

Probiotika v geriatrii

MUDr. Jana Řádková

Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Složení střevních mikrobů se v průběhu stárnutí mění nekonstantním způsobem. Složení a funkce střevní mikrobioty úzce koreluje se zdravotním stavem seniorů. Intervence zacílené na mikrobiotu představují slibnou možnost, jak ovlivnit dlouhověkost a zdravé stárnutí. Probiotika jsou živé mikroorganismy, které, aplikovány v přiměřeném množství, příznivě ovlivňují zdravotní stav hostitele (1). Data, získaná pro mladší věkové skupiny, nelze automaticky extrapolovat na starší jedince, stejně jako výsledky získané od starších zdravých osob nemusejí platit pro lidi s vícenásobnými komorbiditami nebo geriatrickou křehkostí. Provedení dalších klinických studií je nutné ke stanovení platných doporučení.

Klíčová slova: probiotika, střevní mikrobiota, senioři, stárnutí, geriatrická křehkost.

Probiotics use in geriatric medicine

The intestinal microbial composition changes with aging in a variable manner. The composition and function of gut microbiota closely correlates with health status of older adults. Microbiota-targeted interventions present a promising option for impacting longevity and healthy aging. Probiotics are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host (1). The data obtained from younger age groups cannot be automatically extrapolated to the elderly, nor will results acquired from older individuals with a good health status necessarily apply to those with multiple co-morbidities or frailty. Therefore, additional clinical studies are needed to establish appropriate recommendations.

Key words: probiotics, intestinal microbiota, elderly, aging, geriatric frailty.

Střevní mikrobiota a „zdravé stárnutí“

Zdraví senioři disponují mikrobiotou (dříve mikrobiotou) podobnou střevním mikrobům zdravých dospělých jedinců stejné populace (2). Dlouhověkost může být považována za úspěšnou adaptaci na změny, provázející fyziologické stárnutí, s překonáním, vyhnutím se či alespoň oddálením komorbidit, vedoucích k úmrtí. Století lidé jsou nositeli střevní mikrobioty odlišné od mikrobiální komunity nižšího věku. Konkrétní změny odrážejí geografické rozdíly, individuální podmínky a dietní zvyklosti v různých zemích napříč kontinenty a etniky. Diverzita a druhová bohatost může být zvýšená, je však doprovázená modulací složení, invazí nových mikroorganismů, typických pro jiné lokality, a vyšším zastoupením některých bakterií,

schopných produkovat SCFA (short chain fatty acids – mastné kyseliny s krátkým řetězcem). Tyto mikrobiální produkty, vznikající především zpracováním nestravitelné vlákniny, jsou dodatečným zdrojem energie, představují důležité signální molekuly, podílejí se na udržení bariérové funkce střevní sliznice a zasahují do regulace imunitního systému (3, 4).

Pokles diverzity, tedy rozmanitosti, poskytující mikrobiální komunitě pružnost v adaptaci na různé výkyvy (související s výživou, medikací či zdravotním stavem hostitele), znamená ztrátu stability a nárůst vulnerability vůči nežádoucím posunům včetně poklesu benefitních bakterií a zvýšení zastoupení patobiontů. Snížená diverzita střevních mikrobů koreluje s biologickým, nikoliv chronologickým věkem. Geriatrická křehkost (frailty) je spojena s poklesem mikro-

biální diverzity, je provázená alteracemi struktury a ztrátou normálních funkcí mikrobioty, projevující se zvýšeným rizikem metabolické dysregulace, chronického zánětu a přerůstáním komenzálních oportunistů. Dysbióza se zvýšenou intestinální permeabilitou podněcuje systémový zánět, složení střevních mikrobů koreluje se zvýšením prozánětlivých cytokinů v séru. Imunitní dysregulace ve stáří se projevuje jednak sníženou odpovědí vůči infekci nebo vakcinaci (imunosenescence), jednak chronickým zánětem nízké intenzity („inflammaging“), který zvyšuje riziko nemocí, jako jsou neurodegenerativní, kardiovaskulární a onkologická onemocnění či metabolický syndrom. Narušení rovnováhy mezi prozánětlivými a protizánětlivými procesy akceleruje stárnutí a podílí se na geriatrické křehkosti (3, 5–8).

Zdravotní stav hostitele a kondice jeho mikrobiální komunity představují propojené nádobu. Příčinná souvislost však zůstává otázkou stejně jako možnost ovlivnění morbiditu a mortality, spojené s vyšším věkem, prostřednictvím manipulace zaměřené na střevní mikrobiotu.

Probiotika

Definice probiotika vyžaduje přítomnost živých mikroorganismů v dostatečném množství s prokázaným pozitivním vlivem na zdraví konzumenta. Tedy nespecifikovaná mikrobiální konsorcia, neživé bakterie, mikrobiální komponenty či produkty nemohou být považovány za probiotika, přestože vykazují protizánětlivé či antiinfekční účinky (1). Efektivní dávka podle doporučení ISAPP (International scientific association for probiotics and prebiotics) kolísá typicky mezi 100 miliony a několika biliony živých bakterií denně, nicméně přiměřené množství může být rozdílné v závislosti na probiotickém kmeni a indikaci (9). Zásadní součástí definice je zdravotní benefit, ověřený věrohodnými klinickými studiemi. Tvzení, že nějaký produkt obsahuje živé a aktivní bakterie, neznamená, že jde o probiotika.

I když některé probiotické bakterie patří mezi komenzály běžně se vyskytující v trávicím traktu, většina probiotik nekolonizuje trvale hostitele, jejich působení je pouze tranzitní, omezené na dobu podávání probiotika. Mechanismy působení probiotik nejsou plně objasněny. Lze je rozdělit na boj s patogeny, stimulaci rezidentní mikrobiální komunity a přímé vlivy na hostitele. Schopnost probiotik způsobit perzistentní změny ve složení střevní mikrobioty nebyla prokázána. Studie, zkoumající modulaci střevní mikrobioty u zdravých jedinců vlivem probiotik, zachytily maximálně přechodné změny s návratem do výchozího stavu po ukončení probiotické terapie. Pozitivní vlivy se mohou uplatnit spíše ovlivněním funkce a aktivity rezidentních mikrobů než změnou jejich skladby, případně podporou jejich stability v zátěžových situacích. Probiotika mohou interagovat s tkáněmi hostitele přímo či působením různých mikrobiálních produktů. Důsledkem může být ovlivnění imunitního systému, posílení bariérové funkce sliznice, modulace systémové metabolické odpovědi i neuroendokrinní efekty (10, 11).

Klasická probiotika nepředstavují nejlepší možné mikrobiální kandidáty, ovlivňující před-

pokládatelným způsobem lidské zdraví. Jejich selekce je spíše výběrem kmenů, které jsou dobře technologicky využitelné s ohledem na možnosti výroby, viabilitu při zpracování a stabilitu při skladování (12). Přesto existují přesvědčivé důkazy pro využití probiotik v řadě klinických situací.

Probiotika v klinické praxi

V současnosti probiotika spadají do kategorie potravin či potravinových doplňků, musejí se tedy slučovat s požadavkem bezpečnosti, stability a přesné identifikace obsažených bakterií. Požadavky na léčivo, tedy přípravek se schopností prevence či léčby specifického onemocnění, dosud nesplnilo žádné probiotikum (10, 11).

Obecně lze považovat probiotika za bezpečná, výjimku mohou představovat imunokompromitovaní či kriticky nemocní pacienti (13).

Volbu optimálního probiotika komplikuje značná heterogenita studií. I když některé mechanismy působení probiotik mohou být široce rozšířené, jiné jsou specifické (10). Indikace, ve které jsou probiotika použita, výběr a dávka probiotického kmene jsou určující z hlediska výsledné efektivity (14). Je obtížné nalézt alespoň dvě srovnatelné studie, které by zkoumaly v téže indikaci stejný probiotický produkt. Různé kmeny téhož mikrobiálního rodu a druhu mohou disponovat rozdílnými vlastnostmi. Dalšími proměnnými jsou charakteristiky jedinců, kterým jsou probiotika podávána (věk, dietní zvyklosti, zdravotní stav, medikace), konfigurace jejich residentních mikrobů a design studií. Snaha dobrat se použitelné interpretace metaanalýzou rozdílných studií může vést k nekonkluzivním výsledkům. I v případě dobře doložené indikace je tak obtížné dopracovat se k jednoznačným závěrům či doporučením (15).

Na úrovni evidence-based medicine existují důkazy pro aplikaci probiotik v prevenci akutních respiračních infekcí horních cest dýchacích (v tomto případě však s nízkou či velmi nízkou kvalitou důkazů) a dále v prevenci postantibiotických průjmů a průjmů vyvolaných *Clostridium difficile* (16). Podávání probiotika by mělo být zahájeno co nejdříve (do 48 hodin) od započetí léčby antibiotiky, v denní dávce 1–2 × 10¹⁰ cfu (colony-forming units), s pokračováním probiotické terapie ještě alespoň 5–7 dní po ukončení podávání antibiotika. Silné důkazy existují pro podání tří typů probiotik – *Lactobacillus*

casei DN114001 nebo *Saccharomyces boulardii* CNCM I-754 nebo směsi laktobacilů *L. acidophilus* CL1285 s *L. casei* Lbc80r a *L. rhamnosus* CLR2 (13). Jiní autoři uvádějí jako nejlepší volbu *Lactobacillus rhamnosus* GG (17). Metaanalýza 19 studií, zahrnujících 6 261 hospitalizovaných dospělých nad 18 let věku, s průměrným věkem 68 let v experimentální a 69 let v kontrolní skupině, prokázala při včasné podávání probiotik redukcí výskytu kolitidy vyvolané *Clostridium difficile* až o 50 %. Každý den zpoždění iniciace probiotika zvyšuje riziko infekce. I když shromážděná data nevedla k preferenci některého z podávaných probiotik, ať už ve formě nápoje či kapslí, nejslibnější bylo podání několika druhů laktobacilů samotných či v kombinaci se streptokoky a několika druhy bifidobakterií (18). V případě postantibiotických průjmů byl prokázán lepší efekt při vyšší dávce probiotika, vazba mezi dávkou a účinkem u klostridiové kolitidy je méně jasná (9).

Využití probiotik v geriiatrii

Fyziologické změny provázející stárnutí, stejně jako odchylky ve složení a funkci střevních mikrobů mohou mít dopad na odlišnou odezvu seniorů na probiotika ve srovnání s mladšími jedinci (19, 20). Počet studií, zaměřených na osoby vyššího věku, je však limitovaný. Geriatrická populace navíc představuje velmi nesourodou skupinu (věk chronologický versus biologický, různá strava, aktivita, životní podmínky, medikace, komorbidita). Články, zabývající se efektivitou probiotik ve stáří, se vzhledem k nemožnosti nějakého zevšeobecnění omezují na komentovaný výčet provedených studií (21, 22).

Kromě indikací identických s ostatními dospělými jedinci je nově snaha o využití probiotik ve specifických situacích, souvisejících s vyšším věkem, jako jsou osteoporóza či neurodegenerativní onemocnění. Ojedinelé humánní studie mají mizivou výpovědní hodnotu, představují však zajímavou výzvu do budoucna.

Změny složení a funkce střevní mikrobioty

Dlouhodobá konzumace probiotik (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis* po dobu několika roků) neměla dopad na mikrobiální diverzitu zdravých jedinců, rovněž produkce mastných kyselin s krátkými řetězci byla srovnatelná s kontrolní skupinou. Přesto

dlouhodobé užívání probiotik mělo signifikantní dopady na změnu struktury střevní mikrobioty včetně nárůstu zastoupení bakterií, považovaných za benefiční (23). Funkční změny vyvolalo podávání *Lactobacillus rhamnosus* 12 zdravým seniorům po dobu 28 dní. I když složení mikrobiální komunity zůstalo stabilní, došlo k modulaci transkripční aktivity některých genů rezidentních mikrobů s možnými protizánětlivými dopady. Tyto změny byly dočasné, omezené na dobu podávání probiotika (24).

Stimulace imunitního systému

Metaanalýza studií, pokoušejících se o ovlivnění markerů chronického zánětu (resp. cytokinů asociovaných se zánětlivou aktivitou) u seniorů pomocí probiotik, prebiotik či synbiotik (směs probiotika a prebiotika), neshledala signifikantní benefit takové terapie. I když některé studie využívající probiotika, vykázaly mírný pozitivní efekt oproti placebo, vzhledem k malému počtu osob zahrnutých v několika značně heterogenních studiích nelze vyvozovat žádné jednoznačné závěry (25).

Konsumpce probiotického kmene *Bacillus subtilis* CU1 (ve čtyřech cyklech opakujících 10 dní užívání probiotika s 18denní pauzou) signifikantně zvýšila produkci sérového IFN gama a sekretorických IgA protilátek ve slinách a stolici u 44 zdravých seniorů z 50 zkoumaných ve srovnání se stejně velkou placebovou skupinou. Nebyl prokázán dopad suplementace na snížení běžných infekcí u zkoumané skupiny ve srovnání s placebem, post hoc analýza však detekovala sníženou frekvenci výskytu respiračních infekcí u podskupiny vykazující imunitní odpověď (26).

Metaanalýza 17 prospektivních studií, zahrnujících 733 subjektů, zkoumala efekt suplementace probiotiky na buněčnou imunitu. I přes heterogenitu studií (doba trvání 3 až 12 týdnů, 13 kmenů z rodů *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* a *Streptococcus* jednotlivě či ve směsi v různých dávkách) bylo prokázáno posílení fagocytární funkce polymorfonukleárů a aktivity NK buněk u zdravých jedinců nad 60 let ve srovnání s kontrolami. Takto krátká doba podávání probiotik však neříká nic o dlouhodobých dopadech, nebylo možné srovnat účinnost různých probiotik proti sobě navzájem, navíc zlepšení imunitních markerů neznamená automaticky efekt klinický (27).

Respirační infekce

Některé studie vykázaly mírný efekt probiotik oproti placebo v prevenci infekcí horních

cest dýchacích. I když většina byla zaměřena na dětskou populaci, v některých byli geriatři účastníci. Denní konzumace jogurtu s obsahem *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* (v trvání 8 týdnů) mírně snížila počet nemocných ve zkoumané skupině (spolu se zvýšením aktivity NK- buněk). Kratší doba trvání symptomů byla ve skupině konzumující 5 měsíců fermentované mléko s bakterií *Lactobacillus casei* kmen Shirota (3,71 dní oproti 5,40 dnům v placebo skupině) (28). Kratší dobu trvání rhinofaryngitid a infekcí horních cest dýchacích ve zkoumané skupině 537 účastníků nad 70 let věku prokázala studie, podávající po 3 měsíce fermentovaný nápoj s probiotickým kmenem *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei* spolu se *Streptococcus thermophilus* a *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* s následným měsíčním sledováním. Oproti stejné velké placebové skupině neprokázala snížení počtu či tíže těchto infekcí (29).

Zajímavý výsledek vzešel z práce, která nemůže být řazena mezi probiotické studie, protože užívané tablety obsahovaly *Lactobacillus pentosus* kmen b240 tepelně upravený, a tedy neviabilní. Přesto 20týdenní terapie snížila incidenci nachlazení a zlepšila pocit zdraví oproti placebo u seniorů s lepšími výsledky ve skupině s vyšší dávkou probiotických bakterií (300 participantů randomizovaných do 3 skupin). Stejný kmen zvýšil sekretorické IgA ve slinách, tedy prokázal potenciál stimulovat slizniční imunitu (30).

Odpověď na vakcinaci

Očkování proti chřipce je u seniorů doporučeno vzhledem k vyššímu riziku komplikací v případě nemoci, účinnost je však nižší ve srovnání s mladší populací. Podání probiotik se jeví jako zajímavé adjuvans, které by mohlo posílit imunitu vakcínou, a tedy zlepšit ochranu vůči onemocnění (31, 32). Výsledky publikovaných studií, týkajících se seniorů, jsou však nekonzistentní. Zvýšení odpovědi nebo její prodloužení zaznamenaly studie s některými kmeny laktobacilů (*L. paracasei subsp. paracasei*, *L. coryniformis*, příp. *L. plantarum*), k potvrzení by bylo třeba více takto zaměřených studií (33–35).

Orální kandidóza

Probiotika jsou efektivní v redukci orální kandidózy u seniorů. I když se provedené studie lišily ve výběru probiotických kmenů (sýr se směsí *Propionibacterium JS* a 2 kmenů

Lactobacillus rhamnosus, dále kapsle se směsí *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* a *Bifidobacterium bifidum* a konečně pastilky se 2 kmeny *Lactobacillus reuteri*) i v době aplikace, probiotika se zdají být možnou alternativou v léčbě i prevenci orální kandidózy včetně skupiny křehkých seniorů (36).

Postantibiotické průjemy a průjemy způsobené *Clostridium difficile*

Probiotika jako doplněk antibiotické terapie redukuje signifikantně incidenci postantibiotických průjmů a průjmů způsobených *Clostridium difficile* u dětí a mladších dospělých, preventivní efekt však nebyl prokázán u seniorů (37, 38). Nejreprezentativnější studie srovnávala účinek probiotické směsi laktobacilů a bifidobakterií s placebem u pacientů nad 65 let věku, přičemž zařazení byli pacienti exponovaní antibiotikům v předchozích 7 dnech. Pozdní zahájení aplikace probiotik mohlo ovlivnit výsledný efekt (39). Riziko rozvoje průjmů ve vazbě na antibiotika je u geriatrických pacientů výrazně vyšší oproti průměrné populaci (40). Další studie zaměřené na optimální výběr, dávku a režim probiotické terapie v této indikaci jsou proto vysoce žádoucí.

Zácpa

Podání probiotik seniorům signifikantně zlepšuje zácpu o 10–40 % ve srovnání s placebem. V 9 studiích byly testovány různé druhy bakterií jednotlivě či ve směsích (nejčastěji byla zastoupena bakterie *Bifidobacterium longum*), po různou dobu u různých definovaných souborů účastníků. Heterogenita studií nedovoluje dávat doporučení ohledně užití v klinické praxi, nutné jsou lépe designované randomizované a placebem kontrolované studie s větším počtem účastníků (41).

Osteoporóza

Vliv probiotik na funkční zotavení po fraktuře distálního radia zkoumala studie na 381 seniorech. Skupina konzumující mléko s probiotickou bakterií *Lactobacillus casei* Shirota dosáhla po 4 měsících zlepšení, které odpovídalo výsledkům placebové skupiny po 6 měsících, tedy podávání probiotik by mohlo mít potenciál akcelarovat proces hojení (42). Jiná studie, sledující pokles kostní minerální denzity v oblasti distální tibie pomocí kvantitativní výpočetní tomografie s vysokým rozlišením, podávala *Lactobacillus reuteri* 6475 lyofilizovaný v prášku

s maltodextrinem 32 ženám ve věku 75–80 let. Po roce došlo ke zhruba o polovinu menšímu úbytku ve srovnání s placebovou skupinou. Přestože standardní terapie bisfosfonáty je výrazně účinnější a jde o malou studii s nízkým počtem účastníků, probiotická terapie by mohla být slibnou alternativou s minimem nežádoucích účinků (43).

Neurodegenerativní onemocnění

Potenciál uplatnění probiotik u neurodegenerativních nemocí byl zkoumán převážně na zvířecích modelech. Malé studie na lidských dobrovolnících byly provedeny na íránské univerzitě. Zatímco skupina pacientů s Alzheimerovou demencí, konzumující 12 týdnů směs probiotik (mléko obsahující *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei* a *Bifidobacterium bifidum*), vykázala zlepšení kognitivních funkcí oproti placebo spolu se zlepšením některých metabolických a zánětlivých markerů (44), jiná studie s odlišným designem a při použití šesti probiotických kmenů u pacientů s pokročilejším stupněm onemocnění, neshledala klinický efekt (45). U pacientů s Parkinsonovou nemocí došlo ke zlepšení hodnotící škály (MDS-UPDRS) a některých metabolických a zánětlivých parametrů ve srovnání s placebovou skupinou po 12týdenní kúře probiotickou směsí (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus reuteri* a *Bifidobacterium bifidum*) (46). Vyvození jakýchkoliv závěrů na základě takto malých studií je nemožné (soubor 60, resp. 48, resp. 60

pacientů, rozdělených dále mezi zkoumanou a placebovou skupinu), k potvrzení či vyvrácení by byly nutné další větší studie s reprodukovatelnými výsledky.

Kardiovaskulární rizika

Po osmi týdnech dietních opatření byl ve skupině, která spolu s dietou konzumovala probiotickou směs (8 probiotických kmenů), výraznější pokles sérového homocysteinu spolu se vzestupem folátu a vitamínu B12, zejména u osob s přítomností vyšších zánětlivých parametrů. Nelze dovozovat, zda by mohlo probiotikum zlepšit kardiovaskulární riziko v dlouhodobém horizontu (47).

Japonská studie testovala vliv fermentovaného mléka na hypertenzi u 30 starších pacientů se zavedenou antihypertenzní medikací, rozdělených na větev pokusnou a větev placebovou. Pokusná větev denně pila kyselé mléko se startérem obsahujícím *Lactobacillus helveticus* a *Saccharomyces cerevisiae*. Kontroly po 4 a 8 týdnech potvrdily pokles systolického i diastolického tlaku ve srovnání s placebem, který přetrvával další 4 týdny po ukončení experimentu. Příčinou byly pravděpodobně tripeptidy obsažené v kvašeném mléku, fungující jako inhibitory ACE, nikoliv bakterie samy o sobě (48).

Vztah mezi konzumací fermentovaného mléka, obsahujícího *Lactobacillus casei Shirota*, a vznikem hypertenze zkoumala studie na 352 dobrovolnících v časovém horizontu 5 let. Žádný z účastníků neměl vysoký krevní tlak ani

anamnézu hypertenze při vstupu do studie. Ve skupině s vyšším příjmem fermentovaného mléka bylo na konci studie signifikantně nižší procento hypertoniků než ve skupině s nižším příjmem, přestože fyzická aktivita byla u první skupiny nižší. K potvrzení kauzálního vztahu by bylo nutné potvrzení dalšími studiemi (49).

Souhrn

Úsilí o ovlivnění střevní mikrobioty je důsledkem nových poznatků o jejím propojení s fyziologií hostitele. Alterace mikrobioty ve stáří se prohlubuje s funkčními deficity provázejícími geriatickou křehkost, různé patologické stavy jsou doprovázené změnami ve složení a funkci střevní mikrobiální komunity. I když kauzalita není zcela objasněna, manipulace střevních mikrobů jako prostředek ke zlepšení zdravotního stavu seniorů představuje novou modalitu ve snaze o „zdravé stárnutí“. Od probiotik lze v současnosti očekávat maximálně mírné účinky preventivního a podpůrného rázu, výhodou je jejich relativní bezpečnost. Heterogenita dosud provedených studií komplikuje hodnocení, geriatické populace se týká jen limitovaný počet. Zobecnění poznatků, získaných na mladších jedincích, může být problematické. Lze očekávat další studie s lepší výpovědní hodnotou, otázkou budoucnosti je vývoj nových probiotik. Stále platí zlaté pravidlo, že jakákoliv medikace nenahradí zdravý životní styl s dostatečnou aktivitou a vyváženou nutriční.

LITERATURA

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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;11(8):506–514.
- Bian G, Gloor GB, Gong A, Jia C, Zhang W, Hu J, et al. The Gut Microbiota of Healthy Aged Chinese Is Similar to That of the Healthy Young. *mSphere*. 2017; 2(5).
- Biagi E, Rampelli S, Turroni S, Quercia S, Candela M, Brigidi P. The gut microbiota of centenarians: Signatures of longevity in the gut microbiota profile. *Mech Ageing Dev*. 2017;165(Pt B): 180–184.
- Wu L, Zeng T, Zinellu A, Rubino S, Kelvin DJ, Carru C. A Cross-Sectional Study of Compositional and Functional Profiles of Gut Microbiota in Sardinian Centenarians. *mSystems*. 2019; 4(4).
- Blumberg R, Cho J, Lewis J, Wu G. Inflammatory bowel disease: an update on the fundamental biology and clinical management. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1701–1703.
- Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017; 72(11): 1474–1482.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with

- diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488(7410): 178–184.
- Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*. 2017; 35: 36–45.
- Ouwehand AC. A review of dose-responses of probiotics in human studies. *Benef Microbes*. 2017; 8(2): 143–151.
- Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin*. 2018; 43(3): 212–225.
- Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(2): 333–44.
- Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*. 2013; 75(1): 44–50.
- Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0209205.
- McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 124.
- Brüssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019; 8(1157).
- Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where

- are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*. 2017; 8(6): 521–543.
- Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United European gastroenterology journal*. 2018; 6(2): 169–180.
- Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(8): 1889–900.e9.
- He F, Ouwehand AC, Isolauri E, Hosoda M, Benno Y, Salminen S. Differences in composition and mucosal adhesion of bifidobacteria isolated from healthy adults and healthy seniors. *Curr Microbiol*. 2001; 43(5): 351–354.
- Yaqoob P. Ageing alters the impact of nutrition on immune function. *Proc Nutr Soc*. 2017; 76(3): 347–351.
- Setbo E, Campbell K, O'Cuiv P, Hubbard R. Utility of Probiotics for Maintenance or Improvement of Health Status in Older People – A Scoping Review. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23(4): 364–372.
- Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases*. 2015; 3(2): 156–162.

23. Gao R, Zhang X, Huang L, Shen R, Qin H. Gut Microbiota Alteration After Long-Term Consumption of Probiotics in the Elderly. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11(2): 655–666.
24. Elloe-Fadrosh EA, Brady A, Crabtree J, Drabek EF, Ma B, Mahurkar A, et al. Functional dynamics of the gut microbiome in elderly people during probiotic consumption. *MBio*. 2015; 6(2).
25. Qu H, Zhang Y, Chai H, Gao ZY, Shi DZ. Effects of microbiota-driven therapy on inflammatory responses in elderly individuals: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14(2): e0211233.
26. Lefevre M, Racedo SM, Ripert G, Housez B, Cazaubiel M, Maudet C, et al. Probiotic strain *Bacillus subtilis* CU1 stimulates immune system of elderly during common infectious disease period: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Immun Ageing*. 2015; 12: 24.
27. Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. Short-term probiotic supplementation enhances cellular immune function in healthy elderly: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Nutr Res*. 2019; 64: 1–8.
28. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):CD006895.
29. Guillemard E, Tondut 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; 103(1): 58–68.
30. Shinkai S, Toba M, Saito T, Sato I, Tsubouchi M, Taira K, et al. Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2013; 109(10): 1856–1865.
31. Zimmermann P, Curtis N. The influence of probiotics on vaccine responses - A systematic review. *Vaccine*. 2018; 36(2): 207–213.
32. Lei WT, Shih PC, Liu SJ, Lin CY, Yeh TL. Effect of Probiotics and Prebiotics on Immune Response to Influenza Vaccination in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2017; 9(11).
33. Boge T, Rémy M, Vaudaine S, Tanguy J, Bourdet-Sicard R, van der Werf S. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*. 2009; 27(41): 5677–5684.
34. Fonollá J, Gracián C, Maldonado-Lobón JA, Romero C, Bédmar A, Carrillo JC, et al. Effects of *Lactobacillus coryniformis* K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019; 58(1): 83–90.
35. Bosch M, Méndez M, Pérez M, Farran A, Fuentes MC, Cuñé J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp*. 2012; 27(2): 504–509.
36. Ai R, Wei J, Ma D, Jiang L, Dan H, Zhou Y, et al. A meta-analysis of randomized trials assessing the effects of probiotic preparations on oral candidiasis in the elderly. *Arch Oral Biol*. 2017; 83: 187–192.
37. Xie C, Li J, Wang K, Li Q, Chen D. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in older patients: a systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2015; 13(2): 128–134.
38. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 12: CD006095.
39. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013; 382(9900): 1249–1257.
40. Kuntz JL, Smith DH, Petrik AF, Yang X, Thorp ML, Barton T, et al. Predicting the Risk of *Clostridium difficile* Infection upon Admission: A Score to Identify Patients for Antimicrobial Stewardship Efforts. *Perm J*. 2016; 20(1): 20–25.
41. Martínez-Martínez MI, Calabuig-Tolsá R, Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017; 71: 142–149.
42. Lei M, Hua LM, Wang DW. The effect of probiotic treatment on elderly patients with distal radius fracture: a prospective double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 2016; 7(5): 631–637.
43. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, Lorentzon M. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med*. 2018; 284(3): 307–317.
44. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*. 2016; 8: 256.
45. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdiah M, Soheili M, Alinaghpour A, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol*. 2018; 9: 662.
46. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Daneshvar Kakhaki R, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2019; 38(3): 1031–1035.
47. Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turrioni S, et al. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota - The „RISTOMED project”: Randomized controlled trial in healthy older people. *Clin Nutr*. 2015; 34(4): 593–602.
48. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64(5): 767–771.
49. Aoyagi Y, Park S, Matsubara S, Honda Y, Amamoto R, Kushi A, et al. Habitual intake of fermented milk products containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people. *Benef Microbes*. 2017; 8(1): 23–29.