



Исследование воздействия пробиотиков *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 на микробиоту кишечника на модели искусственного ЖКТ

Чемисова О.С., Седова Д.А., Головин С.Н., Крикунова А.А., Ермаков А.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской Государственный Технический Университет», (пл. Гагарина, 1, г. Ростов-на-Дону, 344003, ЮФО, Россия)

Для цитирования: Чемисова О.С., Седова Д.А., Головин С.Н., Крикунова А.А., Ермаков А.М. Исследование воздействия пробиотиков *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 на микробиоту кишечника на модели искусственного ЖКТ. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(7): 135–146 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-135-146

✉ Для переписки:

Чемисова

Ольга Сергеевна

chemisova@inbox.ru

Чемисова Ольга Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры «Биоинженерия»

Дарья Андреевна Седова, старший преподаватель кафедры «Биоинженерия»

Головин Сергей Николаевич, научный сотрудник НИЛ «Медицинские цифровые изображения на основе базисной модели»

Крикунова Анастасия Анатольевна, преподаватель кафедры «Биология и общая патология»

Ермаков Алексей Михайлович, д.б.н., директор Института живых систем

Резюме

Цель. комплексная оценка влияния штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 на микрофлору детского желудочно-кишечного тракта при дисбактериозе на модели искусственного ЖКТ человека.

Материалы и методы. Исследование проводилось на автоматизированной системе искусственного желудочно-кишечного тракта с тремя реакторами, моделирующими желудок, двенадцатиперстную и толстую кишку. Микробиоценоз формировали на основе образцов кала ребенка с дисбактериозом III степени, после чего в течение 14 дней вводили пробиотический препарат Линекс Форте. Анализ состава микрофлоры проводили методом ПЦР в реальном времени, метаболическую активность оценивали по содержанию органических кислот методом ГХ–МС.

Результаты: Комбинация штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 продемонстрировала выраженное корректирующее воздействие на дисбиотические нарушения кишечной микробиоты в модели искусственного ЖКТ. Зарегистрировано восстановление популяций лактобактерий до 9,0 lg КОЕ/мл и бифидобактерий до физиологической нормы, элиминация условно-патогенных микроорганизмов (*Citrobacter spp.*, *C. perfringens*) к 7–9 суткам, нормализация соотношения *Bacteroides spp.* / *F. prausnitzii* с 74,1 до оптимального диапазона 16,9–38,8. Хроматографический анализ выявил специфические паттерны метаболической активности штаммов с восстановлением нормального профиля органических кислот, включая накопление молочной и янтарной кислот.

Заключение: Исследование подтвердило комплексное положительное воздействие комбинации штаммов LA-5 и BB-12 на основные показатели кишечного микробиома при дисбиотических нарушениях с формированием выраженного пролонгированного эффекта. Сохранение достигнутых результатов после завершения введения препарата свидетельствует о формировании стабильной популяции пробиотических микроорганизмов, что имеет принципиальное клиническое значение для достижения долгосрочного терапевтического эффекта.

Ключевые слова: дисбактериоз; микробиота; *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis*, Линекс® Форте, искусственный желудочно-кишечный тракт; детский возраст

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UNBPCK



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-239-7-135-146>

Study of the Effect of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 Probiotics on the Gut Microbiota Using an Artificial Gastrointestinal Tract Model

O.S. Chemisova, D.A. Sedova, S.N. Golovin, A.A. Krikunova, A.M. Ermakov

Don State Technical University, (1, Gagarin Square, Rostov-on-Don, 344003, Southern Federal District, Russia)

For citation: Chemisova O.S., Sedova D.A., Golovin S.N., Krikunova A.A., Ermakov A.M. Study of the Effect of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 Probiotics on the Gut Microbiota Using an Artificial Gastrointestinal Tract Model. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(7): 135–146. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-239-7-135-146

✉ **Corresponding author:**

Olga S. Chemisova
chemisova@inbox.ru

Olga S. Chemisova, PhD, Associate Professor, Department of Bioengineering; ORCID: 0000–0002–4059–2878, SPiN: 1129–7436

Daria A. Sedova, Senior Lecturer, Department of Bioengineering; ORCID: 0000–0003–1194–7251

Sergey N. Golovin, Researcher, Research Laboratory “Medical Digital Images Based on a Basic Model”;
ORCID: 0000–0002–1929–6345

Anastasia A. Krikunova, Lecturer, Department of Biology and General Pathology; ORCID: 0009–0006–5475–5056

Alexey M. Ermakov, PhD, Director, Institute of Living Species systems; ORCID: 0000–0002–9834–3989

Summary

Objective: To conduct a comprehensive assessment of the effect of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 strains on the gut microbiota of a child with dysbiosis using a human artificial gastrointestinal (GI) tract model.

Materials and Methods: The study was conducted using an automated, three-reactor artificial gastrointestinal tract system simulating the stomach, duodenum, and large intestine. The microbial community was formed from fecal samples of a child with third-degree dysbiosis. The probiotic product Linex Forte was then administered for 14 days. Microbiota composition was analyzed by real-time PCR, and metabolic activity was assessed by the content of organic acids using GC–MS (gas chromatography–mass spectrometry).

Results: The combination of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 strains demonstrated a pronounced corrective effect on dysbiotic disorders of the gut microbiota in the artificial GI model. The restoration of lactobacilli populations to 9.0 log CFU/mL and bifidobacteria to physiological norms was recorded. Elimination of opportunistic microorganisms (*Citrobacter* spp., *C. perfringens*) was observed by days 7–9. The *Bacteroides* spp. / *F. prausnitzii* ratio normalized from 74.1 to the optimal range of 16.9–38.8. Chromatographic analysis revealed specific patterns of metabolic activity of the strains with the restoration of a normal organic acid profile, including the accumulation of lactic and succinic acids.

Conclusion: The study confirmed the comprehensive positive impact of the LA-5 and BB-12 strain combination on the key parameters of the gut microbiome in dysbiotic conditions, resulting in a significant prolonged effect. The persistence of the achieved results after the completion of the product's administration indicates the formation of a stable population of probiotic microorganisms, which is of fundamental clinical importance for achieving a long-term therapeutic effect.

Keywords: dysbiosis; gut microbiota; *Lactobacillus acidophilus*; *Bifidobacterium animalis*; Linex® Forte; artificial gastrointestinal tract; childhood

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Микробиоценоз желудочно-кишечного тракта играет критическую роль в физиологических процессах организма. Одной из ключевых функций является участие в метаболических процессах. Микроорганизмы кишечника синтезируют ряд витаминов, включая витамины группы В и витамин К, что особенно важно в условиях их недостаточного

поступления с пищей [1]. Кишечная микробиота ферментирует неперевариваемые пищевые волокна с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата и бутирата. Данные метаболиты служат важным источником энергии для колоноцитов, регулируют моторику кишечника и обладают противовоспалительными свойствами [2].

Микробиота играет фундаментальную роль в формировании иммунной системы. Колонизация кишечника способствует созреванию лимфоидной ткани GALT, развитию толерантности к комменсальным микроорганизмам и формированию иммунного ответа на патогены [3]. Нормальная микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность, препятствуя размножению патогенных микроорганизмов посредством конкуренции за питательные вещества и продукции антимикробных веществ [4]. Установлена роль микробиома в регуляции функций ЦНС через ось «кишечник-мозг». Микроорганизмы продуцируют нейротрансмиттеры, включая серотонин, ГАМК, дофамин, влияя на поведение, настроение и когнитивные функции [5, 6, 7]. Это позволяет рассматривать хозяина и населяющие его микроорганизмы как «суперорганизм» [8].

Дисбактериоз (дисбиоз) представляет собой нарушение качественного и количественного состава нормальной микрофлоры, характеризующееся снижением числа облигатных представителей микробиоценоза и увеличением условно-патогенных микроорганизмов [9]. Этиологическими факторами являются антибактериальные препараты, стресс, неправильное питание, инфекционные заболевания и иммунодефицитные состояния. Клинические проявления включают диарею, запоры, метеоризм, аллергические реакции, снижение иммунитета [10]. Нарушения микробиоты связаны с воспалительными заболеваниями кишечника, диабетом 1-го типа и аллергией [11].

Пробиотики определяются как живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах оказывают благоприятное воздействие на здоровье хозяина [12]. Механизмы их действия включают конкуренцию с патогенами за адгезию и питательные вещества, продукцию антимикробных веществ, стимуляцию иммунитета и улучшение барьерной функции кишечника [13]. Одним из часто применяемых комбинированных пробиотических препаратов является Линекс® Форте, содержащий *Lactobacillus acidophilus* LA-5®

и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12®. Данные штаммы обладают доказанной безопасностью и эффективностью, подтвержденной в клинических исследованиях [14]. Благодаря продукции органических кислот и бактериоцина CN5 штамм *L. acidophilus* LA-5 обладает выраженным антагонистическим действием в отношении патогенной микрофлоры. Совместное применение этих штаммов повышает продукцию противовоспалительного цитокина IL-10, обуславливая развитие гуморального иммунного ответа [15].

Изучение микробиоты кишечника и оценка эффективности пробиотических препаратов требует использования адекватных экспериментальных моделей. Модели *in vivo* включают экспериментальные исследования на лабораторных животных и клинические исследования на людях. Несмотря на их физиологическую релевантность, данные модели характеризуются высокой стоимостью, этическими ограничениями и вариабельностью результатов. Альтернативой дорогостоящим исследованиям *in vivo* служат системы искусственного ЖКТ, включая модель TNO (TIM) [16], симулятор микробиоты кишечника SHIME® [17]. В НИЛ «Центр Агробιοтехнологии» ФГБОУ ВО ДГТУ разработан программно-аппаратный комплекс, эквивалентный моделям искусственного кишечника TIM-2 и SHIME. Модульная система желудочно-кишечного тракта получена с применением технологий биологической 3D печати и имитирует системы пищеварения [<https://ckp-rf.ru/catalog/usu/3559948/>]. Данные модели обеспечивают контролируемые условия эксперимента, воспроизводимость результатов и возможность изучения динамических изменений микробиоценоза в реальном времени.

Целью настоящего исследования являлась комплексная оценка влияния штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 на микрофлору детского желудочно-кишечного тракта при дисбактериозе на модели искусственного ЖКТ человека.

Материалы и методы

Дизайн исследования включал следующие этапы:

1. Моделирование микробиоценоза искусственного желудочно-кишечного тракта (ИЖКТ), соответствующего состоянию дисбактериоза.
2. Введение пробиотических микроорганизмов в систему в течение 14 дней с контролем состава микрофлоры.
3. Наблюдение за составом микрофлоры в течение 14 суток после завершения введения пробиотиков.

Исследование проводили с использованием автоматизированной системы «Микробиологический комплекс моделирования процессов в желудочно-кишечном тракте» [<https://ckp-rf.ru/catalog/usu/3559948/>], адаптировав ее параметры к поставленным задачам исследования. В работе использовали три реактора, имитирующие желудок, двенадцатиперстную кишку (ДПК), толстую кишку

(ТК). Полезный объем реакторов составлял: желудок – 50 мл, ДПК – 200 мл и ТК – 300 мл. Система автоматически поддерживает постоянную температуру 37 °С, анаэробные условия путем подачи азота, pH содержимого реактора-желудка на уровне 3,0, реактора-ДПК – 6,5–6,8, реактора-ТК – 6,8–7,0.

Для имитации желудочного сока и кишечного химуса использовали концентрации ферментов и желчных солей в соответствии с рекомендациями INFOGEST [18]. Состав искусственного желудочного сока: 50 мМ NaCl, пепсин свиной сывороточный (2000 U/мл), pH доводили до 3,0 добавлением 0,5 М HCl. Экспозиция в реакторе-желудок составляла 120 минут, после чего содержимое перекачивалось в реактор-ДПК один раз в сутки.

Искусственный дуоденальный химус готовили на основе 1% мясо-пептонного бульона с добавлением 0,5% лактозы, панкреатина свиного (2000 U/мл липазной активности) и таурохолат натрия

(1,5 мг/мл). pH поддерживали на уровне 6,5–6,8 добавлением 1М NaHCO₃. Скорость перекачки содержимого реактора-ДПК в реактор-ТК составляла 20–22 мл каждые 4 часа.

Для реактора-ТК использовали буферную среду следующего состава: 100 мМ NaCl, 5 мМ K₂HPO₄, 5 мМ KH₂PO₄, 100 мМ NaHCO₃, 0,5 мМ MgCl₂, 1,5 мМ CaCl₂, 0,05% L-цистеин-HCl, pH 6,8–7,0. Каждые 24 часа проводили сброс 50–60% объема содержимого ТК с последующим восполнением за счет перекачки из ДПК и добавления буферной среды.

Для создания модели микробиоценоза использовали образцы кала от ребенка 6 лет с установленным дисбактериозом III степени (значительное снижение титров *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp., присутствие условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах**). Исследование проводили с соблюдением принципов биомедицинской этики с получением информированного согласия. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ДГТУ (протокол № 26 от 17.09.2024).

Для подготовки фекальной взвеси биологический материал гомогенизировали в стерильном искусственном химусе в соотношении 1:10, фильтровали через нейлоновый фильтр (150 мкм), определяли общую бактериальную массу методом ПЦР. Фекальную взвесь вносили однократно в начале эксперимента: в реактор-ДПК до концентрации *Lactobacillus* spp. 10² КОЕ/мл, *Bifidobacterium* spp. 5×10³ КОЕ/мл, в реактор-ТК – до 10¹² КОЕ/мл общей бактериальной массы [19]. Стабильность микробного сообщества оценивали по коэффициенту вариации (CV ≤ 20%) основных бактериальных популяций [20].

В качестве пробиотиков использовали препарат Линекс® Форте, содержащий лиофилизированные штаммы *Lactobacillus acidophilus* (CHR. HANSEN LA-5®) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (CHR. HANSEN BB-12®) в количестве не менее 2×10⁹ КОЕ на капсулу. После стабилизации микробиоценоза в реакторах осуществляли ежедневное введение

одной капсулы Линекс Форте в реактор-желудок в течение 14 дней. Отбор проб производили: из реактора-желудка через 2 часа после введения пробиотиков, из реактора-ДПК – через 4 часа, из реактора-ТК – 1 раз в сутки. В качестве контроля использовали дублирующие реакторы без введения препарата.

Качественный и количественный анализ микробиоценоза проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора «Колонофлор-16 (премиум)» («Альфалаб», Россия). Выделение ДНК осуществляли набором ДНК-сорб-В (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). ПЦР проводили на амплификаторе ДТ-96 (ДНК-Технология, Россия). Для микробиологического исследования посевы производили на ГРМ-агар, Бифидум-среду, MRS-агар, агар Эндо, Колумбийский агар, Стафилококкагар, среду Вильсон-Блера (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия). Посевы инкубировали при +37 °С. Степень дисбиотических изменений определяли согласно ОСТ 91500.11.0004–2003.

Метаболическую активность оценивали по содержанию органических кислот (молочной, янтарной, уксусной) методом ГХ–МС на системе Agilent 7890–5977. Подготовка образцов включала экстракцию метанолом, дериватизацию метоксимином и BSTFA+TMCS. Хроматографический анализ проводили на колонке Hp-5 MS в режиме полного сканирования (50–600 m/z). Идентификацию метаболитов осуществляли по библиотеке NIST 17 (соответствие >80 баллов), количественное определение – по калибровочным кривым в диапазоне 2,0–100,0 мкг/мл.

Статистическую обработку проводили в Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics 26.0. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Межгрупповые различия оценивали t-тестом или критерием Манна-Уитни. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

При анализе состава кишечной микробиоты исходного образца от донора выявлены значительные нарушения качественного и количественного состава микрофлоры. Общая бактериальная масса составила 13,3 lg КОЕ/г, превышая референсный интервал (11–13 lg КОЕ/г) в 2 раза. Среди облигатной микрофлоры отмечено критическое снижение лактобактерий до 5,85 lg КОЕ/г (норма 7–8 lg КОЕ/г) и бифидобактерий до 7,6 lg КОЕ/г (норма 9–10 lg КОЕ/г). Количество типичных кишечных палочек находилось в пределах нормы (7,9 lg КОЕ/г). Наиболее критичным нарушением являлось обнаружение *Citrobacter* spp. в концентрации 12,48 lg КОЕ/г, превышающей допустимые значения (≤4 lg КОЕ/г) на восемь порядков. Также зарегистрировано превышение нормы для *Akkermansia muciniphila* (12,3 lg КОЕ/г при норме ≤11 lg КОЕ/г) и повышение содержания бактериоидов (13,3 lg КОЕ/г при норме 9–12 lg КОЕ/г).

Культуральное исследование подтвердило наличие сульфитредуцирующих клостридий (5 lg КОЕ/мл). Патогенные микроорганизмы не обнаружены. На основании полученных данных диагностирован дисбактериоз кишечника 3 степени тяжести, характеризующийся условно-патогенными микроорганизмами в критически высоких титрах, снижением популяций лактобактерий и бифидобактерий и избыточный рост отдельных представителей нормофлоры.

При разработке модели микробиоценоза использовали критерии диагностики дисбактериоза согласно ОСТ 91500.11.0004–2003, которые включают снижение облигатной микрофлоры (бифидобактерий, лактобацилл) и увеличение численности условно-патогенных микроорганизмов. В результате внесения биологического материала в реакторы и стабилизации в течение двух недель был сформирован микробиоценоз,

соответствующий дисбиотическому состоянию ЖКТ. Реактор-ДПК демонстрировал бактериальную нагрузку до 5,7 lg КОЕ/мл, соответствующую синдрому избыточного бактериального роста. Микробиологические характеристики реактора-ТК успешно воспроизводили исходные дисбиотические нарушения: сохранялся дефицит *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, наблюдались

повышенные концентрации *Bacteroides spp.*, *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* и условно-патогенных микроорганизмов. Отношение *Bacteroides spp.* к *F. prausnitzii* составило 74,1, демонстрируя смещение в сторону доминирования бактероидов. Сформированные модели микробиоценоза в реакторах ДПК и ТК были использованы для изучения влияния пробиотиков на микробиом ЖКТ ребенка.

Оценка жизнеспособности пробиотических штаммов в условиях модели искусственных желудка и ДПК

Капсулы пробиотического препарата вносили в реактор-желудок, нарушение оболочки капсулы фиксировали через 15–20 минут. Начальное количество жизнеспособных лактобактерий в капсулах составляло 10,65 lg КОЕ/мл. После 2-часовой экспозиции в модели желудка количество составило (7,38±0,11) lg КОЕ/мл, снизившись на 1,27 логарифмических порядка.

Исходное содержание бифидобактерий соответствовало заявленному в инструкции. После экспозиции в модели желудка концентрация жизнеспособных бифидобактерий составила (8,95±0,07) lg КОЕ/мл, снизившись на 1,75 логарифмических порядка. Исходные концентрации в реакторах-ДПК составляли: *Lactobacillus spp.* (2,7±0,1) lg КОЕ/мл, *Bifidobacterium spp.* (2,8±0,1) lg КОЕ/мл. Введение пробиотиков в первые сутки индуцировало увеличение лактоацилл в опытном реакторе до 6,3 lg КОЕ/мл.

На протяжении периода введения препарата концентрация *Lactobacillus spp.* в опытном реакторе

поддерживалась в диапазоне 6,0–7,6 lg КОЕ/мл, достигая максимума 7,6 lg КОЕ/мл на 13–14 сутки. В контрольном реакторе концентрация колебалась в пределах 1,85–2,78 lg КОЕ/мл. После завершения введения препарата концентрация лактоацилл снижалась с 7,6 lg КОЕ/мл (14 сутки) до 5,85 lg КОЕ/мл (28 сутки), превышая контрольные значения в 10³ раз.

Для бифидобактерий в опытном реакторе наблюдалась положительная динамика с достижением максимума 3,96 lg КОЕ/мл к 9 суткам. Средняя концентрация в течение активной терапии составляла 3,81 lg КОЕ/мл. Характерной особенностью была волнообразная динамика роста популяции. В контрольном реакторе концентрация *Bifidobacterium spp.* снижалась с 2,81 lg КОЕ/мл до 2,43 lg КОЕ/мл к 14 суткам. После завершения терапии концентрация в опытной группе стабилизировалась на уровне 2,60 lg КОЕ/мл (28 сутки), превышая контрольные показатели в 2 раза.

Влияние пробиотического препарата Линекс Форте на микробиоценоз в условиях модели толстой кишки

Исходное состояние микробиоценоза в ТК модельной системы характеризовалось выраженными дисбиотическими нарушениями. Концентрация лактобактерий составляла лишь 5,2 lg КОЕ/мл, что значительно ниже референсных значений 7,0–8,0 lg КОЕ/мл, подтверждающая наличие глубокого дисбактериоза.

Введение пробиотиков индуцировало выраженные позитивные изменения в составе нормальной микрофлоры (табл. 1). Популяция *Lactobacillus spp.* демонстрировала восстановление: уже к 4-м суткам концентрация достигала нижней границы нормы (7,8 lg КОЕ/мл), продолжая прогрессивно увеличиваться до пикового значения 9,0 lg КОЕ/

Таблица 1. Динамика концентрации микробиоты в модели толстой кишки

Показатель	Группа	Период 1–14 дни (M±SD), lg копий ДНК/мл	Период 15–28 дни (M±SD), lg копий ДНК/мл	Характер изменений
<i>Lactobacillus spp.</i>	Контроль	4.89±0.56	3.93±0.14	Значимое увеличение в опытном реакторе, p<0.001
	Опыт	7.85±1.28	7.78±0.44	
<i>Bifidobacterium spp.</i>	Контроль	7.99±0.33	7.93±0.05	Значимое увеличение в опытном реакторе, p<0.001
	Опыт	8.89±0.52	9.35±0.07	
<i>Bacteroides spp.</i>	Контроль	13.13±0.38	13.29±0.13	Различия не значимы, p=0.982
	Опыт	13.16±0.47	13.26±0.09	
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Контроль	11.39±0.04	11.40±0.03	Значимое увеличение в опытном реакторе, p<0.001
	Опыт	11.84±0.27	11.74±0.04	
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Контроль	11.73±0.23	12.14±0.08	Значимое снижение во втором периоде, p<0.001
	Опыт	11.56±0.31	11.79±0.31	
<i>Clostridium perfringens</i>	Контроль	9.37±1.42	6.25±0.88	Полная элиминация в опытном реакторе, p<0.001
	Опыт	7.05±3.89	0.00±0.00	
<i>Citrobacter spp.</i>	Контроль	8.35±0.54	7.83±0.04	Полная элиминация в опытном реакторе, p<0.001
	Опыт	5.45±3.96	0.00±0.00	
<i>Acinetobacter spp.</i>	Контроль	7.24±0.37	7.79±0.13	Различия не значимы, p=0.154
	Опыт	7.31±0.60	7.35±0.24	
<i>Streptococcus spp.</i>	Контроль	8.59±0.11	8.79±0.15	Значимое снижение в опытном реакторе, p<0.05
	Опыт	8.42±0.40	8.60±0.12	

Рисунок 1.
Динамика
концентрации
Lactobacillus spp.
в модели толстой
кишки

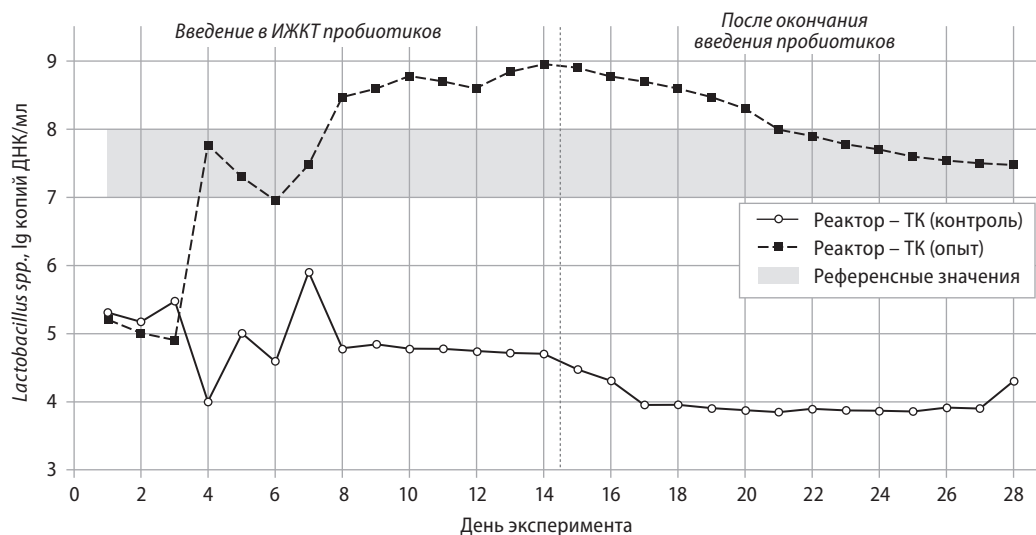
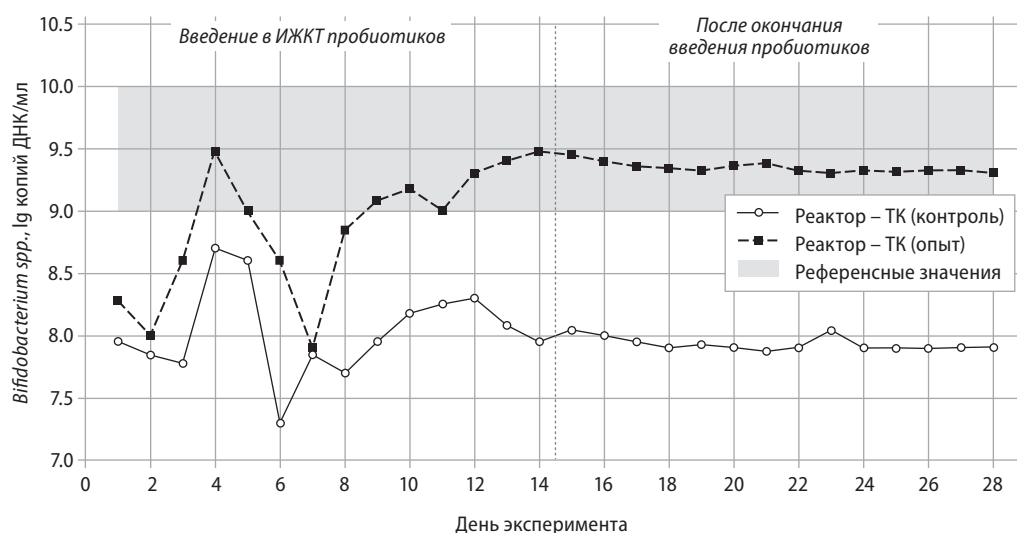


Рисунок 2.
Динамика
концентрации
Bifidobacterium
spp. в модели
толстой кишки



мл к 14-м суткам (рис. 1). В противоположность этому, контрольная группа показывала неуклонную деградацию с финальным снижением до 4,3 lg КОЕ/мл. Аналогичную позитивную динамику продемонстрировала популяция *Bifidobacterium* spp. Начиная с субнормальных значений 8,3 lg КОЕ/мл, концентрация бифидобактерий прогрессивно возрастала, достигая оптимальных показателей 9,5 lg КОЕ/мл к завершению курса введения пробиотика (рис. 2). Контрольная группа сохраняла стабильно низкие концентрации в диапазоне 7,9–8,3 lg КОЕ/мл. После прекращения введения препарата (15–28 сутки) наблюдалось формирование устойчивого микробиологического баланса. Концентрация лактобактерий стабилизировалась на уровне 7,5 lg КОЕ/мл, а бифидобактерий – 9,3 lg КОЕ/мл, что соответствует нормальным физиологическим параметрам.

Общая бактериальная масса в опытной группе претерпевала характерные флуктуации, отражающие процессы активной реорганизации микробного сообщества. Наиболее выраженные изменения регистрировались в период с 4-х по

7-е сутки: от максимального пика 13,7 lg КОЕ/мл до минимального значения 12,9 lg КОЕ/мл, что свидетельствовало об интенсивных конкурентных взаимодействиях между различными бактериальными популяциями. К завершению наблюдения система достигла стабильного гомеостатического состояния на уровне 13,0 lg КОЕ/мл.

Препарат продемонстрировал выраженную антагонистическую активность в отношении условно-патогенной микрофлоры. *Citrobacter* spp. подвергся полной элиминации уже к 7-м суткам при исходной концентрации 8,9 lg КОЕ/мл (рис. 3). *Clostridium perfringens* показал аналогичную динамику с полным исчезновением к 9-м суткам (рис. 4). В контрольных образцах данные микроорганизмы персистировали в высоких концентрациях.

Концентрация *Acinetobacter* spp. в обеих группах исходно превышала референсные значения ($\leq 6,0$ lg КОЕ/мл), составляя 6,9 lg КОЕ/мл (рис. 5). В опытной группе наблюдалась двухфазная динамика: пиковое увеличение до 8,3 lg КОЕ/мл на 5-е сутки с последующим снижением до 6,7–6,9 lg КОЕ/мл к 13–14-м суткам. После завершения

Рисунок 3.
Динамика концентрации *Citriobacter* spp. в модели толстой кишки

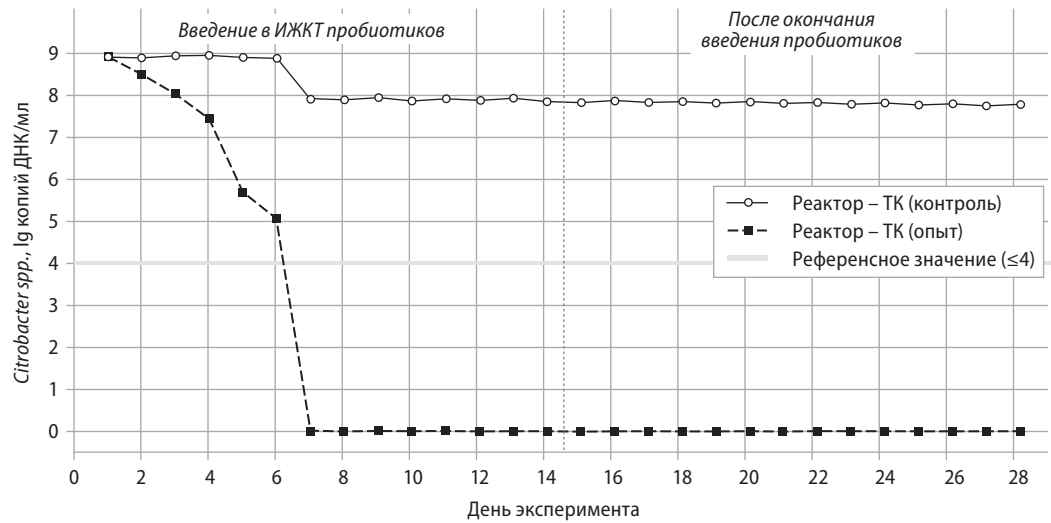


Рисунок 4.
Динамика концентрации *Clostridium perfringens* в модели толстой кишки

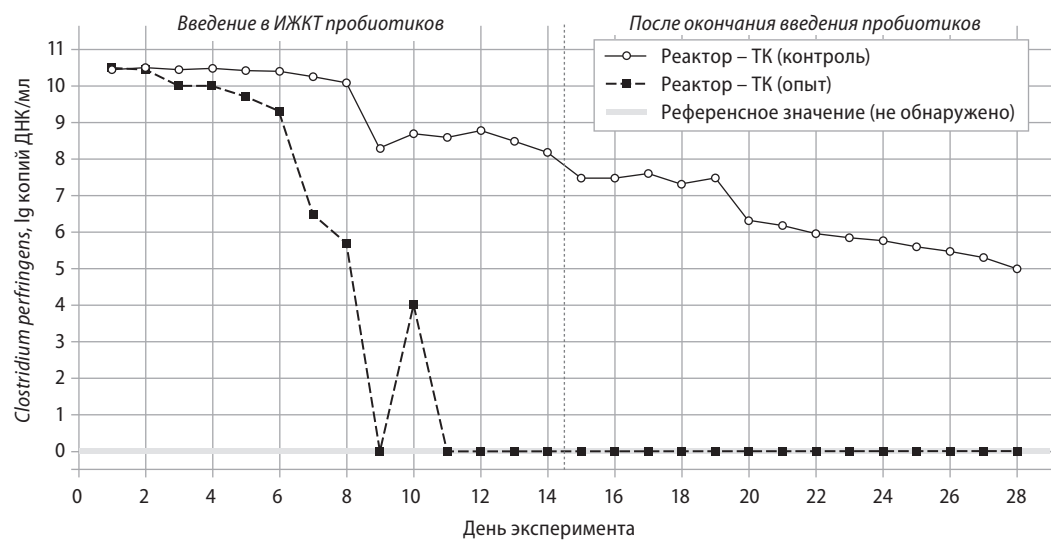


Рисунок 5.
Динамика концентрации *Acinetobacter* spp. в модели толстой кишки

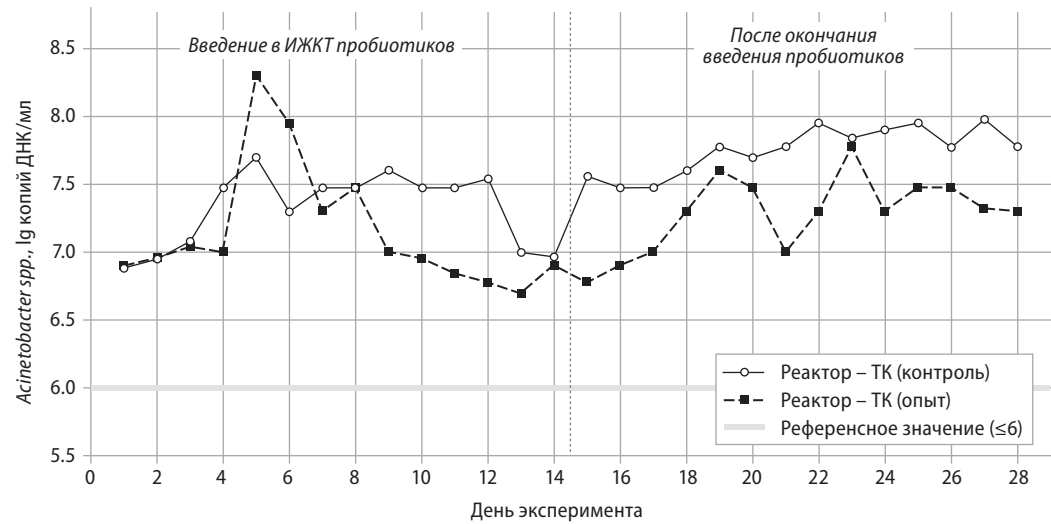


Рисунок 6.
Динамика
концентрации
Streptococcus spp.
в модели толстой
кишки

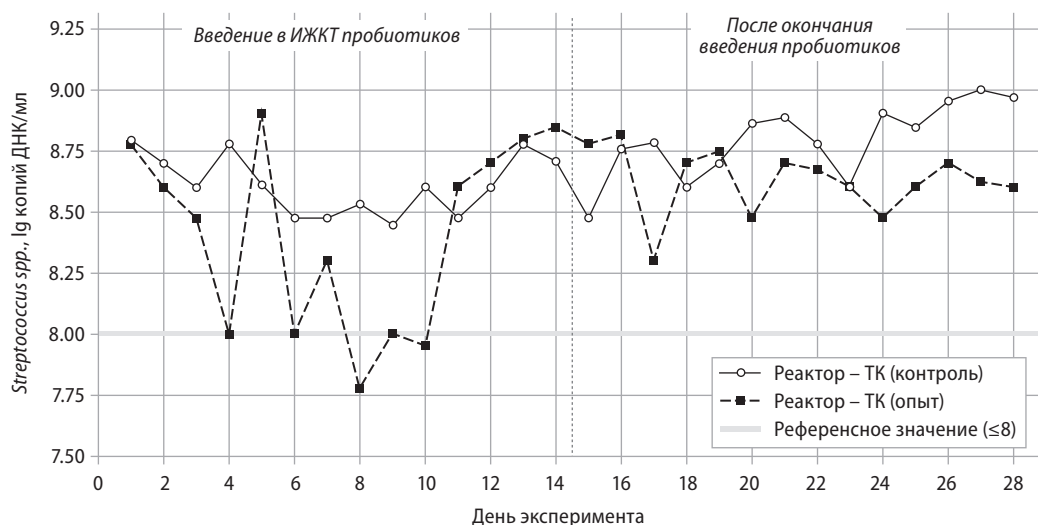
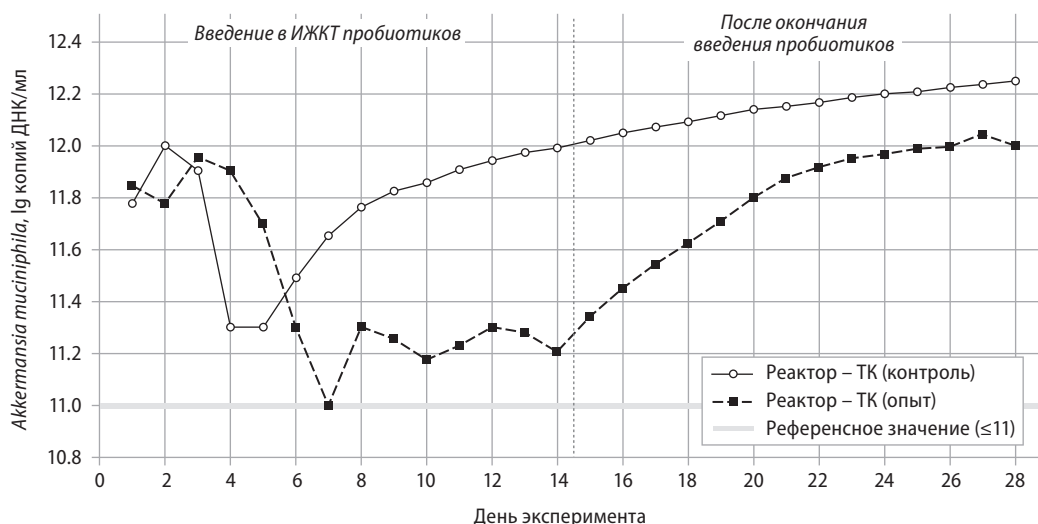


Рисунок 7.
Динамика
концентрации
Akkermansia
musciniphila
в модели толстой
кишки



терапии концентрация возрастала до 7,3 lg КОЕ/мл. В контрольной группе регистрировались стабильно высокие концентрации 7,0–7,7 lg КОЕ/мл с прогрессивным ростом до 8,0 lg КОЕ/мл к 27-м суткам.

Популяция *Streptococcus* spp. в опытной группе демонстрировала выраженную супрессию в период активной терапии с минимальными значениями 7,8 lg КОЕ/мл на 8-е и 10-е сутки (рис. 6). После завершения введения препарата концентрация стабилизировалась в диапазоне 8,3–8,9 lg КОЕ/мл. Контрольная группа характеризовалась прогрессивным ростом с достижением 9,0 lg КОЕ/мл к концу наблюдения, что в десять раз превышает референсную норму.

Динамика резидентного микроорганизма *Akkermansia musciniphila* отражала сложные адаптационные процессы (рис. 7). В опытной группе наблюдалось выраженное снижение с максимальных значений 11,85–11,95 lg КОЕ/мл до минимума 11,0 lg КОЕ/мл к 7-м суткам, что свидетельствовало о конкурентном взаимодействии с пробиотическими штаммами. После прекращения терапии происходило восстановление популяции до 12,04 lg КОЕ/

мл. В контрольной группе концентрация стабильно возрастала до 12,25 lg КОЕ/мл, значительно превышая физиологические нормы в обеих группах.

Соотношение *Bacteroides* spp. / *Faecalibacterium prausnitzii* служит важным диагностическим маркером состояния кишечной экосистемы, отражая баланс между условно-патогенными и функционально значимыми представителями микробиоценоза.

Концентрация *Bacteroides* spp. в модельной системе исходно составляла 13,3 lg КОЕ/мл, превышая референсные значения 9,0–12,0 lg КОЕ/мл. В опытной группе наблюдалось выраженное корректирующее воздействие препарата с минимальными значениями 12,3 lg КОЕ/мл на 11-е сутки и 12,6 lg КОЕ/мл на 7-е сутки. После завершения терапии концентрация стабилизировалась на уровне 13,0 lg КОЕ/мл. Контрольная группа сохраняла стабильно повышенные показатели 13,0–13,8 lg КОЕ/мл.

Популяция *F. prausnitzii* в опытной группе демонстрировала выраженный пролиферативный ответ с пиковыми значениями 12,3 lg КОЕ/мл на 4-е сутки при исходных 11,4 lg КОЕ/мл. После

Рисунок 8.
Динамика соотношения *Bacteroides* spp./*F. prausnitzii* в модели толстой кишки

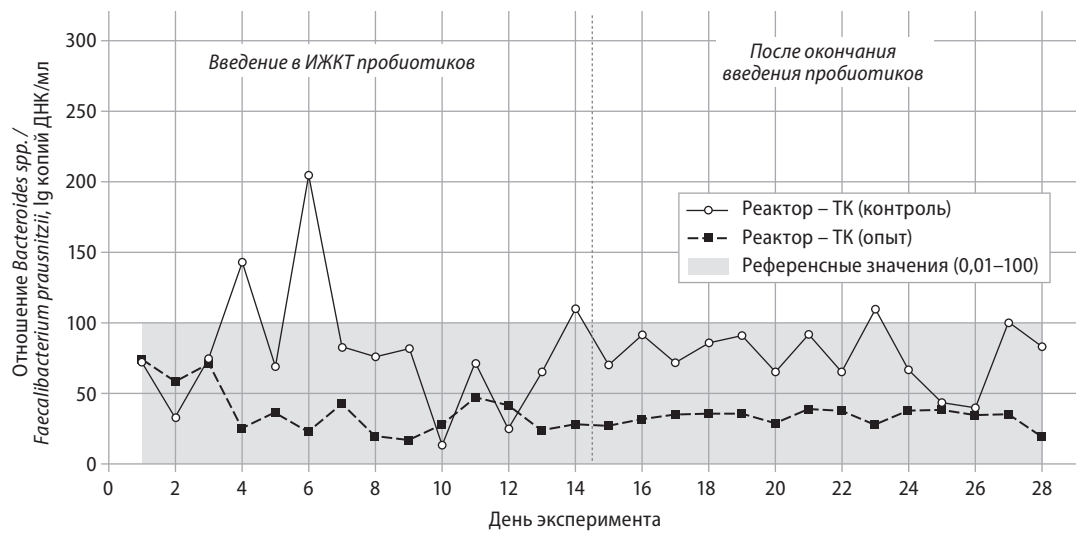


Таблица 2.
Содержание некоторых органических кислот в исследуемых пробах

Примечания:
* отличия достоверны относительно исходных данных ($p<0,05$);
** отличия достоверны относительно предыдущей временной точки ($p<0,05$).
ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – толстая кишка, нпко – нижний предел количественного определения (<10 мкг/мл).

Условия культивирования микробиоты	Исследуемые группы					
	Исходная проба	Контроль		Пробиотики		
		7-е сутки	14-е сутки	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Молочная кислота, мМ						
Реактор- ДПК	0,50±0,03	0,46±0,03	0,48±0,03	нпко	13,82±0,77*/**	6,76±0,42 */**
Реактор-ТК		0,47±0,02	нпко	нпко	0,57±0,4	0,47±0,03
Янтарная кислота, мМ						
Реактор- ДПК	нпко	нпко	нпко	нпко	0,73±0,05 */**	0,35±0,02 */**
Реактор-ТК		нпко	нпко	нпко	0,45±0,03	нпко
Уксусная кислота, мМ						
Реактор- ДПК	0,75±0,05	3,18±0,18*	3,67±0,27*	1,60±0,08*	1,38±0,07 */**	3,15±0,25 */**
Реактор-ТК		3,92±0,21*	4,90±0,33 */**	1,81±0,12*	2,27±0,15*	5,30±0,31 */**

завершения терапии концентрация стабилизировалась на уровне 11,7 lg КОЕ/мл, что превышало исходные референсные параметры. В контрольной группе показатели оставались стабильными в диапазоне 11,3–11,5 lg КОЕ/мл.

Соотношение *Bacteroides* spp. / *F. prausnitzii* в опытной группе демонстрировало выраженную позитивную динамику (рис. 8). Исходное патологическое значение 74,1 прогрессивно снижалось, достигая оптимального минимума 16,9 на 9-е сутки, что свидетельствовало о значительном улучшении функционального статуса микробиоценоза. После завершения терапии соотношение стабилизировалось в референсном диапазоне 19,2–38,8, указывая на формирование более сбалансированного микробного сообщества. Контрольная группа характеризовалась критическими флуктуациями показателя от 13,6 до 304,3, значительно превышающими верхнюю границу нормы (100), что отражало прогрессирующую дисфункцию микробиоценоза с преобладанием условно-патогенных форм над функционально значимыми популяциями.

С целью определения метаболической активности микроорганизмов препарата «Линекс» были отобраны пробы реакционной среды на 1-е, 7-е и 14-е сутки эксперимента и подвергнуты изучению методом газовой хроматографии.

Хроматографические исследования показали наличие от 4 до 6 органических кислот в пробах

обеих групп при культивировании в условиях имитации ДПК и толстого кишечника. В исходной пробе преобладали аминокислоты: валин, изолейцин, фенилаланин и глицин. При культивировании в имитаторе ДПК аминокислоты также преобладали, при этом в контрольных пробах на 7-е и 14-е сутки доминировали лейцин и аланин, появлялись короткоцепочечные жирные кислоты (бутановая и пентановая). Под влиянием Линекса в условиях ДПК наблюдалась нормализация качественного состава кислот с приближением к исходной пробе и преобладанием аминокислот.

В условиях имитации толстого кишечника картина кардинально изменялась: в наибольших количествах выявлялись КЦЖК (бутановая и пентановая) и их производные, содержание аминокислот снижалось. В контрольных пробах на 14-е сутки преобладала 3-метилбутановая кислота. Под влиянием Линекса также доминировали КЦЖК, но на 14-е сутки преобладали бутановая и пентановая кислоты.

Для объективной оценки метаболической активности штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB-12) было проведено количественное определение молочной, уксусной и янтарной кислот как специфических маркеров их активности. Полученные результаты представлены в табл. 2. Наибольший интерес представляла молочная кислота, которая под влиянием Линекса в условиях имитатора

ДПК показала максимальное накопление на 7-е сутки с последующим снижением к 14-м суткам, при этом оставаясь значительно выше исходного уровня. В условиях толстого кишечника изменения были незначительными. Янтарная кислота обнаруживалась исключительно в группе Линекса, что подтверждает специфическую метаболическую активность штамма BB-12. Максимальные концентрации отмечены в условиях ДПК на 7-е сутки

с последующим достоверным снижением. Уксусная кислота была выявлена во всех пробах и показала значительное накопление как в контрольных, так и в опытных группах, особенно в условиях толстого кишечника. Отсутствие статистических различий между контролем и группой Линекса на 14-е сутки позволяет предположить, что основной вклад в накопление данной кислоты внесла микрофлора исходной пробы.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования демонстрируют выраженное корригирующее воздействие комбинации штаммов *Lactobacillus acidophilus* LA-5 и *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 на дисбиотические нарушения кишечной микробиоты в условиях модели искусственного ЖКТ.

Исходное состояние микробиоценоза характеризовалось классическими признаками дисбактериоза 3 степени тяжести со снижением лактобактерий и бифидобактерий, и критическим доминированием условно-патогенной флоры, в частности *Citrobacter spp.*, и выраженным дефицитом облигатных анаэробов. Подобные нарушения типичны для детей с функциональными расстройствами ЖКТ и являются предиктором развития воспалительных заболеваний кишечника [21, 22]. Превышение концентрации *Akkermansia muciniphila* может отражать компенсаторную реакцию на воспалительные процессы в кишечнике, что согласуется с данными исследователей о двойственной роли данного микроорганизма при различных патологических состояниях [23, 24].

Выживаемость исследуемых штаммов в кислых условиях модели желудка (снижение на 1,27 и 1,75 логарифмических порядков для *L. acidophilus* и *B. lactis* соответственно) демонстрирует их адекватную кислотоустойчивость. Полученные данные согласуются с результатами исследований Дармова И.В. с соавт. (2011), показавших сходную выживаемость штамма *L. acidophilus* в кислой среде [25]. Капсульная форма препарата обеспечивает дополнительную защиту пробиотических микроорганизмов от желудочного сока [26].

Восстановление популяций лактобактерий в модели толстой кишки от субнормальных значений 5,2 lg КОЕ/мл до оптимальных 9,0 lg КОЕ/мл к 14-м суткам демонстрирует высокую колонизационную активность штамма LA-5. Стабилизация концентрации лактобактерий на уровне 7,5 lg КОЕ/мл после прекращения введения препарата свидетельствует о формировании устойчивого микробиологического баланса.

Динамика популяции бифидобактерий характеризовалась прогрессивным ростом до концентрации, соответствующей физиологической норме для детского возраста. Волнообразная динамика роста бифидобактерий в модели ДПК может отражать адаптационные процессы к изменяющимся условиям микросреды. Мета-анализ клинических исследований пробиотика *B. lactis* Bb-12 подтверждает его эффективность для профилактики инфекций дыхательных путей, кишечных колик

у детей раннего возраста, профилактики и лечения атопической экземы, что обусловлено выраженной способностью к адгезии и пролиферации в условиях толстого кишечника [27].

Элиминация условно-патогенных микроорганизмов (*Citrobacter spp.* к 7-м суткам, *C. perfringens* к 9-м суткам) демонстрирует выраженную антагонистическую активность исследуемых штаммов. Механизмы антагонизма включают конкуренцию за питательные субстраты, продукцию бактериоцинов и органических кислот [28]. Супрессия популяции *Streptococcus spp.* может быть связана с прямым антимикробным действием метаболитов пробиотических штаммов.

Особого внимания заслуживает нормализация соотношения *Bacteroides spp.* / *F. prausnitzii* с патологических значений 74,1 до оптимального диапазона 16,9–38,8. *Faecalibacterium prausnitzii* является ключевым продуцентом бутирата и обладает противовоспалительными свойствами, а его дефицит ассоциирован с развитием воспалительных заболеваний кишечника [29]. Восстановление данного соотношения указывает на системное улучшение функционального статуса микробиоценоза под влиянием вводимых пробиотиков.

Хроматографический анализ выявил специфические паттерны метаболической активности исследуемых штаммов. Максимальное накопление молочной кислоты на 7-е сутки в условиях ДПК отражает пиковую активность *L. acidophilus*. Обнаружение янтарной кислоты исключительно в группе с пробиотиками подтверждает специфическую метаболическую активность штамма BB-12, поскольку янтарная кислота является характерным продуктом метаболизма бифидобактерий [30].

Преобладание короткоцепочечных жирных кислот в условиях толстого кишечника соответствует физиологическим процессам микробной ферментации. Бутановая и пентановая кислоты играют ключевую роль в поддержании барьерной функции кишечника и обладают противовоспалительными свойствами [31]. Нормализация качественного состава органических кислот под влиянием пробиотиков указывает на восстановление метаболического гомеостаза микробиоценоза.

Полученные результаты демонстрируют комплексное положительное воздействие комбинации штаммов LA-5 и BB-12 на основные показатели кишечного микробиома при дисбиотических нарушениях. Выявлен выраженный пролонгированный эффект пробиотической коррекции, проявляющийся в сохранении достигнутых результатов

в течение периода наблюдения после завершения введения препарата в модельную систему ИЖКТ, что свидетельствует о формировании стабильной популяции пробиотических микроорганизмов, способной к самоподдержанию в восстановленном

микробиоценозе. Данное наблюдение имеет принципиальное клиническое значение, поскольку указывает на возможность достижения долгосрочного терапевтического эффекта при курсовом применении препарата.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Благодарности

Авторы выражают благодарность С.К. Шебеко за помощь в проведении ГХ–МС.

Литература | References

1. LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S., Sesma F., van Sinderen D., Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013 Apr;24(2):160–8. doi: 10.1016/j.copbio.2012.08.005.
2. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
3. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014 Mar 27;157(1):121–41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
4. Kempf F., Drumo R., Chaussé A.M. et al. The immune response modulated by inoculation of commensal bacteria at birth impacts the gut microbiota and prevents Salmonella colonization. *Gut Microbes.* 2025 Dec;17(1):2474151. doi: 10.1080/19490976.2025.2474151.
5. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701–12. doi: 10.1038/nrn3346.
6. Ma T., Bu S., Nzerem A.C. et al. Association of the Infant Gut Microbiome with Temperament at Nine Months of Age: A Michigan Cohort Study. *Microorganisms.* 2024 Jan 20;12(1):214. doi: 10.3390/microorganisms12010214.
7. Xie J., Van Hoecke L., Van Wonterghem E. et al. The gut-brain axis in Alzheimer's disease is shaped by commensal gut microbiota derived extracellular vesicles. *Gut Microbes.* 2025 Dec;17(1):2501193. doi: 10.1080/19490976.2025.2501193.
8. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
9. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaïs C.A., Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017 Apr;17(4):219–232. doi: 10.1038/nri.2017.7.
10. Hemarajata P., Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013 Jan;6(1):39–51. doi: 10.1177/1756283X12459294.
11. Schoultz I., Claesson M.J., Dominguez-Bello M.G. et al. Gut microbiota development across the lifespan: Disease links and health-promoting interventions. *J Intern Med.* 2025 Jun;297(6):560–583. doi: 10.1111/joim.20089.
12. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. 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 Aug;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
13. Bermudez-Brito M., Plaza-Díaz J., Muñoz-Quezada S., Gómez-Llorente C., Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160–74. doi: 10.1159/000342079.
14. Simpson M.R., Avershina E., Storror O., Johnsen R., Rudi K., Øien T. Breastfeeding-associated microbiota in human milk following supplementation with Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus acidophilus La-5, and Bifidobacterium animalis ssp. lactis Bb-12. *J Dairy Sci.* 2018 Feb;101(2):889–899. doi: 10.3168/jds.2017-13411.
15. Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. Efficacy and safety of the combination of Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium lactis Bb-12 in gastroenterology, pediatrics and allergology. *КМАКХ.* 2016;(2). (In Russ.)
Андреева И.В., Стецюк О.У. Эффективность и безопасность комбинации Lactobacillus acidophilus La-5 и Bifidobacterium lactis Bb-12 в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *КМАХ.* 2016. № 2.
16. Minekus M. The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM). In: Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, Kleiveland C, Lea T, Mackie A, Requena T, Swiatecka D, Wichers H, editors. The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models [Internet]. Cham (CH): Springer; 2015. Chapter 5. PMID: 29787065.
17. Zhu W., Zhang X., Wang D., Yao Q., Ma G.L., Fan X. Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®): Current Developments, Applications, and Future Prospects. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024 Dec 6;17(12):1639. doi: 10.3390/ph17121639.
18. Brodkorb A., Egger L., Alminger M. et al. INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nat Protoc.* 2019;14:991–1014. doi: 10.1038/s41596-018-0119-1.
19. O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
20. Possemiers S., Verthé K., Uyttendaele S., Verstraete W. PCR-DGGE-based quantification of stability of the microbial community in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem. *FEMS Microbiol Ecol.* 2004;49(3):495–507. doi: 10.1016/j.femsec.2004.05.002.
21. Vandenplas Y., Carnielli V.P., Ksiazek J. et al. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition.* 2020 Oct;78:110812. doi: 10.1016/j.nut.2020.110812.
22. Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P. et al. Gut dysbiosis (dysbacteriosis): current state of the prob-

- lem, complex diagnostics and therapeutic correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;117(5):13–50. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-117-5-13-50.
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., и соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;117(5):13–50.
23. Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagainova A.V., Shevyreva M.P. The role of commensal gut microbiota in the etiopathogenesis of chronic inflammatory diseases: *Akkermansia muciniphila*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;11(159). (In Russ.)
Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальной кишечной микрофлоры в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: *Akkermansia muciniphila*. *ЭУКГ*. 2018;11(159).
 24. Zheng M., Han R., Yuan Y. et al. The role of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease: Current knowledge and perspectives. *Front Immunol*. 2023;13:1089600. doi: 10.3389/fimmu.2022.1089600.
 25. Darmov I.V., Chicherin I.Y., Erdyakova A.S., Pogorelsky I.P., Lundovskikh I.A. Comparative evaluation of the survival of probiotic microorganisms in commercial drugs in conditions in vitro. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(9):96–101. (In Russ.)
Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Ердякова А.С., Погорельский И.П., Лундовских И.А. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(9):96–101.
 26. Neschislyayev V.A., Stolbova M.G., Mokin P.A. Development and research of an encapsulated dosage form of a probiotic based on immobilized bifidobacteria. *Biopreparaty*. 2013;(2):35–38. (In Russ.)
 27. Несчисляев В.А., Столбова М.Г., Мокин П.А. Разработка и исследование капсулированной лекарственной формы пробиотика на основе иммобилизованных бифидобактерий. *Биопрепараты*. 2013;(2):35–38.
 28. Andreeva I.V. Modern evidence-based data on the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* gg and *Bifidobacterium lactis* Bb-12 in pediatric practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011;10(1):50–57. (In Russ.)
Андреева И.В. Современные доказательные данные эффективности применения *Lactobacillus rhamnosus* gg и *Bifidobacterium lactis* Bb-12 в педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(1):50–57.
 29. Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H.M., Larraufie P., Lapaque N. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021 Feb;80(1):37–49. doi: 10.1017/S0029665120006916.
 30. Leylabadlo H.E., Ghotaslou R., Feizabadi M.M. et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog*. 2020 Dec;149:104344. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104344.
 31. Khavkin A.I., Bukharin O.V., Perunova N.B., Ivanova E.V., Sitkin S.I. Biological properties and symbiotic relationships of human bifidobacteria. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2023;18(2):54–64. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2023-2-54-64.
Хавкин А.И., Бухарин О.В., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Ситкин С.И. Биологические свойства и симбиотические взаимоотношения бифидобактерий человека. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(2):54–64. doi: 10.20953/1817-7646-2023-2-54-64.
 32. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2;165(6):1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.