

УДК 616.34-008.87

Кисломолочные бактерии: роль в регуляции кишечной перистальтики

Ю.О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

Fermented-milk bacteria: role in intestinal peristalsis regulation

Yu.O. Shulpekova

Цель обзора. Показать роль кисломолочных бактерий, прежде всего родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, и продуктов их метаболизма – короткоцепочечных жирных кислот в регуляции перистальтики кишечника.

Основные положения. В клинических исследованиях изучено влияние пробиотических штаммов на выраженность симптомов функциональных кишечных расстройств. Наибольшее внимание уделено рассмотрению эффектов штамма *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название *ActiRegularis*). Установлено, что пробиотики, содержащие различные штаммы лакто- и бифидобактерий, оказывают мягкое слабительное действие без существенных нежелательных явлений и уменьшают дискомфорт в животе.

Заключение. Продукт, содержащий штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (с коммерческим названием *ActiRegularis*) эффективен в лечебных и профилактических целях для коррекции частоты и улучшения консистенции стула, уменьшения вздутия живота как при функциональных кишечных расстройствах, так и у практически здоровых людей.

Ключевые слова: пробиотики, синдром раздраженного кишечника, запор.

The aim of review. To demonstrate a role of fermented-milk bacteria, first of all *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* geni, and their metabolic products – short-chain fatty acids in regulation of peristalsis of the bowel.

Original positions. In clinical studies the effect of probiotic strains on severity of symptoms of functional bowel disorders is investigated. The greatest attention is given to the effects of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 strain (commercial name — *ActiRegularis*). It was found out, that probiotics containing various strains of Lacto- and Bifidobacteria, have mild purging action without the essential undesirable effects and reduce abdominal discomfort.

Conclusion. The product containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 strain (commercial name — *ActiRegularis*) is effective for medical and preventive purposes for correction of frequency and improvement of stool consistence, decrease of abdominal distention both at functional bowel disorders, and at practically healthy people.

Key words: probiotics, irritable bowel syndrome, constipation.

Шульпекова Юлия Олеговна – кандидат медицинских наук, зав. отделением общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: Juliash@mail333.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Кисломолочными бактериями принято называть микроорганизмы, которые являются основными представителями нормальной микрофлоры кишечника человека и которым свойствен сахаролитический характер метаболизма. Последнее означает, что эти виды бактерий перерабатывают углеводы в просвете кишечника с образованием *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК), имеющих от 2 до 8 атомов углерода в молекуле (уксусной, пропионовой, молочной, масляной, гамма-оксимасляной, валериановой и др.).

Основная масса сахаролитических бактерий — представители родов *Lactobacillus*, *Bifidumbacterium*, *Propionobacterium*, *Streptococcus* являются облигатными или факультативными анаэробами. Главным субстратом их метаболизма в толстой кишке служат растительные волокна, в том числе непереваримый крахмал (инулин). Отчасти в синтезе КЖК принимают участие и *Bacillus*.

Короткоцепочечные жирные кислоты играют важнейшую роль в физиологии толстой кишки. Они составляют основной пул анионов в ее просвете, наибольшее количество представлено уксусной, пропионовой и масляной кислотами. КЖК стимулируют всасывание натрия и воды в толстой кишке, сдерживают секрецию слизи, что в результате обеспечивает антидиарейный эффект.

Масляная кислота выступает как основной источник энергии для колоноцитов и стимулятор процесса клеточной дифференцировки, она играет профилактическую роль при определенных типах колита. Гамма-оксимасляная кислота (бутират) подавляет превращение первичных желчных кислот в потенциально токсичные вторичные желчные кислоты в результате закисления содержимого толстой кишки [26]. Низкое содержание пищевых волокон в рационе жителей экономически развитых стран и соответственно уменьшение выработки КЖК может объяснять более высокую распространенность разнообразных заболеваний толстой кишки в этой популяции.

Немалый интерес вызывает предполагаемое влияние КЖК на системный обмен липидов. Поступая в печень, уксусная кислота усиливает синтез холестерина. Масляная кислота стимулирует глюконеогенез и, напротив, подавляет образование холестерина. Предполагается, что пищевые компоненты, снижающие соотношение уксусная/масляная кислота, могут повлиять на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; исследования в этом направлении продолжаются.

В данной статье хотелось бы более подробно рассмотреть роль молочнокислых бактерий и КЖК в регуляции перистальтической активности кишечника.

Несмотря на антидиарейный эффект КЖК за счет улучшения всасывания воды и уменьшения отделения слизи, молочнокислые бактерии в целом оказывают стимулирующее влияние на перистальтическую активность. В экспериментах показано, что уксусная кислота несколько усиливает моторику подвздошной кишки, поддерживает илеоцекальный рефлекс, улучшает кровоснабжение толстой кишки. Масляная и валериановая кислоты стимулируют моторику средней и дистальной части толстой кишки [22].

Полагают, что пропульсивное действие КЖК реализуется посредством воздействия на хеморецепторы, нервное сплетение кишечника, а также за счет непосредственной стимуляции гладкомышечных клеток [5].

Интересно, что КЖК, попадающие в портальный кровоток, оказывают влияние и на перистальтику верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ). Исследования с применением манометрии показали, что после приема внутрь или ректального введения дисахарида лактулозы наблюдается снижение тонуса желудка и возрастает его способность к растяжению. Причем снижение желудочного тонуса в этом случае не связано с изменением активности кишечных нейрогормонов [19]. Основными продуцентами КЖК в желудочно-кишечном тракте служат бифидобактерии и лактобактерии — представители микрофлоры, которые, по современным представлениям, поддерживают состояние здоровья человека.

Сегодня в гастроэнтерологии разрабатываются стратегии по профилактике и лечению различных заболеваний путем назначения пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в составе функциональных пищевых продуктов. В многочисленных исследованиях показана способность препаратов пробиотиков, содержащих определенные штаммы лакто- и бифидобактерий, уменьшать проявления диареи, предупреждать ее развитие, регулировать воспалительные реакции, улучшать метаболизм лактозы [15, 21].

Одним из важных аспектов применения лекарственных препаратов пробиотиков, а также функциональных пищевых продуктов, содержащих лакто-, бифидобактерии и продукты их метаболизма, служит лечение запоров. В настоящее время не получено убедительных доказательств того, что у пациентов, страдающих этим недугом, имеются существенные нарушения состава кишечной микрофлоры. Тем не менее по результатам многочисленных исследований установлено, что назначение пробиотиков, содержащих лакто- и бифидобактерии, способствует смягчению консистенции стула [25].

Вопреки распространенному мнению о гибели лечебных бактерий при прохождении через «кислотный» и «желчный» барьеры, некоторые

штаммы на деле обладают достаточно высокой устойчивостью к агрессивному действию соляной кислоты, желчи и ферментов. Примерами могут служить *Streptococcus faecium*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название штамма *ActiRegularis*) и некоторые другие [12].

Одним из наиболее перспективных направлений применения пробиотиков как наиболее физиологичного и безопасного метода воздействия на состояние кишечника представляется лечение функциональных заболеваний последнего, в частности *синдрома раздраженного кишечника* (СРК), функционального запора и функционального вздутия живота. Функциональные кишечные расстройства регистрируются с частотой 10–20% среди взрослого населения индустриально развитых стран. Их этиология остается неизвестной и, по-видимому, носит мультифакториальный характер. Известные трудности, возникающие в подборе эффективного лечения функциональных расстройств, также, вероятно, указывают на недостаточное понимание закономерностей их развития.

Продолжает активно изучаться вклад изменений состава кишечной микрофлоры в патогенез основных симптомов. У части пациентов с СРК методами газожидкостной хроматографии и с помощью дыхательных тестов обнаруживаются признаки избыточного бактериального роста в тонкой кишке; особенно характерно уменьшение содержания бифидо- или лактобактерий в кишечном содержимом. Возможно, это вносит определенный вклад в чрезмерное образование газа в толстой кишке, нарушение регуляции перистальтики и расстройства висцеральной чувствительности.

Исследования, проведенные в скандинавских странах в последние 10 лет, подчеркивают положительное влияние пробиотиков на перистальтику и висцеральную чувствительность. Ряд пробиотиков, в частности, содержащих *Lactobacillus plantarum* 299v, способны уменьшать боль, вздутие живота, повышать качество жизни пациентов с СРК. Одновременно с колонизацией *Lactobacillus plantarum* снижается популяция газообразующих бактерий, таких как *Veillonella spp.*, *Clostridia spp.* [4].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 116 больных с СРК, назначение комбинации лакто- и бифидобактерий в дозе 10^{10} КОЕ в течение 4 нед в виде пищевой добавки сопровождалось уже с первой недели лечения уменьшением выраженности боли в животе (–41,9% против –24,2% в группе плацебо к концу 4-й недели, $p=0,048$) и учащением стула при исходно имеющемся запоре ($p=0,043$) [8].

Множество других работ убедительно указывают на то, что препараты пробиотиков, содер-

жащих различные штаммы лакто- и бифидобактерий, оказывают мягкий слабительный эффект без существенных нежелательных явлений. Продолжительность их приема составляла от нескольких недель до 7 мес [2, 3, 16].

В систематическом обзоре за 2009 г. представлены данные по эффективности пробиотиков в лечении функционального запора. Проанализировано 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которые включены 377 пациентов, страдавших запорами (194 – в экспериментальной и 183 – в контрольной группе): 3 исследования проведены с участием взрослых ($n=266$), 2 – с участием детей ($n=111$). У взрослых пациентов установлено положительное влияние на частоту и консистенцию стула *Bifidobacterium lactis (animalis)* DN-173 010, *Lactobacillus casei Shirota* и *Escherichia coli Nissle 1917*. У детей эффект продемонстрировали *L. casei rhamnosus* Lcr35 [6].

Слабительное действие пребиотиков – невосасающихся дисахаридов и полисахаридов (например, лактулозы и инулина) также отчасти основано на поддержании популяции молочнокислых бактерий (особенно, бифидобактерий), сдерживании роста числа клостридий и сальмонелл. Прием инулина сопровождается повышением содержания бифидобактерий в каловых массах, прием лактулозы – нарастанием уровня энтерококков и снижением содержания клостридий. Эти пребиотики повышают также содержание в кишечном содержимом ацетата и бутирата. Прием пребиотиков способствует нормализации кишечного транзита и восстановлению слизистой оболочки [11, 20, 23].

Ощущение вздутия и распирания в животе – один из наиболее ярких и характерных симптомов СРК. В наибольшей степени это свойственно варианту преобладания запора с замедленным транзитом. В рандомизированном слепом исследовании в параллельных группах изучалось влияние молочного продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, на выраженность вздутия живота на фоне запора с замедленным транзитом. В качестве контроля использовался другой кисломолочный продукт. Продолжительность лечения составила 4 нед. На фоне применения продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, отмечались существенное уменьшение доли пациентов, испытывавших «максимальное» ощущение распирания в животе (среднее различие с группой контроля составило –39%, $p=0,02$), и тенденция к снижению среднего показателя объема живота (–1,52 см, $p=0,096$). В этой же группе уменьшилось время пассажа содержимого от ротовой полости до слепой кишки (–1,2 ч, $p=0,049$) и время транзита по толстой кишке (–12,2 ч, $p=0,026$). Общая оценка выраженности симптомов в группе получавших продукт с *Bifidobacterium ActiRegularis* снизилась на 0,5 балла ($p=0,032$) [11].

В латиноамериканском исследовании оценивался эффект приема йогурта Активиа, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis* в дозе 10^8 КОЕ/г, в лечении женщин 18–55 лет с функциональным запором (согласно Римским критериям II) и без него. Участницы исследования путем случайной выборки были распределены в группы получавших 2 порции Активиа в день либо молочный десерт без пробиотика (контрольный продукт). Продолжительность приема составила 14 дней. Исследование организовано как перекрестное. Общее число включенных участниц составило 378. В группе больных с функциональным запором ($n=266$) употребление Активиа сопровождалось учащением стула ($6,1 \pm 2,7$ дефекаций в неделю в сравнении с $5,0 \pm 2,6$ в контрольной группе, $p < 0,01$), смягчением консистенции каловых масс ($3,6 \pm 1,0$ балла по бристольской шкале в сравнении с $3,4 \pm 1,0$ балла в контроле, $p < 0,01$), значительным уменьшением необходимости натуживаться и снижением болезненных ощущений, связанных с дефекацией. В группе женщин, у которых исходно запоров не было ($n=112$), но отмечались неприятные ощущения, связанные с дефекацией, существенных изменений не зафиксировано [7].

В исследовании Y.X. Yang и соавт. [27] изучалась эффективность кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis* и йогуртовые штаммы – BIO(R), в лечении запоров у женщин. 135 участницам рекомендовали в течение 2 нед принимать 100 г исследуемого кисломолочного продукта (основная группа) или 100 г кисломолочного продукта, содержащего убитые бактерии (группа контроля). Исходно различий в основных показателях между группами не имелось. После первой и второй недель приема продукта в обеих группах заметно возросла частота дефекации, улучшилась консистенция стула. В группе принимавших кисломолочный продукт, содержащий живые *Bifidobacterium ActiRegularis*, эффект был достоверно более выраженным. За период наблюдения не отмечалось изменений в стиле питания. Нежелательных явлений не обнаружено.

Запор регистрируется у 3% детей в мире и существенно снижает у них качество жизни. Накоплены результаты рандомизированных контролируемых исследований, в которых доказана эффективность препаратов полиэтиленгликоля и лактулозы в повышении частоты стула и смягчении его консистенции у таких пациентов. Однако 30–50% участников исследования на фоне приема слабительных средств жаловались на боли в животе, ощущение вздутия, диарею, тошноту, неприятный вкус препаратов. Учитывая положительный опыт применения *Bifidobacterium ActiRegularis* в лечении СРК с запором у взрослых, планируется изучить эффективность этого

штамма у детей. В 2009 г. в Нидерландах и Польше было проведено двойное слепое многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняли участие 160 детей в возрасте 3–16 лет, страдающих запорами (частота стула менее 3 раз в неделю). Продолжительность приема продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, либо контрольного кисломолочного продукта составляла 3 нед. В качестве первичной конечной точки оценки эффективности лечения рассматривалась частота стула, вторичной – его консистенция, случаи недержания кала, наличие боли при дефекации, выраженность других симптомов (боль в животе, вздутие), частота нежелательных явлений (тошнота, диарея, неприятный вкус препарата), необходимость приема стимулирующего слабительного (бисакодила). Данное исследование показало, что кисломолочный продукт, содержащий *Bifidobacterium ActiRegularis*, эффективен для увеличения частоты стула после 3 нед употребления у детей с функциональным запором и частотой дефекации менее 3 раз в неделю [24].

В исследовании D. Guyonnet и соавт. [10] в качестве первичной конечной точки определения эффективности лечения выступала оценка качества жизни больных с СРК на фоне употребления кисломолочного продукта, содержащего *Bifidobacterium ActiRegularis*, или термизированного йогуртного продукта (контроль), в котором все микроорганизмы были убиты под воздействием высоких температур. Исследование организовано как многоцентровое, двойное слепое контролируемое. Число участников, страдавших СРК с преобладанием запора, составило 274. Исследуемые кисломолочные продукты назначали на 6 нед. По шкале оценки качества жизни ощущение общего дискомфорта уменьшилось в обеих группах через 3 и 6 нед ($p < 0,001$). В группе получавших продукт с живыми *Bifidobacterium ActiRegularis* уже через 3 нед доля пациентов, у которых качество жизни улучшилось, была достоверно выше (65,2% в сравнении с 47,7% в контрольной группе, $p < 0,005$), у этих же больных более существенно уменьшилось вздутие живота ($0,56 \pm 1,01$ балла в сравнении с $0,31 \pm 0,87$ балла в контроле, $p = 0,03$). Среди больных с наиболее редким стулом (менее 3 раз в неделю) послабляющий эффект был более выраженным у получавших *Bifidobacterium ActiRegularis*.

Весьма интересны результаты исследования, проведенного в Италии [13], в котором изучалось влияние лечебного штамма *Bifidobacterium ActiRegularis* на время кишечного транзита у людей пожилого возраста. Пациенты в возрасте 50–75 лет (200 человек), у которых по результатам обследования не выявлены признаки органического поражения пищеварительной системы, а также серьезные заболевания других органов и

систем, были распределены в 2 группы в соответствии со временем кишечного транзита – средним (40–50 ч) и увеличенным (более 50 ч). Время прохождения пищи по ЖКТ оценивалось с помощью рентгенонепрозрачных меток. После вводного периода обследуемым рекомендовано употребление функционального пробиотического продукта Активиа, одна порция которого содержит $2,6 \times 10^8$ КОЕ/г *Bifidobacterium ActiRegularis*: пациенты первой группы принимали одну порцию (125 г) в день, во второй группе – две порции (250 г) в день. Продолжительность приема составила 2 нед, последующий период наблюдения – 6 нед. Все пациенты придерживались однотипной диеты в вводном периоде и в течение периода приема продукта и наблюдения.

Употребление Активиа значительно сокращало время прохождения пищи. В группе со средним временем транзита оно уменьшилось на 20,5% ($p < 0,05$), а с замедленным транзитом – на 38,1% ($p < 0,05$). Положительное влияние Активиа на время прохождения содержимого сохранялось в период последующего наблюдения в обеих группах в срок от 2 до 6 нед. Авторы делают вывод, что поддержание послабляющего эффекта после отмены Активиа может быть обусловлено увеличением концентрации бифидобактерий и КЖК в кишечнике.

Способность штамма *Bifidobacterium ActiRegularis* к выживанию при прохождении через ЖКТ оценивалась при приеме микроорганизмов внутрь у добровольцев. После употребления 10^{10} бифидобактерий в составе кисломолочного продукта содержание их в подвздошной кишке существенно возрастало. Через 8 ч обнаруживалось $23,5 \pm 10,4\%$ от принятого количества бифидобактерий [17]. Лиофилизированная форма пока-

зала более высокую способность к выживанию [18]. При оценке содержания *Bifidobacterium ActiRegularis* методом иммуноблотинга в образцах кала было доказано, что штамм выживает при прохождении всего желудочно-кишечного тракта [9].

Закономерен вопрос о безопасности употребления лечебных штаммов, учитывая их высокую способность к выживанию в условиях агрессивного действия пищеварительных соков и желчи. В 2008 г. опубликован отчет по результатам исследования безопасности применения бифидобактерий. Среди разнообразных видов в качестве патогенного штамма признан только *Bifidobacterium dentium*. При исследовании генома и анализе биологических свойств бифидобактерий, входящих в состав пробиотических продуктов, подтверждено отсутствие вирулентных и патогенных свойств. У ряда штаммов бифидобактерий, в частности *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, выявлены гены устойчивости к тетрациклину – tet(W), однако установлена крайне малая вероятность обмена этими генами с другими микроорганизмами. Исследователи делают вывод о безопасности штаммов, входящих в состав современных молочных продуктов, для здоровья человека [14].

С учетом представленных фактов и с позиций медицины, основанной на доказательствах, продукт функционального питания Активиа, содержащий штамм *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 (коммерческое название *ActiRegularis*), может быть рекомендован с лечебной и профилактической целью для коррекции частоты и улучшения консистенции стула, уменьшения вздутия живота как при функциональных кишечных расстройствах, так и у практически здоровых людей.

Список литературы

1. Agrawal A., Houghton L.A., 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].
2. Amenta M., Cascio M.T., Di Fiore P., Venturini I. Diet and chronic constipation. Benefits of oral supplementation with symbiotic zir fos (*Bifidobacterium longum* W11 + FOS Actilight) // Acta Biomed. – 2006. – Vol. 77, N 3. – P. 157–162.
3. Bekkali N.L., Bongers M.E., van den Berg M.M. et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study // Nutr. J. – 2007. – Vol. 4, N 6. – P. 17.
4. Bixquert Jimenez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2009. – Vol. 101, N 8. – P. 553–564.
5. Cherbut C. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids / Eds. J.H. Cummings, J.L. Rombeau, T. Sakata. – UK: Cambridge, Cambridge Univ. Press, 1995. – P. 191.
6. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation // World J. Gastroenterol. 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 69–75.
7. De Paula J.A., 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. – Vol. 38, N 1. – P. 16–25.
8. Drouault-Holowacz S., Biewolet 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. – Vol. 32, N 2. – P. 147–152.
9. Duez H., Pelletier C., Cools S. et al. A colony immunoblotting method for quantitative detection of a *Bifidobacterium animalis* probiotic strain in human faeces // J. Appl. Microbiol. – 2000. – Vol. 88, N 6. – P. 1019–1027.
10. Guyonnet D., Chassany O., Ducrotte P. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis*

- DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, N 3. – P. 475–486.
11. Kleessen B., Sykura B., Zunft H.J., Blaut M. Effects of inulin and lactose on fecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65, N 5. – P. 1397–1402.
 12. Marteau P., Pochart P., Bouhnik Y. et al. Survival of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium sp.* in the small intestine following ingestion in fermented milk. A rational basis for the use of probiotics in man // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1992. – Vol. 16, N 1. – P. 25–28.
 13. 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. – Vol. 15. – P. 15–22.
 14. Meile L., Le Blay G., Thierry A. Safety assessment of dairy microorganisms: *Propionibacterium* and *Bifidobacterium* // *Int. J. Food Microbiol.* – 2008. – Vol. 126, N 3. – P. 316–320.
 15. Mortensen P.B., Clausen M.R. Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease // *Scand. J. Gastroenterol. (suppl.)* – 1996. – Vol. 216. – P. 132–148.
 16. Pitkala K.H., Strandberg T.E., Finne Soveri U.H. et al. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial // *J. Nutr. Health Aging.* – 2007. – Vol. 11, N 4. – P. 305–311.
 17. Pochart P., Marteau P., Bouhnik Y. et al. Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an *in vivo* study using intestinal perfusion // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1992. – Vol. 55, N 1. – P. 78–80.
 18. Rochet V., Rigottier-Gois L., Ledaire A. et al. Survival of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 in the faecal microbiota after administration in lyophilised form or in fermented product – A randomised study in healthy adults // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 14, N 1–3. – P. 128–136.
 19. Ropert A., Cherbut C., Rozü C. et al. Colonic fermentation and gastric tone in humans // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 289–296.
 20. Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection // *Scand. J. Gastroenterol. (suppl.)*. – 1997. – Vol. 222. – P. 45–48.
 21. Saulnier D.M., Kolida S., Gibson G.R. Microbiology of the human intestinal tract and approaches for its dietary modulation // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15, N 13. – P. 1403–1414.
 22. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function // *Gut.* – 1994. – Vol. 35 (suppl. 1). – P. 35–38.
 23. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update // *Eur. J. Nutr.* – 2002. – Vol. 41 (suppl. 1). – P. 17–25.
 24. Tabbers M.M., Chmielewska A., Roseboom M.G. 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. – Vol. 18, N 9. – P. 22.
 25. Vandenplas Y., Benninga M. Probiotics and functional gastrointestinal disorders in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48 (suppl. 2). – P. 107–109.
 26. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W. et al. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, N 3. – P. 235–243.
 27. Yang Y.X., He M., Hu G. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on Chinese constipated women // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 40. – P. 6237–6243.