, во второй — 2×10^9 КОЕ/день, в последующем находились на катармическом наблюдении весь первый год жизни. Дети, которых относили в группу «избыточного крика», значительно реже встречались в LGG-группе, чем в группе плацебо. По данным микробиологических исследований фекалий, у детей в группе плацебо существенно чаще определяли *Clostridium hydrolyticum*, чем в группе детей, получавшей LGG ($p=0,05$).

Таким образом, назначение LGG, также как и *L. reuteri*, может оказать положительный эффект при таких нарушениях, как абдоминальная боль и кишечный дискомфорт у младенцев [78].

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS (LGG) И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ

Очень часто симптомы пищеварительного дискомфорта (абдоминальная боль, вздутие живота, метеоризм, флатуленция и диарея) связаны с непереносимостью лактозы (НЛ) и возникают в результате бактериальной ферментации данного дисахарида в толстой кишке [79]. Причины, приводящие к желудочно-кишечным неприятностям, продиктованы воздействием как приобретенных, так и врожденных факторов. Установлено, что около 70% населения планеты страдают от лактазной недостаточности вследствие генетически запрограммированного постепенного снижения экспрессии гена лактазы после отлучения от груди [80, 81].

У лиц с НЛ, кроме гастроинтестинальных проблем, повышен риск развития внекишечных заболеваний, в том числе онкологических [82]. Эти клинические признаки могут быть изменены несколькими предикторами, включая дозу потребляемого дисахарида, остаточную экспрессию энзима лактазы, одновременный прием других пищевых компонентов, время прохождения углевода через кишечник и состав кишечного микробиома [79]. Именно поэтому патогенетически обосновано, что пробиотические бактерии с помощью разнородных матриц доставки (лекарственная форма, БАД, кисломолочные и неферментированные молочные продукты) помогут облегчить клинические симптомы НЛ [83].

Оперативность пробиотиков при лечении НЛ оценивалась с использованием баз данных MEDLINE (через PUBMED) и SCOPUS в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) и включала 15 рандомизированных двойных слепых исследований. Для каждого выбранного исследования риск

систематической ошибки определяли в соответствии с методологией Cochrane Collaboration.

В представленных работах изучены восемь пробиотических штаммов с наибольшим количеством доказанных преимуществ, а именно термоустойчивость при производстве, высокие протеолитические и пептидолитические свойства при прохождении по пищеварительному тракту хозяина, высвобождение более мелких молекул биоактивных пептидов во время бактериальной ферментации и других процессов, которые стимулируют фермент лактазу, помогая людям переваривать молочный сахар — лактозу. К пробиотическим изолятам с такими свойствами относят молочнокислые бактерии (МКБ): *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus* (GG) и некоторые виды бифидобактерий [84]. Результаты исследований демонстрируют неоднородность действенности, но в целом положительную связь между пробиотиками и НЛ в отношении конкретных штаммов и концентраций [85, 86].

Научная работа, подтверждающая гипотезу о том, что терапия *Bifidobacterium longum* BB536 и *Lactobacillus rhamnosus* HN001 в сочетании с витамином B₆ облегчает симптомы НЛ за счет положительной модуляции микробного состава кишечника и метаболизма, проведена в Clinica Medica «A. Murri», Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari Medical School, Italy (2019).

В перекрестное рандомизированное двойное слепое исследование были включены 23 пациента с персистирующими симптомами НЛ при соблюдении безлактозной диеты. Клинические проявления, микробиом и метаболом оценивали на исходном уровне и через 30 дней. Введение пробиотиков и витамина B₆ значительно уменьшало вздутие живота ($p=0,028$) и запоры ($p=0,045$) по сравнению с плацебо. Фекальный микробиом различался между группами. Прием пробиотика с витамином B₆ способствовал обогащению нескольких родов микробов, участвующих в переваривании лактозы, включая *Bifidobacterium*. Кроме того, относительное содержание уксусной кислоты, 2-метилпропановой кислоты, ноненаля (химическое соединение из группы ненасыщенных жирных альдегидов, которое в природе встречается в форме цис- и транс-изомеров) и индолизин-3-метила увеличилось, а фенола — уменьшилось.

Таким образом, результаты проделанной работы еще раз подчеркнули важность учета состава пробиотиков, назначаемых для облегчения симптомов и нормализации дисбиоза кишечника у пациентов с НЛ и стойкими функциональными желудочно-кишечными расстройствами [87].

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS (LGG) И ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (БОЛЕЗНЬ КРОНА, НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ)

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) возникают в результате широкого спектра расстройств, которые характеризуются дисбиозом кишечника, хроническим воспалением, изъязвлением слизистой оболочки и, в конечном счете, потерей функции кишечника [88, 89].

Последние достижения показывают двунаправленную взаимосвязь между дисбиозом кишечника и прогрессированием заболевания [89].

Изучены молекулярные механизмы, с помощью которых пробиотики вызывают противовоспалительный ответ. В одном из таких исследований установлен защитный механизм при использовании грудного молока и пробиотиков при некротическом энтероколите (НЭК) [90].

НЭК — серьезное желудочно-кишечное заболевание у недоношенных детей, вызванное инвазией патогенных бактерий, с последующим воспалением в толстой кишке, что ускоряет перфорацию и проницаемость кишки, приводя к генерализации инфекции и смерти.

Профилактика данной патологии — сложная задача, но отмечено, что кормление младенца, рожденного раньше срока, сцеженным нативным материнским молоком вместе с пробиотиками обеспечивают наилучшую защиту [91, 92]. Механизм защиты обеспечивает индол-3-молочная кислота (ILA), являющаяся метаболитом триптофана грудного молока. ILA идентифицирована как противовоспалительная молекула, которая индуцирует противовоспалительный ответ посредством взаимодействия с рецептором арилуглеводородного фактора транскрипции (AHR) и подавляет IL-1 β -индуцированную транскрипцию IL-8, т.е. ослабляет синтез провоспалительного цитокина IL-8 [90].

Клинические испытания продемонстрировали, что для предотвращения НЭК (уровень доказательности от среднего до высокого) у недоношенных (гестационный возраст менее 37 нед) и детей с низкой массой тела при рождении предлагается использовать комбинацию *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. (*L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum subsp. infantis*; или *L. casei* и *B. breve*; или *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. longum subsp. infantis*, *B. bifidum* и *B. longum subsp. longum*; или *L. acidophilus* и *B. longum subsp. infantis*; или *L. acidophilus* и *B. bifidum*; или *L. rhamnosus* ATCC 53103 и *B. longum Reuter* ATCC BAA-999; или *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *B. animalis subsp. lactis* и *B. longum subsp. longum*; или *B. animalis subsp. lactis* (включая DSM 15954) или *L. reuteri* (DSM 17938 или ATCC 55730); или

L. rhamnosus (ATCC 53103, или ATC A07FA, или LCR 35). Системный обзор РКИ также показал снижение риска смерти в группах недоношенных детей, получавших пробиотики [93].

Поиск эффективности применения пробиотиков в поддержании ремиссии болезни Крона (БК) проводился в электронных базах данных MEDLINE (с момента создания до 6 июля 2020 г.), Embase (с момента создания до 6 июля 2020 г.), Кокрановского центрального регистра контролируемых исследований (CENTRAL), Кокрановского регистра специализированных исследований IBD Review Group, Международного реестра клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ClinicalTrials.gov.

Всего было найдено два РКИ, в которых сравнивали пробиотики с плацебо или любым другим непробиотическим вмешательством для индукции ремиссии при болезни Крона (БК).

В одном исследовании, проведенном в Германии, приняли участие 11 взрослых с БК легкой и средней степени тяжести, которых лечили недельным курсом кортикостероидов и антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг два раза в день и метронидазол 250 мг три раза в день) с последующим рандомизированным распределением по группам: *Lactobacillus rhamnosus* штамм GG или плацебо.

В другом исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве (Великобритания), 35 взрослых участников с активной формой БК (оценка CDAI от 150 до 450) рандомизировали для получения синбиотического лечения, состоящего из лиофилизированных *Bifidobacterium longum* и коммерческого продукта или плацебо.

Суммарно по двум представленным исследованиям (n=46) через 6 месяцев разницы между использованием пробиотиков и плацебо для индукции ремиссии при БК получено не было (ОР 1,06; 95% ДИ 0,65–1,71), также как и по развитию нежелательных явлений (ОР 2,55; 95% ДИ 0,11–58,60).

Таким образом, имеющиеся данные очень неопределенны в отношении эффективности или безопасности пробиотиков по сравнению с плацебо для индукции ремиссии при болезни Крона. Хотя существуют работы, подтверждающие высокий противовоспалительный потенциал пробиотиков и их результативность в восстановлении микробного пейзажа, с сохранением целостности кишечного барьера и уменьшением воспаления кишечника. Для понимания оперативности пробиотиков при болезни Крона необходимы дальнейшие РКИ с применением конкретных штаммов [94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История развития пробиотиков насчитывает более 170 лет. Максимальный прорыв в данной

области начался с середины XX столетия. В настоящее время производство пробиотиков продолжает неуклонно расти, поскольку потребность в них высока как в качестве рецептурных, так и безрецептурных препаратов. Однако постоянно расширяющаяся база пробиотических продуктов часто неправильно маркируется промышленностью и неправильно понимается потребителями. При производстве пробиотиков необходимо избегать несоответствий, включая правильную маркировку продукта, безопасность и эффективность. Кроме этого, пробиотические штаммы должны выдерживать производственные процессы и воздействие факторов окружающей среды, чтобы оставаться жизнеспособными и сохранять способность колонизировать желудочно-кишечный тракт.

Следует помнить, что пробиотические микроорганизмы обладают специфичностью как для штамма, так и для заболевания, т.е. каждый пробиотический штамм содержит свой уникальный набор функциональных генов. Именно поэтому, когда речь заходит о функциональных возможностях пробиотиков, данный препарат не может быть всеобъемлющим для любого состояния.

Для успешного лечения выбор подходящего пробиотика должен основываться на факторах, специфичных для пробиотика и хозяина. Факторы, специфичные для пробиотика, включают: происхождение штамма, генетические маркеры пробиотика, специфичные для штамма, тип рецептуры, жизнеспособность штамма и количество предписанной дозы. К факторам, специфичным для хозяина, относят: тип заболевания или показания, состав микрофлоры кишечника, диету, возраст, антропометрические измерения и образ жизни хозяина. Только учитывая все эти аспекты, можно надеяться на положительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stillwell C.R. The Wisdom of Cells: The Integrity of Elie Metchnikoff's Ideas in Biology and Pathology. Notre Dame, IN: University of Notre Dame; 1991.
2. Stackebrandt E., Teuber M. Molecular taxonomy and phylogenetic position of lactic acid bacteria. Biochimie. 1988; 70: 317–24.
3. Soomro A., Masud T., Anwaar K. Role of lactic acid bacteria (LAB) in food preservation and human health-a review. Pak J Nutr. 2002; 1: 20–4. DOI: 10.3923/pjn.2002.20.24
4. Ray B., Bhunia A.K. Fundamental Food Microbiology. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001.
5. Sandine W.E. New nomenclature of the non-rod-shaped lactic acid bacteria. Biochimie. 1988; 70: 519–21.
6. Shama G. The "Petri" dish: a case of simultaneous invention in bacteriology. Endeavour. 2019; 43: 11–6.

7. DePaolo C. Sir Marc Armand Ruffer, MD: the early years, 1878–1896. *J Med Biogr.* 2019; 29: 169–75.
8. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies.* New York, NY: Springer Publishing Company; 2004.
9. Underhill D.M., Gordon S., Imhof B.A. et al. Élie Metchnikoff (1845–1916): celebrating 100 years of cellular immunology and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 651–6.
10. Santacroce L., Charitos I.A., Bottalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. *Exp Rev Anti Infect Ther.* 2019; 17: 635–45.
11. Stambler I. Elie Metchnikoff — the founder of longevity science and a founder of modern medicine: in honor of the 170th anniversary. *Adv Gerontol.* 2015; 5: 201–8.
12. Mackowiak P. Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Health.* 2013; 1: 52.
13. Yadav M.K., Kumari I., Singh B. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022; 106: 505–21.
14. Gogineni V.K., Morrow L.E., Gregory P.J., Malesker M.A. Probiotics: history and evolution. *J Anc Dis Prev Rem.* 2013; 1: 1–7.
15. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science.* 1965; 147: 747–8.
16. Parker R. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health.* 1974; 29: 4–8.
17. Fuller R. History and development of probiotics. In: Fuller R. editor. *Probiotics: The Scientific Basis.* Dordrecht: Springer; 1992.
18. Грицинская В.Л. Пробиотики: Классификация, основные характеристики, требования к пробиотическим штаммам и сфера их применения. *Children's Medicine of the North-West.* 2022; 10(3): 12–20.
19. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11: 506–14.
20. Madsen K., Jijon H., Jeung H. et al. DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF- κ B. *Gastroenterology.* 2002; 122: A-64.
21. EFSA. EFSA statement on the requirements for whole genome sequence analysis of microorganisms intentionally used in the food chain. *EFSA J.* 2021; 19:e06506. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6506.
22. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Probiotics in Food: HEALTH and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001 [and] Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London, Ontario, Canada, 30 April–1 May 2002.* Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006.
23. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019; 25: 716–29.
24. Reid G., Gadir A.A., Dhir R. Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol.* 2019; 10: 424.
25. Seddik H.A., Bendali F., Gancel F. et al. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017; 9: 111–22.
26. Bourdichon F., Laulund S., Tenning P. Inventory of microbial species with a rationale: a comparison of the IDF/EFFCA inventory of microbial food cultures with the EFSA Biohazard Panel qualified presumption of safety. *FEMS Microbiol Lett.* 2019; 366: fnz048.
27. Koutsoumanis K., Allende A., Alvarez–Ordóñez A. et al. Scientific opinion on the update of the list of QPS—recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017–2019). *EFSA J.* 2020; 18: e05966.
28. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М. и др. Микробиота, интеллект человека и метаболический синдром: патогенетические параллели. *University therapeutic journal.* 2020; 2 (1): 6–16.
29. Binda S., Hill C., Johansen E. et al. Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1662.
30. Глушанова Н.А., Блинов А.И. Биосовместимость пробиотических и резидентных лактобацилл. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга: Материалы VII Славяно-Балтийского научного форума Гастро-2005.*
31. Bajaj B.K., Claes I.J., Lebeer S. Functional mechanisms of probiotics. *J Microbiol Biotechnol Food Sci.* 2021; 2021: 321–7.
32. Sharma H., Bajwa J. Potential role and mechanism of probiotics. *Ann Roman Soc Cell Biol.* 2021; 25: 3616–24.
33. Vanderhoof J.A., Young R.J. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 323–32.
34. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000; 130: 396S–402S.
35. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr.* 2019; 10(Suppl. 1): S49–66.
36. Lambert J., Hull R. Upper gastrointestinal tract disease and probiotics. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1996; 5: 31–5.

37. Ng S., Hart A., Kamm M. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 300–10.
38. Reque P.M., Brandelli A. Chapter 1 — An introduction to probiotics. In: Brandelli A. editor. *Probiotics*. Cambridge, MA: Academic Press; 2022; 1–17.
39. Ferreira RDS., Mendonca LABM., Ribeiro CFA. et al. Relationship between intestinal microbiota, diet and biological systems: an integrated view. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62: 1166–86.
40. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S. et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61: 160–74.
41. Tsai Y-T., Cheng P-C., Pan T-M. The immunomodulatory effects of lactic acid bacteria for improving immune functions and benefits. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012; 96: 853–62
42. dos Santos Freitas A., da Silva Fernandes L.J., Coelho-Rocha N.D. et al. Chapter 16 — Immunomodulatory and antiinflammatory mechanisms of probiotics. In: Brandelli A. editor. *Probiotics*. Cambridge, MA: Academic Press; 2022; 321–41.
43. Rose E.C., Odle J., Blikslager A.T., Ziegler A.L. Probiotics, prebiotics and epithelial tight junctions: a promising approach to modulate intestinal barrier function. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 6729.
44. Ohland C.L., Macnaughton W.K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 298:G807–19.
45. Miyamoto J., Mizukure T., Park S.B. et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem*. 2015; 290: 2902–18.
46. Sadiq M.B., Azhar F-U-A., Ahmad I. Probiotic and prebiotic interactions and their role in maintaining host immunity. In: Sayyed RZ, Khan M. editors. *Microbiome-Gut-Brain Axis: Implications on Health*. Singapore: Springer; 2022: 425–43.
47. Thiye V.C., Mentor S., Lima CSA. et al. Chapter 3 — The role of probiotics in maintaining immune homeostasis. In: Dwivedi M.K., Amaresan N., Sankaranarayanan A., Kemp E.H.. editors. *Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases*. Cambridge, MA: Academic Press; 2022: 41–58.
48. Рекомендации по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей. Римские критерии IV в отечественной интерпретации.
49. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2016; 16(6): 341–52.
50. Skonieczna-Żydecka K., Marlicz W., Misera A. et al. Microbiome — the link in the gut-brain axis: focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J. Clin. Med*. 2018; 7(12): 521.
51. Pärtty A., Rautava S., Kalliomäki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1836.
52. Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 177–84.
53. Abbot R.A., Martin A.E., Newlove-Delgado T.V. et al. Recurrent abdominal pain in children: summary evidence from 3 systematic reviews of treatment effectiveness. *JPGN*. 2018; 67(1): 23–33.
54. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 33: 1302–10.
55. Пирогова З.И. Оптимизация профилактики и коррекции дисбиозов у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Педиатр*. 2013; 4(1): 21–5.
56. Eftekhari K., Vahedi Z., Kamali Aghdam M. et al. A randomized doubleblind placebo-controlled trial of *Lactobacillus reuteri* for chronic functional abdominal pain in children. *Iran J. Pediatr*. 2015; 25: 2616.
57. Francavilla R., Miniello V., Magista A.M. et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics*. 2010; 126: 1445–52.
58. Giannetti E., Maglione M., Alessandrella A. et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Clin. Gastroenterol*. 2017; 51: 5–10.
59. Guandalini S., Magazzu G., Chiaro A. et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010; 51: 24–30.
60. Jadresin O., Hojsak I., Misak Z. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017; 64: 925–9.
61. Sabbi T. The use of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain: a double-blind randomized control trial. *Clinical Nutrition Supplements*. 2011; 6: 198.
62. Saneian H., Pourmoghaddas Z., Roohafza H. et al. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol Hepatol. Bed. Bench*. 2015; 8: 56–65.
63. Simon E., Călinoiu L.F., Mitrea L., Vodnar D.C. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2021; 13(6): 2112.

64. Casado-Bedmar M., Keita Å.V. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020; 13: 1756284820910630.
65. Pedersen N., Andersen N.N., Végh Z. et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs Lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43): 16215–26.
66. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., & Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015; 21(10), 3072–84.
67. Lee S.-H., Cho D.-Y., Lee S.-H. et al. A Randomized clinical trial of synbiotics in irritable bowel syndrome: dose-dependent effects on gastrointestinal symptoms and fatigue. *Korean J. Fam. Med.* 2019; 40: 2–8.
68. Moser A.M., Spindelboeck W., Halwachs B. et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur. J. Nutr.* 2018; 58: 2767–78.
69. Szajewska H., Hojsak I. Health benefits of Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subspecies lactis BB-12 in children. *Postgrad Med.* 2020; 132(5): 441–51.
70. Tabbers M.M., Benninga M.A. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin. Evid.* 2015; 03: 303.
71. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58(2): 258–74.
72. Depoorter L., Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2176.
73. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D. et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141(1): e20171811.
74. Wadhwa A., Kesavelu D., Kumar K. et al. Role of Lactobacillus reuteri & DSM 17938 on Crying Time Reduction in Infantile Colic and Its Impact on Maternal Depression: A Real-Life Clinic-Based Study. *Clin Pract.* 2022; 12(1): 37–45.
75. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassan-zadeh A. The efficacy of the prenatal administration of Lactobacillus reuteri LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(10): 1619–26.
76. Simonson J., Haglund K., Weber E. et al. Probiotics for the management of infantile colic: a systematic review. *MCN Am. J. Matern. Child. Nurs.* 2021; 46(2): 88–96.
77. Foster J.P., Dahlen H.G., Fijan S. et al. Probiotics for preventing and treating infant regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2022; 18(1): e13290.
78. Partty A., Kalliomaki M., Endo A. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PloS One.* 2012; 7 (3): e32495.
79. Ibrahim S.A., Gyawali R., Awaisheh S.S. et al. Fermented foods and probiotics: An approach to lactose intolerance. *J Dairy Res.* 2021; 88(3): 357–65.
80. Wahlqvist M.L. Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24(Suppl 1): S21–5.
81. Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M. et al. Lactase haplotype frequencies in Caucasians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet.* 1998; 62: 215–23.
82. Catanzaro R., Sciuto M., Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res.* 2021; 89: 23–34.
83. Shikh E.V., Makhova A.A., Astapovskiy A.A., Perkov A.V. Prospects of probiotic strains of bifidobacteria and enterococcus in treatment and prevention of diseases in gastroenterology. *Vopr Pitan.* 2021; 90(2): 15–25.
84. Ali M.A., Kamal M.M., Rahman M.H. et al. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future perspectives. *J Food Sci Technol.* 2022; 59(4): 1263–79.
85. Oak S.J., Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(11): 1675–83.
86. Leis R., de Castro M.J., de Lamas C. et al. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1487.
87. Vitellio P., Celano G., Bonfrate L. et al. Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients* 2019; 11(4): 886.
88. Luo H., Cao G., Luo C. et al. Emerging pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Res.* 2022; 178: 106146.
89. Shan Y., Lee M., Chang E.B. The gut microbiome and inflammatory bowel diseases. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 455–68.
90. Meng D., Sommella E., Salviati E. et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by Bifidobacterium longum subspecies infantis is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res.* 2020; 88: 209–17.
91. Arnold M., Moore S.W., Nadler E.P. Necrotizing enterocolitis. In: Ameh E.A., Bickler S.W., Lakhoo K., Nwomeh B.C., Poenaru D. editors. *Pediatric Surgery: A Comprehensive Textbook For Africa.* Cham: Springer International Publishing; 2020: 727–45.

92. Mustapha M., Wilson K.A., Barr S. Optimising nutrition of preterm and term infants in the neonatal intensive care unit. *Paediatr Child Health*. 2021; 31: 38–45.
93. Wang Y., Jaggars R.M., Mar P. et al. *Lactobacillus reuteri* in its biofilm state promotes neurodevelopment after experimental necrotizing enterocolitis in rats. *Brain Behav Immun Health*. 2021; 14: 100256.
94. Limketkai B.N., Akobeng A.K., Gordon M., Adepoju A.A. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7(7): CD006634.

REFERENCES

1. Stillwell C.R. *The Wisdom of Cells: The Integrity of Elie Metchnikoff's Ideas in Biology and Pathology*. Notre Dame, IN: University of Notre Dame; 1991.
2. Stackebrandt E., Teuber M. Molecular taxonomy and phylogenetic position of lactic acid bacteria. *Biochimie*. 1988; 70: 317–24.
3. Soomro A., Masud T., Anwaar K. Role of lactic acid bacteria (LAB) in food preservation and human health-a review. *Pak J Nutr*. 2002; 1: 20–4. DOI: 10.3923/pjn.2002.20.24.
4. Ray B., Bhunia A.K. *Fundamental Food Microbiology*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001.
5. Sandine W.E. New nomenclature of the non-rod-shaped lactic acid bacteria. *Biochimie*. 1988; 70: 519–21.
6. Shama G. The "Petri" dish: a case of simultaneous invention in bacteriology. *Endeavour*. 2019; 43: 11–6.
7. DePaolo C. Sir Marc Armand Ruffer, MD: the early years, 1878–1896. *J Med Biogr*. 2019; 29: 169–75.
8. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. New York, NY: Springer Publishing Company; 2004.
9. Underhill D.M., Gordon S., Imhof B.A. et al. Élie Metchnikoff (1845–1916): celebrating 100 years of cellular immunology and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16: 651–6.
10. Santacroce L., Charitos I.A., Bottalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. *Exp Rev Anti Infect Ther*. 2019; 17: 635–45.
11. Stambler I. Elie Metchnikoff — the founder of longevity science and a founder of modern medicine: in honor of the 170th anniversary. *Adv Gerontol*. 2015; 5: 201–8.
12. Mackowiak P. Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Front Public Health*. 2013; 1: 52.
13. Yadav M.K., Kumari I., Singh B. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022; 106: 505–21.
14. Gogineni V.K., Morrow L.E., Gregory P.J., Malesker M.A. Probiotics: history and evolution. *J Anc Dis Prev Rem*. 2013; 1: 1–7.
15. Lilly D.M., Stillwell R.H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*. 1965; 147: 747–8.
16. Parker R. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Anim Nutr Health*. 1974; 29: 4–8.
17. Fuller R. History and development of probiotics. In: Fuller R. editor. *Probiotics: The Scientific Basis*. Dordrecht: Springer; 1992.
18. Gritsinskaya V.L. Probiotiki: Klassifikatsiya, osnovnyye kharakteristiki, trebovaniya k probioticheskim shtammam i sfera ikh primeneniya [Probiotics: Classification, main characteristics, requirements for probiotic strains and their scope]. *Children's Medicine of the North-West*. 2022; 10(3): 12–20. (in Russian).
19. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 506–14.
20. Madsen K., Jijon H., Jeung H. et al. DNA from probiotic bacteria exerts anti-inflammatory action on epithelial cells by inhibition of NF-κB. *Gastroenterology*. 2002; 122: A-64.
21. EFSA. EFSA statement on the requirements for whole genome sequence analysis of microorganisms intentionally used in the food chain. *EFSA J*. 2021; 19:e06506. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6506.
22. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Probiotics in Food: HEALTH and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001 [and] Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food, London, Ontario, Canada, 30 April–1 May 2002. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006.
23. Suez J., Zmora N., Segal E., Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019; 25: 716–29.
24. Reid G., Gadir A.A., Dhir R. Probiotics: reiterating what they are and what they are not. *Front Microbiol*. 2019; 10: 424.
25. Seddik H.A., Bendali F., Gancel F. et al. *Lactobacillus plantarum* and its probiotic and food potentialities. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2017; 9: 111–22.
26. Bourdichon F., Laulund S., Tenning P. Inventory of microbial species with a rationale: a comparison of the IDF/EFFCA inventory of microbial food cultures with the EFSA Biohazard Panel qualified presumption of safety. *FEMS Microbiol Lett*. 2019; 366: fnz048.
27. Koutsoumanis K., Allende A., Alvarez-Ordóñez A. et al. Scientific opinion on the update of the list of

- QPS—recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017–2019). *EFSA J.* 2020; 18: e05966.
28. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M. i dr. Mikrobiota, intellekt cheloveka i metabolicheskiy sindrom: patogeneticheskiye paralleli [Microbiota, human intelligence and metabolic syndrome: pathogenetic parallels]. *University therapeutic journal.* 2020; 2 (1): 6–16. (in Russian).
 29. Binda S., Hill C., Johansen E. et al. Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1662.
 30. Glushanova N.A., Blinov A.I. Biosovmestimost' probioticheskikh i rezidentnykh laktobatsill [Biocompatibility of probiotic and resident lactobacilli]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga: Materialy VII Slavyano-Baltiyskogo nauchnogo foruma Gastro-2005.* (in Russian).
 31. Bajaj B.K., Claes I.J., Lebeer S. Functional mechanisms of probiotics. *J Microbiol Biotechnol Food Sci.* 2021; 2021: 321–7.
 32. Sharma H., Bajwa J. Potential role and mechanism of probiotics. *Ann Roman Soc Cell Biol.* 2021; 25: 3616–24.
 33. Vanderhoof J.A., Young R.J. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27: 323–32.
 34. Rolfe R.D. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000; 130: 396S–402S.
 35. Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr.* 2019; 10(Suppl. 1): S49–66.
 36. Lambert J., Hull R. Upper gastrointestinal tract disease and probiotics. *Asia Pac J Clin Nutr.* 1996; 5: 31–5.
 37. Ng S., Hart A., Kamm M. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 300–10.
 38. Reque P.M., Brandelli A. Chapter 1 – An introduction to probiotics. In: Brandelli A. editor. *Probiotics.* Cambridge, MA: Academic Press; 2022; 1–17.
 39. Ferreira RDS., Mendonca LABM., Ribeiro CFA. et al. Relationship between intestinal microbiota, diet and biological systems: an integrated view. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022; 62: 1166–86.
 40. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S. et al. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 160–74.
 41. Tsai Y-T., Cheng P-C., Pan T-M. The immunomodulatory effects of lactic acid bacteria for improving immune functions and benefits. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012; 96: 853–62.
 42. dos Santos Freitas A., da Silva Fernandes L.J., Coelho-Rocha N.D. et al. Chapter 16 – Immunomodulatory and antiinflammatory mechanisms of probiotics. In: Brandelli A. editor. *Probiotics.* Cambridge, MA: Academic Press; 2022; 321–41.
 43. Rose E.C., Odle J., Blikslager A.T., Ziegler A.L. Probiotics, prebiotics and epithelial tight junctions: a promising approach to modulate intestinal barrier function. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 6729.
 44. Ohland C.L., Macnaughton W.K. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 298:G807–19.
 45. Miyamoto J., Mizukure T., Park S.B. et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem.* 2015; 290: 2902–18.
 46. Sadiq M.B., Azhar F-U-A., Ahmad I. Probiotic and prebiotic interactions and their role in maintaining host immunity. In: Sayyed R.Z., Khan M. editors. *Microbiome-Gut-Brain Axis: Implications on Health.* Singapore: Springer; 2022: 425–43.
 47. Thihe V.C., Mentor S., Lima CSA. et al. Chapter 3 – The role of probiotics in maintaining immune homeostasis. In: Dwivedi M.K., Amarese N., Sankaranarayanan A., Kemp E.H. editors. *Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases.* Cambridge, MA: Academic Press; 2022: 41–58.
 48. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu funktsional'nykh narusheniy organov pishchevareniya u detey [Recommendations for the diagnosis and treatment of functional disorders of the digestive system in children]. *Rimskiy kriterii IV v otechestvennoy interpretatsii.* (in Russian).
 49. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16(6): 341–52.
 50. Skonieczna-Żydecka K., Marlicz W., Misera A. et al. Microbiome — the missing link in the gut-brain axis: focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12): 521.
 51. Pärtty A., Rautava S., Kalliomäki M. Probiotics on pediatric functional gastrointestinal disorders. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1836.
 52. Gawronska A., Dziechciarz P., Horvath A. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 177–84.
 53. Abbot R.A., Martin A.E., Newlove-Delgado T.V. et al. Recurrent abdominal pain in children: summary evidence from 3 systematic reviews of treatment effectiveness. *JPGN.* 2018; 67(1): 23–33.
 54. Horvath A., Dziechciarz P., Szajewska H. Meta-analysis: Lactobacillus rhamnosus GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 1302–10.
 55. Pirogova Z.I. Optimizatsiya profilaktiki i korrektsii disbiozov u detey s zabolevaniyami zheludoch-

- no-kishechnogo trakta [Optimization of prevention and correction of dysbiosis in children with diseases of the gastrointestinal tract]. *Pediatr.* 2013; 4(1): 21–5. (in Russian).
56. Eftekhari K., Vahedi Z., Kamali Aghdam M. et al. A randomized doubleblind placebo-controlled trial of *Lactobacillus reuteri* for chronic functional abdominal pain in children. *Iran J. Pediatr.* 2015; 25: 2616.
 57. Francavilla R., Miniello V., Magista A.M. et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics.* 2010; 126: 1445–52.
 58. Giannetti E., Maglione M., Alessandrella A. et al. A mixture of 3 bifidobacteria decreases abdominal pain and improves the quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2017; 51: 5–10.
 59. Guandalini S., Magazzu G., Chiaro A. et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 24–30.
 60. Jadresin O., Hojsak I., Misak Z. et al. *Lactobacillus reuteri* DSM17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 925–9.
 61. Sabbi T. The use of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain: a double-blind randomized control trial. *Clinical Nutrition Supplements.* 2011; 6: 198.
 62. Saneian H., Pourmoghaddas Z., Roohafza H. et al. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol Hepatol. Bed. Bench.* 2015; 8: 56–65.
 63. Simon E., Călinoiu L.F., Mitrea L., Vodnar D.C. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome. *Nutrients.* 2021; 13(6): 2112.
 64. Casado-Bedmar M., Keita Å.V. Potential neuro-immune therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2020; 13: 1756284820910630.
 65. Pedersen N., Andersen N.N., Végh Z. et al. Ehealth: Low FODMAP diet vs *Lactobacillus rhamnosus GG* in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(43): 16215–26.
 66. Didari T., Mozaffari S., Nikfar S., & Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015; 21(10), 3072–84.
 67. Lee S.-H., Cho D.-Y., Lee S.-H. et al. A Randomized clinical trial of synbiotics in irritable bowel syndrome: dose-dependent effects on gastrointestinal symptoms and fatigue. *Korean J. Fam. Med.* 2019; 40: 2–8.
 68. Moser A.M., Spindelboeck W., Halwachs B. et al. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Eur. J. Nutr.* 2018; 58: 2767–78.
 69. Szajewska H., Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Bifidobacterium animalis subspecies lactis BB-12* in children. *Postgrad Med.* 2020; 132(5): 441–51.
 70. Tabbers M.M., Benninga M.A. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin. Evid.* 2015; 03: 303.
 71. Tabbers M.M., Di Lorenzo C., Berger M.Y. et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58(2): 258–74.
 72. Depoorter L., Vandenplas Y. Probiotics in Pediatrics. A Review and Practical Guide. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2176.
 73. Sung V., D'Amico F., Cabana M.D. et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018; 141(1): e20171811.
 74. Wadhwa A., Kesavelu D., Kumar K. et al. Role of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on Crying Time Reduction in Infantile Colic and Its Impact on Maternal Depression: A Real-Life Clinic-Based Study. *Clin Pract.* 2022; 12(1): 37–45.
 75. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassan-zadeh A. The efficacy of the prenatal administration of *Lactobacillus reuteri* LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(10): 1619–26.
 76. Simonson J., Haglund K., Weber E. et al. Probiotics for the management of infantile colic: a systematic review. *MCN Am. J. Matern. Child. Nurs.* 2021; 46(2): 88–96.
 77. Foster J.P., Dahlen H.G., Fijan S. et al. Probiotics for preventing and treating infant regurgitation: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2022; 18(1): e13290.
 78. Partty A., Kalliomaki M., Endo A. Compositional development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PloS One.* 2012; 7 (3): e32495.
 79. Ibrahim S.A., Gyawali R., Awaisheh S.S. et al. Fermented foods and probiotics: An approach to lactose intolerance. *J Dairy Res.* 2021; 88(3): 357–65.
 80. Wahlqvist M.L. Lactose nutrition in lactase non-persisters. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015; 24(Suppl 1): S21–5.
 81. Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M. et al. Lactase haplotype frequencies in Caucasians: association with

- the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet.* 1998; 62: 215–23.
82. Catanzaro R., Sciuto M., Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res.* 2021; 89: 23–34.
 83. Shikh E.V., Makhova A.A., Astapovskiy A.A., Perkov A.V. Prospects of probiotic strains of bifidobacteria and enterococcus in treatment and prevention of diseases in gastroenterology. *Vopr Pitan.* 2021; 90(2): 15–25.
 84. Ali M.A., Kamal M.M., Rahman M.H. et al. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future prospectives. *J Food Sci Technol.* 2022; 59(4): 1263–79.
 85. Oak S.J., Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(11): 1675–83.
 86. Leis R., de Castro M.J., de Lamas C. et al. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients.* 2020; 12(5): 1487.
 87. Vitellio P., Celano G., Bonfrate L. et al. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on Gut Microbiota in Patients with Lactose Intolerance and Persisting Functional Gastrointestinal Symptoms: A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Study. *Nutrients* 2019; 11(4): 886.
 88. Luo H., Cao G., Luo C. et al. Emerging pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Res.* 2022; 178: 106146.
 89. Shan Y., Lee M., Chang E.B. The gut microbiome and inflammatory bowel diseases. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 455–68.
 90. Meng D., Sommella E., Salviati E. et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis* is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res.* 2020; 88: 209–17.
 91. Arnold M., Moore S.W., Nadler E.P. Necrotizing enterocolitis. In: Ameh E.A., Bickler S.W., Lakhoo K., Nwomeh B.C., Poenaru D. editors. *Pediatric Surgery: A Comprehensive Textbook For Africa.* Cham: Springer International Publishing; 2020: 727–45.
 92. Mustapha M., Wilson K.A., Barr S. Optimising nutrition of preterm and term infants in the neonatal intensive care unit. *Paediatr Child Health.* 2021; 31: 38–45.
 93. Wang Y., Jagers R.M., Mar P. et al. *Lactobacillus reuteri* in its biofilm state promotes neurodevelopment after experimental necrotizing enterocolitis in rats. *Brain Behav Immun Health.* 2021; 14: 100256.
 94. Limketkai B.N., Akobeng A.K., Gordon M., Adepoju A.A. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7(7): CD006634.