

УДК 615.331.03

Пробиотики и продукты функционального питания

Ю.О. Шульпекова

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО**«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»**Минздравсоцразвития России**Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко*

Probiotics and functional nutrition products

Yu.O. Shulpekova

*State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov**First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development,**Medical faculty, Chair of internal diseases propedeutics**Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology*

Цель обзора. Охарактеризовать лечебно-профилактическое действие пробиотиков, понятие «функционального питания» и его значение в структуре питания человека.

Основное содержание. Лечебные и профилактические эффекты пробиотиков включают повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям кишечника и дыхательных путей, предупреждение и сокращение продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы, лечение запора, уменьшение склонности к atopическим реакциям и др. Применяемые штаммы могут оказывать прямое действие на проницаемость кишечного барьера и звенья иммунитета: повышают выработку иммуноглобулина А, влияют на активность фагоцитов и натуральных киллеров, выработку цитокинов, на сигнальные внутриклеточные молекулы. Некоторые лечебные штаммы снижают риск atopических реакций.

Штаммы, зарекомендовавшие себя как эффективные средства профилактики широко распространенных заболеваний, включают в состав функциональных продуктов питания. Кисломолочный продукт, обогащенный *L. casei* DN-114001 *Imunitass*, в контролируемых клинических исследованиях показал защитный эффект применительно к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям.

The aim of review. To characterize treatment-and-prophylactic effect of probiotics, concept of «functional nutrition» and its value in the pattern of human nutrition.

Main contents. Medical and prophylactic effects of probiotics include increase of resistance to infectious diseases of intestine and respiratory tract, prevention and decrease of diarrhea duration, improvement of lactose tolerance, treatment of constipation, decrease of atopical reactions tendency, etc. Used strains can have direct effect on permeability of intestinal barrier and immunodefence components: increase of immunoglobulin A production, modify activity of phagocytes and natural killers, cytokine production and signaling endocellular molecules. Some medical strains reduce risk of atopical reactions.

Strains, proven as effective agents for prophylaxis of widespread diseases, are added to functional nutrients. Fermented-milk product enriched by *L. casei* DN-114001 *Imunitass*, in controlled clinical studies demonstrated protective effect for the most of common infectious diseases. The probiotic fermented-milk product enriched by *B. animalis* DN-173 010 (*ActiRegularis*), has convincing evidential base for positive effect on frequency of bowel movements.

Conclusion. Application of probiotics has major prospects as «physiologic» and safe method of stimulation of protective body resources. One of the ways to

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко

Shulpekova Yuliya O. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: juliash@mail333.com; Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, 119991, Moscow, str. Pogodinskaya 1, bld 1

Пробиотический кисломолочный продукт, обогащенный *B. animalis* DN-173 010 (ActiRegularis), имеет весомую доказательную базу в отношении положительного влияния на частоту стула.

Заключение. Применение пробиотиков имеет большие перспективы как «физиологичный» и безопасный способ стимуляции защитных резервов организма. Один из путей более широкой «эксплуатации» профилактического действия – включение в состав кисломолочных продуктов для ежедневного потребления.

Ключевые слова: пробиотики, лактобактерии, бифидумбактерии, продукты функционального питания.

provide wider «operation» of preventive effect – is addition to fermented-milk products for daily intake.

Key words: probiotics, lactobacilli, Bifidobacteria, functional nutrition products.

По определению экспертов ВОЗ (FAO/WHO Expert Consultation, 2001), пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватном количестве способствуют улучшению здоровья.

Полезные свойства некоторых микроорганизмов впервые описал Луи Пастер. На пороге XX века эстафету в изучении взаимоотношений микробов и организма «хозяина» принял И.И. Мечников. Он предположил, что долгая жизнь и хорошее здоровье болгарских крестьян – результат потребления кисломолочных продуктов и что кисломолочные бактерии предохраняют кишечник от вредных воздействий. Первые клинические исследования пробиотиков проведены в 1930-х (лечение запора). В 1950-х годах в США лицензирован первый пробиотический продукт.

«Палитра» современных пробиотиков весьма разнообразна. Чаще всего используются микроорганизмы родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. К пробиотикам относят также определенные штаммы кишечной палочки, бифидобактерий, сахаромицет. Ниже приводятся наиболее широко применяемые штаммы пробиотиков (представлены кисломолочные бактерии, обладающие способностью сбраживать сахара, в частности лактозу).

I. ***Lactobacillus* spp.** – *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. lactis*, *L. plantarum*, *L. reuteri*, *L. brevis*.

II. ***Bifidobacterium* spp.** – *B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. thermophilum*, *B. longum*.

III. ***Enterococcus* spp.** – *Ent. faecalis*, *Ent. faecium*.

IV. ***Streptococcus* spp.** – *S. cremoris*, *S. salivarius*, *S. deacetylactis*, *S. intermedius*.

Лечебные и профилактические эффекты пробиотиков, документированные во множестве исследований, включают повышение устойчивости к инфекционным заболеваниям кишечника и дыхательных путей, предупреждение и сокра-

щение продолжительности диареи, улучшение переносимости лактозы, лечение запоров, уменьшение склонности к atopическим реакциям и др. (табл. 1). В некоторых работах показано положительное влияние пробиотиков на артериальное давление, сывороточную концентрацию холестерина, продукцию веществ с проканцерогенным действием [11, 40, 67].

Лечебные штаммы могут оказывать прямое влияние на проницаемость кишечного барьера и звенья врожденного и приобретенного иммунитета (см. рисунок). Адгезия микроорганизмов к клеточной поверхности – важное, но не обязательное условие действия пробиотика на лимфоидную ткань и эпителий. Доказано, что пробиотики могут оказывать влияние, вплотную не контактируя со слизистой оболочкой или за счет проникновения внутрь клеток [18]. Целые микроорганизмы, структурные компоненты, в том числе ДНК и полисахариды стенки, а также метаболиты (белки, продукты ферментации) могут влиять на клеточные сигнальные молекулы (NF-κB, PPAR-γ, ферменты протеасом).

Влиянию пробиотиков на звенья врожденного и адаптивного иммунитета посвящено несколько научных обзоров последних лет [11, 18]. Важнейшую роль кишечной микрофлоры в формировании иммунитета еще в период новорожденности подчеркивает тот факт, что дети, получающие искусственное вскармливание и имеющие измененный микробный состав, чаще страдают от проявлений иммунологической недостаточности с пониженной продукцией иммуноглобулина А (IgA). В этих условиях избыточная продукция IL-4 способствует закреплению доминанты гуморального звена иммунитета, повышенной выработке IgE и гиперчувствительности замедленного типа [17]. У взрослых *in vivo* показана способность пробиотиков повышать продукцию секреторного IgA и циркулирующих иммуноглобулинов, активировать макрофаги, снижать продукцию провоспалительных цитокинов.

Таблица 1

Доказанные эффекты некоторых пробиотиков [по 52]

Микроорганизмы	Полезное действие
<i>Bifidobacterium spp.</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus sp.</i>	Снижение частоты некротизирующего колита Уменьшение продолжительности острой диареи Лечение паучита (при назначении микробной смеси) Улучшение переносимости лактозы Профилактика антибиотикоассоциированной диареи Улучшение показателей местной иммунной защиты, секреции слизи
<i>L. acidophilus</i>	Уменьшение диареи после радиотерапии на область таза Снижение частоты развития полипов и рака толстой кишки в эксперименте на животных Предотвращение урогенитальной инфекции <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Снижение уровня холестерина в крови
<i>L. plantarum</i>	Уменьшение частоты диареи у детей Снижение выраженности экспериментального колита, паучита, проявлений избыточного бактериального роста у детей Уменьшение выраженности вздутия, боли и запора при синдроме раздраженного кишечника Улучшение показателей иммунитета у детей, пораженных ВИЧ
<i>L. reuteri</i>	Уменьшение продолжительности острого гастроэнтерита, диареи
<i>L. rhamnosus</i>	Стимуляция клеточного иммунитета у здоровых взрослых
<i>L. salivarius</i>	Подавление или эрадикация <i>Helicobacter pylori</i> в культуре клеток и в модели на животных за счет продукции молочной кислоты
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Уменьшение вероятности рецидива диареи, ассоциированной с инфекцией <i>Clostridium difficile</i> Снижение риска и продолжительности антибиотикоассоциированной диареи (за счет влияния на <i>Clostridium difficile</i> и <i>Klebsiella</i>) Уменьшение продолжительности острого гастроэнтерита Снижение выраженности функциональной диареи

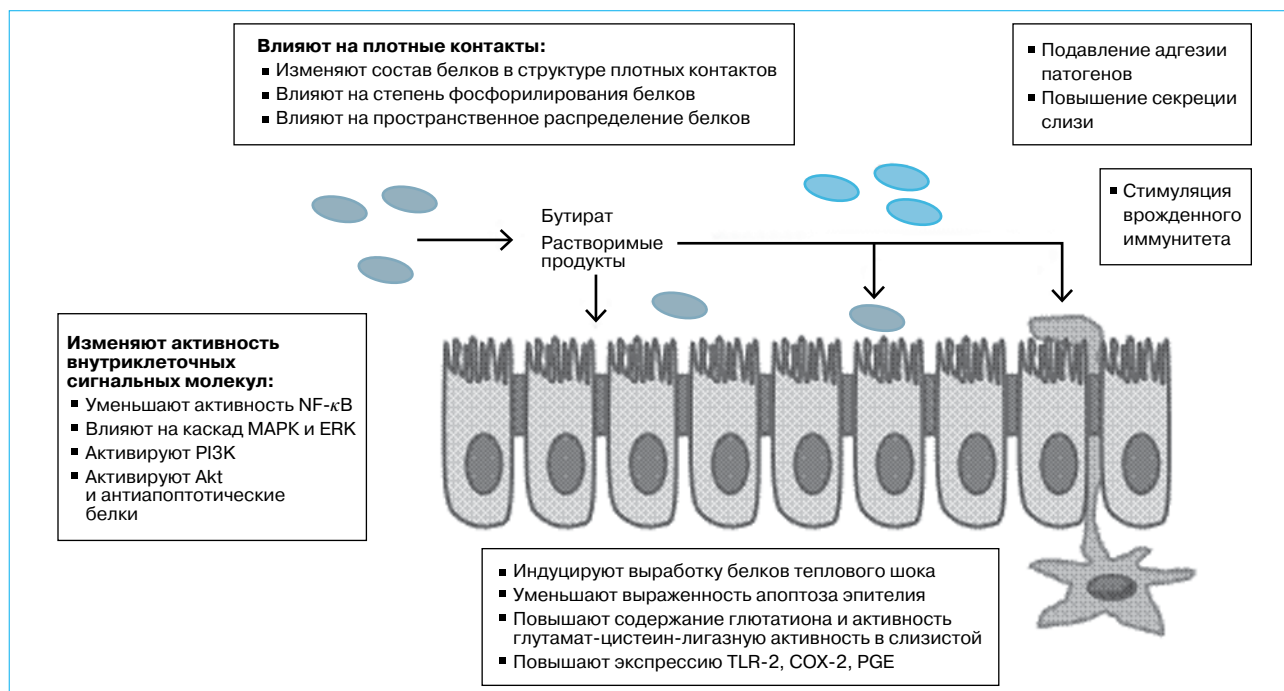
Влияние на синтез цитокинов и фагоцитоз. Фагоцитоз — инициальное звено воспаления и иммунитета. Лактобациллы (в частности, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. rhamnosus*) усиливают фагоцитарную активность лейкоцитов, активируют продукцию макрофагов [35, 58, 69]. *L. acidophilus* и *B. lactis* повышают фагоцитарную активность в отношении *E. coli* и активность натуральных киллеров [13].

Интересно, что пробиотики, например *L. rhamnosus GG*, *L. gasseri* (PA16/8), *B. bifidum* (MP20/5), *B. longum* (SP07/3), по-разному влияют на секрецию цитокинов и фагоцитоз у здоровых лиц и у пациентов с сенсибилизацией к определенным аллергенам. Лактобациллы и бифидобактерии *in vitro* сильно подавляют продукцию IL-4 и IL-5, стимулированную воздействием аллергена, и существенно слабее — вызванную стандартными стимулами [26]. Стимулирующее влияние на фагоцитоз у здоровых лиц и его подавление у пациентов с аллергией на белки молока показаны для *L. acidophilus La1* и *L. rhamnosus GG* [57]. Таким образом, действие пробиотиков во многом определяется текущим состоянием иммунитета.

Стимуляция фагоцитоза, очевидно, важна для профилактики и лечения инфекционной диареи и снижения проницаемости кишечного барьера. Однако при ведении пациентов с аутоиммунной патологией и чрезмерно активным воспалительно-деструктивным ответом могут оказаться полезными штаммы, уменьшающие активность фагоцитоза и продукцию провоспалительных веществ. Гомогенаты, приготовленные из штаммов *L. rhamnosus GG*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* и *S. salivarius subsp. thermophilus*, уменьшают активацию мононуклеарных фагоцитов под действием фитогемагглютина. Возможно, на этой основе будет разработан препарат для лечения воспалительных заболеваний кишечника [38].

В большинстве работ указывается, что при приеме пробиотиков уменьшается содержание провоспалительных цитокинов в кишечной стенке. Отмечается снижение 1-антитрипсина в кале, эозинофильного протеина X в моче, TNF- α [33].

In vitro установлено, что некоторые штаммы кисломолочных бактерий индуцируют высвобождение провоспалительных цитокинов — TNF- α и IL-6 [18, 51]. Это, однако, нельзя однозначно оценивать как негативный эффект. Названные цитокины стимулируют фагоцитоз и в определенных условиях



Некоторые аспекты влияния пробиотиков на состояние кишечного барьера (по [52, 53])

NF- κ B (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор κ B, ERK (extracellular signal-regulated kinases) – внеклеточные сигнал-регулируемые киназы, MAPK (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемые протеин киназы, PI3K (phosphoinositol-3-kinase) – фосфоинозитол-3-киназа, TLR-2 (toll-like receptor-2) – toll-подобный рецептор-2, COX-2 (cyclooxygenase-2) – циклооксигеназа-2, PGE (prostaglandine E) – простагландин E

повышают регенераторный потенциал клеток; IL-6 подавляет продукцию активного провоспалительного цитокина IL-1. G. Pagnini и соавт. показали, что у мышей при назначении смеси VSL#3 (*B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. plantarum*, *S. salivarius subsp. thermophilus*) одновременно с повышением продукции TNF- α отмечается улучшение течения хронического воспалительного процесса в кишечнике и снижается проницаемость кишечного барьера [52].

Влияние на продукцию иммуноглобулинов. Один из важнейших аспектов действия пробиотиков заключается в стимуляции плазматических клеток собственной пластинки слизистой оболочки и повышении выработки IgA. Последний вырабатывается в форме димера, затем связывается с иммуноглобулиновым рецептором, синтезирующимся эпителием, и транспортируется на поверхность слизистой оболочки. В момент выхода в просвет рецептор частично расщепляется и в составе IgA остается лишь его фрагмент, который называют секреторным компонентом. Секреторный компонент придает молекуле IgA устойчивость к действию протеолитических ферментов. Таким образом, секреторный IgA можно рассматривать как продукт кооперации плазматических и эпителиальных клеток.

IgA проявляет высокую способность к нейтрализации вирусов и бактерий как на поверх-

ности слизистой, так и в подслизистой основе, с последующим выведением в просвет. Большинство видов лактобацилл (в частности, *L. acidophilus*) и бифидумбактерий стимулируют выработку IgA в кишечнике (общего IgA и IgA, нейтрализующего определенные микроорганизмы). Многие штаммы влияют на содержание IgA в крови [36, 46]. У детей пробиотики способствуют возрастанию активности циркулирующих антитело-продуцирующих клеток, вырабатывающих иммуноглобулины классов A, M, G [34, 36, 42, 63].

Сила действия пробиотиков на иммунную систему, по-видимому, существенно зависит от условий микроокружения. Например, при выращивании *L. reuteri*, *L. coryneformis*, *L. collinoides*, *L. hilgardii* в анаэробных условиях в присутствии глицерина бактерии вырабатывают β -гидроксипропиональдегид (3-НПА). Это вещество и его метаболиты обладают антимикробным и иммуномодулирующим действием, клиническим проявлением которого служит уменьшение выраженности экземы [15].

Влияние на состояние кишечного барьера. Кишечный барьер состоит из эпителия, муцинов, IgA. Целостность кишечного барьера имеет абсолютное значение для здоровья, ее нарушение играет роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, болезни «трансплантат против хозяина», сахарного диабета 1-го типа, целиакии, септических осложнений и полиорганной недо-

статочности [9, 44]. Пробиотики снижают проницаемость кишечного барьера за счет стимуляции выработки слизи и IgA, повышения жизнеспособности эпителиоцитов и плотности межклеточных контактов.

Пробиотики могут **повышать выработку внутриклеточных защитных молекул**, таких как белки теплового шока (heat stress proneins, HSP) [25, 71]. Функция HSP заключается в контроле и коррекции структуры других внутриклеточных белков, поддержании общего гомеостаза, кротовотока, проявляют они и антиканцерогенное действие.

Пробиотики способны **уменьшать гибель (апоптоз) клеток эпителия** под действием цитотоксических факторов, а также **снижать проницаемость межклеточных контактов**. *L. rhamnosus* GG и вырабатываемые ею вещества посредством действия на фосфатидил-3-киназу и фермент Akt угнетают митоген-активируемый протеинкиназный каскад, ведущий клетку к апоптозу [74, 75]. *L. plantarum* 299v повышает экспрессию белков-ингибиторов апоптоза HIAP2/cIAP [22]. Для *B. bifidum* в экспериментальной модели некротизирующего колита описана способность существенно уменьшать апоптоз эпителия благодаря повышению экспрессии *toll-подобного рецептора-2* (TLR-2), *циклооксигеназы-2* (COX-2) и *простагландина E* (PGE). Экспериментальное подавление COX-2 уменьшает выраженность защитного эффекта [39]. *S. thermophilus* и *L. acidophilus* повышают выживаемость эпителиальных клеточных линий при воздействии энтероинвазивной кишечной палочки. Это сопровождается уплотнением межклеточных контактов (фосфорилированием актина, белка ZO-1, актинина, окклюдина), активацией защитных белков p38, ERK, фосфатидил-3-инозитолкиназы, каскада JNK [62]. Сходное действие описано для *L. rhamnosus* и *B. lactis* [48].

В некоторых случаях лечебное действие оказывает межклеточная среда пробиотиков. Так, среда смеси VSL#3 повышает жизнеспособность эпителия *in vitro*. Этот эффект наиболее выражен у *B. infantis* и ее межклеточной среды [23, 45]. *L. plantarum* MB452 влияет на экспрессию генов, ответственных за структуру плотных контактов, в том числе окклюдина и белков цитоскелета, тубулина и протеасом [7]. *E. coli* Nissle 1917, а также ее межклеточная среда и липополисахарид стенки также оказывают положительное влияние на межклеточные контакты.

Разрушительное влияние провоспалительных цитокинов на межклеточные контакты не проявляется при предварительной обработке клеток *B. infantis*, *S. salivarius* subsp. *thermophilus*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GG, VSL#3 [44]. В моделях острого панкреатита предварительное назначение подопытным животным смеси пробиотиков — *L. acidophilus* (W70), *L. casei* (W56),

L. salivarius (W24), *L. lactis* (W58), *B. bifidum* (W23), *B. lactis* (W52) — оказывало защитное действие против окислительного повреждения кишечного барьера и транслокации бактерий [43].

Другие неиммунологические механизмы защиты кишечного барьера. Пробиотики способствуют выработке муцина, органических кислот и других веществ с антимикробной активностью, нейтрализуют токсины, вырабатываемые патогенными микроорганизмами. Один из важных механизмов действия пробиотиков — конкуренция за питательную среду, колонизация и вытеснение патогенов из биопленки на поверхности слизистой оболочки. Последнее характерно для штаммов с высокой способностью к адгезии, имеющих ворсинки для прикрепления к эпителию. Некоторые штаммы конкурируют с патогенами за связывание с лектиновыми рецепторами. Пробиотики также экспрессируют молекулы MAMP (microorganism-associated molecular patterns), связывающиеся с теми же рецепторами, что и патогены [37, 44]. Стимуляция секреции слизи препятствует, кроме того, адгезии патогенов [44]. *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* и *B. lactis* нарушают шеддинг ротавируса [65, 66].

Вследствие миграции иммунокомпетентных клеток реакции в лимфоидной ткани кишечника оказывают **влияние на состояние других слизистых оболочек** — дыхательных путей, слезных, слюнных, молочных желез.

U. Gluck и соавт. показали, что ежедневный 3-недельный прием кисломолочного продукта, содержащего *L. rhamnosus* GG, *Bifidobacterium* sp., *L. acidophilus* и *S. salivarius* subsp. *thermophilus*, уменьшает степень колонизации слизистой носа патогенными бактериями — *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*, гемолитическими стрептококками. При употреблении обычного йогурта такого эффекта не получено [27].

Патогенез аллергических болезней (бронхиальной астмы, атопической экземы, аллергического ринита), а также воспалительных болезней кишечника связывают с нарушенной функцией кишечного барьера. Установлено, что пробиотики могут уменьшать выраженность системных реакций гиперчувствительности [35]. Разрабатывается способ профилактики атопических реакций со стороны дыхательных путей у детей в группе высокого риска. При таком подходе планируется назначать *L. rhamnosus* GG матери в пренатальном периоде и/или новорожденному. Предварительные результаты свидетельствуют об уменьшении высвобождения провоспалительных цитокинов, снижении уровня циркулирующего IgE и повышении концентрации IgA в крови.

На основе штаммов пробиотиков с доказанной эффективностью в лечении определенных заболеваний разрабатываются лекарственные препараты. Их назначают по показаниям, и ход лечения должен контролировать врач [60].

Таблица 2

Actimel снижает частоту, тяжесть и длительность острых
кишечных инфекций у детей и взрослых

Условия исследования	Эффект	Источник
• 287 детей в возрасте 3–36 мес • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — желированное молоко • Группа 3 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прерывистый прием на протяжении полугода	В группе 3: значительное снижение продолжительности острой диареи в зимний период	56
• 75 детей в возрасте 6 мес–5 лет • Группа 1 — термизированный йогурт • Группа 2 — индийский кисломолочный напиток <i>Dahi</i> • Группа 3 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием 3 раза в сутки при нахождении в стационаре	В группе 3: значительное снижение продолжительности острой диареи	6
• 928 детей в возрасте 6–24 мес • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием в течение 12 нед	В группе 2: значительное снижение риска кишечной инфекции, частоты выявления антигена ротавируса в кале, повышение содержания лактобактерий в толстой кишке	55
• 85 детей в возрасте 3–8 лет • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием на фоне кишечной инфекции	В группе 2: уменьшение симптомов токсикоза и диареи. Нормализация содержания лактобактерий, снижение числа стафилококков, клостридий и энтерококков в кале	2
• 541 взрослый здоровый доброволец • Группа 1 — йогурт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • 6 дней в неделю в летний сезон	Снижение заболеваемости и сокращение продолжительности диареи (статистически незначимо)	59

Штаммы, зарекомендовавшие себя как эффективные средства профилактики широко распространенных заболеваний и состояний (например, острых респираторных, кишечных инфекций, гиперхолестеринемии, запора), нередко включают в состав функциональных продуктов питания.

Международная организация — Академия питания и диетологии (Academy of Nutrition and Dietetics, ADA) определяет «функциональные продукты» как обычные или обогащенные специальными компонентами продукты питания, которые способны оказывать положительный эффект на здоровье при регулярном употреблении. ADA подразделяет их на 4 категории: 1) обычные пищевые продукты, 2) модифицированные пищевые продукты (обогащенные определенными компонентами), 3) продукты (смеси) для лечебного питания («medical foods»), 4) продукты специального диетического назначения.

К категории **обычных пищевых продуктов** как разряду функционального питания относится большая часть свежих овощей и фруктов, так как они богаты растительными волокнами и различными соединениями (ликопеном, лютеином и др.).

Модифицированные продукты создаются на основе натуральных, но обогащены полезными компонентами. Это, например, апельсиновый сок, обогащенный кальцием, хлеб, обогащенный фолиевой кислотой, маргарин с растительными стеролами, энергетические напитки с травами, кисломолочные продукты с пробиотиками.

Продукты (смеси) для лечебного питания предназначены для употребления или энтерального введения под контролем врача. Их назначение — специфическое диетическое лечение заболеваний, для которых установлены определенные пищевые потребности.

Продукты специального диетического назначения в отличие от категории «medical foods» доступны в широкой продаже и их потребление не требует контроля со стороны врача. Эти продукты соответствуют диете при таких болезнях, как целиакия, непереносимость лактозы, ожирение. К этой же категории относятся продукты для детского питания.

Философия «функционального питания» начала формироваться в Японии в середине XX века.

Таблица 3

Actimel сокращает частоту и продолжительность острых респираторных инфекций

Условия исследования	Эффект	Источник
• 360 человек старше 60 лет • Группа сравнения: не получали кисломолочного продукта • Прием по 100 мл 2 раза в день на протяжении 3 нед	Уменьшение длительности заболевания на $\approx 20\%$, снижение выраженности лихорадки	72
• 399 детей в возрасте 3–8 лет • Контроль: показатели перед началом исследования • Прием по 100 мл в день с февраля по апрель (6 нед)	Существенное сокращение числа инфекций респираторного тракта в зимний период	1
• 251 ребенок в возрасте 3–12 лет • Группа 1 — плацебо • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием по 2 бутылочки в день на протяжении 20 нед	Снижение частоты острых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония) на 17%	16
• 638 детей в возрасте 3–6 лет • Группа 1 — плацебо • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> • Прием по 1 бутылочке 90 дней	Уменьшение частоты распространенных инфекционных заболеваний на 19%: • за счет острых кишечных инфекций — на 24%, • за счет инфекций верхних дыхательных путей — на 18%	50
• 1072 участника пожилого возраста (средний возраст 76 лет) • Группа 1 — молочный продукт • Группа 2 — кисломолочный продукт, обогащенный <i>L. casei Imunitass</i> (100 мл) • Прием по 200 г в день в течение 3 мес; двойной слепой дизайн	Снижение продолжительности распространенных инфекционных заболеваний, особенно отчетливо для инфекций верхних дыхательных путей	27

Предпосылкой к этому послужило снижение потребности в калориях у современного человека и соответственно опасность недостаточного поступления в организм необходимых элементов (клетчатки, металлов, ненасыщенных жирных кислот, витаминов и пр.). К настоящему моменту в США и большинстве государств Европы создано множество продуктов функционального питания. В некоторых странах существуют государственные органы контроля за их оборотом. В качестве такого упорядоченного, научного и одновременно практичного подхода следует привести требования, предъявляемые к продуктам функционального питания Food and Drug Administration (FDA). Согласно им, на этикетках обогащенных пищевых продуктов должна быть размещена информация о содержании важнейших питательных компонентов и о влиянии специальных включений на функции организма в доступных населению формулировках. Допускается включать описательные термины типа «не содержащий глутена», «содержащий пониженное количество натрия». Влияние

специальных добавок на здоровье должно быть подтверждено в клинических испытаниях [30, 73]. Для продуктов, содержащих в своем составе пробиотики, должно быть гарантировано сохранение оптимальной дозы микроорганизмов в течение всего срока хранения. Обязательное условие — указание телефона «горячей линии» или сайта в Интернете для получения информации или сообщения о нежелательных явлениях.

Рынок функциональных продуктов в России только начинает развиваться и можно увидеть немало примеров того, что продукты, представленные как «функциональные», «пробиотические», не соответствуют требованиям современной мировой практики.

Среди населения большой популярностью пользуются кисломолочные продукты, потребляемые многими ежедневно. На их основе создают обогащенные пробиотиками продукты функционального питания, совмещая таким образом полезные свойства молока и подходящие условия для выживания пробиотического штамма.

Кисломолочный продукт Actimel обогащен пробиотическим штаммом *L. casei* DN-114001 Imunitass. Продукт содержит также *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *S. salivarius subsp. thermophilus* — культуры, применяющиеся для закваски.

Кисломолочный продукт, обогащенный *L. casei* DN-114001 Imunitass, прошел ряд контролируемых клинических испытаний, в которых показано защитное действие в отношении наиболее распространенных инфекционных заболеваний кишечника и дыхательных путей у детей и взрослых. В табл. 2 и 3 представлены ссылки на отдельные работы. Стоит обратить внимание, что продукт показал свою эффективность в самых уязвимых возрастных группах — у детей первого года жизни и пожилых. Некоторые исследования организованы как двойные слепые, плацебо-контролируемые; в роли плацебо использовался йогурт на обычной закваске и не обогащенный пробиотиками.

Показано также, что прием Actimel позволяет достичь более высокого показателя эрадикации инфекции *H. pylori* у детей при проведении стандартной тройной терапии [69]. Употребление его в период антибактериальной терапии и в течение 1 нед после ее завершения у пожилых снижает риск антибиотикоассоциированной диареи (12% против 34% в группе плацебо) и риск инфекции *Clostridium difficile* [32].

По наблюдениям А.И. Парфенова и соавт., включение Actimel в рацион пациентов с синдромом раздраженного кишечника в течение 14 дней сопровождалось уменьшением выраженности основных симптомов, снижением содержания провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке кишечника; отмечалось также повышение уровня секреторного IgA в слюне [3].

По данным В.Е. Радзинского и И.М. Ордянец, Actimel оказывает положительное влияние на микробиоценоз кишечника и влагалища, что способствует поддержанию адекватного pH, повышает концентрацию sIgA [4].

Вакцинация против гриппа рекомендуется для пожилых людей во многих странах, но выработка антител в этом возрасте может быть снижена. Результаты исследований J.T. Aubin и соавт., T. Voge и соавт., D. Merenstein дают основание заключить, что Actimel повышает выработку антител в ответ на противогриппозную вакцинацию пожилых [10, 12, 50]. Продолжительность его приема в этих исследованиях составляла до 13 нед.

В нескольких работах оценивалось влияние потребления Actimel на лабораторные показатели иммунитета. У пациентов зрелого возраста отмечено существенное повышение функциональных резервов моноцитов [53]. У спортсменов, регулярно употребляющих Actimel, уменьшается риск резкого снижения содержания NK-клеток после

интенсивных физических нагрузок [61]. Actimel способствует увеличению количества лимфоцитов в крови и предотвращает падение числа NK-клеток в условиях психологического стресса [47]. Ежедневное употребление этого пробиотического продукта способствует снижению риска развития инфекций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта у рабочих ночных смен; при этом наблюдается повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов и NK-клеток в крови [28].

Еще один пробиотический продукт функционального питания, соответствующий современным требованиям по эффективности и имеющий весомую доказательную базу, — кисломолочный продукт, обогащенный *B. animalis* DN-173 010 (ActiRegularis) под торговым названием Activia. Штамм *ActiRegularis* способен оказывать умеренное послабляющее действие. Положительное влияние на частоту и консистенцию стула при регулярном приеме Activia в течение нескольких дней—недель показано во множестве работ: в лечении запора у взрослых с функциональными заболеваниями кишечника, запора с замедленным транзитом у пожилых, запора в детском возрасте [6, 14, 20, 21, 49, 70]. По-видимому, наиболее полное действие *ActiRegularis* реализуется при запоре с замедленным транзитом.

Безопасность. При разработке новых препаратов пробиотиков требуется строгая оценка их переносимости. Нежелательные явления не обязательно связаны с превышением дозы, в большей степени они обусловлены повышением проницаемости кишечного барьера и иммунодефицитом. Необходимо учитывать профиль безопасности каждого штамма, взвешивать возможный риск и пользу их назначения [31]. Зарегистрированы случаи бактериемии и сепсиса, связанные с применением лактобацилл, инфекции при применении *Bifidobacterium* [8, 19, 41]. В материалах ВОЗ указывается, что документированные случаи корреляции между системными инфекциями и употреблением пробиотиков обнаруживаются не часто, и все — при наличииотягощающих заболеваний [24].

Заключение

Применение пробиотиков с целью лечения и профилактики имеет большие перспективы, пожалуй, как наиболее «физиологичный» и безопасный способ стимуляции защитных резервов организма. Эффективность и популярность продуктов функционального питания, обогащенных пробиотиками, подчеркивают важность подобных бактерий для хорошего самочувствия и побуждают человека задуматься о собственной ответственности за здоровье.

Список литературы

1. Горелов АВ, Усенко ДВ. Влияние пробиотического продукта «Актимел» на состояние здоровья детей. Вопросы современной педиатрии. 2003; 4(2):87–90.
1. Gorelov A.V., Usenko D.V. Effect of probiotic product «Actimel» on state of health of children. Issues of modern pediatrics. 2003; 4(2):87–90.
2. Горелов АВ, Усенко ДВ, Елезова ЛИ, и др. Использование пробиотических продуктов в лечении кишечных инфекций у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005; 2 (4):47–52.
2. Gorelov AV, Usenko DV, Elezova LI, et al. Application of probiotic products in treatment of intestinal infections at children. Issues of modern pediatrics. 2005; 2(4):47–52.
3. Парфенов АИ, Ручкина ИН, Царегородцева ТМ, Серова ТИ. Клиническая эффективность продукта питания «Актимел» у больных синдромом раздраженного кишечника с преобладанием поносов. Эксперим клин гастроэнтерол. 2005; 5:45–52.
3. Parfenov AI, Ruchkina IN, Tsaregorodtseva TM, Serova TI. Clinical efficacy of nutrient «Actimel» in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Eksperim klin gastroenterol. 2005; 5:45–52.
4. Радзинский ВЕ, Ордианц ИМ. Роль Actimel в восстановлении нарушенного микробиоценоза половых органов беременных. Фарматека. 2006; 2:62–5.
4. Radzinsky VE, Ordiansky IM. The role of Actimel in restoration of microbiocenosis disorders of genitalia in pregnant women. Farmateka. 2006; 2:62–5.
5. Agarwal SK, Bhasin SK. Feasibility studies to control acute diarrhoea in children by feeding fermented milk preparations Actimel and Indian Dahi. Eur J Clin Nutr. 2002 Dec;56 Suppl 4:56–9.
6. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation // Aliment Pharmacol Ther. 2008 Sep 17 [Epub. ahead of print].
7. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. BMC Microbiol. 2010; 10:316.
8. Arpi M, Vancanneyt M, Swings J, Leisner JJ. Six cases of lactobacillus bacteraemia: Identification of organisms and antibiotic susceptibility and therapy. Scand J Infect Dis. 2003; 35 (6–7):404–8.
9. Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. Gut. 2006; 55:1512–20.
10. Aubin JT, Remigy M, Verseil L, et al. Пробиотический ферментированный молочный продукт усиливает иммунный ответ на противогриппозную вакцинацию у пожилых людей/ Международном конгрессе по иммунологии (ICI), Рио-де-Жанейро, Бразилия, август 2007 г.
11. Bodera P., Chcialowski A. Immunomodulatory Effect of Probiotic Bacteria. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. 2009; 3:58–64.
12. Boge T, Remigy M, Vaudaine S, et al. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. Vaccine. 2009 Sep 18; 27 (41):5677–84.
13. Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, et al. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses. Eur J Clin Nutr. 2000; 54:849–55.
14. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. World J Gastroenterol. 2010; 16 (1):69–75.
15. Claisse O, Lonvaud-Funel A. Primers and a specific DNA probe for detecting lactic acid bacteria producing 3-hydroxypropionaldehyde from glycerol in spoiled ciders. J Food Prot. 2001; 64 (6):833–7.
16. Cobo Sanz JM, Mateos JA, Munoz Conejo A. Effect of Lactobacillus casei on the incidence of infectious conditions in children. Nutr Hosp. 2006; 21 (4):547–51.
17. Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: An epidemic in the absence of infection? Science. 1997; 275:41–2.
18. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, et al. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. Curr Issues Mol Biol. 2008; 10 (1):37–54.
19. Denholm J, Horne K, McMahon J, et al. Yoghurt consumption and damaged colonic mucosa: A case of Lactococcus lactis liver abscess in an immunocompetent patient. Scand J Infect Dis. 2006; 38:739–41.
20. De Paula JA, Carmuega E, Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation. Acta Gastroenterol. Latinoam. 2008; 38 (1):16–25.
21. Drouault-Holowacz S, Bieuelet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32 (2): 147–52.
22. Dykstra NS, Hyde L, Adawi D, et al. Pulse Probiotic administration induces repeated small intestinal MUC3 expression in rats. Pediatr Res. 2011; 69:206–11.
23. Ewaschuk J, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from Bifidobacterium infantis enhance epithelial cell barrier function. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 295:1025–34.
24. Food and Agriculture Organization, World Health Organization. The Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. FAO/WHO Report No. 4-30-2002.
25. Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, et al. The Bacillus subtilis quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. Cell Host Microbe. 2007; 1:299–308.
26. Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, et al. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. Immunobiology. 2008; 213 (8):677–92.
27. Gluck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, and beta-hemolytic streptococci). Am J Clin Nutr. 2003; 77:517–20.
28. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A, et al. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. J Am Coll Nutr. 2010; 29 (5):455–68.
29. Guillemard E, Tondu F, Lacoïn F, Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. Br J Nutr. 2010 Jan; 103 (1):58-68.
30. Hasler CM, Brown AC. Academy of Nutrition and Dietetics. «Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: functional foods.» J Am Diet Assoc. 2009 Apr;109 (4):735-46.
31. Hatakka K, Saxelin M. Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases – Clinical evidence. Curr Pharm Des. 2008; 14 (14):1351–67.
32. Hickson M, D'Souza A, Muthu N, et al. Use of probiotic Lactobacillus preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ. 2007; 335:80–5.
33. Isolauri E. Studies on Lactobacillus GG in food hypersensitivity disorders. Nutr Today Suppl. 1996; 31:285–315.
34. Isolauri E, Joensuu J, Suomalainen H, et al. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. Vaccine. 1995; 13:310–2.
35. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, et al. Probiotics: effects on immunity. Am J Clin Nutr. 2001; 73 (2 Suppl): 444–50.
36. Kaila M, Isolauri E, Soppa E, et al. Enhancement of

- the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res*. 1992; 32:141–4.
37. *Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S*, et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human-mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106:17193–8.
 38. *Kankaanpää P, Sütas Y, Salminen S, Isolauri E*. Homogenates derived from probiotic bacteria provide down-regulatory signals for peripheral blood mononuclear cells. *Food Chem*. 2003; 83:269–77.
 39. *Khailova L, Mount PSK, Arganbright KM*, et al. *Bifidobacterium bifidum* reduces apoptosis in the intestinal epithelium in necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010; 299:1118–27.
 40. *Kiessling G, Schneider J, Jahreis G*. Long term consumption of fermented dairy products over 6 months increases HDL cholesterol. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(9):843–9.
 41. *Lenoir-Wijnkoop I, Sanders ME, Cabana MD*, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutr Rev*. 2007; 65(11):469–89.
 42. *Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY*, et al. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1994; 10:55–63.
 43. *Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandstrom PA*, et al. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS ONE*. 2009; 4:4512.
 44. *Madsen KL*. Enhancement of Epithelial Barrier Function by Probiotics. *J Epithelial Biol. Pharmacol*. 2012; 5 (Suppl 1-M8):55–9.
 45. *Madsen K, Cornish A, Soper P*, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001; 12:580–91.
 46. *Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M*, et al. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995; 20:333–9.
 47. *Marcos A*, et al. The effect of milk fermented by yogurt cultures plus *Lactobacillus casei* DN 114-001 on the immune response of subjects under academic examination stress. *Eur J Nutr*. 2004 Dec; 43(6):381–9.
 48. *Mathias A, Duc M, Favre L*, et al. Potentiation of polarized intestinal Caco-2 cell responsiveness to probiotics complexed with secretory IgA. *J Biol Chem*. 2010; 285:33906–13.
 49. *Meance S*, et al. Recent advance in the use of functional foods: Effect of the commercial fermented milk with *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 and yogurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb. Ecology Health Dis*. 2003; 15:15–22.
 50. *Merenstein D, Murphy M, Fokar A*, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul; 64(7):669–77.
 51. *Meyer AL, Elmadfa I, Herbacek I, Micksche M*. Probiotic, as well as conventional yogurt, can enhance the stimulated production of proinflammatory cytokines. *J Hum Nutr Diet*. 2007; 20(6):590–8.
 52. *Pagnini C, Saeed R, Bamias G*, et al. Probiotics promote gut health through stimulation of epithelial innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107:454–9.
 53. *Parra D, Martinez de Morentin B, Cobo JM*, et al. Monocyte function in healthy middle-aged people receiving fermented milk containing *Lactobacillus casei*. *J Nutr Health Aging*. 2004; 8(4):208–11.
 54. *Parvez S, Malik KA, AhKang S, Kim H-Y*. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006; 100:1171–85.
 55. *Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER*, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Prac*. 2000; 54(9):568–71.
 56. *Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER*, et al. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Prac*. 1999; 53(3):179–84.
 57. *Pelto L, Isolauri E, Lilius EM*, et al. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28(12):1474–9.
 58. *Pelto L, Salminen S, Lilius EM*, et al. Milk hypersensitivity – key to poorly defined gastrointestinal symptoms in adults. *Allergy*. 1998; 53:307–10.
 59. *Pereg D*, et al. The effect of fermented yogurt on the prevention of diarrhea in a healthy adult population. *Am J Infect Control*. 2005 Mar; 33(2):122–5.
 60. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organisation, 2008. Интернет-сайт http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/19_probiotics_prebiotics.pdf.
 61. *Pujol P*, et al. The effect of fermented milk containing *Lactobacillus casei* on the immune response to exercise. *Training and Rehab*. 9:209–23.
 62. *Resta-Lenert S, Barrett KE*. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC). *Gut*. 2003; 52:988–97.
 63. *Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H*, et al. Effect of probiotics and breastfeeding on the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus/enterococcus* microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr*. 2005; 147:186–91.
 64. *Rochet V*, et al. Effects of orally administered *Lactobacillus casei* DN-114 001 on the composition or activities of the dominant faecal microbiota in healthy humans. *Br J Nutr*. 2006; 95:421–9.
 65. *Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M*, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21:411–6.
 66. *Saavedra JM, Bauman NA, Oung I*, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994; 344:1046–9.
 67. *Salca S, Villena J, Alvarez S*. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: Impact on intestinal and respiratory infections. *Int J Food Microbiol*. 2010; 141(1–2):82–9.
 68. *Schiffman EJ, Rochat F, Link-Amster H*, et al. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci*. 1994; 78:491–7.
 69. *Sykora J, Malan A, Zahlava J*, et al. Gastric emptying of solids in children with *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative non-ulcer dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:246–52.
 70. *Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG*, et al. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatr*. 2009; 18(9):22.
 71. *Tao Y, Drabik KA, Waypa TS*, et al. Soluble factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 290:1018–30.
 72. *Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antone JM*. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomized, controlled pilot study. *J Nutr Heal Agin*. 2003; 2(7):75–7.
 73. U.S. Food and Drug Administration. «Claims That Can Be Made for Conventional Foods and Dietary Supplements». Accessed August 16, 2011. Интернет-сайт <http://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/LabelClaims/ucm111447.htm>.
 74. *Yan F, Cao H, Cover TL*, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology*. 2007; 132:562–75.
 75. *Yan F, Polk DB*. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem*. 2002; 277:50959–65.